



Синдром «Праздничное сердце» у крыс: особенности микроциркуляции, функционального состояния и анатомии сердца

© Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Вититнова М. Б., Симоненко С. А., Колик Л. Г.

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»,
Москва, Российская Федерация

Аннотация

Цель исследования. Изучение на разработанной нами модели синдрома «Праздничное сердце» у крыс особенностей микроциркуляции, функционального состояния и анатомии сердца.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах самцах. Синдром «Праздничное сердце» моделировали следующим образом: животные в течение первых 10 дней получали в качестве единственного источника жидкости 10 % водный раствор этанола, затем 10 дней — водопроводную воду и последующие 10 дней снова 10 % водный раствор этанола. Через сутки после окончания повторного приёма алкоголя животных брали в эксперимент. Контролем служили животные, получавшие свободный доступ к водопроводной воде. У части крыс опытной группы ($n = 10$) регистрировали эхокардиограмму до начала эксперимента и на 31-е сутки эксперимента, после чего у них методом лазерной доплеровской флоуметрии измеряли уровень микроциркуляции крови и лимфы в мозге и сердце. У оставшихся животных ($n = 10$) микроциркуляцию крови и лимфы в мозге и сердце оценивали на 3-и сутки алкогольной депривации.

Результаты. Анализ полученных данных показал, что в условиях модели синдрома «Праздничное сердце» происходят существенные изменения в анатомии, функциональной активности и геометрии сердца: отмечается значимое истончение передней стенки левого желудочка сердца (ЛЖ), увеличение систолических и диастолических объёмов и размеров ЛЖ и существенное ($p = 0,0018$) снижение его инотропной функции. Эти изменения происходят на фоне значительного ($p = 0,0081$) снижения уровня микроциркуляции крови в миокарде, однако на 3-и сутки алкогольной депривации кровотоков в микрососудах сердца статистически значимо ($p = 0,0285$) возрастает.

Заключение. В модельных экспериментах, воспроизводящих синдром «Праздничное сердце», впервые показано, что этанол вызывает существенные изменения в микроциркуляции, анатомии, функциональной активности и геометрии ЛЖ сердца, что, по всей видимости, может играть одну из ключевых ролей в формировании патогномичной для этого синдрома электрической нестабильности миокарда.

Ключевые слова: синдром «Праздничное сердце»; крысы; сердце; эхокардиография; микроциркуляция крови и лимфы; инотропная функция ЛЖ; ремоделирование ЛЖ

Для цитирования:

Крыжановский С. А., Цорин И. Б., Ионова Е. О., Вититнова М. Б., Симоненко С. А., Колик Л. Г. Синдром «Праздничное сердце» у крыс: особенности микроциркуляции, функционального состояния и анатомии сердца. *Фармакокинетика и фармакодинамика*. 2024;(2):26–33. <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-26-33>. EDN: EYQMSH

Поступила: 28.05.2024. В доработанном виде: 09.06.2024. Принята к печати: 15.06.2024. Опубликовано: 30.06.2024.

“Holiday heart” syndrome in rats: Features of microcirculation, functional state and anatomy of the heart

© Sergey A. Kryzhanovskii, Iosif B. Tsorin, Ekaterina O. Ionova, Marina B. Vititnova, Sophia A. Simonenko, Larisa G. Kolik
Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation

Abstract

Purpose of the study. Studying the features of microcirculation, functional state and anatomy of the heart using the “Holiday Heart” syndrome model in rats we developed.

Materials and methods. Experiments were carried out on white outbred male rats. The “Holiday Heart” syndrome was modeled as follows: animals received a 10 % aqueous ethanol solution as the only source of fluid for the first 10 days, then tap water for 10 days, and again a 10 % aqueous ethanol solution for the next 10 days. One day after the end of the repeated intake of alcohol, the animals were taken into the experiment. Animals that received free access to tap water served as control.

Some rats in the experimental group ($n = 10$) had an echocardiogram recorded before the start of the experiment, and on the 31st day of the experiment, after which the level of microcirculation of blood and lymph in the brain and heart was measured using laser Doppler flowmetry. In the remaining animals ($n = 10$), microcirculation of blood and lymph in the brain and heart was assessed on the 3rd day of alcohol deprivation.

Results. Analysis of the obtained data showed that in the conditions of the “Holiday Heart” syndrome model, significant changes occur in the anatomy, functional activity and geometry of the heart: there is a significant thinning of the anterior wall of the left ventricle heart (LV), an increase in systolic and diastolic volumes and sizes of the LV and a significant ($p = 0.0018$) decrease in its inotropic function. These changes occur against the background of a significant ($p = 0.0081$) decrease in the level of blood microcirculation in the myocardium, however, on the 3rd day of deprivation, blood flow in the microvessels of the heart increases statistically significantly ($p = 0.0285$).

