

© Коллектив авторов, 2018  
УДК 616-092.9

Крыжановский С.А.<sup>1</sup>, Цорин И.Б.<sup>1</sup>, Ионова Е.О.<sup>1</sup>, Столярук В.Н.<sup>1</sup>, Вититнова М.Б.<sup>1</sup>,  
Барчуков В.В.<sup>1</sup>, Мирошкина И.А.<sup>1</sup>, Сорокина А.В.<sup>1</sup>, Кожевникова Л.М.<sup>2</sup>, Дурнев А.Д.<sup>1</sup>

## Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности у крыс

<sup>1</sup> ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

<sup>2</sup> ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

**Цель исследования** — разработка трансляционной модели хронической сердечной недостаточности (ХСН) у крыс, позволяющей, с одной стороны, изучить тонкие механизмы, лежащие в основе данной патологии, а с другой стороны, выявить новые биомаркеры для поиска и изучения механизма действия инновационных лекарственных средств. **Методика.** Использован комплекс эхокардиографических, морфологических, биохимических и молекулярно-биологических исследований, позволяющий оценивать и дифференцировать этапы формирования ХСН. **Результаты.** Динамические эхокардиографические исследования показали, что ХСН формируется через 90 дней после воспроизведения переднего трансмурального инфаркта миокарда. К этому времени у животных основной группы отмечается статистически значимое по сравнению со 2-ми сут. после воспроизведения экспериментального инфаркта миокарда снижение ФВ левого желудочка сердца (соответственно  $55,9 \pm 1,4$  и  $63,9 \pm 1,6\%$ ,  $p = 0,0008$ ). Снижение насосной функции сердца (на 13% по сравнению со 2-ми сут. после операции и на ~40% по сравнению с интактными животными) сопровождается увеличением КСР и КДР (соответственно с  $2,49 \pm 0,08$  до  $3,91 \pm 0,17$  мм,  $p = 0,0002$ , и с  $3,56 \pm 0,11$  до  $5,20 \pm 0,19$  мм,  $p = 0,0001$ ), то есть к этому сроку развивается сердечная недостаточность. Результаты эхокардиографических исследований подтверждены данными морфометрии миокарда, продемонстрировавшими дилатацию правого и левого желудочков сердца. Параллельно проведенные гистологические исследования свидетельствуют о наличии патогномичных для данной патологии изменений миокарда (постинфарктный кардиосклероз, компенсаторная гипертрофия кардиомиоцитов, очаги исчезновения поперечной исчерченности мышечных волокон и т.д.) и признаков венозного застоя в легких и печени. Биохимические исследования выявили значимое увеличение концентрации в плазме крови биохимического маркера ХСН — мозгового натрийуретического пептида. Данные молекулярно-биологических исследований позволяют говорить о наличии гиперактивности ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadреналовой систем, играющих ключевую роль в патогенезе ХСН. **Заключение.** Разработана трансляционная модель ХСН у крыс, воспроизводящая основные клинико-диагностические критерии этого заболевания. Показано наличие корреляции между морфометрическими, гистологическими, биохимическими и молекулярными маркерами прогрессирующей ХСН и эхокардиографическими диагностическими признаками, что позволяет использовать неинвазивный метод эхокардиографии, характеризующий состояние внутрисердечной гемодинамики, в качестве основного критерия оценки наличия/отсутствия данной патологии.

**Ключевые слова:** трансляционная модель, крысы, хроническая сердечная недостаточность, эхокардиография, морфология, мозговой натрийуретический пептид, экспрессия рецепторов.

**Для цитирования:** Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Ионова Е.О., Столярук В.Н., Вититнова М.Б., Барчуков В.В., Мирошкина И.А., Сорокина А.В., Кожевникова Л.М., Дурнев А.Д. Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности у крыс. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(2): 136—148.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.136-148

**Для корреспонденции:** Крыжановский Сергей Александрович, доктор мед. наук, зав. лаб. фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова», e-mail: SAK-538@yandex.ru.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 25.12.2017

Kryzhanovskii S.A.<sup>1</sup>, Tsorin I.B.<sup>1</sup>, Ionova E.O.<sup>1</sup>, Stolyaruk V.N.<sup>1</sup>, Vititnova M.B.<sup>1</sup>,  
Barchukov V.V.<sup>1</sup>, Miroshkina I.A.<sup>1</sup>, Sorokina A.V.<sup>1</sup>, Kozhevnikova L.M.<sup>2</sup>, Durnev A.D.<sup>1</sup>

