

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-198-206>  
УДК 616.124.2:615.225:577.175.72]-092.9

# Влияние синтетического аналога соматостатина октреотида на систолическую функцию левого желудочка в экспериментальной модели коронароокклюзии и реперфузии у крыс

Ильюшенкова Ю.Н., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К.,  
Сазонова С.И.

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), 634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

## Аннотация

**Обоснование.** Обоснование. Одним из ключевых компонентов постишемического повреждения является нарушение сократительной функции миокарда и изменения геометрии левого желудочка (ЛЖ), характеризующиеся снижением фракции выброса (ФВ), увеличением объемов ЛЖ, падением сердечного выброса (СВ), а также появлением зон локального нарушения сократимости. Ограничение повреждения и сохранение его сократительной функции являются основными задачами современной кардиопротекции.

**Цель:** оценить взаимосвязь эндогенного соматостатина (ЭС) с эхокардиографическими показателями в ходе эксперимента, а также влияние превентивного введения октреотида в дозах 20 и 40 мкг/кг/сут на показатели систолической функции ЛЖ в условиях экспериментальной модели длительной коронароокклюзии и реперфузии у крыс.

**Материал и методы.** В исследование включено 35 крыс-самцов линии Wistar, разделенных на 3 серии экспериментов: серию 1 составили 12 интактных животных (контрольная группа), серию 2 – 11 крыс, которым в течение 8 дней до коронароокклюзии вводили октреотид (АО «Фармстандарт») в дозе 20 мкг/кг/сут, серию 3 – 12 особей, которым в течение 8 дней до коронароокклюзии вводили октреотид в дозе 40 мкг/кг/сут. Модель включала 45-минутную окклюзию левой коронарной артерии и 120-минутную реперфузию. Животным проводили торакотомию на уровне 2–3-го ребер и накладывали лигатуру на левую нисходящую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже ее выхода из аорты. Продолжительность коронароокклюзии составляла 45 мин. После 45 мин ишемии лигатуру снимали, восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 120 мин. Для оценки систолической функции и изменения геометрии желудочка в ходе эксперимента на 20-й и 90-й мин реперфузии проводили трансторакальное эхокардиографическое исследование. Оценивали конечно-систолический (КСО) и конечно-диастолический объемы (КДО), ФВ, СВ, ударный объем (УО) и индекс нарушения локальной сократимости (ИНЛС). Уровни КФК-МВ (МВ-фракция креатинфосфокиназы) и ЭС определяли методом иммуноферментного анализа.

**Результаты.** Ишемическое повреждение было подтверждено повышением КФК-МВ во всех сериях. В контрольной серии уровень ЭС к 120-й мин реперфузии статистически значимо увеличился по сравнению с исходным ( $p = 0,016$ ), а также выявлена сильная корреляционная взаимосвязь между уровнем ЭС и показателями КДО ЛЖ, УО и СВ на 90-й мин реперфузии ( $r = 0,580$ ;  $p = 0,048$ ;  $r = 0,813$ ;  $p = 0,001$  и  $r = 0,879$ ;  $p = 0,0001$  соответственно). Применение октреотида в дозе 20 мкг/кг способствовало увеличению ФВ к 90-й мин, но не влияло на ИНЛС. Использование дозировки 40 мкг/кг/сут привело к снижению уровня КФК-МВ ( $p = 0,018$ ) и статистически значимому улучшению параметров насосной функции и сократимости ЛЖ.

**Заключение.** Концентрация ЭС ассоциирована с эхокардиографическими показателями, отражающими сократительную и насосную функции ЛЖ в конце реперфузии, а применение аналога соматостатина октреотида дозозависимо снижает постишемическую сократительную дисфункцию миокарда

<b>Ключевые слова:</b>	соматостатин; октреотид; ишемия; реперфузия; систолическая функция; экспериментальная кардиология.
<b>Финансирование:</b>	исследование выполнено в рамках гос. задания ФНИ № 122020300042-4.
<b>Соответствие принципам этики:</b>	исследование одобрено локальным этическим комитетом НИИ кардиологии Томского НИМЦ (протокол № 226 от 24.02.2022 г.).

Ильюшенкова Юлия Николаевна, e-mail: [ilyushenkova\\_cardio@mail.ru](mailto:ilyushenkova_cardio@mail.ru).

© Ильюшенкова Ю. Н., Мухомедзянов А. В., Сиротина М., Курбатов Б. К., Сазонова С. И., 2026

**Для цитирования:** Ильюшенкова Ю.Н., Мухомедзянов А.В., Сиротина М., Курбатов Б.К., Сазонова С.И. Влияние синтетического аналога соматостатина октреотида на систолическую функцию левого желудочка в экспериментальной модели коронароокклюзии и реперфузии у крыс. *Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины*. 2026;41(1):198–206. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-198-206>

## The effect of the synthetic somatostatin analogue octreotide on left ventricular systolic function in an experimental model of coronary occlusion and reperfusion in rats

Ilyushenkova Ju.N., Mukhomedzyanov A.V., Sirofina M., Kurbatov B.K., Sazonova S.I.

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences  
(Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC), 111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

### Abstract

**Background.** One of the key components of post-ischemic damage is impaired myocardial contractility and changes in left ventricular geometry, characterized by a decrease in ejection fraction (EF), an increase in left ventricular (LV) volume, a drop in cardiac output (CO), and the appearance of areas of local contractility impairment. Limiting damage, preserving LV contractile function are the main goals of modern cardioprotection.

**Aim:** To assess the relationship between endogenous somatostatin (ES) and echocardiographic parameters during the experiment, as well as the effect of preventive administration of octreotide at doses of 20 and 40 µg/kg/day on systolic function indicators of the LV in an experimental model of prolonged coronary occlusion and reperfusion in rats.

**Material and Methods.** The study included 35 male Wistar rats divided into 3 series of experiments. Series 1 consisted of 12 intact animals (control group), series 2 consisted of 11 rats that were administered octreotide (Pharmstandard JSC) at a dose of 20 mcg/kg/day for 8 days prior to coronary occlusion, and the third series consisted of 12 animals that received octreotide at a dose of 40 mcg/kg/day for 8 days prior to coronary occlusion. The model included 45 minutes of occlusion of the left coronary artery and 120 minutes of reperfusion. The animals underwent thoracotomy at the level of the 2nd-3rd ribs, and a ligature was applied to the left descending coronary artery a few millimetres below its origin from the aorta. The duration of coronary occlusion was 45 min. After 45 min of ischaemia, the ligature was removed, and the restoration of blood flow was confirmed by the appearance of epicardial hyperaemia. The duration of reperfusion was 120 minutes. To assess systolic function and changes in ventricular geometry during the experiment, transthoracic echocardiography was performed at 20 and 90 minutes of reperfusion. End-systolic (ESV) and end-diastolic volumes (EDV), ejection fraction (EF), cardiac output (CO), stroke volume (SV) and local contractility impairment index (WMSI) were assessed. Levels of CK-MB (MB fraction of creatine phosphokinase) and endogenous somatostatin were determined by immunoassay (ELISA).

