



УДК 616.1

DOI 10.17802/2306-1278-2024-13-4-126-137

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МОДЕЛИРОВАНИЯ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И МИОКАРДИАЛЬНОГО ФИБРОЗА У КРЫС

Е.А. Смирнова, О.В. Пономарева

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Российская Федерация, 390026

Основные положения

- Способы моделирования сердечной недостаточности у крыс классифицируют на модели, требующие хирургического вмешательства, лекарственно-токсические, генетические и аутоиммунные модели, а также модели, основанные на воздействии физических факторов и требующие специальных диетических режимов.
- Выделить единственную идеальную модель невозможно, так как развитие сердечной недостаточности – многофакторный процесс, предпочтение следует отдавать комбинации нескольких способов.
- Правильность выбора модели и соответствие ее задачам будущего исследования необходимо подтвердить путем сочетания нескольких диагностических методов верификации миокардиального фиброза – лабораторных, гистологических, инструментальных.

Резюме

Для разработки новых эффективных стратегий лечения требуется подробное изучение механизмов развития сердечной недостаточности и ее основного патогенетического фактора – миокардиального фиброза. Выбор подходящей модели – ключевой шаг к надежному экспериментальному исследованию. Цель обзора – систематизировать современные данные о способах моделирования сердечной недостаточности у крыс. Основными преимуществами этих животных являются высокое биохимическое и физиологическое сходство с человеком, простота разведения, доступность и экономичность содержания, небольшие размеры тела, позволяющие при этом проводить хирургические вмешательства. В статье классифицируются доступные в настоящее время модели сердечной недостаточности на грызунах, рассматривается их патофизиологическая основа, хронология формирования сердечной недостаточности, клинические особенности, преимущества и возможные недостатки каждой экспериментальной модели. Особое внимание уделяется способам моделирования, разработанным отечественными учеными. Обсуждаются методы оценки развившегося фиброза миокарда и влияние некоторых лекарственных препаратов на его формирование. Изучение сердечной недостаточности требует надежных моделей на животных для оценки биохимических, функциональных, морфологических изменений в поврежденном миокарде, контролируемой проверки новых лекарственных препаратов. При необходимости можно использовать одновременно сразу несколько методик, тактика выбора зависит от цели планируемого исследования.

Ключевые слова

Сердечная недостаточность • Экспериментальная модель • Лабораторные крысы • Фиброз миокарда

Поступила в редакцию: 27.08.2024; поступила после доработки: 17.09.2024; принята к печати: 05.10.2024

CURRENT ISSUES OF MODELING HEART FAILURE AND MYOCARDIAL FIBROSIS IN RATS

E.A. Smirnova, O.V. Ponomareva

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Ryazan State Medical University”, 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, Russian Federation, 390026

Highlights

- Methods for modeling heart failure in rats are classified into models requiring surgical intervention,

Для корреспонденции: Елена Амишевна Смирнова, smirnova-ea@inbox.ru; адрес: ул. Высоковольтная, 9, Рязань, Российская Федерация, 390026

Corresponding author: Elena A. Smirnova, smirnova-ea@inbox.ru; address: 9, Vysokovoltnaya St., Ryazan, Russian Federation, 390026

toxic, genetic and autoimmune models, models based on the effects of physical factors, the use of special dietary regimens.

- It is impossible to single out a single ideal model, since the development of heart failure is a multifactorial process, it is preferable to use a combination of several methods.
- The correctness of the choice of the model and its compliance with the tasks of future research must be confirmed by combining several diagnostic methods for verifying myocardial fibrosis – laboratory, histological, instrumental.

Abstract

Detailed study of the mechanisms of heart failure and its main pathogenetic factor, myocardial fibrosis, is required for developing new effective treatment strategies. The choice of an appropriate model is key for a reliable experimental study. The aim of the review is to systematize current data on methods for modeling heart failure in rats. The main advantages of these animals are high genetic, biochemical and physiological similarity with humans, ease of breeding, availability of maintenance, small size, while allowing for surgery. This article classifies the currently available rat models of heart failure, discusses their pathophysiological basis, timing of the formation of heart failure, clinical features, advantages and disadvantages of each experimental model. The authors have paid particular attention to methods developed by domestic scientists. Methods for assessing the developed myocardial fibrosis and the influence of drugs on its formation are considered. The study of heart failure requires reliable animal models to assess biochemical, functional, morphological changes in damaged myocardium, and controlled testing of new drugs. Should the necessity arise, specialists should use several methods simultaneously, whereas the choice of treatment strategy depends on the aim of the study.

Keywords

Heart failure • Experimental model • Laboratory rats • Myocardial fibrosis

Received: 27.08.2024; received in revised form: 17.09.2024; accepted: 05.10.2024

Список сокращений

ДКМП – дилатационная кардиомиопатия	СН – сердечная недостаточность
ЛЖ – левый желудочек	ФВ – фракция выброса
МРТ – магнитно-резонансная томография	ХСН – хроническая сердечная недостаточность
МФ – миокардиальный фиброз	ЭхоКГ – эхокардиография
ПЖ – правый желудочек	

Введение

С 1997 г. хроническая сердечная недостаточность получила статус зарождающейся эпидемии, а к настоящему времени ее распространенность достигла 1,8% в США, 2% в Европе и 8,2% в России. Смертность также остается высокой, несмотря на применение новых протоколов лечения, имеющих доказанную эффективность, составляя 35% при различных формах хронической ишемической болезни сердца [1, 2]. Современные методы моделирования сердечной недостаточности (СН) на крысах разделяют по патогенетическому фактору, приводящему к ее возникновению. Наиболее часто СН на грызунах моделируют с помощью следующих механизмов: ишемическое повреждение, перегрузка объемом, перегрузка давлением (в том числе эксперименты на специальных инбредных линиях крыс), тахикардия, лекарственная токсичность, генетические мутации, аутоиммунные механизмы [3]. Данную классификацию можно

считать полной, однако она не отвечает на вопрос о том, какие модели соответствуют ХСН с сохраненной, а какие с низкой фракцией выброса (ФВ). Основным этиологическим и патогенетическим фактором развития ХСН является миокардиальный фиброз (МФ), лежащий в основе ремоделирования полостей сердца, который бывает репаративным (заместительным), возникающим при гибели кардиомиоцитов (инфаркт миокарда, миокардиты), и реактивным (интерстициальным).

Различные способы хронического потребления соли и моделирование гипертензии связаны с постоянным, нерегулируемым системным воспалением и ремоделированием сердца (гипертрофией левого желудочка (ЛЖ)), которое происходит одновременно с отложением внеклеточного матрикса в интерстициальных пространствах. Прогрессированию реактивного фиброза в данном случае способствуют профибротические медиаторы и сниженная деградация коллагена. При использовании этих моделей,

как правило, развивается ХСН с нарушением диастолической функции при сохраненной ФВ, но для появления изменений требуется время (длительное воздействие гипертонии, развитие эндотелиальной дисфункции путем ингибирования синтеза оксида азота, старение крысы). Специально выведенные линии крыс, такие как SHR (spontaneously hypertensive rats) – инбредная генетическая модель эссенциальной гипертонии, DSS – чувствительные к соли крысы Даля, mRen-2 – линия трансгенных крыс с избыточной экспрессией гена мышинового ренина, db/db (диабетическая мышь) и крысы Zucker – линии со спонтанной мутацией рецептора лептина, имеют фенотип тяжелого ожирения, гиперфагии, полидипсии и полиурии, нефро- и нейропатии. Напротив, ишемия сердца, вызванная моделированием инфаркта миокарда, ишемии/реперфузии или введением высоких доз изопротеренола (изопреналина), приводит к быстрому некрозу кардиомиоцитов. При этих обстоятельствах пораженная ткань замещается белками внеклеточного матрикса (репаративный фиброз), что приводит к ХСН с низкой ФВ и нарушением систолической функции [4].