Conclusion. In model experiments reproducing the “Holiday Heart” syndrome, it was shown for the first time that ethanol causes significant changes in the microcirculation, anatomy, functional activity and geometry of the left ventricle of the heart, which, apparently, can play a key role in the formation of myocardial electrical instability pathognomonic for this syndrome.

Keywords: “Holiday heart” syndrome; rats; heart; echocardiography; blood and lymph microcirculation; LV inotropic function; LV remodeling

For citations:

Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Ionova EO, Vititnova MB, Simonenko SA, Kolik LG. "Holiday heart" syndrome in rats: Features of microcirculation, functional state and anatomy of the heart. *Farmakokinetika i farmakodinamika = Pharmacokinetics and pharmacodynamics*. 2024;(2):26–33. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2587-7836-2024-2-26-33>. EDN: EYQMSH

Received: 28.05.2024. Revision received: 09.06.2024. Accepted: 15.06.2024. Published: 30.06.2024.

Введение / Introduction

Синдром «Праздничного сердца» (Holiday heart syndrome) — алкоголь-обусловленная патология миокарда, возникающая в периоде похмелья после эпизодического употребления за короткий промежуток времени (3–7 дней) большого количества алкоголя и клинически проявляющаяся пароксизмами нарушений сердечного ритма, преимущественно фибрилляцией предсердий. В отличие от алкогольной кардиомиопатии, формирующейся на фоне хронического злоупотребления алкоголем и также сопровождающейся нарушениями сердечного ритма, аритмии при синдроме «Праздничное сердце» развиваются и у практически здоровых людей вследствие электрофизиологических изменений в кардиомиоцитах, вызванных алкогольной интоксикацией в период похмелья [1].

Если клинические проявления синдрома «Праздничное сердце» хорошо изучены, то механизмы, лежащие в его основе, до конца не ясны, в том числе остаётся не изученным влияние злоупотребления алкоголем на микроциркуляцию, анатомию, функциональную активность и геометрию сердца. Вместе с тем, такая информация представляется достаточно важной для понимания механизмов, лежащих в основе патогномичных для синдрома «Праздничное сердце» нарушений сердечного ритма. Такое утверждение основывается на том, что в эксперименте и клинике показано, что:

- нарушение микроциркуляции в сердечной мышце, т. е. микрососудистая коронарная дисфункция, провоцирует развитие нарушений сердечного ритма [2–4];
- дилатация полости левого желудочка сердца является провоцирующим фактором аритмогенеза [5, 6];
- снижение инотропной функции левого желудочка сердца — независимый предиктор злокачественных аритмий [7, 8].

Исходя из вышесказанного, представляется интересным на разработанной нами модели синдрома «Праздничное сердце», которая воспроизводит характерную для этой патологии электрическую нестабильность кардиомиоцитов, изучить особенности микроциркуляции, функционального состояния и анатомии сердца, что позволит выявить возможные коррелянты между состоянием кардиогемодинамики и аритмогенной активностью миокарда.

Цель настоящего исследования / Purpose of the study — изучение на модели синдрома «Праздничное сердце» у крыс особенностей микроциркуляции, функционального состояния и анатомии сердца.

Материалы и методы / Materials and methods

Животные. Опыты проводили на белых беспородных крысах самцах, изначальной массой 180–200 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин (15 дней) в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животных содержали индивидуально, в стандартных пластиковых клетках (440 × 276 × 160 мм), с предоставлением брикетированного корма *ad libitum* при регулируемом 12/12 световом режиме (light off at 08–00 am). Условия содержания животных соответствовали ГОСТ 33215–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур» (Переиздание) и ГОСТ 33216–2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами» (Переиздание). Все работы с лабораторными животными были выполнены в соответствии с общепринятыми нормами обращения с животными, на основе стандартных операционных процедур, принятых в НИИ фармакологии имени В.В. Закусова, международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова» (протокол №1 от 27 сентября 2016 г.). Эксперименты разрешены биоэтической комиссией (протокол № 1 от 18 января 2023 г.).