**Results.** Ischemic damage was confirmed by an increase in CK-MB in all series. In the control series, the ES level at 120 minutes of reperfusion increased statistically significantly compared to the baseline ( $p = 0.016$ ), and a strong correlation was found between ES levels and EDV LV, CO, and SV indices at 90 minutes of reperfusion ( $r = 0.580$ ;  $p = 0.048$ ;  $r = 0.813$ ;  $p = 0.001$  and  $r = 0.879$ ;  $p = 0.0001$ , respectively). The use of octreotide at a dose of 20 µg/kg contributed to an increase in EF by the 90th minute, but did not affect LVEF. The use of a dosage of 40 µg/kg/day led to a decrease in CK-MB levels ( $p = 0.018$ ) and an improvement in the parameters of pump function and LV contractility.

**Conclusion.** ES concentration is associated with echocardiographic parameters reflecting LV contractile and pumping functions at the end of reperfusion, and the use of the somatostatin analogue octreotide dose-dependently reduces post-ischaemic left ventricular myocardial contractile dysfunction in ischaemic and reperfusion injury.

<b>Keywords:</b>	somatostatin; octreotide; ischemia; reperfusion; systolic function.
<b>Funding:</b>	the research was supported by governmental assignment 122020300042-4.
<b>Compliance with ethical standards:</b>	the study was approved by local ethical committee of Cardiology Research Institute, Tomsk NRMC (protocols No. 198 from 27.05.2020, No. 226 from 24.02.2022).

**For citation:**

Ilyushenkova Ju.N., Mukhomedzyanov A.V., Sirotina M., Kurbatov B.K., Sazonova S.I. The effect of the synthetic somatostatin analogue octreotide on left ventricular systolic function in an experimental model of coronary occlusion and reperfusion in rats. *Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2026;41(1):198–206. <https://doi.org/10.29001/2073-8552-2026-41-1-198-206>

**Введение**

Острая коронарная окклюзия и последующее восстановление кровотока (реперфузия) лежат в основе патогенеза инфаркта миокарда. Несмотря на успехи, достигнутые в реперфузионной терапии, ишемическое и реперфузионное повреждение миокарда остается серьезной клинической проблемой, ведущей к увеличению размера инфаркта, дисфункции левого желудочка (ЛЖ) и неблагоприятному ремоделированию [1]. Одним из ключевых компонентов ремоделирования является нарушение систолической функции, характеризующейся снижением фракции выброса (ФВ), увеличением объемов ЛЖ и падением сердечного выброса (СВ) [2]. Ограничение повреждения, сохранение геометрии ЛЖ и его сократительной функции являются основными целями современной кардиопротекции.

Одним из перспективных направлений в поиске кардиопротекторных агентов считается модуляция воспалительного процесса, в частности, использование аналогов соматостатина. Согласно последним данным, соматостатин является мультитаргетным пептидом, способным модулировать широкий спектр молекулярно-биологических процессов при остром ишемическом повреждении, в том числе оказывать ингибирующее влияние на секрецию ряда гормонов, включая гормон роста, глюкагон и катехоламины [3]. Последние играют значительную роль в усугублении ишемического повреждения миокарда, повышая его потребность в кислороде и способствуя развитию жизнеугрожающих аритмий. Таким образом, подавление их эффектов может создавать состояние «метаболического покоя», повышая устойчивость кардиомиоцитов к ишемии.

Синтетический аналог соматостатина октреотид имеет пролонгированное действие и обладает большим потенциалом в кардиологии. Экспериментальные данные свидетельствуют о его способности ограничивать зону некроза, снижать выраженность аритмий и улучшать восстановление функции миокарда после ишемии [2, 3]. Предполагаемые механизмы включают не только опосредованное подавление катехоламинов, но и прямые цитопротекторные эффекты, такие как антиапоптотическое действие и стабилизация митохондриальных мембран [4–6].

Однако, несмотря на обнадеживающие данные, влияние превентивного (предварительного) введения октреотида на динамику систолической функции ЛЖ при остром инфаркте не изучено. Кроме того, остается открытым вопрос о дозозависимом характере его эффектов, что имеет критическое значение для потенциального клинического применения.

Цель исследования: оценить взаимосвязь эндогенного соматостатина с эхокардиографическими показателями в ходе эксперимента, а также влияние превентивного введения октреотида в дозах 20 и 40 мкг/кг/сут на показатели систолической функции ЛЖ в условиях экспериментальной модели длительной коронароокклюзии и реперфузии у крыс.

**Материал и методы**

Исследование было выполнено на 35 аутобредных крысах-самцах линии Вистар массой 250–300 г, разделенных на 3 экспериментальные серии:

- серию 1 – 12 интактных животных (группа контроля);
- серию 2 – 11 крыс, которым в течение 8 дней до коронароокклюзии вводили октреотид (АО «Фармстандарт») в дозе 20 мкг/кг/сут;
- серию 3 – 12 особей, которым в течение 8 дней до коронароокклюзии вводили октреотид в дозе 40 мкг/кг/сут [4].

Инъекции октреотида выполняли подкожно 1 раз в сутки в дневное время.

Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 226 от 24.02.2022 г.). Все процедуры, связанные с содержанием и использованием животных, проводили с соблюдением Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета ЕС, регламентирующей использование животных в научных целях.

**Модель длительной коронароокклюзии-реперфузии**

Животных наркотизировали внутрибрюшинным введением  $\alpha$ -хлоралозы (50 мг/кг, Sigma) и подключали к аппарату искусственной вентиляции легких SAR-830 Series (CWE, Inc., США) посредством введения в трахеотомическое отверстие трубки для интубации. Животным проводили торакотомию на уровне 2–3-го ребер и накладывали лигатуру на левую нисходящую коронарную артерию на несколько миллиметров ниже ее выхода из аорты. Продолжительность коронароокклюзии составляла 45 мин. После 45 мин ишемии лигатуру снимали, восстановление кровотока подтверждали появлением эпикардиальной гиперемии. Продолжительность реперфузии составляла 120 мин. По окончании реперфузии животное умерщвляли без вывода из наркоза посредством отсечения сердца от аорты [7].

**Протокол эхокардиографического исследования**

Трансторакальную эхокардиографию осуществляли с использованием ультразвуковой платформы VEVO 3100 (Fujifilm VisualSonics Inc, Торонто, Канада) и линейного датчика с частотой 35 МГц. Эксперименты выполняли всем крысам в нескольких временных точках: до перевязки коронарной артерии, а также через 20 и 90 мин от начала реперфузии.