С учетом методики выполнения модели СН можно разделить на требующие хирургического вмешательства, лекарственно-токсические, генетические и аутоиммунные, модели, основанные на воздействии физических факторов и требующие специальных диетических режимов.

Модели, требующие хирургического вмешательства

Это наиболее разнообразная группа методик, благодаря которой можно воспроизвести различные механизмы, приводящие к СН. Такие модели валидны и воспроизводимы, быстро развивают СН, редко вызывают внесердечные побочные эффекты. Для создания ишемической СН у крыс используют прекращение кровотока по какой-либо коронарной артерии, зачастую проводят *постоянную или временную перевязку* огибающей или передней нисходящей артерии. Преимуществами считаются быстрое развитие СН (2–4 нед.), наличие стандартизированных хирургических протоколов выполнения вмешательства, отсутствие внесердечных побочных эффектов. *Моделирование ишемии/реперфузии* технически сложнее, чем постоянное лигирование артерии, однако позволяет изучить вторую волну повреждения и гибели клеток после ишемии, связанную с реперфузией крови в результате быстрого восстановления кровотока в поврежденной области, которая применима к клиническим вмешательствам у пациентов с острым инфарктом миокарда [5]. К этой же группе относят *крио- или электроповреждение миокарда* – локальное наложение криозонда/электрокоагулятора на поверхность сердца, как правило, на ЛЖ, для замораживания/повреждения небольшого участка

сердечной ткани, что приводит к местной воспалительной реакции и образованию рубца, имитируя патофизиологические изменения, наблюдаемые при инфаркте миокарда у человека [3, 5].

Оперативным путем можно спровоцировать *перегрузку давлением*. К таким способам относятся поперечное сужение аорты (дуги аорты), перевязка восходящей, брюшной аорты, наложение зажима или лигирование одной из почечных артерий. При необходимости моделирования правожелудочковой СН проводится перевязка легочной артерии, приводящая к значительной легочной гипертонии [5, 6]. Сложными хирургическими техниками являются *аортокавальное шунтирование и моделирование аортальной регургитации* путем механической перфорации створок аортального клапана. Такое же вмешательство можно провести на митральном клапане и клапане легочного ствола. Эти методики вызывают перегрузку объемом [6]. Аортокавальный шунт считается уникальной моделью СН с высоким сердечным выбросом, резко увеличивается масса сердца и конечное диастолическое давление в ЛЖ, ярко прослеживаются асцит и отеки, однако временной ход развития СН менее предсказуем (может занимать до 24 нед.) [7].

Оперативное вмешательство имеет ограничения: исследователь должен владеть хирургической техникой, нередко иметь дорогостоящее оборудование, продумать протокол анестезии, также наблюдается высокая смертность крыс от пери- и послеоперационных осложнений. Одним из частых осложнений моделирования ишемической СН у крыс является аритмия, сопровождающаяся значительной смертностью. По данным M.G. Katzi соавт., в течение первых 48 ч после окклюзии коронарной артерии эпизод желудочковой тахикардии или фибрилляции желудочков развивается у 96% животных [6].

Лекарственно-токсические модели

Моделирование СН с помощью токсических веществ имеет важное преимущество – отсутствие хирургического вмешательства, что значительно облегчает проведение эксперимента. Введение лекарств может индуцировать СН путем прямого токсического воздействия на ткань миокарда (доксорубицин, этанол), вызывая ишемию миокарда (изопротеренол = изопреналин, изадрин), артериальную гипертензию (ангиотензин II), повреждение клапанов сердца (перголид/серотонин), сахарный диабет 1-го типа (стрептозоцин) или легочную гипертензию (монокроталин). Клиника СН развивается быстро, в течение 2–10 нед. (за исключением моделей с использованием этанола и стрептозоцина, когда СН формируется в течение 8 мес.). Однако существенным ограничением таких способов моделирования СН является множество экстракардиальных побочных эффектов, токсическое действие

затрагивает почки, печень, что может повлиять на результаты эксперимента [3].

В табл. 1 обобщена информация о лекарственных-токсических способах моделирования СН.

Наиболее проверенной в этой группе является модель с введением *доксорибуцина* (подкожно или внутривенно). По данным эхокардиографии (ЭхоКГ) через 4 нед. от начала эксперимента обнаружена систолическая дисфункция у 27% крыс, диастолическая – у 73%, что означает более раннее формирование диастолической дисфункции, которая затем переходит в систолическую [8]. Однако доксорибуцин вызывает повреждение печени и почек за счет повышенной генерации активных форм кислорода, апоптоза и снижения активности

антиоксидантных ферментов. В почках увеличивается проницаемость клубочковых капилляров, происходит дегенерация канальцев вплоть до развития острой почечной недостаточности, в тканях печени повышается активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, что подтверждает гепатотоксичность препарата [9].

С помощью *изопротеренола* можно смоделировать как репаративный, так и реактивный МФ – ХСН с низкой или сохраненной ФВ соответственно. Однократная инъекция в дозе 85 мг/кг вызывает у крыс быстрый некроз миокарда, который достигает максимума через 48ч.с развитием репаративного МФ, показатели выживаемости крыс в этой модели заметно снижены. Повторные инъекции изопротеренола

Таблица 1. Преимущества и недостатки лекарственно-токсических моделей СН на крысах
Table 1. Advantages and disadvantages of toxic models of heart failure in rats

Модель, патогенетический механизм, источник литературы / Model, pathogenic mechanism, references	Преимущества/ Advantages	Недостатки / Disadvantages
Доксорибуцин. Токсическое поражение КМЦ через нарушение синтеза нуклеиновых кислот, ПОЛ / Doxorubicin. Toxic damage to CMC through impaired synthesis of nucleic acids, LPO [3, 8, 9]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity – Формирует СН через 8 нед. (и даже раньше) / Forms HF after 8 weeks (and even earlier) – Простота выполнения / Ease of execution	– Экстракардиальные ПЭ / Extracardiac SE – Интенсивный системный оксидативный стресс / Intense systemic oxidative stress
Изопротеренол.β1-адреномиметическое воздействие на сердце, индукция ишемии / Isoproterenol. β1-adrenomimetic effect on the heart, ischemia induction [3, 4]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity – Индукция СН через 2 нед. / HF induction after 2 weeks – Простота выполнения / Ease of execution	– При однократном введении высокой дозы высокая смертность крыс / With a single high dose–high mortality in rats
Ангиотензин II. Активация РААС, гипертрофия ЛЖ / Angiotensin II. RAAS activation, LV hypertrophy [3, 10]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity	– Требуется мини-хирургия / Requires mini surgery – Стоимость эксперимента / The cost of the experiment – Формирование СН без определенных сроков / Formation of HF without definite timeframes
Перголид/серотонин. Индукция миксоидного повреждения клапанов / Pergolide/serotonin. Induction of myxoid damage [3, 11]	– Не требует хирургии / Does not require surgery	– Возможность непредсказуемых ПЭ / Possibility of unpredictable SE – Неконтролируемое повреждение клапанов / Uncontrolled valve damage – Формирование СН без определенных сроков / Formation of HF without a definite time
Этанол. Токсическое повреждение КМЦ, активация ПОЛ / Ethanol. Toxic damage to CMC, activation of LPO [3]	– Простота управления экспериментом / Easy experiment management	– Методика маловалидна / The method is not valid – Длительное течение эксперимента (8 мес.) / Long duration of the experiment (8 months)
Стрептозоцин. Развитие диабетической кардиомиопатии / Streptozocin. Development of diabetic cardiomyopathy [3]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity – Простота выполнения / Ease of implementation	– Системные диабетические осложнения / Systemic diabetic complications – Длительное формирование СН / Long time of HF formation
Монокроталин. Индукция васкулита легочных капилляров и ЛГ / Monocrotaline. Induction of pulmonary capillary vasculitis and PH [3, 12]	– Воспроизводимость и валидность / Reproducibility and validity – Развитие СН за 6 нед. / Development of HF in 6 weeks – Простота выполнения / Ease of implementation	– Изолированное влияние на ПЖ / Isolated effect on RV – Интенсивный системный оксидативный стресс / Intense systemic oxidative stress

Примечания: КМЦ – кардиомиоцит; ЛГ – легочная гипертензия; ЛЖ – левый желудочек; ПЖ – правый желудочек; ПОЛ – перекисное окисление липидов; ПЭ – побочный эффект; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СН – сердечная недостаточность.
Notes: CMC – cardiomyocyte; HF – heart failure; PH – pulmonary hypertension; LPO – lipid peroxidation; LV – left ventricle; SE – side effect; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system; RV – right ventricle.

