

УДК 616.12-008.46

ОЦЕНКА РЕЗУЛЬТАТИВНОСТИ И ВОСПРОИЗВОДИМОСТИ БИОЛОГИЧЕСКИХ МОДЕЛЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

© 2022 г. В. И. Болотских¹, А. В. Makeeva¹ *, М. В. Лущик¹,
Ек. Н. Мокашева¹, Ев. Н. Мокашева¹, В. В. Шишкина¹

¹Воронежский государственный медицинский университет
им. Н.Н. Бурденко МЗ РФ, Воронеж, Россия

*e-mail: a.makeeva@vrngmu.ru

Поступила в редакцию 12.04.2022 г.

После доработки 15.04.2022 г.

Принята к публикации 18.04.2022 г.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) на протяжении длительного времени привлекает внимание исследователей и врачей, так как, к сожалению, с каждым годом растет число больных с данной патологией. Изучение этиологии, патогенеза, методов лечения и возможных последствий ХСН важно для эффективного лечения и профилактики. Сердечная патология характеризуется появлением одышки, развитием хронической утомляемости, отеков, снижением физической активности по причине нарушения нормальной перфузии органов и тканей и развитием хронической гипоксии. В этой связи моделирование сердечной недостаточности на животных представляется весьма актуальным и перспективным направлением, так как дает возможность детального изучения этиопатогенетических особенностей развития ХСН и осложнений. Доклинический этап исследования лекарственных препаратов на животных позволяет оценить механизм действия препарата, подобрать правильную дозировку, описать побочные явления. Использование мелких грызунов при создании моделей ХСН является менее трудоемким и экономически более выгодным, чем проведение исследований на крупных животных. В данной статье приведен анализ результативности и воспроизводимости биологических моделей ХСН. Описаны наиболее распространенные современные хирургические и фармакологические модели, методика проведения эксперимента, основные гемодинамические и гистоморфологические изменения, наблюдаемые при развитии ХСН у животных, а также недостатки и преимущества разных видов моделирования.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, биологическое моделирование, гипертрофия миокарда, изопротеренол, хирургические модели, фармакологические модели

DOI: 10.31857/S0042132422040032

ВВЕДЕНИЕ

Одной из весьма значимых проблем современной системы здравоохранения на настоящий момент остается хроническая сердечная недостаточность (ХСН), которая характеризуется высокой смертностью и инвалидизацией населения. Уменьшение числа обострений и осложнений из-за декомпенсации ХСН может значительно повлиять на продолжительность жизни пациентов с данной патологией. Правильный подход к ведению пациентов с ХСН поможет снизить количество госпитализаций, что в свою очередь сократит затраты государства на систему здравоохранения.

Стоит отметить тот факт, что в современной медицине присутствует проблема трактовки ХСН. Среди российских клиницистов в последнее время стало распространяться мнение, что ХСН пред-

ставляет собой самостоятельную нозологическую единицу, а именно: заболевание с комплексом симптомов, проявляющихся в виде одышки, отеков и повышенной утомляемости, причиной которых чаще всего является недостаточная перфузия органов из-за нарушения работы сердца. В то же время среди западных коллег весьма распространена классическая трактовка ХСН как синдрома, представляющего из себя финальную стадию многих заболеваний сердца (Калюжин и др., 2020).

Совершенствование медицинской помощи пациентам с ХСН играет важную роль в снижении смертности и количества осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Пациенты с ХСН имеют ряд проявлений сопутствующей соматической патологии, которая негативно сказывается на их интеллектуальных и физических способностях, что отрицательно влияет на комплаент-

ность данной группы больных. В России по данному вопросу можно встретить предложение, разработанное на базе НИИ кардиологии им. А.Л. Мясникова, которое включает в себя работу конкретно со средним персоналом, которому поручают телефонный опрос пациентов с ХСН, организацию школ и обучение родственников больных (Бойцов и др., 2021).

Обращает на себя внимание взаимосвязь ХСН и отдельных гериатрических синдромов у больных старшей возрастной группы. Среди пациентов с ХСН функциональных классов III–IV выше процент встречаемости возраст-ассоциированных синдромов: делирия, синдрома мальнутриции, когнитивных нарушений, синдрома падений, тревожно-депрессивных расстройств и нарушений сна. Подобные особенности клинической картины у пожилых людей с ХСН способствуют тому, что приверженность лечению среди данной группы больных резко снижается, по сравнению с пациентами функциональных классов I–II. Низкая комплаентность приводит к резкому повышению процента летальности и количества осложнений среди данного рода больных (Подобед и др., 2020).