Исследование проводили в левой парастернальной позиции и получали изображения по короткой оси ЛЖ на уровне митрального клапана, папиллярных мышц и верхушки сердца для расчета конечно-систолического объема ЛЖ (КСО ЛЖ, мкл), конечно-диастолического объема ЛЖ (КДО ЛЖ, мкл), частоты сердечных сокращений (ЧСС, уд/мин); ФВ ЛЖ (%), ударного объема (УО, мкл), СВ (мл/мин). В парастернальной позиции по длинной оси ЛЖ оценивали нарушение локальной сократимости (НЛС) с использованием 16-сегментарной модели ЛЖ. Каждому сегменту с нормальной сократимостью присваивали 1 балл, гипокинетичному сегменту – 2 балла, акинетич-

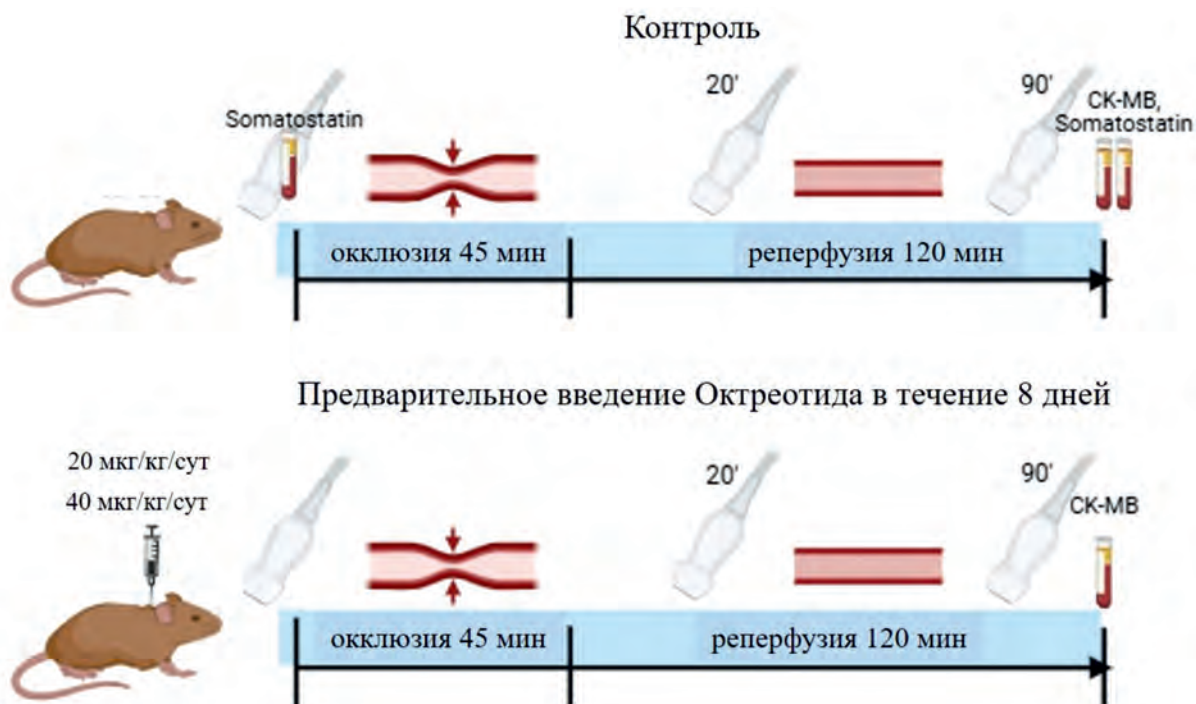


Рис. 1. Дизайн исследования  
Fig. 1. Study design

ному – 3 балла, дискинетичному – 4 балла. Индекс НЛС (ИНЛС) рассчитывали путем сложения баллов каждого из сегментов и деления этой суммы на количество оцененных сегментов [8].

### Биохимические исследования

Для подтверждения ишемического и реперфузионного повреждения миокарда во всех сериях выполняли анализ крови на определение уровня КФК-МВ. В контрольной серии экспериментов проводили определение концентрации эндогенного соматостатина исходно до начала коронароокклюзии (из хвостовой вены) и через 120 мин реперфузии. В конце реперфузии забор крови осуществляли из общей сонной артерии. Образцы центрифугировали, собирали сыворотку крови и замораживали при температуре  $-70^{\circ}\text{C}$ . Концентрацию КФК-МВ и соматостатина измеряли методом иммуноферментного анализа (рис. 1).

### Статистический анализ

Статистическую обработку данных проводили с помощью приложения Jampov, версия 2.6.44. Количественные данные представлены медианой и доверительным интервалом,  $Me$  (95% CI  $Me$ ). Статистическую значимость различий в зависимых выборках количественных показателей анализировали с помощью критерия Уилкоксона. Для оценки статистической значимости межгрупповых различий количественных показателей применяли критерий Краскела – Уоллиса. Для определения силы и направления связи между количественными показателями использовали коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Критический уровень статистической значимости составлял 0,05.

### Результаты

Согласно данным иммуноферментного анализа, ише-

мическое повреждение миокарда было подтверждено у всех экспериментальных животных. Уровень КФК-МВ в контрольной серии экспериментов составил 377 (371–383) пг/мл, в серии с дозировкой октреотида 20 мкг/кг/сут – 356 (321–381) пг/мл, в серии экспериментов с дозировкой октреотида 40 мкг/кг/сут – 349 (299–361) пг/мл и оказался статистически значимо ниже ( $p = 0,018$ ) по сравнению с контрольной серией. Кроме того, у животных контрольной серии экспериментов отмечалось статистически значимое ( $p = 0,016$ ) повышение концентрации эндогенного соматостатина на 120-й мин реперфузии до 699 (539–761) по сравнению с исходными значениями 514 (433–530) пг/мл.

### Изменение эхокардиографических показателей ЛЖ у крыс в контрольной серии экспериментов

Моделирование острой ишемии и реперфузии у интактных животных на 20-й мин от начала реперфузии приводило к снижению ЧСС на 12%, а к 90-й мин реперфузии еще на 10% по сравнению с исходными значениями. Медианы объемных показателей ЛЖ (КСО и КДО) на 20-й мин ишемии увеличились на 95 и 13% соответственно. Однако на 90-й мин реперфузии показатели КДО вернулись к исходному уровню, а значения КСО уменьшились на 31%. Также отмечалось снижение ФВ ЛЖ на 25%, УО на 14%, СВ на 26%. К 90-й мин реперфузии наблюдалось повышение ФВ ЛЖ со снижением СВ. Медиана ИНЛС увеличилась в 2 раза (таблица, рис. 2, 3).