реноладозо зависимо увеличивают повреждение миокарда с течением времени. Непрерывная инфузия изопrenalина (30 мг/кг/день) в течение 13 дней индуцирует фиброз сердца при отсутствии некроза миокарда, что указывает на реактивный МФ [4].

Модель с введение *мангиотензина II* характеризуется постепенным ремоделированием сердца, СН развивается долго. Непрерывная инфузия ангиотензина II достигается с помощью имплантируемого подкожно осмотического мини-насоса. Ангиотензин II в дозе 1 мкг/кг/мин вводится постоянно в течение 4нед. Эта модель хорошо воспроизводит ХСН с сохраненной ФВ [10].

Внутрибрюшинные инъекции *перголида/серотонина* индуцируют вальвулопатии у крыс, чаще всего формируется аортальная или митральная регургитация. Развивающаяся перегрузка объемом приводит к развитию СН. Способ неудобен тем, что для развития клапанных нарушений потребуется 5 мес. ежедневного введения этих лекарств [3, 11].

Однократное внутривенное введение этанола провоцирует дисфункцию миокарда и гипотензию, поддерживаемую резким усилением окислительного стресса. Хронический умеренный прием этанола *peros* приводит к потере кардиомиоцитов, истончению стенки ЛЖ, его дилатации и снижению сократительной способности [3].

Внутрибрюшинная инъекция *стрептозоцина* приводит к химической абляции бета-клеток поджелудочной железы, вызывая необратимый диабет

у крыс. Ранние признаки диабетической кардиомиопатии могут быть зарегистрированы через 2–3 нед. после инъекции: по данным ЭхоКГ выявляется удлинение времени сокращения и расслабления кардиомиоцитов, увеличение левого предсердия, нарушение систолической функции. Впоследствии активация проапоптотических путей приводит к истощению миокарда, который замещается фиброзной тканью, что приводит к систолодиастолической дисфункции ЛЖ [3].

Для моделирования легочной гипертензии и правожелудочковой недостаточности используется *монокроталин*, который вводится подкожно в дозе 60 мг/кг. После окисления в печени до своего активного метаболита монокроталин вызывает повреждение легочных эндотелиальных клеток и васкулит. В дополнение к легочным эффектам препарат вызывает миокардит, проявляющийся инфильтрацией воспалительных клеток в миокарде ЛЖ [12].

Генетические и аутоиммунные модели

Данная группа включает наиболее передовые и сложные методики, которые имеют хорошую воспроизводимость и удобны тем, что остальные системы органов не вовлекаются в процесс – изменения затрагивают только миокард, хирургическое вмешательство не требуется. Сводные данные по этой группе моделей представлены в табл. 2.

По данным литературы, до 30% случаев дила-

Таблица 2. Преимущества и недостатки генетических и аутоиммунных моделей СН на крысах
Table 2. Advantages and disadvantages of genetic and autoimmune rat models of heart failure

Модель, патогенетический механизм, источник литературы / Model, pathogenic mechanism, references	Преимущества/ Advantages	Недостатки / Disadvantages
RBM20. ДКМП из-за мутации в гене белка титина и изменение его экспрессии / RBM20. DCM due to a mutation in the titin protein gene and a change in its expression [3, 13]	– Без внесердечных ПЭ / Without non-cardiac SE – Прямо коррелирует с человеческой мутацией, вызывающей ДКМП / Directly correlated with human DCM mutation	– Риск внезапной сердечной смерти и жизнеугрожающих аритмий / Risk of sudden cardiac death and life-threatening arrhythmias
Мутация в гене дистрофина / Mutation in the dystrophin gene [3, 15]	– Прямая корреляция с человеческой мутацией / Direct correlation with human mutation	– Методика маловалидна / The method is not valid – Системные проявления мышечной дистрофии / Systemic manifestations of muscular dystrophy
Мутация в гене Isca1. Митохондриальные нарушения, приводящие к лизису КМЦ и МФ / Mutation in the ISCA1 gene. Mitochondrial disorders leading to lysis of CMC and MF [3, 17]	– Проявление ДКМП у крыс с 3-месячного возраста / Manifestation of DCM in rats from 3 months of age – Без внесердечных ПЭ / No non-cardiac SE – Прямая корреляция с человеческой мутацией / Direct correlation with human mutation	– Методика маловалидна / The method is not valid – Крысы погибают в возрасте 12 мес. / Rats die at 12 months
Аутоиммунный миокардит. Диффузное воспаление и гибель КМЦ, МФ / Autoimmune myocarditis. Diffuse inflammation and death of CMC, MF [3]	– Короткое время развития СН (4 нед.) / Short time of HF development (4 weeks) – Простота выполнения / Ease of implementation	– Методика маловалидна / The method is not valid

Примечания: ДКМП – дилатационная кардиомиопатия; КМЦ – кардиомиоцит; МФ – миокардиальный фиброз; ПЭ – побочный эффект; СН – сердечная недостаточность.
Notes: CMC – cardiomyocyte; DCM – dilated cardiomyopathy; HF – heart failure; MF – myocardial fibrosis; SE – side effect.

тационной кардиомиопатии (ДКМП) являются семейной формой заболевания. Она наследуется по аутосомно-доминантному пути, также возможны аутосомно-рецессивный, связанный с X-хромосомой, и митохондриальный типы наследования. Мутация в гене *RBM20* обнаружена примерно у 3% пациентов, страдающих ДКМП. Как гетерозиготные, так и гомозиготные крысы с дефицитом белка *RBM20* проявляют фенотип ДКМП. Этот белок регулирует сплайсинг РНК некоторых белков саркомера с включением в них структурных модификаций, необходимых для его эффективной работы. Начиная с 3-месячного возраста у таких крыс наблюдается прогрессирующее истончение стенки ЛЖ, снижение сердечного выброса. Ноу крыс с этой мутацией высок риск аритмий и внезапной смерти с 10-месячного возраста [13, 14].

Клинический фенотип мышечной дистрофии Дюшенна занимает лидирующую позицию в структуре заболеваемости среди мышечных дистрофий (от 1:3500 до 1:6300 живорожденных мальчиков), включает в себя развитие прогрессирующей ДКМП – основной причины смерти в этой популяции. Фенотип ДКМП проявляется у крыс начиная с 10-месячного возраста. Изменив ген *белка дистрофина*, H.Sugihara и соавт. представили первую модель дистрофии Дюшенна с поражением сердца на крысах [3, 15, 16].