Из-за постоянного роста числа пациентов с патологией сердечно-сосудистой системы вследствие увеличения продолжительности жизни изучение ХСН остается актуальной проблемой в современной медицине.

Для более детального изучения ХСН важно моделирование данной патологии в экспериментальных условиях на биологических моделях. Фундаментальные исследования, к которым относятся изучение и разработка моделей сердечной недостаточности на лабораторных животных, помогут более подробно описать этиологию и патогенез данного синдрома, что в будущем позволит подобрать более точные и совершенные методы профилактики и лечения сердечной недостаточности.

Целью данной работы стал систематизированный обзор данных научной литературы, посвященный анализу результативности и воспроизводимости экспериментальных моделей ХСН.

Для поиска использовались базы данных РИНЦ, Scopus, PubMed (Public Medline), eLibrary, публикации подвергались сравнительному анализу. Поисковые запросы осуществлялись по ключевым словам: хроническая сердечная недостаточность, биологическое моделирование, гипертрофия миокарда, изопроterenол, хирургические модели, фармакологические модели.

Патогенез ХСН представляет собой сложный каскад нейрогуморальных, гемодинамических и иммунологических реакций, каждая из которых, играя отдельную роль, взаимодействует с остальными и способствует прогрессированию заболевания. Моделирование сердечной недостаточности часто воспроизводят на мелких грызу-

нах, например крысах. Метаболизм, физиология и анатомия сердца крысы отличается от человеческого. Несмотря на это, крысы часто используются в фундаментальных научных исследованиях для воспроизведения модели ХСН (Katz et al., 2019). Использование животных на доклинических этапах при моделировании ХСН позволяет более детально понять механизмы развития патологии, а также внедрять новые методы лечения.

В настоящее время предлагаются различные методы моделирования ХСН у лабораторных животных, однако результативность и информативность этих моделей изучены недостаточно. Существующие сейчас различные модели ХСН можно поделить на две большие группы: хирургические и фармакологические. У обеих групп моделей имеются как недостатки, так и преимущества.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ХСН

Хирургические модели воссоздают перегрузку давлением и объемом.

Перегрузка объемом связана с возрастанием конечного диастолического объема в полостях сердца. В этом случае во время систолы сердце испытывает большую нагрузку для изгнания большего объема крови в большой и/или малый круг кровообращения. Перегрузка объемом представляет собой увеличение преднагрузки на сердце.

Перегрузка давлением возникает вследствие возрастания сопротивления выбросу крови из полостей сердца, что может наблюдаться, например, при стенозе клапанов сердца, сужении крупных артериальных стволов — аорты, легочной артерии. В этом случае возрастает постнагрузка на сердце. Моделирование перегрузочной формы ХСН приводит к гипертрофии миокарда.

Модель хронической перегрузки давлением воспроизведена (Hirata et al., 2015) на крысах с помощью частичной перевязки легочной артерии. Для исследования использовались восьминедельные самцы крыс, которых разделили на две опытные группы. В 1-й группе 28 животным произвели частичное перевязывание легочной артерии с помощью иглы 18 калибра, формируя отверстие, равное диаметру иглы. Во 2-й группе у 28 животных применяли танталовый зажим LT100 Ethicon, который был наполовину закрыт вокруг легочной артерии с помощью клипового аппликатора LX107 Ethicon, ограничивая поток крови через данный сосуд. Эхокардиографию проводили в предоперационный день, а затем — на 4-й и 8-й неделях после операции. Срезы ткани сердца брали для гистологического анализа (Hirata et al., 2015). Это исследование показало, что применение танталового полузакрытого зажима вокруг легочной артерии воспроизводимым образом индуцировало дисфункцию правого желудочка. Обе

группы (1-я и 2-я) показали значительно увеличенный импульсный доплеровский пик PAV (давление в легочной артерии). В 1-й группе PAV имело тенденцию к более существенному увеличению, чем во 2-й. При гистологических исследованиях сердца выявлены наличие фиброза правого желудочка и гипертрофия миокарда.