### Взаимосвязь уровня КФК-МВ и эндогенного соматостатина с эхокардиографическими показателями

По результатам корреляционного анализа в контрольной серии экспериментов была выявлена статистически значимая корреляционная взаимосвязь между уровнем эндогенного соматостатина на 120-й мин реперфузии с КДО, УО и СВ – на 90-й мин реперфузии ( $r = 0,580$ ;

**Таблица 1.** Динамика изменения эхокардиографических показателей в экспериментальных сериях  
**Table 1.** Dynamics of changes in echocardiographic parameters in experimental series

Показатели	Серия 1, контроль	Серия 2, 20 мкг/кг/сут До ишемии	Серия 3, 40 мкг/кг/сут	$p_{1-2,3}$ уровень
ЧСС, уд/мин	316,5 (305–337)	317 (310–319)	310 (307–318,5)	н/д
КСО, мкл	52,5 (50,6–55,2)	53 (52–53)	53 (53–54)	н/д
КДО, мкл	217 (214–219)	217 (214,5–218)	227 (220,7–229)	$p_{1-3} = 0,007$ $p_{2-3} = 0,01$
ФВ, %	75,7 (74,6–76,3)	75,9 (75,3–76,03)	72,5 (71,4–74,11)	$p_{1-3} = 0,004$ $p_{2-3} = 0,003$
УО, мкл	163,5 (162–165)	165 (161,5–165)	163,5 (162–165)	н/д
СВ, мл/мин	52 (50,7–54,36)	51,2 (50–52,6)	51 (50,2–51,8)	н/д
ИНЛС	1	1	1	–
20 минут от начала реперфузии				
ЧСС, уд/мин	280,5 (276–284)	283 (277,5–287,5)	315 (314,3–318)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
КСО, мкл	102,5 (101–107)	105 (103,5–106,5)	89 (85,5–91,7)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
КДО, мкл	246 (241,8–250,5)	247 (245–246,5)	236 (230,5–239)	$p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,001$
ФВ, %	58 (55,9–60,1)	56,9 (56,3–59)	59,3 (58,3–62,77)	н/д
УО, мкл	140 (135,7–153,2)	140 (138–148)	138 (135,3–150,2)	н/д
СВ, мл/мин	38,9 (38,2–42,8)	39,7 (38,2–42,33)	43,61 (42,8–47)	$p_{1-3} = 0,019$ $p_{2-3} = 0,006$
ИНЛС	2 (1,98–2,1)	1,9 (1,8–2)	1,5 (1,4–1,6)	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
90 минут от начала реперфузии				
ЧСС, уд/мин	254,5 (249–266,2)	262 (260–277,5)	252 (248,5–264,5)	н/д
КСО, мкл	71,5 (68,2–75)	60 (59–62)	69,5 (66,25–72,5)	$p_{1-2} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,004$
КДО, мкл	213,5 (206,5–216)	206 (201,5–214,5)	237 (234,5–242,8)	$p_{1-3} = 0,0001$ $p_{2-3} = 0,001$
ФВ, %	66,7 (65,5–68,3)	70,6 (70,1–71,1)	71,3 (69,7–72)	$p_{1-2} = 0,001$ $p_{1-3} = 0,002$ $p_{2-3} = 0,97$
УО, мкл	143,5 (137,7–146)	145 (141–154)	170 (163,2–172,7)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$
СВ, мл/мин	35,7 (34,8–38,8)	39,3 (38–40,4)	35,2 (34,8–36,5)	$p_{1-3} = 0,025$
ИНЛС	1,95 (1,87–2,1)	1,9 (1,8–2)	1,45 (1,3–1,6)	$p_{1-3} = 0,001$ $p_{2-3} = 0,001$

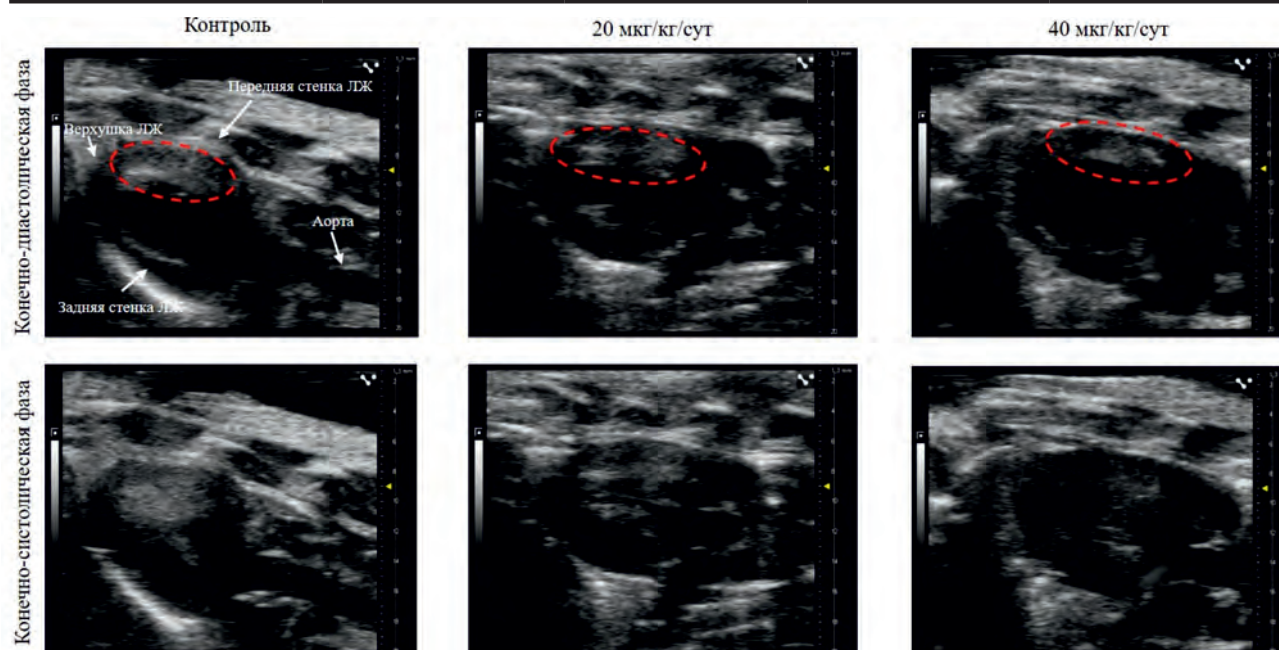


Рис. 2. Эхокардиографические изображения левого желудочка в конечно-диастолическую фазу (верхняя группа) и конечно-систолическую фазу (нижняя группа) в парастеральной проекции по длинной оси, полученные через 90 минут после начала реперфузии. Зона гипоперфузии обведена красным пунктиром

Fig. 2. Echocardiographic images of the left ventricle in the end-diastolic phase (upper group) and end-systolic phase (lower group) in the parasternal long-axis view, obtained 90 minutes after the start of reperfusion. The area of hypoperfusion is circled in red