Экспериментальная процедура. Исследование проводили на разработанной нами ранее модели синдрома «Праздничное сердце» [9]. В эксперимент было включено 30 крыс, которых рандомизировали на 2 группы: контрольную ($n = 10$) — животные, имевшие свободный доступ к водопроводной воде, и экспериментальную ($n = 20$) — крысы, получавшие в качестве единственного источника жидкости 10 % водный раствор этанола в течение 10 дней, затем 10 дней — водопроводную воду и последующие 10 дней снова 10 % водный раствор этанола. Перед началом эксперимента из экспериментальной группы случайным образом отбирали 10 крыс для проведения эхокардиографического исследования (подгруппа 2а). Через сутки после окончания повторной алкоголизации в подгруппе 2а проводили повторное эхокардиографическое исследование, после чего животных передавали для оценки уровня микроциркуляции

в мозге и сердце. У оставшихся животных (подгруппа 2б, $n = 10$) оценивали микроциркуляцию на 3-й день алкогольной депривации.

В подгруппе 2а от фибрилляции после вскрытия перикарда погибло 3 животных, а подгруппе 2б от наркоза погибло 1 животное.

Эхокардиографические исследования. Крыс анестезировали (кетамин, 100 мг/кг, внутривенно (в/в)) и фиксировали на операционном подогреваемом столике Surgi Suite (Kent Scientific Corporation, США) 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 (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры левого желудочка (ЛЖ). Затем при помощи компьютерной программы определяли следующие показатели: систолическая толщина передней стенки (СТПС), систолическая толщина задней стенки (СТЗС), диастолическая толщина передней стенки (ДТПС), диастолическая толщина задней стенки (ДТЗС), конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический (КДО) объём ЛЖ, фракция укорочения (ФУ) ЛЖ, фракция выброса (ФВ) ЛЖ, ударный объём (УО) и минутный объём (МО). Затем по формуле $1,04 \times ((0,1 \times \text{КДР} + 0,1 \times \text{ДТЗС} + 0,1 \times \text{ДТПС})^3 - (0,1 \times \text{КСР})^3) \times 0,8 + 0,6$ рассчитывали массу ЛЖ и относительную массу ЛЖ. Вычисляли ударный и сердечный индексы (отношение ударного объёма к массе тела в кг: $\text{УИ} = \text{УО} / \text{М}_{\text{тела}}$; отношение минутного объёма к массе тела в кг: $\text{СИ} = \text{МО} / \text{М}_{\text{тела}}$). 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 [10]. В работе использовали цифровой ультразвуковой эхокардиограф Mindray DC-60 (Китай) с электронным фазированным датчиком P10-4E (5,0/11,0 МГц).

Измерение микроциркуляции. Крыс анестезировали (уретан, 1300 мг/кг, в/в) и фиксировали на операционном подогреваемом столике Surgi Suite (Kent Scientific Corporation, США). Оценку уровня микроциркуляции в сердце и мозге проводили методом лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) с помощью компьютеризированного лазерного анализатора «ЛАЗМА-Д» (производство НПП «Лазма», Россия) с использованием программы LDF 3.0.2.395. В ходе эксперимента осуществлялась одновременная регистрация показателей микроциркуляции крови и микроциркуляции лимфы. Параметры микрокровотока в коре головного мозга регистрировали, помещая датчик прибора в высверленное в теменной области черепа отверстие ($S \approx 1 \text{ мм}^2$), твёрдую мозговую оболочку в пределах которого удаляли. При регистрации

ЛДФ-грамм в области верхушки сердца животных переводили на искусственную вентиляцию лёгких при помощи аппарата искусственной вентиляции лёгких для мелких животных (Ugo Basele, Италия). Длительность записи показателей микроциркуляции в каждой точке составляла 8 минут. Величину микрокровотока и микролимфотока — показатель перфузии (М) — выражали в перфузионных единицах (перф. ед.) [11, 12].

Статистический анализ. Нормальность распределения данных проверяли по критерию Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий по Левену. Так как результаты измерений внутрисердечной гемодинамики и микроциркуляции крови и лимфы были распределены по нормальному закону, а дисперсии были гомогенны, то для определения значимости различий между результатами двух измерений гемодинамики использовали t-критерий Стьюдента для зависимых выборок. Для сравнения показателей микроциркуляции крови использовали однофакторный дисперсионный анализ, с дальнейшей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену–Кейлсу. Полученные результаты представляли в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Различия считали статистически значимыми при вероятности ошибки I рода $p \leq 0,05$.

Препараты. Спирт этиловый 96 %, разбавленный водопроводной водой до 10 % (ООО «Главспирт», Россия), кетамин (субстанция, ЗАО «Акрихин», Россия), уретан (субстанция, Sigma-Aldrich).