Описанное моделирование сердечной патологии должно оказаться ценным в исследовании и лечении правой сердечной недостаточности, вызванной перегрузкой давлением.

Однако при проведении процедуры возможна высокая смертность из-за кровотечения, внезапной остановки сердца или образования легочного тромба.

Один из распространенных хирургических способов воспроизведения ХСН — модель создания артериовенозного свища (фистулы длиной 1–1.2 мм) между брюшной аортой и нижней полую вену дистальнее ответвлений почечных артерий. Данная модель создает объемно-перегрузочную форму ХСН. В исследовании (Abassi et al., 2011) на крысах показано, что при данном моделировании патологии происходит активация ряда нейрогуморальных механизмов: эндотелиновой системы, включающей 3 вазоактивных пептида (эндотелин-1, эндотелин-2, эндотелин-3), ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), выработки антидиуретического гормона, повышения активности симпатoadренальной системы. Установлено, что активация РААС играет значительную роль в патогенезе сердечно-сосудистых и почечных проявлений. Прогрессирующая сердечная недостаточность связана с нарастающим ухудшением функции почек, что, в свою очередь, приводит к гемодинамическому и нейрогуморальному ухудшению сердечной недостаточности, тем самым увеличивая риск смертности в 7.5 раз. Авторами данной работы показано, что у крыс с аорто-венозной фистулой формируется гипертрофия и дилатация сердца, а также наблюдается ремоделирование миокарда (Abassi et al., 2011).

Поскольку эта модель имитирует высокий сердечный выброс при клинической сердечной недостаточности, она может быть применена для изучения изменений миокарда, главным образом гипертрофии сердца.

Несмотря на то, что эта модель считается относительно недорогой, она имеет свои недостатки: необходимо хорошо знать анатомию подопытных животных, а также технику проведения операции, так как ошибки в процессе хирургического моделирования могут привести к осложнениям и неправильной интерпретации результатов.

Проведено (Abovay et al., 2017) изучение возможных механизмов, лежащих в основе повреждения почек после моделирования сердечной дисфункции на крысах созданием ХСН, индуцирован-

ной инфраренальной аортокавальной фистулой. Все измерения выполняли спустя 28 ± 2 дней после индукции свища. С использованием наркоза устанавливали ряд гемодинамических показателей (артериального и внутрижелудочкового давления) с помощью системы PowerLab®/программного обеспечения (AD Instruments, Новая Зеландия). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) определяли по сигналу ЭКГ. После завершения гемодинамических измерений животных умерщвляли под изофлурановой анестезией и быстро удаляли ткани крови, сердца, легких и почек. Проведенные *in vivo* гемодинамические измерения контрольных крыс и крыс с ХСН показали, что центральное венозное и левое конечное диастолическое давление были значительно увеличены у крыс с аортокавальной фистулой. У экспериментальных животных с ХСН наблюдалась гипертрофия миокарда, легких, повышение конечного диастолического и систолического объемов левого желудочка. Гистоморфологический анализ срезов тканей почек животных с ХСН позволил установить патологические изменения в структуре почек — атрофию клубочков и канальцев. Кроме этого, в области канальцев авторами исследования зафиксированы наличие пикнотических ядер и признаки дегенерации, проявляющиеся в десквамации клеток эпителиальных канальцев. Результаты экспериментов показали, что при моделировании сердечной недостаточности наблюдается также повреждение почек, что часто приводит к кардиоренальному синдрому (Abovay et al., 2017).

Также есть много различных вариаций формирования ХСН в результате развития кардиоренального синдрома на фоне сужения нижней полую вены. В данных случаях диаметр нижней полую вены уменьшали с помощью хирургической проволоки, металлического зажима.

Однако у данной модели в различных вариациях обнаруживается несколько недостатков. Не всегда есть точное описание самой техники, а также иногда формировались местные, а не системные застойные явления. Также наблюдалась высокая летальность (Cops et al., 2019).