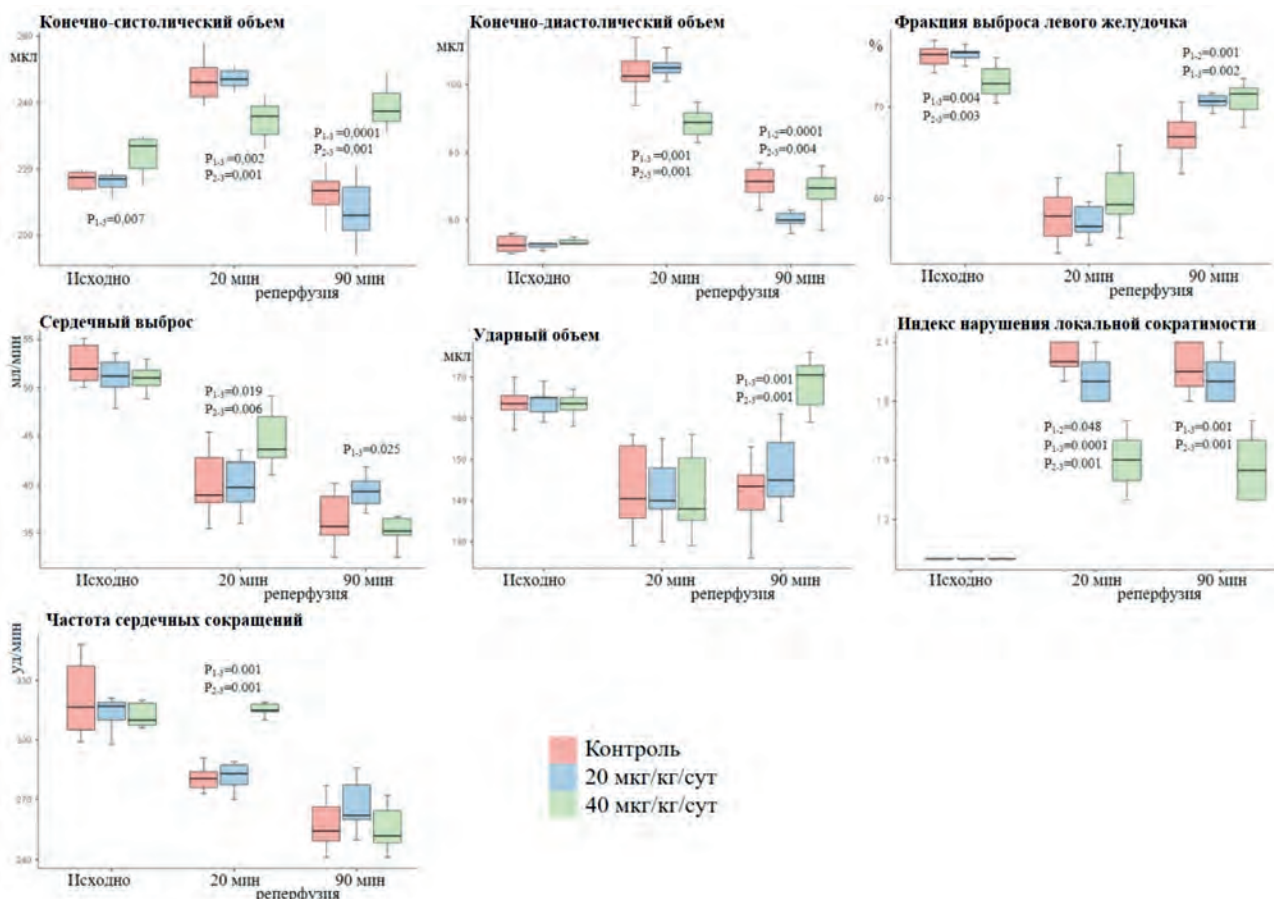


Рис. 3. Динамика изменения эхокардиографических показателей в течение ишемии-реперфузии в экспериментальных сериях  
Fig. 3. Dynamics of changes in echocardiographic parameters during ischemia-reperfusion in experimental series

$p = 0,048$ ;  $r = 0,813$ ;  $p = 0,001$  и  $r = 0,879$ ;  $p = 0,0001$  соответственно) (рис. 4).

Корреляционная взаимосвязь между уровнем КФК-МВ и эхокардиографическими показателями отсутствовала. В сериях с предварительным введением октреотида уровень КФК-МВ также не был взаимосвязан с эхокардиографическими показателями ЛЖ.

### Влияние октреотида на систолическую функцию ЛЖ при превентивном введении в дозе 20 мкг/кг/сут

Согласно результатам исследования, предварительное введение октреотида в дозировке 20 мкг/кг/сут течение 8 сут перед коронароокклюзией не оказало положительного влияния на систолическую функцию, оцененную на 20-й мин реперфузии. Было зафиксировано снижение ЧСС на 11%, ФВ ЛЖ – на 26%, СВ – на 22,5%, УО – на 12,5%, а также увеличение объемных показателей – КСО на 98% и КДО на 13% от исходного уровня. На 90-й мин от начала реперфузии отмечалось статистически значимое увеличение ФВ ЛЖ и уменьшение КСО по сравнению с аналогичными показателями в контрольной серии экспериментов. ИНЛС был сопоставим с таковым в группе контроля (см. табл., рис. 2, 3).

### Влияние октреотида на систолическую функцию ЛЖ при превентивном введении в дозе 40 мкг/кг/сут

В серии экспериментов с предварительным введени-

ем октреотида в дозировке 40 мкг/кг/сут отмечалось статистически значимое снижение ФВ ЛЖ и увеличение КДО ЛЖ еще до начала ишемии. На 20-й мин реперфузии ЧСС оставалась на исходном уровне. Мы наблюдали увеличение КСО на 67%, КДО – на 3%, снижение ФВ ЛЖ на 19%, СВ – на 15%, УО – на 18% по сравнению с исходными значениями. На 90-й мин реперфузии ФВ ЛЖ вернулась к исходным значениям, увеличился УО (на 3,9% от исходного значения), снизился СВ (на 31% от исходного значения). Также мы наблюдали падение ЧСС, сопоставимое с показателями группы контроля, медиана КДО ЛЖ практически не изменилась, а медиана КСО ЛЖ уменьшилась на 22% по сравнению с ее значением на 20-й мин реперфузии (см. табл., рис. 2, 3).

### Обсуждение

Проведенное исследование позволило установить, что концентрация эндогенного соматостатина ассоциирована с эхокардиографическими показателями, отражающими сократительную и насосную функции ЛЖ в конце реперфузии, а применение аналога соматостатина октреотида дозозависимо улучшает систолическую функцию ЛЖ при ишемическом и реперфузионном повреждении.