Особый интерес представляют крысы с мутацией в гене *Isca1*. Этот ген кодирует одноименный митохондриальный белок, участвующий в биогенезе и сборке железосернистых кластеров, которые играют роль в реакциях переноса электронов. Мутация может быть причиной различных синдромов митохондриальной дисфункции с сердечной дисплазией. С 3-месячного возраста у таких крыс эхокардиографически и гистологически выявляется истончение и дилатация стенки ЛЖ, нарушение сократимости, лизис кардиомиоцитов и фиброз. В клетках обнаруживаются поврежденные и набухшие митохондрии вместе со сниженными уровнями экспрессии ключевых ферментов для синтеза АТФ и гомеостаза железа [3, 17].

Острый аутоиммунный миокардит воспроизводится у крыс путем инъекции *свиного миокардиального миозина* и создания перекрестной реактивности с нативными кардиомиоцитами. Очищенный сердечный миозин свиньи вводится подкожно в подушечки стоп. Повреждение кардиомиоцитов, воспаление и заместительный фиброз достигаются уже через 18 дней после завершения протокола инъекции. Через 3 нед. ранние признаки сократительной недостаточности ЛЖ можно обнаружить с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) сердца. Через 4 нед. после завершения протокола при ЭхоКГ выявляются дилатация ЛЖ и снижение фракции выброса. Интересно, что по данным МРТ

сердца не определено вовлечение в процесс правого желудочка (ПЖ), что свидетельствует о влиянии этого метода только на ЛЖ [3].

К этой группе можно отнести и использование *специальных линий крыс* (DSS, SHR, mRen-2, db/db, Zucker). Еще множество других генетических моделей находятся в разработке, и возможно, скоро они заменят все другие способы моделирования СН.

Модели, основанные на воздействии физических факторов

В табл. 3 представлены особенности данной группы методик моделирования СН.

Метод *хронической гипоксии* (воздействие 0,5 атмосфер в течение 3 нед.) используется для индуцирования легочной гипертензии у животных на протяжении многих лет. Легочная гипертензия, обусловленная гипоксией, вызывает только компенсированную гипертрофию ПЖ и носит временный характер. Реакция на хроническую гипоксию значительно варьирует с возрастом, например молодые крысы с незрелыми легкими гораздо более восприимчивы к развитию тяжелых сосудистых повреждений, у возрастных крыс наблюдается обратимость возникших эффектов при возвращении к нормоксии. В *модели Sugen-гипоксии* (*SuHx*) у крыс сначала проводится однократная подкожная инъекция антагониста VEGF-рецепторов (VEGF – фактор роста эндотелия сосудов) Sugen-5416, а затем животное подвергается гипоксии в течение 3–4 нед. Тяжелая, быстро прогрессирующая легочная гипертензия подтверждается через неделю после окончания эксперимента. По сравнению с крысами, подвергающимися воздействию только гипоксии, у крыс в модели *SuHx* развивается декомпенсированная недостаточность ПЖ с его ремоделированием [12].

При быстрой *кардиостимуляции* желудочков на эпикардальную поверхность верхушки ПЖ крысам имплантируется электрод и через внешний кардиостимулятор задается высокая частота сердечных сокращений – 550 ударов в минуту. При этом повышается внутриклеточный уровень активных форм кислорода и нарушается регуляция кальциевого пути передачи сигналов в кардиомиоците [3, 7].

Экспериментальная модель СН, предложенная *В.И. Инчиной* и соавт., осуществляется следующим образом: крысам внутримышечно вводится 0,1 мл 1% раствора фенилэфрина с последующим свободным плаванием около 20 мин до глубокого утомления (в среднем 25–30 мин каждый день в течение 14–21 дней). У всех животных к 8–10-му дню эксперимента появляются клинические признаки СН: крысы становятся вялыми, малоподвижными, развивается тахипноэ, увеличивается частота сердечных сокращений, регистрируются отеки конечностей. К 14–21-му дню в связи с декомпенсацией СН и задержкой жидкости в организме увеличивается

масса тела, формируются асцит, гепатомегалия, гидроторакс, повышается индекс массы миокарда. На модификацию функциональной активности и структурной организации миокарда, очевидно, оказывает влияние оксидативный стресс [18, 19].

Еще одним методом, разработанным отечественными учеными, является *метод дробного дозированного олеоторакса*. Для формирования ХСН в плевральные полости крыс с помощью шприца с толстой иглой вводится силиконовое масло из расчета 1,5 мл/100 г массы крысы (в каждую плевральную полость), через 30 дней повторное введение масла в дозе 1 мл/100 г массы тела и третье введение масла по 1 мл/100 г еще через 60 дней. Уже после первого введения масла у животных наблюдается клиника бивентрикулярной СН: одышка, цианоз мордочки и лапок. Далее тяжесть состояния усугубляется – увеличивается выраженность одышки и цианоза, крысы становятся гиподинамичными, неопрятными, часто принимают ортостатическое положение. Отмечаются признаки задержки жидкости (отечность мордочки, особенно верхней губы, лапок). Морфологическое исследование демонстрирует не только функциональные, но и структурные изменения в сердце, печени и легких. В сердце экспериментальных крыс достоверно увеличивается толщина кардиомиоцитов в стенке ПЖ

в среднем в 1,5 раза и минимального диаметра их ядер в 1,3 раза по сравнению с группой контроля. В стенке ЛЖ эти изменения минимальны. В печени – расширение центральных вен, в части долек в центральных отделах не определяются печеночные балки, отмечается гибель гепатоцитов [20].

Специальные диетические режимы

Данные способы удобны, недороги, просты в исполнении, так как кроме коррекции диеты у животного ничего не требуется. Однако диеты вряд ли можно считать отдельным способом моделирования СН, гораздо эффективнее совмещать их с другими методиками для усугубления и сокращения сроков формирования МФ. Характеристика диетических режимов СН представлена в табл. 4.

Диагностика миокардиального фиброза при сердечной недостаточности

Для верификации формирования МФ при СН существуют три основных метода, которые применяются как в экспериментальных исследованиях на животных, так и в клинической практике у пациентов. К ним относятся гистологическое исследование (прижизненная эндомиокардиальная биопсия или посмертное гистологическое исследование миокарда), лабораторное определение маркеров МФ

Таблица 3. Преимущества и недостатки моделей, основанных на воздействии физических факторов
Table 3. Advantages and disadvantages of models based on the influence of physical factors

Модель, патогенетический механизм, источник литературы / Model, pathogenic mechanism, references	Преимущества/ Advantages	Недостатки / Disadvantages
Метод хронической гипоксии. Гипоксическая ЛГ / Chronic hypoxia. Hypoxic PH [12]	– Воспроизводимость / Reproducibility – Относительная простота выполнения / Ease of implementation	– Изолированное влияние на ПЖ / Isolated effect on RV – Обратимость эффекта при нормоксии / In normoxia – reversibility of the effect
Sugen-гипоксия. Гиперпролиферация эндотелия легочных сосудов, усугубляемая гипоксией / Sugen-hypoxia. Hyperproliferation of the pulmonary vascular endothelium aggravated by hypoxia [12]	– Относительно быстро формируется СН / HF develops relatively quickly	– Необходимость инъекции Sugen-5416 / Need for Sugen-5416 Injection – Изолированное влияние на ПЖ / Isolated effect on RV
Быстрая кардиостимуляция желудочков. Тахикардия, стимулирующая пути апоптоза КМЦ / Rapid ventricular pacing. Tachycardia stimulating CMC apoptotic pathways [3, 7, 23]	– Быстрое формирование СН (4 нед.) / Rapid onset of HF (4 weeks)	– Требуется хирургическое вмешательство / Surgery required – Редко использовалось, мало данных / Rarely used
Модель В.И. Инчиной и коллег. β1-адреномиметическое влияние фенилэфрина, физическое утомление, индукция ишемии / Model by Inchina V. et al. β1-adrenomimetic effect of phenylephrine, physical fatigue, ischemia induction [18, 19]	– Комбинированная модель / Combined model – Быстрое формирование СН / Rapid formation of HF	– Ежедневные манипуляции с животными в течение 21 дня / Daily manipulation with animals for 21 days – Маловалидна и маловоспроизводима / Less valid and less reproducible
Метод дробного дозированного олеоторакса. Перегрузка давлением в малом круге кровообращения / The method of fractional dosed oleothorax. Pressure overload in the pulmonary circulation [20]	– Не требует дорогостоящего оборудования / Does not require expensive equipment – Отсутствие экстракардиальных ПЭ / Absence of extracardiac SE	– Технически сложный эксперимент / Technically difficult experiment – Длительность эксперимента / Duration of the experiment – Маловалидна и маловоспроизводима / Less valid and less reproducible