Одна из последних вариаций данной модели — формирование абдоминального венозного застоя (Cops et al., 2018). После проведения правосторонней переднебоковой торакотомии между 5-м и 6-м ребрами, проколов плевры, легкие отодвигали в сторону и отделяли плевру от окружающих тканей. Сужение осуществлялось с помощью хирургической проволоки вокруг грудного отдела нижней полую вены и иглы 20G (0.812 мм), после иглу удаляли и рану зашивали. Образцы крови на биохимический анализ собирали в исходном состоянии и через 12 нед. после операции из хвостовой артерии (анализировали креатинин, цистатин С и мочевины). Двадцатичетырехчасовые об-

разцы мочи также брали в исходном состоянии и через 12 нед. после операции для анализа на креатинин и альбумин. Эхокардиографию проводили в исходном состоянии и через 12 нед. после операции. Инвазивные изменения давления осуществляли через 12 нед. после операции. Срезы почечной ткани брали для гистологического анализа. Среди гемодинамических изменений выявлено значительное повышение абдоминального венозного давления. Биохимический анализ показал повышение у экспериментальной группы крыс ряда параметров: креатинина плазмы, цистатина С и микроальбумина мочи. На ЭхоКГ зафиксировано значительное увеличение конечного диастолического диаметра левого желудочка. Гистоморфологические исследования срезов почечной ткани показали достоверное увеличение площади поверхности клубочка и ширины Боуменова пространства. Таким образом, данная модель ХСН еще раз подтвердила развитие почечной недостаточности у опытных крыс при воспроизведении сердечной патологии.

Моделирование сердечной недостаточности созданием аортокавального шунта модифицировано в исследовании, проведенном на белых крысах (Treskatsch et al., 2014). После лапаротомии аорту прокалывали одноразовой иглой 16G (Braun, Melsungen, Германия) дистальнее почечных артерий. Затем иглу продвигали через стенку аорты в соседнюю нижнюю полую вену. После временного сжатия аорты и венозных сосудов выше и ниже места прокола иглу осторожно извлекали и место прокола аорты заклеивали каплей цианоакрилатного клея. Проподимость свища визуализировалась пульсирующим потоком оксигенированной крови в нижнюю полую вену из инфраренальной аорты. Сосуды контрольных животных также временно сжимали и склеивали, но без какой-либо пункции аорты (Treskatsch et al., 2014). Показано, что массы тела достоверно не различались между контролем и экспериментальной группой через 28 ± 2 дней после индукции фистулы. Однако весовые индексы сердца и легких были значительно увеличены. Центральное венозное и левое конечное диастолическое давление были значительно повышены, а сердечный выброс почти в два раза выше у крыс с ХСН. Также у животных с сердечной недостаточностью, развившейся после создания аортокавального шунта, значительно повышена концентрация tBNP-45 в плазме крови. Электронная микроскопия левых желудочков опытных крыс показала: наличие фрагментированного ядерного хроматина, уменьшение размера миофибрилл, набухание митохондрий, вакуолизацию и иммиграцию фагоцитарных лейкоцитов. Выдвинуто предположение об апоптотических изменениях в миокарде левого желудочка во время прогрессирующего течения сердечной недостаточности.

Данная модель хорошо описывает изменения, наблюдаемые при прогрессировании сердечной недостаточности.

Однако основным осложнением было неконтролируемое кровотечение в месте пункции при индукции аортокавального шунта.

Хирургические модели ХСН в эксперименте применяют и российские ученые. Так, на крысах проведено (Казаченко и др., 2008, 2013) перманентное лигирование левой коронарной артерии (коронароокклюзия). После наркотизации крыс хлоралгидратом (500 мг/кг, внутривенно) обрабатывали гортань 2%-ным раствором лидокаина и осуществляли интубацию трахеи. Для обеспечения принудительной подачи воздуха в легкие был использован аппарат ИВЛ. Доступ к сердцу осуществляли путем торакотомии в 4-м межреберье слева от края тела грудины до передней аксиллярной линии. После рассечения перикарда производили лигирование ствола левой коронарной артерии с помощью атравматической иглы. Затем производили послойное ушивание раны (Казаченко и др., 2013). Несмотря на сложности при создании данной модели, получены хорошие результаты по моделированию ХСН. Так, через шесть месяцев после хирургического вмешательства зафиксирована дилатация всех камер сердца, снижена сократимость миокарда, у большинства крыс после коронароокклюзии отмечены признаки очагового кардиосклероза.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ХСН