Одним из объективных доказательств дозозависимого кардиопротективного эффекта октреотида является статистически достоверное снижение уровня КФК-МВ в экспериментальной серии с дозировкой 40 мкг/кг/сут. Напротив, использование дозировки 20 мкг/кг/сут оказалось недостаточным для эффективной защиты миокар-

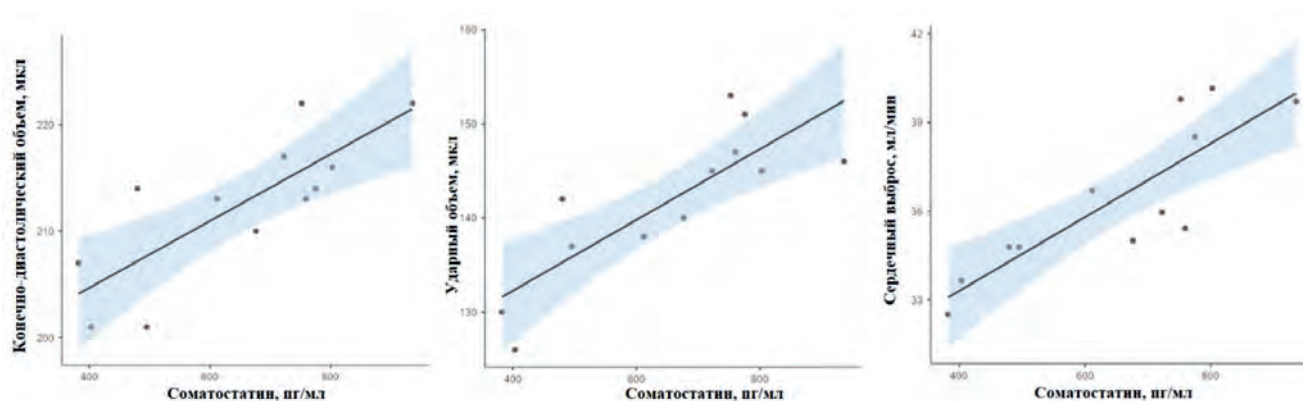


Рис. 4. Диаграммы рассеяния значений эндогенного соматостатина через 120 минут реперфузии и эхокардиографических показателей, полученных на 90-й минуте от начала реперфузии в контрольной серии экспериментов. Доверительные интервалы обозначены серым цветом

Fig. 4. A scatter plot of endogenous somatostatin values at 120 minutes of reperfusion and echocardiographic examination performed at 90 minutes of reperfusion in control series. Confidence intervals are indicated in gray

да от повреждения. Это указывает на то, что октреотид способен повышать устойчивость кардиомиоцитов в зоне риска к ишемическому повреждению, ограничивая развитие необратимого некроза. Полученные результаты согласуются с данными других исследований [3, 4, 9, 10]. Предполагается, что кардиопротекторный эффект основан на подавлении апоптоза, воспаления, стабилизации митохондриальных функций, ингибировании выброса катехоламинов [3–6].

### Влияние октреотида на систолическую функцию ЛЖ

Выраженность систолической дисфункции и изменение геометрии ЛЖ при инфаркте определяется объемом погибшего миокарда [11]. В контрольной серии экспериментов мы наблюдали типичную гемодинамическую реакцию на ишемию и реперфузию, сопровождающуюся вагусным рефлексом в виде падения ЧСС, острой дилатацией ЛЖ, диастолической дисфункцией и сферизацией ЛЖ. Полученные данные согласуются с результатами других исследований и свидетельствуют о корректности оценки функции ЛЖ [12, 13]. Выбранные нами точки контрольных измерений эхокардиографических показателей являются обоснованными относительно оценки именно реперфузионных событий. Так, по данным A Manché и соавт., 20-я мин реперфузии соответствует максимальным реперфузионным повреждениям [12], а по данным N. Naruzhnaia и соавт., 90-я мин реперфузии является точкой стабилизации насосной и сократительной функций ЛЖ [7]. Мы не проводили исследование в конце ишемии ввиду методических ограничений, а также в первые минуты после начала реперфузии, поскольку такой подход не дает возможности четко разграничить ишемические и реперфузионные повреждения [13].

Анализ эхокардиографических данных, полученных в ходе моделирования коронароокклюзии, позволил выявить разные профили действия двух использованных дозировок на систолическую функцию ЛЖ.

В серии экспериментов с дозировкой 20 мкг/кг/сут в фазу ишемии и в острую фазу реперфузии (20-я мин) эхокардиографические показатели сократимости ЛЖ соответствовали таковым в группе контроля и свидетельствовали о развитии выраженной систолической и сократительной дисфункции ЛЖ. Причиной этому может быть отсутствие кардиопротекторного эффекта вследствие недостаточной дозы. Данная гипотеза находит свое под-

тверждение в нашем недавнем исследовании, где было показано, что значения площади зоны некроза и зоны риска при окрашивании миокарда сопоставимы с контролем [14]. Вместе с этим к 90-й мин реперфузии мы наблюдали восстановление систолической функции и уменьшение размеров ЛЖ, однако ИНЛС остался на уровне группы контроля. На сегодняшний день ИНЛС является наиболее оптимальным инструментом для оценки распространенности повреждения и более предпочтительным, чем определение глобальной функции ЛЖ. ИНЛС признан мощным предиктором нежелательных явлений, особенно повторной госпитализации по поводу сердечной недостаточности [15].

Наиболее интересные результаты были получены при использовании дозировки октреотида 40 мкг/кг/сут. Нами было обнаружено, что исходно, до моделирования коронароокклюзии, октреотид оказывал незначительный отрицательный инотропный эффект, который отсутствовал при использовании дозировки 20 мкг/кг/сут. В единичных сообщениях приводится информация о том, что аналоги соматостатина способны незначительно влиять на сократимость миокарда предположительно путем ингибирования трансмембранного поступления кальция [16], стимуляции секреции вазопрессина или ацетилхолина. В метаанализе P. Maison и соавт. сообщалось об уменьшении толщины миокарда ЛЖ и положительном воздействии на гемодинамические параметры ЛЖ [17]. Также известно другое их свойство – способность ингибировать высвобождение катехоламинов. На этом основана гипотеза о том, что октреотид может влиять на симпатическую иннервацию сердца путем снижения ее тонуса. В небольшом клиническом наблюдении пациентов с акромегалией, получавших лечение октреотидом в течение года, L. Thuesen и соавт. [18] отметили статистически значимое снижение артериального давления, ЧСС и толщины стенок ЛЖ только к окончанию терапии длительностью один год. Суммируя вышеизложенное, можно предположить, что отрицательный инотропный эффект, зафиксированный в начале эксперимента, связан с феноменом прекодиционирования миокарда [10].