Примечания: КМЦ – кардиомиоцит; ЛГ – легочная гипертензия; ПЖ – правый желудочек; ПЭ – побочный эффект; СН – сердечная недостаточность.
Notes: CMC – cardiomyocyte; HF – heart failure; PH – pulmonary hypertension; SE – side effect; RV – right ventricle.

и визуализирующие инструментальные методики (МРТ сердца и ЭхоКГ).

Гистопатологическое исследование является «золотым стандартом» для определения МФ. Для выявления соединительной ткани используются окраска гематоксилин-эозином, красное окрашивание Пикро Сириус, окраска по Массону и Маллори. Отдельно стоит отметить иммуногистохимическое исследование – метод, основанный на реакции антиген-антитело, позволяющий определить местоположение антигенов (протеинов) в клетках тканей. При использовании специальных компьютерных программ можно проводить количественный анализ изображений, вычисляя площади и размеры участков фиброза и некроза (ImageJ, NIH, США). При моделировании СН на крысах гистологические методы наиболее точно подтверждают правильность выбора модели и степень выраженности МФ [24, 25].

С помощью специальных наборов для иммуноферментного анализа у крыс исследуют уровни сывороточных маркеров МФ, что позволяет не только подтвердить наличие фиброза, но и оценить эффективность лечения, изучить антифибротические свойства препаратов. Из-за большого разнообразия маркеров МФ открывается широкое поле для будущих исследований в данном вопросе. Используя изопротереноловую модель СН, M.Jawhar и соавт.

обнаружили значительное повышение уровней BNP, NT-proBNP, альдостерона, тропонина I, мочевины и креатинина у крыс. У животных, получавших дапаглифлозин или эплеренон, наблюдалось статистически значимое снижение этих маркеров. Совместное применение дапаглифлозина и эплеренона оказывало больший эффект по сравнению с монотерапией данными препаратами, также положительно влияло на частоту сердечных сокращений и диастолическое артериальное давление [26].

При МРТ пациент помещается в магнитное поле и получение изображения основывается на изменении положения протонов водорода после воздействия на него радиочастотными волнами. Нормальный миокард, кровь и другие ткани имеют специфичное время релаксации T1 (это время, за которое протоны возвращаются к равновесному состоянию). При наличии повреждений, участков некроза и фиброза это время меняется, что визуализируется при получении изображения. Контрастное усиление помогает более четко обнаружить данные изменения. Хелатные соли гадолиния, использующиеся как контрастное вещество, не проникают через интактные клеточные мембраны и в здоровом миокарде, где мало внеклеточного пространства, гадолиний быстро «вымывается» из тканей, поэтому время T1 не меняется. Наличие фиброза увеличивает внеклеточное пространство,

Таблица 4. Преимущества и недостатки диетических моделей СН у крыс Table 4. Advantages and disadvantages of dietary models of heart failure in rats		
Модель, патогенетический механизм, источник литературы / Model, pathogenic mechanism, references	Преимущества/ Advantages	Недостатки /Disadvantages
Диета с высоким содержанием соли. Активация РААС, АГ / High-salt diet. Activation of RAAS, AH [4]	– Развитие МФ за 8 нед. / Development of MF in 8 weeks	– Более эффективна при применении на специальных видах крыс /More effective when used in special types of rats
DOCA-salt. Дезоксикортикостеронаацетат стимулирует минералокортикоидные рецепторы, вызывая задержку натрия / DOCA-salt. Deoxycorticosterone acetate stimulates mineralocorticoid receptors, causing sodium retention [4, 21, 22]	– Более эффективно по сравнению с высокосольевой диетой / More effective than a high-salt diet	– Часто требует дополнительной нефрэктомии / Often requires additional nephrectomy
Диета с высоким содержанием жиров и углеводов. Формирование МС / High-fat diet. Formation of MS [21–23]	– Напоминает развитие МС у человека / Reminiscent of the development of MS in humans	– Длительное ожидание результата без четких сроков / Long wait for the results – Маловалидна и маловоспроизводима / Less valid and less reproducible
Диета с 1–3% содержанием метионина. Провоцирует гипергомоцистеинемию, эндотелиальную дисфункцию, активацию ПОЛ, прогрессирование атеросклероза / Diet with 1–3% methionine. Provokes hyperhomocysteinemia endothelial dysfunction, activation of LPO, progression of atherosclerosis [3, 21, 22]	– Индукция СН через 6–10 нед. / Induction of HF after 6–10 weeks	– Методика маловалидна и маловоспроизводима /Less valid and less reproducible
Прием ингибиторов NO-синтазы с питьевой водой (L-NAME). Индукция эндотелиальной дисфункции, АГ / Taking NO-synthase inhibitors with drinking water (L-NAME). Induction of endothelial dysfunction, AH [4]	– Развитие СН через 8 нед. от начала эксперимента / Development of HF after 8 weeks from the start of the experiment	– Маловалидна и маловоспроизводима / Not valid and not reproducible – Необходимость специфического препарата L-NAME / The need for a specific drug L-NAME
Примечания: АГ – артериальная гипертензия; МС – метаболический синдром; МФ –миокардиальныйфиброз; ПОЛ – перекисное окисление липидов; РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система; СН –сердечная недостаточность. Notes: AH – arterial hypertension; HF– heart failure; LPO – lipid peroxidation; MF – myocardial fibrosis; MS – metabolic syndrome; RAAS – renin-angiotensin-aldosterone system.		

что приводит к увеличению объема распределения гадолиния, и при T1-взвешенной визуализации эти области выглядят ярче по сравнению с нормальным миокардом [27]. МРТ сердца у крыс – технически сложная процедура. Из-за маленького размера крысам требуется специально сконструированная сердечная катушка, а для максимального сокращения времени исследования рекомендуются томографы высокой мощности (7–9 Тесла). Дополнительной сложностью является необходимость анестезии крысы, которая должна поддерживаться на протяжении всей процедуры (как правило, используется 2–3% изофлуран, который стабилизирует частоту сердечных сокращений до 390 ± 20 ударов в минуту и частоту дыхания до 35 ± 5 ударов в минуту). Кроме этого, крысу необходимо подключить к электрокардиографу для синхронизации МР-изображения с сердечным циклом [28, 29].