Одна из самых распространенных фармакологических моделей, используемых для моделирования ХСН, — модель с изопротеренолом. Изопротеренол, являясь агонистом адренергических рецепторов, способен активировать аденилатциклазу, что приводит к накоплению в клетках цАМФ, влияющего на протеинкиназную систему, которая лишает миозин способности соединяться с актином. Активация данного механизма препятствует сокращению гладкой мускулатуры и способствует расслаблению бронхов. В свою очередь применение изопротеренола вызывает учащение и усиление сокращений сердца, увеличивает сердечный выброс и вместе с тем уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов, снижает артериальное давление, уменьшает наполнение желудочков сердца, повышает потребность миокарда в кислороде (Гурова и др., 2012).

Для биологического моделирования ХСН изопротеренол животным вводят в различных дозировках и с разной степенью длительности. При введении подкожно изопротеренола в дозе 80 мг/кг дважды с интервалом в 24 ч развитие ХСН контролировали (Казаченко и др., 2008, 2013) с помощью эхокардиографии, являющейся высокоин-

формативным неинвазивным методом оценки функционирования сердечно-сосудистой системы у крыс в динамике развития создаваемой патологии. Проведение эхокардиографии выполняли трижды: в начале эксперимента, после 30 и после 60 дней. Через месяц после введения изопротеренола наблюдались гипертрофия левого желудочка и достоверное снижение показателей сократимости: комплексной серологической реакции, фракции укорочения, фракции выброса (Саркисян, 2010).

Преимуществом данной модели является то, что препарат вводят подкожно, что проще, чем при внутривенном введении, и не требуется дополнительной подготовки для проведения манипуляции. Также удобно то, что препарат вводят двукратно, что дает возможность быстрее получить желаемый результат и сократить время эксперимента.

Недостатком является то, что развивается лишь умеренная сердечная недостаточность.

Другой вариацией изопротереноловой модели является введение препарата в дозировке 10 мг/кг в сутки подкожно в течение 14 дней. Исследование проводилось на самцах и самках мышей. Результаты исследований показали, что к концу эксперимента фракция выброса снижена на 25% у самцов и на 21% у самок (Grant et al., 2020). ХСН подтверждена гистопатологическим анализом ткани миокарда. В работе продемонстрировано отсутствие значимых половых различий при моделировании патологии. Как у самок, так и у самцов зафиксированы в одинаковой степени выраженные дисфункция миокарда, гипертрофия и фиброз.

Недостатком данной модели является необходимость в течение 2 нед. ежедневно вводить лекарственный препарат, что может вызвать трудности в организации процесса эксперимента по причине ежедневного стресса, который испытывают животные.

В то же время постепенное введение небольшой дозы препарата дает возможность избежать и возможных осложнений, которые могут возникнуть при введении больших дозировок препарата, и связанных с этим летальных исходов лабораторных животных, находящихся в процессе эксперимента.

Еще одним вариантом изопротереноловой модели является введение данного препарата совместно с флуоксетином в дозе 30 мг/кг внутрибрюшинно в течение 7 дней половозрелым крысам-самцам линии Вистар (Мазитов и др., 2013). Гистологические исследования проводили на препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином и по Ван Гизону. На препаратах левого желудочка, окрашенных по Ван Гизону, у группы опытных животных через 7 дней обнаружены выраженный

фиброз, явления инфильтрации и увеличение площади поперечного сечения кардиомиоцитов, что свидетельствует о развитии патологической гипертрофии миокарда. Отмечено, что фиброз наблюдался намного чаще, чем инфильтрация. В работе также показано, что при использовании данной модели воспроизведения патологии сердца снижается реакция силы сокращения миокарда на серотонин и на агонист 5-HT₄-рецепторов.

Несмотря на видимые преимущества, данная модель также не лишена недостатков. Например, совместное введение изопротеренола и флуоксетина увеличивает стоимость проводимого эксперимента в отличие от моделей с одним лекарственным препаратом. К минусам данной фармакологической модели также можно отнести методику введения. Внутрибрюшинное введение препарата требует дополнительного оснащения и подготовки. Также возможны побочные эффекты при неправильном введении препарата.