Несмотря на то, что исходно мы наблюдали незначительный отрицательный инотропный эффект, в период ишемии-реперфузии отмечалось сдерживание острой систолической дисфункции ЛЖ. Вероятнее всего, это связано с уменьшением размера инфаркта, что подтверждается уровнем КФК-МВ. Также мы наблюдали более низ-

кий ИНЛС по сравнению с контрольной серией и серией с меньшей дозировкой октреотида. Механизмы кардиопротекции при использовании больших дозировок могут быть реализованы различными путями одновременно. К ним относят снижение оксидативного стресса в период реперфузии, ограничение воспалительной реакции, а также антиапоптотический эффект. В исследовании Асмаа А. Khalifa и соавт. [4] на модели изопротеренолового инфаркта с использованием разных дозировок было показано дозозависимое улучшение показателей УО и СВ, измеренных с помощью пикфлуометра. При анализе микропрепаратов наблюдались единичные воспалительные клетки или их отсутствие в отличие от группы сравнения, где регистрировалась обильная воспалительная инфильтрация мононуклеарными клетками. Кроме того, авторы установили, что октреотид способен дозозависимо модулировать большое количество жизненно важных молекулярных мишеней, которые активно участвуют в повреждении, связанных с инфарктом миокарда, включая NOX-1/-2/-4, экспрессию Bcl-2, морфологию митохондрий, подавление регуляции каскада P38-MARP (P38 mitogen-activated protein kinase)/Erk1/2 (extracellular-signal-regulated kinase 1/2)/STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3)/NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), а также может угнетать продукцию провоспалительных цитокинов. Способность блокировать выброс катехоламинов (на чем основана терапия катехоламинпродуцирующих опухолей) и стабилизировать тонус симпатической нервной системы сердца является еще одним из возможных путей кардиопротекции при острых состояниях [19]. Также было высказано предположение, что соматостатин может иметь нейросенсорное происхождение и может продуцироваться в телах нейронов за пределами сердца. Этот механизм может быть реализован посредством подавления высвобождения норадреналина из симпатических нервных окончаний в миокарде, ограничивая чрезмерное влияние активированной автономной нервной системы сердца [3].

### **Взаимосвязь КФК-МВ и эндогенного соматостатина с показателями систолической функции ЛЖ**

В контрольной серии экспериментов мы наблюдали повышение концентрации эндогенного соматостатина в 1,5 раза, что можно рассматривать в рамках защитной реакции в ответ на острое повреждение, которая, судя по всему, оказалась недостаточной.

В настоящем исследовании уровень КФК-МВ, являясь классическим маркером некроза кардиомиоцитов, не коррелировал с эхокардиографическими параметрами как в группе контроля, так и в опытных сериях. Это указывает на то, что степень повреждения не является единственным и определяющим фактором для функционального восстановления миокарда. Вероятно, последнее в большей степени зависит от активации защитных механизмов, одним из которых, как показывают наши данные, может быть выброс эндогенного соматостатина.

До настоящего времени динамика концентрации эндогенного соматостатина при остром инфаркте, как и его взаимосвязь с маркерами повреждения, воспаления и показателями систолической функции ЛЖ, не исследовались. Статистически значимое повышение концентрации соматостатина к 120-й мин реперфузии можно рассматривать как защитную реакцию на острое ишемическое повреждение. Однако она оказалась не взаимосвязана

с концентрацией КФК-МВ. Полученные данные согласуются с концепцией о том, что постинфарктное ремоделирование определяется не только объемом погибших кардиомиоцитов, но и активностью и балансом нейрогормональных и иммунных систем, модулирующих состояние поврежденного миокарда [2]. Более того, выявленные сильные положительные корреляции между уровнем соматостатина и ключевыми показателями насосной функции сердца (ФВ, УО, СВ) на 90-й мин реперфузии позволяют предположить, что эндогенный соматостатин оказывает влияние на сократительный резерв и диастолическое наполнение ЛЖ, вероятнее всего, за счет подавления избыточной симпатической активности. Этот эффект может быть опосредован через соматостатиновые рецепторы, экспрессия которых, как известно, повышается в зоне повреждения [20]. Кроме того, данный пептид может стать значимым прогностическим фактором, ассоциированным с восстановлением насосной функции ЛЖ в постинфарктном периоде.

### **Заключение**

Полученные результаты позволяют по-новому взглянуть на роль соматостатина, патогенез постинфарктной дисфункции миокарда и обосновывают потенциальную клиническую значимость превентивного использования аналогов соматостатина для фармакологической кардиопротекции. Дальнейшие исследования должны быть направлены на определение терапевтического эффекта аналогов соматостатина, детализацию клеточных механизмов воздействия октреотида, поиск оптимальных терапевтических окон для его применения в условиях острой коронарной ишемии.

### **Ограничения**

Основным методическим ограничением исследования является отсутствие контрольной точки эхокардиографического исследования по окончании ишемии. Лигатура, накладываемая на коронарную артерию, имеет ограничитель, который дает возможность легко снять лигатуру и не повредить миокард нитью. Данный ограничитель дает акустические помехи и не позволяет качественно провести эхокардиографию. Кроме того, мы не проводили эхокардиографическое исследование экспериментальным животным серий 2 и 3 до начала инъекций октреотида, поскольку информация об отрицательном инотропном эффекте лекарственного средства не заявлена в инструкции по применению фирмы-производителя.

### **Литература / References**

1. Algoet M., Janssens S., Himmelreich U., Gsell W., Pusovnik M., Van den Eynde J. et al. Myocardial ischemia-reperfusion injury and the influence of inflammation. *Trends Cardiovasc. Med.* 2023;33(6):357–366. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2022.02.005>
2. Ryabov V.V., Maslov L.N., Vyshlov E.V., Mukhomedzyanov A.V., Kilin M., Gusakova S.V. et al. Ferroptosis, a regulated form of cell death, as a target for the development of novel drugs preventing ischemia/reperfusion of cardiac injury, cardiomyopathy and stress-induced cardiac injury. *Int. J. Mol. Sci.* 2024;25(2):897. <https://doi.org/10.3390/ijms25020897>
3. Vörös I., Sághy É., Pohóczy K., Makkos A., Onódi Z., Brenner G.B. et al. Somatostatin and its receptors in myocardial ischemia/reperfusion injury and cardioprotection. *Front. Pharmacol.* 2021;12:663655. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.663655>
4. Khalifa A.A., El Sokkary N.H., Elblehi S.S., Diab M.A., Ali M.A. Potential cardioprotective effect of octreotide via NOXs mitigation, mitochondrial biogenesis and MAPK/Erk1/2/STAT3/NF- $\kappa$ B pathway attenuation in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Eur. J. Pharmacol.* 2022;925:174978. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.174978>