Результаты и обсуждение / Results and discussion

Эхокардиография. Согласно результатам эхокардиографических исследований, у животных с синдромом «Праздничное сердце» наблюдаются существенные изменения в анатомии, функциональной активности и инотропной функции ЛЖ сердца (табл. 1). Так, у крыс за период наблюдения значительно увеличивались размеры и объёмы полости ЛЖ, например, КСО увеличился на $23,28 \pm 4,86 \text{ мм}^3$ ($p = 0,0014$), а КДР на $0,56 \pm 0,16 \text{ мм}$ ($p = 0,0084$). Увеличение размеров полости ЛЖ сопровождалось статистически значимым истончением передней стенки ЛЖ. Так, если перед началом эксперимента ДТПС составляла в среднем $1,30 \pm 0,02 \text{ мм}$, то у животных с синдромом «Праздничное сердце» этот показатель уменьшался до $1,17 \pm 0,04 \text{ мм}$ ($p = 0,007$).

Изменения анатомии и геометрии ЛЖ сопровождалось уменьшением ударного индекса сердца на $176,57 \pm 68,61 \text{ мл/см}^2$ и снижением его инотропной функции. Так, например, ФВ статистически значимо уменьшалась с $87,1 \pm 0,9 \%$ до $81,8 \pm 0,7 \%$ ($p = 0,0018$).

Помимо этого, показано, что масса тела крыс с синдромом «Праздничное сердце» за период наблюдения увеличилась на $0,130 \pm 0,006 \text{ кг}$ ($p < 0,0001$), однако абсолютная масса ЛЖ практически не изменялась, при этом его относительная масса уменьшалась с $0,412 \pm 0,009 \%$ до $0,253 \pm 0,006 \%$ ($p = 0,0001$).

Таблица 1

Эхокардиографические характеристики сердца крыс ($n = 10$) с синдромом «Праздничное сердце»

Table 1

Echocardiographic characteristics of the heart of rats ($n = 10$) with the “Holiday Heart” syndrome

Показатель	Исходный уровень	30-е сутки	Изменение	P по отношению к исходному уровню
ЧСС, уд./мин	437±14	453±12	+16±20	0,451
КСР, мм	2,07±0,10	2,62±0,08	+0,56±0,12	0,0015
СТЗС, мм	2,30±0,04	2,22±0,03	-0,08±0,04	0,111
СТПС, мм	2,29±0,04	2,17±0,06	-0,12±0,05	0,050
КСО, мм ³	24,99±3,40	48,27±3,97	+23,28±4,86	0,0014
КДР, мм	4,20±0,16	4,76±0,10	+0,56±0,16	0,0084
ДТЗС, мм	1,33±0,03	1,27±0,04	-0,07±0,03	0,081
ДТПС, мм	1,30±0,02	1,17±0,04	-0,13±0,04	0,0070
КДО, мм ³	189,28±18,61	264,22±15,89	+74,95±20,14	0,0059
УО, мм ³	164,29±15,72	215,95±12,49	+51,66±16,06	0,0123
Масса тела, кг	0,196±0,003	0,326±0,007	+0,130±0,006	<0,0001
УИ, мм ³ /кг	841,28±81,21	664,71±40,37	-176,57±68,61	0,0329
МО, мл/мин	71,3±6,9	97,8±6,2	+26,5±7,9	0,0010
СИ, мл/мин/кг	365,2±35,9	301,2±19,9	-64,0±32,7	0,086
ФУ, %	50,9±1,1	44,9±0,8	-6,0±1,3	0,0021
ФВ, %	87,1±0,9	81,8±0,7	-5,2±1,1	0,0018
Масса ЛЖ, г	0,806±0,013	0,821±0,012	+0,015±0,015	0,36
Относительная масса ЛЖ, %	0,412±0,009	0,253±0,006	-0,160±0,008	0,0001

Примечания: Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; ЛЖ — левый желудочек сердца; КСР — конечно-систолический размер ЛЖ; СТЗС — систолическая толщина задней стенки ЛЖ; СТПС — систолическая толщина передней стенки ЛЖ; КСО — конечно-систолический объем ЛЖ; КДР — конечно-диастолический размер ЛЖ; ДТЗС — диастолическая толщина задней стенки ЛЖ; ДТПС — диастолическая толщина передней стенки ЛЖ; КДО — конечно-диастолический объем ЛЖ; УО — ударный объем ЛЖ; УИ — ударный индекс ЛЖ; МО — минутный объем сердца; СИ — сердечный индекс; ФУ — фракция укорочения; ФВ — фракция выброса.