На белых беспородных крысах-самках сердечную недостаточность моделировали путем введения экспериментальным группам животных изопротеренола в разных дозах (Гурова и др., 2012). Препарат вводили подкожно четырем опытным группам крыс в дозировке 10, 30, 50, 80 мг/кг соответственно с интервалом 24 ч. Контрольным животным вводили физраствор NaCl в эквивалентных объемах. Регистрацию ЭКГ осуществляли через 24 ч после последнего введения изопротеренола. Показано дозозависимое увеличение ЧСС, однако наибольшая доза — 80 мг/кг, наоборот, приводит к снижению ЧСС, что, вероятно, связано с нарушением проводимости. По результатам ЭКГ во всех экспериментальных группах зафиксированы патологические изменения (подъем сегмента ST и снижение амплитуды зубца R). Отмечено, что степень выраженности данных изменений находится в прямой корреляции с вводимой дозой вещества. Полученные результаты подтверждены морфологически с помощью метода поляризационной микроскопии.

Сходным с изопротеренолом действием обладают монокроталин и доксорубин.

Монокроталин — это пирролизидиновый алкалоид, вызывающий легочно-сосудистый синдром, характеризующийся пролиферативным легочным васкулитом и легочной гипертензией. Данный препарат увеличивает проницаемость капилляров и индуцирует интерстициальный отек, фиброз, накопление макрофагов и альвеолярный отек. Наблюдаемое со временем усиление легочного сосудистого сопротивления приводит к перегрузке правого желудочка давлением, о чем свидетельствует увеличение правого желудочка у

крыс. Установлено, что введение монокроталина подкожно в дозе 60 мг/кг крысам линии Вистар через месяц привело к гипертрофии правого желудочка и развитию легочной гипертензии. Отмечено более тяжелое проявление легочной гипертензии у самцов (Колосеев и др., 2020). Также показано (Казаченко и др., 2008), что однократное внутривентриальное введение монокроталина в дозе 60 мг/кг у части животных вызывает развитие легочной гипертензии, гипертрофии правого желудочка и выраженной правожелудочковой сердечной недостаточности.

Тот факт, что не у всей группы животных наблюдалось достоверное снижение сократимости левого желудочка, не сделал эту модель широко распространенной в практике. К тому же именно доказанная токсичность монокроталина для миокарда ограничивает актуальность этой модели для изучения правожелудочковой недостаточности (Cops et al., 2019).

Рядом авторов описан опыт использования доксорубина при моделировании сердечной патологии. Для воспроизведения ХСН шесть инъекций доксорубина в дозировке 15 мг/кг осуществляли в течение 14 дней. Препарат вводили внутривентриально, растворяя содержимое 1 флакона (10 мг) в 5 мл растворителя (0.9%-ного изотонического раствора NaCl). Особенности доксорубиновой модели ХСН – прогрессирующее снижение сократимости миокарда левого желудочка и развитие его эксцентрического ремоделирования (Казаченко и др., 2013).

Однако многими исследователями отмечено, что при использовании доксорубина наблюдается высокая летальность экспериментальной группы крыс, что, вероятно, связано с дозозависимой кардиотоксичностью доксорубина.

Одной из самых популярных моделей ХСН, которую часто воспроизводят в эксперименте в России, является мезатоновая модель В.И. Инчиной (Крот, Федорова, 2011). Мезатон – синтетический альфа-адреномиметик с мощным стимулирующим воздействием на альфа-адренорецепторы (Лискова и др., 2014). Препарат вводят подкожно в дозировке 0.01 г ежедневно в течение 14 дней (Крот, Федорова, 2011). Через 15 мин после введения мезатона животным необходимо подвергнуть физической нагрузке длительностью 20 мин, например плаванию в небольшом бассейне. При данном моделировании патологии у животных наблюдаются дезорганизация мышечных волокон, деструктивные изменения кардиомиоцитов, увеличение стромального компонента миокарда, возрастание объема микроциркуляторного русла.

Плюсом данной модели является простота введения и невысокая цена препарата.

Недостаток данной модели в том, что организация физической нагрузки для подопытных животных требует дополнительного оснащения и специальной подготовки персонала, осуществляющего эксперимент.