Для проведения крысам ЭхоКГ рекомендуется изофлурановая анестезия (для стабилизации частоты сердечных сокращений) и специальный ультразвуковой датчик для мелких животных. При наличии соответствующего оборудования и соблюдении всех условий у крыс можно использовать все виды ЭхоКГ, как и у человека: стандартную 2D-ЭхоКГ в В- и М-режимах, доплер-ЭхоКГ, спекл-трекинг-ЭхоКГ [30]. С помощью ЭхоКГ были обнаружены кардиопротекторные свойства эмпаглифлозина. J. Sabatinoи соавт. показали, что у крыс, получавших доксорубин, значительно снижались ФВЛЖ и глобальная продольная деформация. Добавление эмпаглифлозина заметно улучшало ФВЛЖ ($61,3 \pm 11,0$ против $49,2 \pm 8,0\%$ в контрольной группе) и глобальную продольную деформацию ($17,5 \pm 3,0$ против $13,93 \pm 5,00\%$ соответственно) [31]. S. Ulsani коллеги получили аналогичные результаты, изучая действие дапаглифлозина на доксорубициновой модели СН. Ученые обнаружили существенно меньшее снижение ФВ ЛЖ (на 5%) в группе дапаглифлозина в сравнении с группой животных (15%), которым только вводился доксорубин. При этом доксорубин оказывал прямое повреждение печени из-за внутрибрюшинного введения, что могло повлиять на результаты исследования [32].

Наиболее полную картину о степени МФ и remodelирования сердца может дать мультидиагностический подход, включающий все вышеперечисленные

численные методы. W. Таои соавт. моделировали СН у крыс путем перевязки передней нисходящей артерии, разделив их в последующем на несколько групп с различными режимами терапии. У всех животных определяли уровни сывороточных биомаркеров sST2 и NT-proBNP до и после лечения, проводили ЭКГ, ЭхоКГ, гистологическое и иммуногистохимическое исследование миокарда. В группах, в которых животные с первого дня эксперимента получали терапию дапаглифлозином или сакубитрилом/валсартаном, гистологически подтверждено уменьшение размера инфаркта, фиброза, гипертрофии миокарда и апоптоза. Назначение дапаглифлозина с последующим добавлением сакубитрила/валсартана в большей степени улучшало функцию сердца по сравнению с монотерапией. Установлено, что комбинацию этих препаратов не следует назначать в течение первых 3 дней после острого инфаркта миокарда, поскольку она серьезно увеличивает смертность в связи с гипотензией и нестабильной гемодинамикой из-за диуретических свойств этих препаратов [24].

Заключение

Поиск подходящей модели для изучения сердечной недостаточности – серьезная задача для исследователя. Подобрать идеальный способ моделирования невозможно, у каждого имеются преимущества и недостатки. Развитие СН часто обусловлено многими факторами одновременно, поэтому при ее моделировании оптимальным представляется сочетание нескольких методик, в выборе которых следует опираться на цель предстоящего исследования и задачи, которые необходимо решить. Для всестороннего подтверждения формирования миокардиального фиброза, ведущего к СН, рекомендовано применять мультидиагностический подход с использованием лабораторных, гистопатологических и инструментальных способов верификации.

Конфликт интересов

Е.А. Смирнова заявляет об отсутствии конфликта интересов. О.В. Пономарева заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Смирнова Елена Амишевна, доктор медицинских наук, доцент заведующая кафедрой внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; SPIN 6503-8046, ORCID 0000-0003-0334-6237

Author Information Form

Smirnova Elena A., MD, PhD, Associate Professor, Head of the Department of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University", Ryazan, Russian Federation; SPIN 6503-8046, ORCID 0000-0003-0334-6237

Пономарева Ольга Владимировна, очный аспирант кафедры внутренних болезней федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Рязань, Российская Федерация; SPIN 5495-9711, ORCID 0000-0003-1298-5524

Ponomareva Olga V., Postgraduate Student at the Department of Internal Diseases, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ryazan State Medical University", Ryazan, Russian Federation; SPIN 5495-9711, ORCID 0000-0003-1298-5524

Вклад авторов в статью

CEA – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПОВ – вклад в концепцию и дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SEA – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

POV – contribution to the concept and design of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.
2. Бойцов С.А. Хроническая сердечная недостаточность: эволюция этиологии, распространенности и смертности за последние 20 лет. *Терапевтический архив.* 2022;94(1):5-8. doi: 10.26442/00403660.2022.01.201317
3. Ponzoni M., Coles J.G., Maynes J.T. Rodent Models of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure for Translational Investigations and Therapeutic Discovery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3162. doi: 10.3390/ijms24043162
4. Wang Y., Wang M., Samuel C.S., Widdop R.E. Preclinical rodent models of cardiac fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2022;179(5):882-899. doi: 10.1111/bph.15450.
5. Farag A., Mandour A.S., Hendawy H., Elhaieg A., Elfadadny A., Tanaka R. A review on experimental surgical models and anesthetic protocols of heart failure in rats. *Front Vet Sci.* 2023;10:1103229. doi: 10.3389/fvets.2023.1103229.
6. Katz M.G., Fargnoli A.S., Gubara S.M., Chepurko E., Bridges C.R., Hajjar R.J. Surgical and physiological challenges in the development of left and right heart failure in rat models. *Heart Fail Rev.* 2019;24(5):759-777. doi: 10.1007/s10741-019-09783-4
7. Cops J., Haesen S., De Moor B., Mullens W., Hansen D.. Current animal models for the study of congestion in heart failure: an overview. *Heart Fail Rev.* 2019;24(3):387-397. doi: 10.1007/s10741-018-9762-4.
8. Абрамов А. А., Лакомкин В. Л., Просвирнин А. В., Капелько В.И. Характеристика давления и объема левого желудочка при диастолической и систолической дисфункции. *Кардиология.* 2019;59(4):45-51. doi: 10.18087/cardio.2019.4.2647
9. Abbasnezhad A., Salami F., Mohebbati R. A review: Systematic research approach on toxicity model of liver and kidney in laboratory animals *Animal Model Exp Med.* 2022;5(5):436-444. doi: 10.1002/ame2.12230
10. Song J., Xie Q., Wang L., Lu Y., Liu P., Yang P., Chen R., Shao C., Qiao C., Wang Z., Yan J. The TIR/BB-loop mimetic AS-1 prevents Ang II-induced hypertensive cardiac hypertrophy via NF-κB dependent downregulation of miRNA-143. *Sci Rep.* 2019;9(1):6354. doi: 10.1038/s41598-019-42936-x.
11. Droogmans S., Franken P.R., Garbar C., Weytjens C., Cosyns B., Lahoutte T., Caveliers V., Pipeleers-Marichal M., Bossuyt A., Schoors D., Van Camp G. In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *Eur Heart J.* 2007;28(17):2156-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehm263.
12. Andersen A., van der Feen D.E., Andersen S., Schultz J.G., Hansmann G., Bogaard H.J. Animal models of right heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(5):1561-1579. doi: 10.21037/cdt-20-400.
13. Guo W., Zhu C., Yin Z., Zhang Y., Wang C., Walk A.S., Lin Y.H., McKinsey T.A., Woulfe K.C., Ren J., Chew H.G.Jr. The ryanodine receptor stabilizer S107 ameliorates contractility of adult Rbm20 knockout rat cardiomyocytes. *Physiol Rep.* 2021;9(17):e15011. doi: 10.14814/phy2.15011.
14. Сарыева О.П., Кулида Л.В., Проценко Е.В., Малышева М.В. Кардиомиопатии у детей – клинические, генетические и морфологические аспекты. *Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова.* 2020;28(1):99-110. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028199-110
15. Sugihara H., Kimura K., Yamanouchi K., Teramoto N., Okano T., Daimon M., Morita H., Takenaka K., Shiga T., Tanihata J., Aoki Y., Inoue-Nagamura T., Yotsuyanagi H., Komuro I. Age-Dependent Echocardiographic and Pathologic Findings in a Rat Model with Duchenne Muscular Dystrophy Generated by CRISPR/Cas9 Genome Editing. *Int Heart J.* 2020;61(6):1279-1284. doi: 10.1536/ihj.20-372.
16. Черданцева Т. М., Баковецкая О. В., Никифоров А. А., Некрасова М. С. Морфологические и лабораторно-генетические исследования мышечных дистрофий. *Наука молодых (Eruditio Juvenium).* 2021; 9(3):481–491. doi:10.23888/HMJ20193481-491
17. Symbol report for ISCA1. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). Available at: https://www.genenames.org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/28660. (Accessed: 31.07.2023)
18. Прошина Л.Г., Жмайлова С.В., Шевцова Л.М., Прошин А.В., Быкова О.С., Федорова Н.П., Григорьева М.В. Исследование закономерностей функционирования клеточных элементов миокарда при экспериментальной патологии сердца. *Вестник Новгородского государственного университета им. Ярослава Мудрого.* 2019;115 (3):24-27. doi:10.34680/2076-8052.2019.3(115).24-27
19. Инчина В.И., Столярова В.В., Гарькин Г.Г., и др. Состояние миокарда в модельной ситуации активации гипертонических механизмов. *Тезисы Второго конгресса по патофизиологии.* М., 2000. С. 68.
20. Румянцева Т.А., Фатеев М.М., Федоров В.Н., Сальников Е.В., Сидоров А.В. Морфологические доказательства наличия хронической сердечной недостаточности, индуцированной у крыс методом дробного дозированного олеотакса. *Вестник Нижегородского университета им. Н. И. Лобачевского.* 2009;5:123-127.
21. Wang Y., Han L., Shen M., Jones E.S., Spizzo I., Walton