Notes: Arithmetic means and standard mean errors are shown; ЛЖ — LV — left ventricle of the heart; КСР — ESD — LV end-systolic dimension; СТЗС — STPW — systolic thickness of the LV posterior wall; СТПС — STAW — systolic thickness of the LV anterior wall; КСО — ESV — LV end-systolic volume; КДР — EDD — LV end-diastolic dimension; ДТЗС — DTPW — diastolic thickness of the LV posterior wall; ДТПС — DTAW — diastolic thickness of the LV anterior wall; КДО — EDV — LV end-diastolic volume; УО — SV — LV stroke volume; УИ — SI — LV stroke index; МО — CO — cardiac output; СИ — CI — cardiac index; ФУ — FS — shortening fraction; ФВ — EF — ejection fraction.

Таким образом, полученные в результате эхокардиографических исследований данные свидетельствуют о том, что у крыс с синдромом «Праздничное сердце» сердце претерпевает значительную негативную трансформацию, включающую в себя изменения анатомии, функциональной активности и геометрии ЛЖ. Так, увеличение размеров и объемов ЛЖ сердца позволяет говорить о формировании патологического, но, по всей видимости, обратимого ремоделирования ЛЖ. Далее снижение сократимости ЛЖ на фоне увеличения КДО может привести к росту конечно-диастолического давления и в итоге к увеличению среднего давления в левом предсердии, что прогностически неблагоприятно, поскольку известно, что гипертензия в левом предсердии рассматривается как один из предикторов фибрилляции предсердий [13, 14]. Особый интерес заслуживает динамика изменения ФВ левого желудочка сердца: ФВ, хотя и снижается, но это снижение (с 87,1±0,9 % до 81,8±0,7 %) происходит в пределах физиологической нормы для крыс [15].

Известно, что более объективным по сравнению с ФВ эхокардиографическим показателем наличия сердечной недостаточности является увеличение соотношения КСР/КДР и КСО/КДО параллельно со снижением соотношения УО/КДО [16]. В наших экспериментах, если ФВ снижается до величин, близких к нижней границе нормы, то соотношение КСР/КДР увеличивается с 0,49 до 0,55, КСО/КДО — с 0,13 до 0,18; а соотношение УО/КДО уменьшается с 0,86 до 0,81, что может свидетельствовать о начале формирования скрытой фазы сердечной недостаточности, которая также может вносить свой вклад в формирование электрической нестабильности кардиомиоцитов.

Микроциркуляция. Анализ результатов, полученных при изучении особенностей микроциркуляции крови в теменной области мозга крыс с синдромом «Праздничное сердце» свидетельствует о том, что у них в 1-е сутки алкогольной депривации, по сравнению с контрольными животными, микрокровоток статистически значимо снижается, однако на 3-и сутки депривации

он возвращается к исходному уровню (табл. 2). Так, если у контрольных животных величина микроциркуляции крови составляла $30,68 \pm 0,50$ перф. ед., то у крыс, получавших этанол, в 1-е сутки алкогольной депривации микрокровоток равнялся $22,06 \pm 1,06$ перф. ед. ($p = 0,0001$), а на 3-и сутки депривации — $30,76 \pm 0,69$ перф. ед.

В миокарде в 1-е сутки алкогольной депривации микрокровоток, так же как и в теменной области мозга, значительно снижался (табл. 2): если у контрольных животных он равнялся $26,75 \pm 2,01$ перф. ед., то у крыс с синдромом «Праздничное сердце» он составлял $18,34 \pm 1,84$ перф. ед. ($p = 0,0081$). Однако, если на 3-и сутки депривации микрокровоток в ткани мозга возвращался к исходному уровню (табл. 2), то в миокарде он резко возрастал и значительно ($p = 0,0285$) превышал таковой у контрольных животных — $33,56 \pm 1,06$ перф. ед. и $26,75 \pm 2,01$ перф. ед., соответственно.

Микроциркуляция лимфы в теменной области мозга у крыс с синдром «Праздничное сердце» статистически значимо снижается как в 1-е, так и 3-и сутки

алкогольной депривации (табл. 3). Если у контрольных животных микроток лимфы был равен $0,75 \pm 0,02$ перф. ед., то в 1-е и 3-и сутки депривации он равнялся $0,50 \pm 0,08$ ($p = 0,024$) и $0,55 \pm 0,06$ ($p = 0,036$), соответственно. В миокарде микроциркуляция лимфы в условиях синдрома «Праздничное сердце», в отличие от таковой в теменной области мозга, не изменялась (табл. 3).