## A translational model of chronic heart failure in rats

<sup>1</sup> V.V. Zakusov Institute of Pharmacology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia

<sup>2</sup> Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia

**Aim.** Development of a translational model for chronic heart failure (CHF) in rats to identify new biotargets for finding and studying mechanisms of innovative drug effect in this disease. **Methods.** A set of echocardiographic, morphological, biochemical, and molecular methods was used to evaluate and differentiate stages of CHF development. **Results.** Dynamic echocardiographic studies showed that CHF developed in 90 days after anterior transmural myocardial infarction. By that time, left ventricular ejection fraction was significantly decreased in animals of the main group compared with rats studied on day 2 after experimental myocardial infarction ( $55.9 \pm 1.4\%$  vs.  $63.9 \pm 1.6\%$ , respectively,  $\rho < 0.0008$ ). The decrease in heart's pumping function (by 13% compared with day 2 after infarction and by approximately 40% compared to intact animals) was associated with increased ESD and EDD (from  $2.49 \pm 0.08$  to  $3.91 \pm 0.17$  mm,  $\rho = 0.0002$ , and from  $3.56 \pm 0.11$  to  $5.20 \pm 0.19$  mm, respectively,  $\rho = 0.0001$ ); therefore, heart failure developed by that time. The results of echocardiographic studies were confirmed by myocardial morphometry, which demonstrated dilatation of both right and left ventricles. Paralleled histological studies indicated presence of the changes pathognomonic for this myocardial pathology (postinfarction fibrosis, compensatory hypertrophy of cardiomyocytes, foci of disappeared transverse striation of muscle fibers, etc.) and signs of venous congestion in lungs and liver. Biochemical studies demonstrated a significant increase in plasma concentration of brain natriuretic peptide, a biochemical marker of CHF. Results of molecular studies suggested hyperactivity of the renin-angiotensin-aldosterone and sympathoadrenal systems, which play a key role in the pathogenesis of CHF. **Conclusions.** A translational model of CHF in rats was developed, which reproduced major clinical and diagnostic criteria for this disease. Morphometric, histological, biochemical, and molecular markers for progressive CHF were correlated with echocardiographic diagnostic signs, which allows using this echocardiographic, noninvasive method characterizing the intracardiac hemodynamics as a major criterion for the presence / absence of this pathology.

**Keywords:** translational model; rats; chronic heart failure; echocardiography; morphology; brain natriuretic peptide; receptor expression.

**For citation:** Kryzhanovskii S.A., Tsorin I.B., Ionova E.O., Stolyaruk V.N., Vititnova M.B., Barchukov V.V., Miroshkina I.A., Sorokina A.V., Kozhevnikova L.M., Durnev A.D. Translational model of chronic cardiac failure in rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya Terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62(2): 136—148. (in Russian).  
DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.136-148

**For correspondence:** Kryzhanovskii Sergey Alexandrovich, Doctor of Medical Sciences, Head of Laboratory of pharmacological screening, FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», e-mail: SAK-538@yandex.ru

### Information about authors:

Kryzhanovskii S.A. — 0000-0003-2832-4739

Tsorin I.B. — 0000-0002-3988-7724

Ionova E.O. — 0000-0003-0154-722X

Stolyaruk V.N. — 0000-0002-4779-427X

Vititnova M.B. — 0000-0002-7407-7516

Barchukov V.V. — 0000-0003-4229-3107

Kozhevnikova L.M. — 0000-0002-1323-6472

Miroshkina I.A. — 0000-0002-3208-198X

Sorokina A.V. — 0000-0002-9600-7244

Durnev A.D. — 0000-0003-0218-8580

**Acknowledgements.** The study had not sponsorship.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Received** 25.12.2017