- Dikalov S. Cross talk between mitochondria and NADPH oxidases. *Free Radic. Biol. Med.* 2011;51(7):1289–1301. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2011.06.033>
- Wen Y., Liu R., Lin N., Luo H., Tang J., Huang Q. et al. NADPH oxidase hyperactivity contributes to cardiac dysfunction and apoptosis in rats with severe experimental pancreatitis through ROS-mediated MAPK signaling pathway. *Oxid. Med. Cell Longev.* 2019;2019:4578175. <https://doi.org/10.1155/2019/4578175>
- Naryzhnaya N.V., Derkachev I.A., Kurbatov B.K., Mukhomedzyanov A.V., Kilin M., Kan A. et al. Metabolic syndrome reduces but does not eliminate the cardioprotective effect of adaptation to hypoxia: the link with changes in the opioid system. *Pflugers Arch.* 2025;478(1):2. <https://doi.org/10.1007/s00424-025-03144-x>
- Naryzhnaya N.V., Logvinov S.V., Kurbatov B.K., Derkachev I.A., Mustafina L.R., Gorbunov A.S. et al. The  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist formoterol attenuates necrosis and apoptosis in the rat myocardium under experimental stress-induced cardiac injury. *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2024;38(6):1116–1130. <https://doi.org/10.1111/fcp.13026>
- Zigam Q.A., Al-Zubaidy A.A., Abbas W.J., Al-Mudhafar R.H. Cardioprotective effects of octreotide against sepsis-induced cardiotoxicity in mice. *Arch. Razi. Inst.* 2023;78(1):53–61. <https://doi.org/10.22092/ARI.2022.358339.2201>
- Wang T.L., Huang Y.H., Chang H. Somatostatin analogue mimics acute ischemic preconditioning in a rat model of myocardial infarction. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2005;45(4):327–332. <https://doi.org/10.1097/01.fjc.0000156823.35210.21>
- Yoshioka G., Tanaka A., Watanabe N., Nishihira K., Natsuaki M., Kawaguchi A. et al. Prognostic impact of incident left ventricular systolic dysfunction after myocardial infarction. *Front. Cardiovasc. Med.* 2022;9:1009691. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.1009691>
- Manché A., Edmondson S.J., Hearse D.J. Dynamics of early postischemic myocardial functional recovery. Evidence of reperfusion-induced injury? *Circulation.* 1995;92(3):526–534. <https://doi.org/10.1161/01.cir.92.3.526>
- Dai A.L., Fan L.H., Zhang F.J., Yang M.J., Yu J., Wang J.K., Fang T. et al. Effects of sevoflurane preconditioning and postconditioning on rat myocardial stunning in ischemic reperfusion injury. *J. Zhejiang Univ. Sci. B.* 2010;11(4):267–274. <https://doi.org/10.1631/jzus.B0900390>
- Ильющенкова Ю.Н., Мухомедзянов А.В., Курбатов Б.К., Слидневская А.С., Варламова Ю.В., Сазонова С.И. Динамика эндогенного соматостатина и инфарктулимитирующий эффект октреотида у крыс на модели длительной ишемии-реперфузии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2025;180(8):208–212. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-180-8-208-212>
- Ilyushenkova J., Mukhomedzyanov A., Kurbatov B., Slidnevskaya A.S., Varlamova Yu.V., Sazonova S.I. et al. Dynamics of endogenous somatostatin and the infarct-limiting effect of octreotide in rats in a long-term ischemia-reperfusion modeling. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2025;180(8):208–212. <https://doi.org/10.47056/0365-9615-2025-180-8-208-212>
- Nucifora G., Delgado V., Bertini M., Marsan N.A., Van de Veire N.R., Ng A.C., et al. Left ventricular muscle and fluid mechanics in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 2010;106(10):1404–1409. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.06.072>
- Lin C.I., Wei J., Cheng K.K., Ho L.T. Electropharmacological effects of sandostatin in human atrial fibers. *Int. J. Cardiol.* 1991;31(3):313–318. [https://doi.org/10.1016/0167-5273\(91\)90382-y](https://doi.org/10.1016/0167-5273(91)90382-y)
- Maison P., Tropeano A.I., Macquin-Mavier I., Giustina A., Chanson P. Impact of somatostatin analogs on the heart in acromegaly: a meta-analysis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2007;92(5):1743–1747. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2547>
- Thuesen L., Christensen S.E., Weeke J., Orskov H., Henningsen P. The cardiovascular effects of octreotide treatment in acromegaly: an echocardiographic study. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* 1989;30(6):619–625. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1989.tb00266.x>
- Mamoojee Y., Arham M., Elsaify W., Nag S. Lesson of the month 2: Catecholamine-induced cardiomyopathy – pitfalls in diagnosis and medical management. *Clin. Med. (Lond.)* 2016;16(2):201–203. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.16-2-201>
- Sazonova S.I., Ilyushenkova J.N., Syrkina A.G., Trusov A.A., Mochula O.V., Mishkina A.I. et al. Potential utility of SPECT/CT with <sup>99m</sup>Tc-Tektrotyl for imaging of post-myocardial infarction inflammation. *J. Nucl. Cardiol.* 2023;30(6):2544–2555. <https://doi.org/10.1007/s12350-023-03312-5>

## Информация о вкладе авторов

Ильющенкова Ю.Н. – концепция и дизайн исследования, анализ и интерпретация данных, статистический анализ, подготовка рукописи; Мухомедзянов А.В. – моделирование длительной ишемии-реперфузии; Курбатов Б.К. – выполнение эхокардиографических исследований; Сиротина М. – выполнение биохимических исследований; Сазонова С.И. – критический пересмотр рукописи.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Сведения об авторах

**Ильющенкова Юлия Николаевна**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [ilyushenkova\\_cardio@mail.ru](mailto:ilyushenkova_cardio@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8649-3648>.

**Мухомедзянов Александр Валерьевич**, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

**Курбатов Борис Константинович**, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [kurbatov@cardio-tomsk.ru](mailto:kurbatov@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

**Сиротина Мария**, аспирант, лаборатория экспериментальной кардиологии, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sirotina\\_maria@mail.ru](mailto:sirotina_maria@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

**Сазонова Светлана Ивановна**, д-р мед. наук, заведующий лабораторией радионуклидных методов исследования, НИИ кардиологии Томского НИМЦ, Томск, Россия, e-mail: [sazonova\\_si@mail.ru](mailto:sazonova_si@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2799-3260>.

Поступила 05.02.2026;  
рецензия получена 11.02.2026;  
принята к публикации 25.02.2026.

## Information on author contributions

Ilyushenkova J.N. – study concept and design, data analysis and interpretation, drafting of the manuscript, statistical analysis; Mukhomedzyanov A.V. – long-term coronary occlusion and reperfusion modelling; Kurbatov B.K. – performance of echocardiographic examinations; Sirotnina M. – performance of biochemical studies; Sazonova S.I. – critical revision of the manuscript.

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

## Information about the authors

**Julia N. Ilyushenkova**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Nuclear Medicine Department, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, Tomsk, Russia, e-mail: [ilyushenkova\\_cardio@mail.ru](mailto:ilyushenkova_cardio@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-8649-3648>.

**Alexander V. Mukhomedzyanov**, Cand. Sci. (Med.), Senior Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, e-mail: [sasha\\_m91@mail.ru](mailto:sasha_m91@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-1808-556X>.

**Boris K. Kurbatov**, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, e-mail: [kurbatov@cardio-tomsk.ru](mailto:kurbatov@cardio-tomsk.ru); <https://orcid.org/0000-0001-9603-822X>.

**Maria Sirotnina**, Graduate Student, Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, e-mail: [sirotina\\_maria@mail.ru](mailto:sirotina_maria@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0002-4502-0836>.

**Svetlana I. Sazonova**, Dr. Sci. (Med.), Head of Nuclear Medicine Department, Cardiology Research Center, Tomsk NMRC, e-mail: [sazonova\\_si@mail.ru](mailto:sazonova_si@mail.ru); <https://orcid.org/0000-0003-2799-3260>.

Received 05.02.2026;  
review received 11.02.2026;  
accepted for publication 25.02.2026.