Хорошо известно, что нарушение микроциркуляции приводит не только к возникновению энергетического дефицита, но и способствует накоплению токсических продуктов метаболизма кардиомиоцитов [17]. В условиях синдрома «Праздничное сердце» снижение в 1-е сутки алкогольной депривации уровня микроциркуляции крови в миокарде более чем на 30 % не только способствует накоплению в тканях сердца продуктов его метаболизма, но и аккумуляции в них как этанола, обладающего собственной токсичностью, так и не менее токсичных его метаболитов. Есть все основания полагать, что снижение доставки к кардиомиоцитам O_2 и энергетических субстратов на фоне

Таблица 2

Изменения микроциркуляция крови в мозге и сердце крыс с синдромом «Праздничное сердце»

Table 2

Changes in blood microcirculation in the brain and heart of rats with “Holiday heart” syndrome

Орган	Группа	n	Показатель микроциркуляции, перф. ед.	Вероятность ошибки I рода, p
Мозг	Контроль	10	$30,68 \pm 0,50$	—
	Алкогольная депривация 1 сут	10	$22,06 \pm 1,06$	0,0001
	Алкогольная депривация 3 сут	9	$30,76 \pm 0,69$	0,94
Сердце	Контроль	10	$26,75 \pm 2,01$	—
	Алкогольная депривация 1 сут	7	$18,34 \pm 1,84$	0,0081
	Алкогольная депривация 3 сут	9	$33,56 \pm 1,06$	0,0285

Примечания: Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; p указано по отношению к контролю.
Notes: Arithmetic averages and their standard errors are shown; p is indicated in relation to the control.

Таблица 3

Изменения микроциркуляция лимфы в мозге и сердце крыс с синдромом «Праздничное сердце»

Table 3

Changes in lymph microcirculation in the brain and heart of rats with the “Holiday Heart” syndrome

Орган	Группа	n	Показатель микроциркуляции, п. ед.	Вероятность ошибки I рода, p
Мозг	Контроль	7	$0,75 \pm 0,02$	—
	1-е сутки алкогольной депривации	10	$0,50 \pm 0,08$	$p = 0,024$
	3-и сутки алкогольной депривации	9	$0,55 \pm 0,06$	$p = 0,036$
Сердце	Контроль, n = 10	10	$0,78 \pm 0,09$	—
	1-е сутки алкогольной депривации	7	$0,79 \pm 0,07$	$p = 0,93$
	3-и сутки алкогольной депривации	9	$0,75 \pm 0,09$	$p = 0,79$

Примечания: Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; p указано по отношению к контролю.
Notes: Arithmetic averages and their standard errors are shown; p is indicated in relation to the control.

избыточного накопления в миокарде разнообразных токсических продуктов лежит в основе продемонстрированных нами при помощи эхокардиографии изменений в анатомии и функциональной активности сердца. Не менее важно и то, что снижение уровня микроциркуляции на фоне этанол-обусловленного повреждения миокарда может играть одну из ключевых ролей в инициации электрической нестабильности кардиомиоцитов.

На 3-и сутки алкогольной депривации в миокарде отмечается значительное ($p = 0,0081$) увеличение ($\approx$ на 50 %) по сравнению с 1-ми сутками микрокровотока, который превосходит на 25 % ($p = 0,0285$) таковой у контрольных животных. Значительное увеличение микрокровотока, с одной стороны, способствует интенсификации энергетического метаболизма кардиомиоцитов, а с другой — содействует «отмыванию» миокарда от накопившихся в нем токсических продуктов. Помимо этого, столь резкое увеличение миокардиального микрокровотока подтверждает нашу гипотезу о том, что выявленные в 1-е сутки алкогольной депривации нарушения системной кардиогемодинамики носят обратимый характер. Такое утверждение подтверждают и

клинические наблюдения, свидетельствующие о том, что у пациентов с синдромом «Праздничное сердце» нарушения ритмической активности сердца наблюдаются преимущественно в 1-е сутки после резкого прекращения приёма алкоголя [1, 17, 18].

Говоря об особенностях микроциркуляции крови и лимфы в коре теменной области мозга, следует отметить, что в 1-е сутки алкогольной депривации снижение микрокровотока $\approx$ на 30 % на фоне сопоставимого падения микротока лимфы, по всей видимости, в той или иной мере связано с формированием центральных проявлений сопутствующего синдрому «Праздничное сердце» похмельного синдрома, однако этот вопрос требует отдельного изучения.