## Введение

Развитие современной медицинской науки невозможно без разработки и внедрения в повседневную практику экспериментальных трансляционных моделей, в достаточной мере отображающих наблюдаемую в клинике ситуацию. Такого рода модели должны репродуцировать клиническую патологию, быть легко воспроизводимыми, относительно недорогими и, что не менее важно, иметь ключевой диагностический признак, позволяющий независимым методом судить о полномасштабном формировании у животного моделируемого патологического процесса. Последнее является обязательным, поскольку позволяет объективно, без использования травматических процедур, установить наличие у животного моделируемой патологии и в случае подтверждения результата приступить к экспериментальной терапии с целью создания новых высокоэффективных лекарственных средств.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — сложный клинический синдром, который является исходом практически любого сердечно-сосудистого заболевания. Согласно данным ВОЗ, распространенность ХСН в общей популяции составляет 1,5—2%, а среди лиц старше 65 лет — 6—10%, и, несмотря на значительные успехи в лечении сердечно-сосудистых заболеваний, распространенность ХСН не только не снижается, но неуклонно возрастает. По данным Фрамингемского исследования (Framingham Heart Study), средняя 5-летняя смертность во всей популяции больных ХСН (с учетом начальных и умеренных стадий) составляет 65% для мужчин и 47% — для женщин [1, 2]. В Российской Федерации, согласно результатам эпидемиологических исследований ЭПОХА-О-ХСН и ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН I-IV функционального класса составила 7% (7,9 млн чел.) от общего числа населения [3]. Примерно половина больных ХСН умирает в течение первых 4 лет с момента верификации диагноза, а в тяжелых случаях — столько же в течение первого года, и это происходит, несмотря на повсеместное внедрение в широкую медицинскую практику самых эффективных на современном этапе лекарственных средств: ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента,  $\beta$ -блокаторов, антагонистов альдостерона и т.д. [4]. В настоящее время единственным эффективным способом лечения декомпенсированной ХСН является пересадка сердца [5]. Таким образом, разработка и внедрение легко воспроизводимой трансляционной модели ХСН, несомненно, является актуальной.

При анализе литературы, посвященной моделированию ХСН на крысах, в базе данных PubMed на запрос «heart failure rats model» были получены ссылки на 2497 научных статей. Далее слепым ме-

тодом из них было отобрано и проанализировано 25 статей, опубликованных в период с 2000 по 2017 гг., а также 9 обзоров литературы, посвященных моделированию сердечно-сосудистой патологии у лабораторных животных. Как следует из результатов проведенного анализа, ХСН на мелких лабораторных животных воспроизводят различными способами. Для этой цели используют гиперсольевую [6] и метиониновую [7] диеты; кардиотоксические агенты — антибиотик антрациклинового ряда доксирубицин [8, 9], пирролизидиновый алкалоид монокроталин [10]; неактивный  $\beta$ -адреностимулятор изопротеренол [11, 12]; коарктацию грудного или абдоминального отделов аорты [8, 13, 14]. Однако в большинстве случаев моделирование ХСН производят путем одномоментной перевязки коронарной артерии [14—16]. Реже для этой цели используют окклюзию с последующей реперфузией коронарной артерии [17]. Нет и единого подхода как к срокам формирования ХСН, так и к критериям оценки наличия или отсутствия моделируемой патологии, что затрудняет сопоставление результатов в исследованиях различных авторов. Сроки формирования ХСН вне зависимости от способа моделирования варьируют от 10 до 70 дней [6—13, 15—17], преимущественно 28—36 [8] или 48—56 дней [6, 15]. Как правило, о наличии/отсутствии ХСН судят по состоянию инотропной функции левого желудочка сердца, которую оценивают или при помощи эхокардиографии [6, 16], или измеряют  $dp/dt$  в левом желудочке сердца [9]. Помимо этого, в ряде случаев оценивают уровень содержания в плазме крови биохимического маркера ХСН — мозгового натрийуретического пептида [10, 11] и/или биохимического маркера повреждения миокарда — тропонина I [11]. Также оценивают массу миокарда и проводят морфометрическую оценку размеров сердца [6]. Однако обращает на себя внимание тот факт, что авторы исследований не приводят каких-либо убедительных аргументов по поводу выбранных ими сроков формирования ХСН, используя в качестве основополагающего критерия уровень сократимости миокарда. Такой подход представляется достаточно спорным, поскольку хорошо известно, что ХСН представляет собой многофакторный симптомокомплекс, включающий в себя, помимо собственно снижения сократительной способности сердца, дилатацию его полостей, деструктивные изменения миокарда, поражение органов-мишеней, гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой и симпатoadrenalовой систем и т.д. [18]. Следует также отметить, что в проанализированных исследованиях оценка состояния инотропной функции сердца как основного критерия наличия/отсутствия ХСН, а также биохимических

и/или каких-либо других показателей, как правило, проводится только в конечной временной точке эксперимента, то есть динамика формирования ХСН не отслеживается.