S.L., Denton K.M., Gaspari T.A., Samuel C.S., Widdop R.E. Serelaxin and the AT2 Receptor Agonist CGP42112 Evoked a Similar, Nonadditive, Cardiac Antifibrotic Effect in High Salt-Fed Mice That Were Refractory to Candesartan Cilexetil. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020;3(1):76-87. doi: 10.1021/acspsci.9b00095.

22. Withaar C., Lam C.S.P., Schiattarella G.G., de Boer R.A., Meems L.M.G. Heart failure with preserved ejection fraction in humans and mice: embracing clinical complexity in mouse models. *Eur Heart J.* 2021;42(43):4420-4430. doi: 10.1093/eurheartj/ehab389

23. Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do Q.T., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Díez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(2):177-191. doi: 10.1002/ejhf.696.

24. Tao W., Yang X., Zhang Q., Bi S., Yao Z. Optimal treatment for post-MI heart failure in rats: dapagliflozin first, adding sacubitril-valsartan 2 weeks later. *Front Cardiovasc Med.* 2023;10:1181473. doi: 10.3389/fcvm.2023.1181473

25. Song R., Wang P., Yang L., Liu J., Chen Z., Ding Y. Association of FOXO3A with right ventricular myocardial fibrosis and its detection by speckle-tracking echocardiography in pulmonary hypertension. *Echocardiography.* 2023;40(9):958-968. doi: 10.1111/echo.15663.

26. JawharMamand S., Mustafa Z.A. The Impact of Dapagliflozin on Aldosterone Hormone in Rats with Heart Failure. *Polytechnic Journal.* 2023;12 (2):53-60. doi: 10.25156/ptj.v12n2y2022.pp53-60

27. Бердибеков Б.Ш., Александрова С.А., Голухова Е.З.

Количественная оценка миокардиального фиброза с применением магнитно-резонансной томографии с отсроченным контрастированием при некоронарогенных желудочковых аритмиях // Креативная кардиология. 2021; 15 (3): 342–53. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353

28. Zhu J., Chen Y., Xu Z., Wang S., Wang L., Liu X., Gao F. Non-invasive assessment of early and acute myocarditis in a rat model using cardiac magnetic resonance tissue tracking analysis of myocardial strain. *Quant Imaging Med Surg.* 2020;10(11):2157-2167. doi: 10.21037/qims-20-122.

29. Schneider J.E., Lanz T., Barnes H., Medway D., Stork L.A., Lygate C.A., Smart S., Griswold M.A., Neubauer S. Ultra-fast and accurate assessment of cardiac function in rats using accelerated MRI at 9.4 Tesla. *Magn Reson Med.* 2008;59(3):636-41. doi: 10.1002/mrm.21491.

30. Qi Y., Chen Z., Guo B., Liu Z., Wang L., Liu S., Xue L., Ma M., Yin Y., Li Y., Liu G. Speckle-tracking echocardiography provides sensitive measurements of subtle early alterations associated with cardiac dysfunction in T2DM rats. *BMC Cardiovasc Disord.* 2023;23(1):266. doi: 10.1186/s12872-023-03239-2.

31. Sabatino J., De Rosa S., Tammè L., Iaconetti C., Sorrentino S., Polimeni A., Mignogna C., Amorosi A., Spaccarotella C., Yasuda M., Indolfi C. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):66. doi: 10.1186/s12933-020-01040-5.

32. Uluhan S., Güle K., Peynirci A., Sevimli M., Karaibrahimoglu A., Kuyumcu M.S. Dapagliflozin May Protect Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Anatol J Cardiol.* 2023 ;27(6):339-347. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2825.

REFERENCES

1. Roger V.L. Epidemiology of Heart Failure: A Contemporary Perspective. *Circ Res.* 2021;128(10):1421-1434. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318172.

2. Boytsov S.A. Chronic heart failure: evolution of etiology, prevalence and mortality over the past 20 years. *Terapevticheskii arkhiv.* 2022;94(1):5-8. doi: 10.26442/00403660.2022.01.2013 17 (In Russian)

3. Ponzoni M., Coles J.G., Maynes J.T. Rodent Models of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure for Translational Investigations and Therapeutic Discovery. *Int J Mol Sci.* 2023;24(4):3162. doi: 10.3390/ijms24043162

4. Wang Y., Wang M., Samuel C.S., Widdop R.E. Preclinical rodent models of cardiac fibrosis. *Br J Pharmacol.* 2022;179(5):882-899. doi: 10.1111/bph.15450.

5. Farag A., Mandour A.S., Hendawy H., Elhaieg A., Elfadadny A., Tanaka R. A review on experimental surgical models and anesthetic protocols of heart failure in rats. *Front Vet Sci.* 2023;10:1103229. doi: 10.3389/fvets.2023.1103229.

6. Katz M.G., Fargnoli A.S., Gubara S.M., Chepurko E., Bridges C.R., Hajjar R.J. Surgical and physiological challenges in the development of left and right heart failure in rat models. *Heart Fail Rev.* 2019;24(5):759-777. doi: 10.1007/s10741-019-09783-4

7. Cops J., Haesen S., De Moor B., Mullens W., Hansen D.. Current animal models for the study of congestion in heart failure: an overview. *Heart Fail Rev.* 2019;24(3):387-397. doi: 10.1007/s10741-018-9762-4.

8. Abramov A.A., Lakomkin V.L., Prosvirnin A.V., Kapelko V.I. Pressure and Volume Characteristics of the Left Ventricle in Its Diastolic and Systolic Dysfunction. *Kardiologiya.* 2019;59(4):45-51. doi: 10.18087/ cardio.2019.4.2647 (In Russian)

9. Abbasnezhad A., Salami F., Mohebbati R. A review: Systematic research approach on toxicity model of liver and kidney in laboratory animals *Animal Model Exp Med.* 2022;5(5):436-444. doi: 10.1002/ame2.12230

10. Song J., Xie Q., Wang L., Lu Y., Liu P., Yang P., Chen R., Shao C., Qiao C., Wang Z., Yan J. The TIR/BB-loop mimetic

AS-1 prevents Ang II-induced hypertensive cardiac hypertrophy via NF-κB dependent downregulation of miRNA-143. *Sci Rep.* 2019;9(1):6354. doi: 10.1038/s41598-019-42936-x.