Возможны вариации моделирования ХСН без использования фармакологических препаратов. Один из альтернативных способов – введение силиконового масла в плевральные полости крыс по методике Н.Н. Пятницкого и Ю.А. Блинкова (Сидоров, 2012). В данной методике используется шприц с толстой иглой, при помощи которого в каждую плевральную полость вводится по 1.5 мл масла на 100 г веса крысы. Спустя 30 дней проводят повторную инъекцию масла по 1.0 мл на 100 г веса в обе плевральные полости. Показано, что масло оказывает сопротивление сердечным сокращениям, развивается компенсаторная гипертрофия миокарда, а в последующем – дилатация полостей сердца. Наличие у крыс ХСН подтверждается патоморфологическими методами.

Несмотря на небольшие финансовые затраты при воспроизведении данной модели, не требующей дорогостоящего оборудования, введение силиконового масла приводит к тотальному давлению жидкости на все отделы миокарда, что может быть фактором риска повышенной летальности для животных экспериментальных групп.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Процесс разработки новых лекарственных препаратов и способов медикаментозного лечения хронической сердечной недостаточности требует доклинической апробации на воспроизводимых моделях. Использование мелких грызунов в исследованиях удобно как в техническом, так и в экономическом плане. Для понимания патофизиологических механизмов сердечной недостаточности, выявления новых молекулярных мишеней и оценки специфической терапии моделирование патологии на мелких грызунах, в основном на крысах, невозможно переоценить. Анализ литературных данных за несколько последних десятилетий показывает, что в настоящее время не существует идеальной модели, которая полностью бы воспроизвела каждый из аспектов прогрессирования хронической сердечной недостаточности. Для воспроизведения хирургических моделей важно понимание анатомии, физиологии сердца, артерий и других органов, хороший послеоперационный уход. При создании фармакологических моделей важно правильно подобрать препарат и его дозировку, так как большие дозы вводимого вещества могут привести к инфаркту миокарда и