Таким образом, в модельных экспериментах, воспроизводящих синдром «Праздничное сердце» у крыс, показано, что злоупотребление алкоголем приводит к нарушению функционального состояния и анатомии сердца, а также снижению в миокарде микроциркуляции крови и лимфы. Есть все основания полагать, что выявленные изменения могут лежать в основе патогномоничного для этого синдрома нарушения электрической стабильности кардиомиоцитов.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

Финансирование

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

ADDITIONAL INFORMATION

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Authors' participation

All authors made a significant contribution to the preparation of the work, read and approved the final version of the article before publication.

Funding

The work was carried out without sponsorship.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ / ABOUT THE AUTHORS

Крыжановский Сергей Александрович

Автор, ответственный за переписку

д. м. н., зав. лабораторией фармакологии кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий», Москва, Российская Федерация
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
РИНЦ SPIN-код: 6596-4865

Sergey A. Kryzhanovskii

Corresponding author

PhD, Dr. Sci. (Med.), Head of Laboratory of Circulation Pharmacology Federal research center for innovator and emerging biomedical and pharmaceutical technologies, Moscow, Russian Federation
e-mail: kryzhanovskij_sa@academpharm.ru
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-4739>
RSCI SPIN code: 6596-4865

Цорин Иосиф Борисович

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии
кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных
и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий», Москва,
Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
РИНЦ SPIN-код: 4015-3025

Iosif B. Tsorin

PhD, Dr. Sci. (Biology), Leading Researcher of
Laboratory of Circulation Pharmacology Federal
research center for innovator and emerging bio-
medical and pharmaceutical technologies, Moscow,
Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3988-7724>
RSCI SPIN code: 4015-3025

Ионова Екатерина Олеговна

к. м. н., в. н. с. лаборатории фармакологии
кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных
и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий», Москва,
Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-722X>
РИНЦ SPIN-код: 5042-1952

Ekaterina O. Ionova

PhD, Cand. Sci. (Med.), Leading Researcher of
Laboratory of Circulation Pharmacology Federal
research center for innovator and emerging bio-
medical and pharmaceutical technologies, Moscow,
Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0154-722X>
RSCI SPIN code: 5042-1952

Вититнова Марина Борисовна

к. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологии
кровообращения ФГБНУ «ФИЦ оригинальных
и перспективных биомедицинских
и фармацевтических технологий», Москва,
Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
РИНЦ SPIN-код: 1901-8919

Marina B. Vititnova

PhD, Cand. Sci. (Biology), Leading Researcher of
Laboratory of Circulation Pharmacology Federal
research center for innovator and emerging bio-
medical and pharmaceutical technologies, Moscow,
Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7407-7516>
RSCI SPIN code: 1901-8919

Симоненко София Алексеевна

лаборант-исследователь лаборатории
фармакологии кровообращения ФГБНУ
«ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических
технологий», Москва, Российская Федерация
РИНЦ SPIN-код: 3075-6496

Sophia A. Simonenko

laboratory research assistant of laboratory of cir-
culation pharmacology Federal research center for
innovator and emerging biomedical and pharma-
ceutical technologies, Moscow, Russian Federation
RSCI SPIN code: 3075-6496

Колик Лариса Геннадьевна

д. б. н., профессор РАН, руководитель
лаборатории лекарственной токсикологии
ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных
биомедицинских и фармацевтических
технологий», Москва, Российская Федерация
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
РИНЦ SPIN-код: 9126-6922

Larisa G. Kolik

PhD, Dr. Sci. (Biology), Professor of the Russian
Academy of Sciences, Head of laboratory of medi-
cinal toxicology Federal research center for innova-
tor and emerging biomedical and pharmaceutical
technologies, Moscow, Russian Federation
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9847-8058>
RSCI SPIN code: 9126-6922