*Цель настоящего исследования* — разработка трансляционной модели ХСН у крыс, воспроизводящей основные клинико-диагностические критерии этого заболевания: эхокардиографические признаки (снижение сократительного статуса миокарда, дилатация левого желудочка сердца), морфометрические и гистологические признаки, характеризующие состояние сердца при сформировавшейся ХСН, уровень в плазме крови биохимических маркеров ХСН (мозговой натрийуретический пептид) и экспрессии рецепторов, участвующих в процессах патологического ремоделирования миокарда (AT1A-R и  $\beta$ -AR), а также гистологические признаки повреждения органов-мишеней (печень, легкие).

## Методика

### *Животные*

Эксперименты выполнены на беспородных белых крысах-самцах массой 160—180 г, полученных из ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства», филиал «Столбовая». Животные имели ветеринарный сертификат и прошли карантин в виварии ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова». Животных содержали в соответствии с приказом Минздрава России № 199 от 01 апреля 2016 г. «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики» и СП 2.2.1.3218-14 «Санитарно-эпидемиологические требования к устройству, оборудованию и содержанию экспериментально-биологических клиник (вивариев)» от 29 августа 2014 г. № 51. Все эксперименты с животными проводили в соответствии с международными правилами (European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/ЕЕС)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утвержденными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

### *Экспериментальный протокол*

Поскольку из данных литературы и собственных наблюдений следует, что наиболее эффективным и близким к клинической ситуации способом воспроизведения ХСН является перманентное лигирование коронарной артерии [19—21], для моделирования ХСН использовали одномоментную перевязку левой коронарной артерии непосредственно в месте ее выхода из-под ушка сердца [22]. Ложнооперированным животным подводили лигатуру под коронарную артерию. На 2-е сут. после воспроизведения инфаркта миокарда проводили эхокардиографические исследо-

вания и в дальнейший эксперимент отбирали только тех животных, у которых диагностировался передний трансмуральный инфаркт миокарда.

Критерием формирования постинфарктной ХСН было статистически значимое по сравнению со 2-ми сут. после перевязки коронарной артерии снижение фракции выброса + дилатация левого желудочка сердца.

### *Эхокардиографические исследования*

Наркотизированных животных (кетамин, 100 мг/кг) фиксировали в положении на спине на операционном столике. Измерения проводили в условиях закрытой грудной клетки и спонтанного дыхания в одномерном М- и двухмерном В-модальных режимах при положении датчика эхокардиографа в парастернальной позиции по длинной оси сердца. В М-модальном режиме оценивали конечно-систолический (КСР) и конечно-диастолический (КДР) размеры левого желудочка сердца, затем по методу Teichholz рассчитывали фракцию выброса (ФВ), фракцию укорочения (ФУ), конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО) левого желудочка. Оценку показателей проводили как минимум по пяти последовательным сердечным циклам. Все измерения выполняли в соответствии с Рекомендациями Американского общества и Европейской ассоциации по эхокардиографии. В работе использовали цифровой ультразвуковой эхокардиограф DP-6600 (Mindray, Китай) с электронным микроконвексным датчиком 65С15ЕА (6,5/8,0 МГц). Оценку состояния внутрисердечной гемодинамики проводили на 2-е, 7-е, 14-е, 30-е, 60-е и 90-е сут. после воспроизведения инфаркта миокарда.

### *Морфологические исследования*

Морфологическую оценку состояния миокарда, легких и печени производили у животных по окончании последнего эхокардиографического исследования. Для этих целей животных декапитировали, сердце, легкие и печень извлекали и фиксировали в 10%-ном забуференном растворе формалина и обрабатывали по общепринятым в гистологии методам для дальнейшего морфометрического и гистологического изучения. Парафиновые срезы (5 мкм) окрашивали галлоцианин-хромовыми квасцами с последующей докраской 1%-м водным раствором эозина. Микроскопию осуществляли в проходящем свете (микроскоп Nikon eclipse 55i, увеличение x100, x200, x400, Япония). Гистологические срезы сердец фотографировали, сохраняли в формате Jpeg и анализировали с помощью программы Adobe Photoshop CS5, оценивая толщину стенок, площадь желудочков и их полостей. Морфометрические измерения проводили на поперечном срединном срезе сердца.