11. Droogmans S., Franken P.R., Garbar C., Weytjens C., Cosyns B., Lahoutte T., Cavelliers V., Pipeleers-Marichal M., Bossuyt A., Schoors D., Van Camp G. In vivo model of drug-induced valvular heart disease in rats: pergolide-induced valvular heart disease demonstrated with echocardiography and correlation with pathology. *Eur Heart J.* 2007;28(17):2156-62. doi: 10.1093/eurheartj/ehm263.

12. Andersen A., van der Feen D.E., Andersen S., Schultz J.G., Hansmann G., Bogaard H.J. Animal models of right heart failure. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2020;10(5):1561-1579. doi: 10.21037/cdt-20-400.

13. Guo W., Zhu C., Yin Z., Zhang Y., Wang C., Walk A.S., Lin Y.H., McKinsey T.A., Woulfe K.C., Ren J., Chew H.G.Jr. The ryanodine receptor stabilizer S107 ameliorates contractility of adult Rbm20 knockout rat cardiomyocytes. *Physiol Rep.* 2021;9(17):e15011. doi: 10.14814/phy2.15011.

14. Saryeva O.P., Kulida L.V., Protsenko E.V., Malysheva M.V. Cardiomyopathy in children – clinical, genetic and morphological aspects. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald.* 2020;28(1):99-110. doi: 10.23888/PAVLOVJ202028199-110 (In Russian)

15. Sugihara H., Kimura K., Yamanouchi K., Teramoto N., Okano T., Daimon M., Morita H., Takenaka K., Shiga T., Tanihata J., Aoki Y., Inoue-Nagamura T., Yotsuyanagi H., Komuro I. Age-Dependent Echocardiographic and Pathologic Findings in a Rat Model with Duchenne Muscular Dystrophy Generated by CRISPR/Cas9 Genome Editing. *Int Heart J.* 2020;61(6):1279-1284. doi: 10.1536/ihj.20-372.

16. Cherdantseva T.M., Bakovetskaya O.V., Nikiforov A.A., Nekrasova M.S. Morphological and laboratory genetic studies of muscular dystrophies. *Science of the young (Eruditio Juvenium).* 2021;9(3):481–491. doi:10.23888/HMJ20193481-491 (In Russian)

17. Symbol report for ISCA1. HUGO Gene Nomenclature Committee (HGNC). Available at: <https://www.genenames.org>.

org/data/gene-symbol-report/#!/hgnc_id/28660. (Accessed: 31.07.2023)

18. Proshina L.G., Zhmajlova S.V., Shevcova L.M., Proshin A.V., Bykova O.S., Fedorova N.P., Grigorieva M.V. Study of myocardial cell under experimental heart failure in rats. *Vestnik Nov SU*. 2019;115(3):24-27. doi:10.34680/2076-8052.2019.3(115).24-27 (In Russian)

19. Inchina V.I., Stoljarova V.V., Gar'kin G.G. et al. Sostojanie miokarda v model'noj situacii aktivacii gipertenzivnyh mehanizmov. *Tezisy Vtorogo congressa popatofiziologii*. Moscow; 2000. P. 68. (In Russian)

20. Rumjanceva T.A., Fateev M.M., Fedorov V.N., Salnikov E.V., Sidorov A.V. Morphological evidence of chronic heart failure induced by fractional dosed oleothorax in rats. *Vestnik Nizhegorodskogo universitetaim. N. I. Lobachevskogo*. 2009;5:123-127. (In Russian)

21. Wang Y., Han L., Shen M., Jones E.S., Spizzo I., Walton S.L., Denton K.M., Gaspari T.A., Samuel C.S., Widdop R.E. Serelaxin and the AT2 Receptor Agonist CGP42112 Evoked a Similar, Nonadditive, Cardiac Antifibrotic Effect in High Salt-Fed Mice That Were Refractory to Candesartan Cilexetil. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 2020;3(1):76-87. doi: 10.1021/acspsci.9b00095.

22. Withaar C., Lam C.S.P., Schiattarella G.G., de Boer R.A., Meems L.M.G. Heart failure with preserved ejection fraction in humans and mice: embracing clinical complexity in mouse models. *Eur Heart J*. 2021;42(43):4420-4430. doi: 10.1093/eurheartj/ehab389

23. Gyöngyösi M., Winkler J., Ramos I., Do Q.T., Firat H., McDonald K., González A., Thum T., Díez J., Jaisser F., Pizard A., Zannad F. Myocardial fibrosis: biomedical research from bench to bedside. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(2):177-191. doi: 10.1002/ehfj.696.

24. Tao W., Yang X., Zhang Q., Bi S., Yao Z. Optimal treatment for post-MI heart failure in rats: dapagliflozin first, adding sacubitril-valsartan 2 weeks later. *Front Cardiovasc Med*. 2023;10:1181473. doi: 10.3389/fcvm.2023.1181473

25. Song R., Wang P., Yang L., Liu J., Chen Z., Ding Y. Association of FOXO3A with right ventricular myocardial

fibrosis and its detection by speckle-tracking echocardiography in pulmonary hypertension. *Echocardiography*. 2023;40(9):958-968. doi: 10.1111/echo.15663.

26. JawharMamand S., Mustafa Z.A. The Impact of Dapagliflozin on Aldosterone Hormone in Rats with Heart Failure. *Polytechnic Journal*. 2023;12 (2):53-60. doi:10.25156/ptj.v12n2y2022.pp53-60

27. Berdibekov B.Sh., Aleksandrova S.A., Golukhova E.Z. Quantification of myocardial fibrosis in patients with a nonischemic ventricular arrhythmias by late gadolinium-enhanced magnetic resonance. *Creative Cardiology*. 2021; 15 (3): 342–53. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-342-353 (In Russian.)

28. Zhu J., Chen Y., Xu Z., Wang S., Wang L., Liu X., Gao F. Non-invasive assessment of early and acute myocarditis in a rat model using cardiac magnetic resonance tissue tracking analysis of myocardial strain. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(11):2157-2167. doi: 10.21037/qims-20-122.

29. Schneider J.E., Lanz T., Barnes H., Medway D., Stork L.A., Lygate C.A., Smart S., Griswold M.A., Neubauer S. Ultra-fast and accurate assessment of cardiac function in rats using accelerated MRI at 9.4 Tesla. *Magn Reson Med*. 2008;59(3):636-41. doi: 10.1002/mrm.21491.

30. Qi Y., Chen Z., Guo B., Liu Z., Wang L., Liu S., Xue L., Ma M., Yin Y., Li Y., Liu G. Speckle-tracking echocardiography provides sensitive measurements of subtle early alterations associated with cardiac dysfunction in T2DM rats. *BMC Cardiovasc Disord*. 2023;23(1):266. doi: 10.1186/s12872-023-03239-2.

31. Sabatino J., De Rosa S., Tammè L., Iaconetti C., Sorrentino S., Polimeni A., Mignogna C., Amorosi A., Spaccarotella C., Yasuda M., Indolfi C. Empagliflozin prevents doxorubicin-induced myocardial dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):66. doi: 10.1186/s12933-020-01040-5.

32. Ulasan S., Güle K., Peynirci A., Sevimli M., Karabrahimoglu A., Kuyumcu M.S. Dapagliflozin May Protect Against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity. *Anatol J Cardiol*. 2023 ;27(6):339-347. doi: 10.14744/AnatolJCardiol.2023.2825.

Для цитирования: Смирнова Е.А., Пономарева О.В. Актуальные вопросы моделирования сердечной недостаточности и миокардиального фиброза у крыс. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2024;13(4): 126-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-126-137

To cite: Smirnova E.A., Ponomareva O.V. Current issues of modeling heart failure and myocardial fibrosis in rats. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2024;13(4): 126-137. DOI: 10.17802/2306-1278-2024-13-4-126-137