даже гибели животного в ходе эксперимента. В то время как некоторые модели воспроизводят нейро-эндокринные изменения, другие лучше воспроизводят ремоделирование, которое происходит при хронической сердечной недостаточности.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность сотрудникам НИИ экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Настоящая статья не содержит каких-либо исследований с участием людей и животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бойцов С.А., Агеев Ф.Т., Свирида О.Н. и др.* Совершенствование оказания медицинской помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью на амбулаторном этапе // Кубан. науч. мед. вестн. 2021. Т. 28. № 4. С. 14–24.
- Гурова Н.А., Харитоновна М.В., Паньшин Н.Г., Сорокин С.М.* Моделирование изопроterenоловой ишемии миокарда у крыс // Волгоград. науч.-мед. журн. 2012. № 2 (34). С. 51–54.
- Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. и др.* Возможности фармакологического моделирования хронической сердечной недостаточности // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2008. № 4 (24). С. 32–35.
- Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н. и др.* Экспериментальное моделирование хронической сердечной недостаточности // Биомедицина. 2013. № 3. С. 41–48.
- Калюжин В.В., Тепляков А.Т., Черногорюк Г.Э. и др.* Хроническая сердечная недостаточность: синдром или заболевание? // Бюл. сиб. мед. 2020. Т. 19. № 1. С. 134–139.
- Колomeец Н.Л., Суслonова О.В., Смирнова С.Л., Роцевская И.М.* Биоэлектрический импеданс тела крыс линии Вистар разного пола при монокроталиновой модели легочной артериальной гипертензии // Вестн. Урал. мед. академич. науки. 2020. Т. 17. № 2. С. 98–109.
- Крот Е.В., Федорова Н.П.* Функциональная морфология кардиомиоцитов крыс линии Wistar на фоне хронической сердечной недостаточности // Здоровье и образование в XXI в. 2011. Т. 13. № 1. С. 23–25.
- Лискова Ю.В., Саликова С.П., Стадников А.А.* Экспериментальные модели сердечной недостаточности: состояние вопроса и результаты собственного исследования // Морфол. вестн. 2014. № 1. С. 46–53.
- Мазитов Т.М., Нигматуллина Р.Р., Исламов Р.Р.* Морфофункциональные показатели левого желудочка сердца крыс в изопроterenол-флуоксетиновой модели хронической сердечной недостаточности // Успехи соврем. естествозн. 2013. № 6. С. 44–49.
- Подобед И.В., Кравченко Е.С., Тестова С.Г.* Сочетание терапевтического и гериатрического подходов в оценке состояния пациентов с хронической сердечной недостаточностью // Соврем. пробл. здравоохран. мед. стат. 2020. № 2. С. 83–92.
- Саркисян К.Х.* Изменения индивидуальной чувствительности к изадрину у бодрствующих и наркотизированных животных // Биомедицина. 2010. № 3. С. 119–121.
- Сидоров А.В.* Уровень катехоламинов и биогенных аминов в миокарде у крыс с хронической сердечной недостаточностью на фоне длительного применения ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента, бета-адреноблокаторов и их комбинаций // Вестн. КГУ им. Н.А. Некрасова. 2012. № 1. С. 14–18.
- Abassi Z., Goltzman I., Karram T. et al.* Aortocaval fistula in rat: a unique model of volume-overload congestive heart failure and cardiac hypertrophy // J. Biomed. Biotechnol. 2011. V. 2011. P. 729497. <https://doi.org/10.1155/2011/729497>
- Aboryag N.B., Mohamed D.M., Dehe L. et al.* Histopathological changes in the kidney following congestive heart failure by volume overload in rats // Oxid. Med. Cell. Longev. 2017. V. 2017. № 2. P. 6894040.
- Cops J., Mullens W., Verbrugge F.H. et al.* Selective abdominal venous congestion to investigate cardiorenal interactions in a rat model // PLoS One. 2018. V. 13. № 5. P. e0197687. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0197687>
- Cops J., Haesen S., Moor B.D. et al.* Current animal models for the study of congestion in heart failure: an overview // Heart Fail. Rev. 2019. V. 24. № 3. P. 387–397.
- Hirata M., Ousaka D., Arai S. et al.* Novel model of pulmonary artery banding leading to right heart failure in rats // BioMed Res. Int. 2015. V. 2015. P. 753210. <https://doi.org/10.1155/2015/753210>
- Grant M., Abdelgawad I.Y., Lewis C.A. et al.* Isoproterenol-induced cardiac dysfunction in male and female C57Bl/6 mice // bioRxiv. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.0464175>
- Katz M.G., Fargnoli A.S., Gubara S.M. et al.* Surgical and physiological challenges in the development of left and right heart failure in rat models // Heart Fail. Rev. 2019. V. 24. № 5. P. 759–777.
- Treskatsch S., Feldheiser A., Rosin A.T. et al.* A modified approach to induce predictable congestive heart failure by volume overload in rats // PLoS One. 2014. V. 9. № 1. P. e87531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0087531>

Evaluation of the Effectiveness and Reproducibility of Biological Models of Chronic Heart Failure

**V. I. Bolotskikh^a, A. V. Makeeva^a, *, M. V. Lushchik^a,
Ek. N. Mokasheva^a, Ev. N. Mokasheva^a, and V. V. Shishkina^a**

^a*Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health, Voronezh, Russia*

**e-mail: a.makeeva@vrngmu.ru*

Chronic heart failure (CHF) has been attracting the attention of researchers and doctors for a long time, since, unfortunately, the number of patients with this pathology is growing every year. The study of the etiology, pathogenesis, treatment methods and possible consequences of CHF is important for effective treatment and prevention. Cardiac pathology is characterized by the appearance of shortness of breath, the development of chronic fatigue, edema, decreased physical activity due to a violation of normal perfusion of organs and tissues and the development of chronic hypoxia. In this regard, modeling of heart failure in animals seems to be a very relevant and promising direction, as it makes it possible to study in detail the etiopathogenetic features of the development of CHF and complications. The preclinical stage of the study of drugs on animals allows you to evaluate the mechanism of action of the drug, choose the right dosage, describe side effects. The use of small rodents in the creation of CHF models is less time-consuming and economically more profitable than conducting research on large animals. This article provides an analysis of the effectiveness and reproducibility of biological models of CHF. The most common modern surgical and pharmacological models, experimental methods, the main hemodynamic and histomorphological changes observed during the development of CHF in animals, as well as the disadvantages and advantages of different types of modeling are described.

Keywords: chronic heart failure, biological modeling, myocardial hypertrophy, isoproterenol, surgical models, pharmacological models