*Биохимические исследования*

По окончании последнего эхокардиографического исследования у животных из бедренной вены забирали кровь для иммуноферментного определения содержания в плазме мозгового натрийуретического пептида (brain natriuretic peptide — BNP). Определение содержания BNP проводили с помощью автоматического биохими-

ческого и иммуноферментного анализатора «Chem Well 2910 Combi» (США). В работе использовали набор для иммуноферментного определения BNP у крыс RMP900 (R&D Systems, США).

*Молекулярно-биологические исследования*

Для молекулярных исследований забирали образцы миокарда левого желудочка. Образцы отмывали от крови в изотоническом растворе натрия хлорида при +4°C, после чего их помещали в раствор RNAlater (Ambion, США) и хранили до выделения РНК при температуре -20° С. Ткани, извлеченные из раствора RNAlater, гомогенизировали в жидком азоте. Выделение тотальной РНК осуществляли с помощью набора GeneJet (ThermoScientific) в соответствии с протоколом производителя. Концентрацию суммарной РНК в образцах определяли на спектрофотометре NanoDrop® ND-1000 (Thermo Fisher Scientific Inc., США). Для предотвращения контаминации геномной ДНК выделенную суммарную РНК обрабатывали ДНКазой I. Добавив все компоненты, смесь инкубировали при 37°С в течение 30 мин. Фермент инактивировали нагреванием при 65°С в течение 10 мин, предварительно добавив 25 мМ ЭДТА, из расчета 1 мкл на 10 мкл реакционной смеси, для предотвращения гидролиза РНК в процессе нагревания. Реакцию обратной транскрипции проводили с использованием гексамерных Random праймеров и обратной транскриптазы M-MuLV в составе набора RevertAid H Minus First Strand cDNA Synthesis Kit (США) в соответствии с протоколом производителя. Для амплификации фрагментов кДНК исследуемых генов и генов «домашнего хозяйства» использовали наборы специфических праймеров и универсальный набор реактивов для проведения ПЦР «в реальном времени» (ПЦР-РВ) фирмы «Евроген» (Россия), содержащий референтный краситель ROX. В качестве гена «домашнего хозяйства» был использован ген β-актина. Праймеры для генов были предоставлены ООО «ДНК-Синтез» с дополнительным праймером-зондом, содержащим флуоресцентный краситель FAM и его «тушитель» BHQ1. ПЦР-РВ проводили в 96-луночном ПЦР-планшете («Bio-Rad Laboratories, Inc.», США) на амплификаторе CFX96™ Real-Time PCR Detection Systems (Bio-Rad Laboratories, Inc., США). Предварительную обработку результатов проводили с использованием программного обеспечения, прилагаемого к прибору. Дальнейшая обработка проводилась с использованием алгоритма 2-ΔΔCt. Расчет уровня матричной РНК (мРНК) проводили с использованием алгоритма delta-delta(Ct), в основу которого положены относительные изменения пороговых циклов (Ct) исследуемого и референтного гена в опытных и контрольных образцах.