Список литературы / References

1. Jain A, Yelamanchili VS, Brown KN, Goel A. Holiday Heart Syndrome. 2024 Jan 16. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan. PMID: 30725870.
2. Cecchi F, Sgalambro A, Baldi M, et al. Microvascular dysfunction, myocardial ischemia, and progression to heart failure in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2009 Dec;2(4):452-61. doi: 10.1007/s12265-009-9142-5.
3. Selthofer-Relatic K, Mihalj M, Kibel A, et al. Coronary Microcirculatory Dysfunction in Human Cardiomyopathies: A Pathologic and Pathophysiologic Review. *Cardiol Rev*. 2017 Jul/Aug;25(4):165-178. doi: 10.1097/CRD.0000000000000140.
4. Xue F, Zhao S, Tian H, et al. Two way workable microchanneled hydrogel suture to diagnose, treat and monitor the infarcted heart. *Nat Commun*. 2024 Jan 29;15(1):864. doi: 10.1038/s41467-024-45144-y.
5. Spezzacatene A, Sinagra G, Merlo M, et al. Arrhythmogenic Phenotype in Dilated Cardiomyopathy: Natural History and Predictors of Life-Threatening Arrhythmias. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(10):e002149. doi: 10.1161/JAHA.115.002149.
6. Wess G. Screening for dilated cardiomyopathy in dogs. *J Vet Cardiol*. 2022;40:51-68. doi: 10.1016/j.jvc.2021.09.004.
7. Haugaa KH, Grenne BL, Eek CH, et al. Strain echocardiography improves risk prediction of ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6(8):841-50. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.03.005.
8. Spannbauer A, Traxler D, Zlabinger K, et al. Large Animal Models of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction (HFrEF). *Front Cardiovasc Med*. 2019;6:117. doi: 10.3389/fcvm.2019.00117.
9. Смирнова С.Л., Рошевская И.М., Столярчук В.Н., и др. Деполяризация предсердий крыс при экспериментальном моделировании синдрома "праздничного сердца". *Доклады Российской академии наук. Науки о жизни*. 2020;495(6):616-619. [Smirnova SL, Roshchevskaya IM, Stolyaruk VN, et al. Epolarization of the rats' atria in experimental simulation of the holiday heart syndrome. *Doklady Rossijskoj akademii nauk. Nauki o zhizni*. 2020;495(6):616-619. (In Russ.)]. doi: 10.31857/S2686738920060232.
10. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. 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 the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005 Dec;18(12):1440-63. doi: 10.1016/j.echo.2005.10.005.
11. Функциональная диагностика состояния микроциркуляторно-тканевых систем : колебания, информация, нелинейность: руководство для врачей / А. И. Крупаткин, В. В. Сидоров. — Москва: Книжный дом «Либроком», 2014. 489 с. [Functional diagnostics of the state of microcirculatory-tissue systems, Vibrations, information, nonlinearity. Krupatkin AI, Sidorov VV. Moscow: Book house "Librocom". 2014. (In Russ.)]. ISBN: 978-5-397-04451-6.
12. Сидоров В.В., Рыбаков Ю.Л., Гукасов В.М. Диагностический подход для оценки состояния микроциркуляторно-тканевой системы с использованием лазерных технологий и температурной функциональной пробы. *Иноватика и экспертиза*. 2018; Вып. 1(22):135-142. [Sidorov VV, Rybakov YuL, Gukasov VM. Diagnostic approach for estimation of the state of microcirculator-tissue system using laser technologies and temperature functional sample. *Innovation and expertise*. 2018; Issue 1(22): 135-142. (In Russ.)].
13. Márquez MF, Gómez-Flores J, Aranda-Faustro A, et al. Avances recientes en la fisiopatología de la fibrilación auricular [Recent advances in the pathophysiology of atrial fibrillation]. *Arch Cardiol Mex*. 2009 Dec;79 Suppl 2:18-25. Spanish.
14. Grubitzsch H, Haverkamp W. Atrial Remodelling : Role in Atrial Fibrillation Ablation. *J Atr Fibrillation*. 2012 Dec 16;5(4):691. doi: 10.4022/jafib.691.
15. Georgiadis N, Tsarouhas K, Rezaee R, et al. What is considered cardiotoxicity of anthracyclines in animal studies. *Oncol Rep*. 2020 Sep;44(3):798-818. doi: 10.3892/or.2020.7688. Epub 2020 Jul 14. *Erratum in: Oncol Rep*. 2020 Oct;44(4):1772. doi: 10.3892/or.2020.7717.
16. Малов Ю.С., Обрезан А.Г., Косарев М.М. Диагностика хронической сердечной недостаточности с использованием ультразвукового исследования сердца: все ли мы применяем в практической деятельности? *Вестник СПбГУ*. 2010; Сер. 11(2):23-31. [Malov YuS, Obrezan AG, Kosarev MM. Diagnosis of chronic heart failure using cardiac ultrasound: do we use everything in practice? *Vestnik of St. Petersburg State University*. 2010; Ser.11(2):23-31. (In Russ.)].
17. Slovinski AP, Hajjar LA, Ince C. Microcirculation in Cardiovascular Diseases. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Dec;33(12):3458-3468. doi: 10.1053/j.jvca.2019.08.008.
18. Manolis TA, Apostolopoulos EJ, Manolis AA, et al. The proarrhythmic conundrum of alcohol intake. *Trends Cardiovasc Med*. 2022 May;32(4):237-245. doi: 10.1016/j.tcm.2021.03.003.