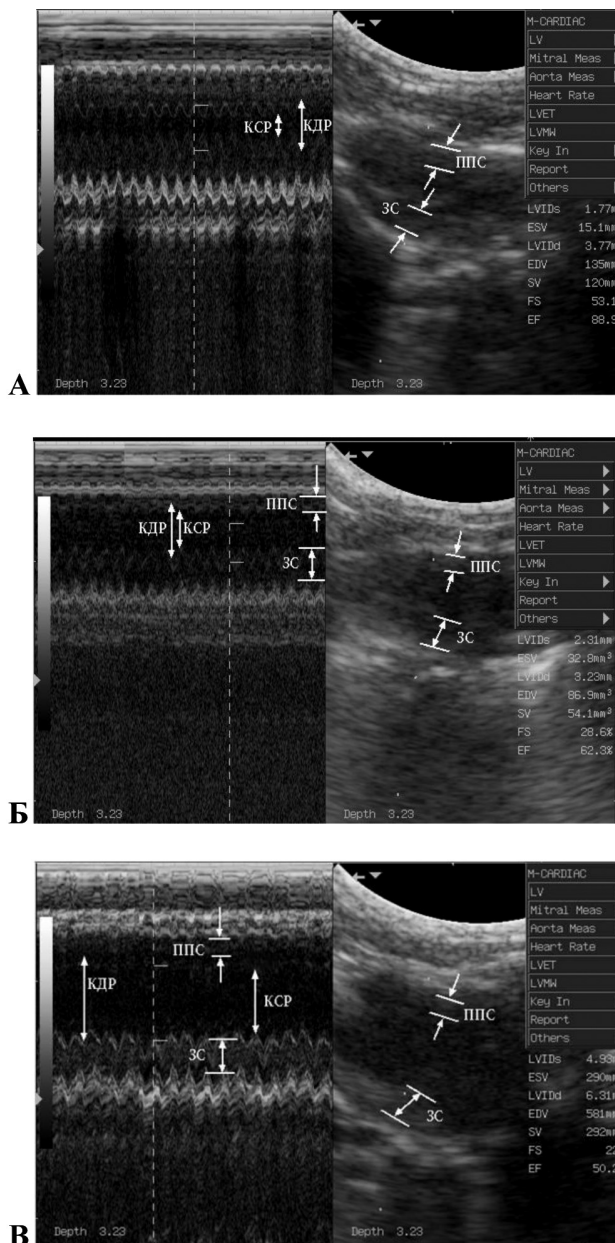


Рис. 1. Эхокардиограммы крыс: А — интактное животное; Б — 2-е сут. после воспроизведения переднего трансмурального ИМ; В — 90-е сут. после воспроизведения ИМ (животные со сформировавшейся ХСН); КДР — конечно-диастолический размер, КСР — конечно-систолический размер; ППС — передняя стенка; ЗС — задняя стенка левого желудочка сердца.

*Статистические исследования*

Для анализа динамики изменений эхокардиографических показателей использовали дисперсионный анализ повторных измерений с последующей обработкой методом множественных сравнений по Ньюмену—Кейлсу. Для определения статистической значимости различий между ложнооперированными и опытными крысами использовали *t*-критерий Стьюдента для независимых выборок. При проведении гистологического анализа проводили балльное шкалирование гидрофильной дистрофии печени и венозного застоя в легких. Данные, измеренные с помощью одинарной шкалы, обрабатывали с помощью критерия Манна—Уитни, результаты выражали в виде медиан, нижнего и верхнего квартилей. При оценке данных молекулярных исследований использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия между показателями считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты и обсуждение***Эхокардиографические исследования*

Результаты тестовых эхокардиографических исследований, выполненных на интактных животных перед их рандомизацией по группам, свидетельствуют о том, что показатели, характеризующие состояние внутрисердечной гемодинамики у включенных в экс-

перимент животных, колеблются в пределах физиологической нормы (рис. 1, А): конечно-систолический размер (КСР) — 1,60—2,31 мм; конечно-диастолический размер (КДР) — 3,35—4,18 мм; фракция укорочения (ФУ) — 47,8—59,1% и фракция выброса (ФВ) — 86,4—94,2%.

У ложнооперированных животных ( $n = 8$ ) на 2-е сут. после операции величины, характеризующие состояние внутрисердечной гемодинамики, не отличались от исходных (табл. 1). Величины КСР, КДР, ФУ и ФВ существенно не изменялись и в дальнейшем на протяжении всего периода наблюдения (3 мес.).

У животных основной группы ( $n = 12$ ) на 2-е сут. после воспроизведения инфаркта миокарда (в эту группу включены только животные с документально подтвержденным передним трансмуральным инфарктом миокарда) зарегистрированы существенные изменения в состоянии систолической функции левого желудочка сердца (табл. 1, рис. 1, Б) — статистически значимое по сравнению с ложнооперированными животными увеличение КСР и уменьшение ФВ, тогда как КДР у животных основной группы и ложнооперированных крыс практически не различался. Эти данные свидетельствуют о том, что у животных уже со 2-х сут. начинает формироваться систолическая сердечная недостаточность.

Таблица 1

Изменения кардиогемодинамики, возникающие в условиях сердечной недостаточности, вызванной экспериментальным инфарктом миокарда у крыс

Условия	Показатель	Сроки после операции, сутки			
		2	30	60	90
Ложнооперированные, $n = 8$	Конечно-систолический размер, мм	1,67 ± 0,10	1,76 ± 0,14 $p_1 = 0,622$	1,85 ± 0,18 $p_1 = 0,561$	1,88 ± 0,19 $p_1 = 0,619$
	Конечно-диастолический размер, мм	3,55 ± 0,13	3,63 ± 0,15 $p_1 = 0,920$	3,64 ± 0,20 $p_1 = 0,971$	3,83 ± 0,22 $p_1 = 0,646$
	Фракция укорочения, %	52,9 ± 1,5	51,6 ± 1,4 $p_1 = 0,401$	49,2 ± 1,5 $p_1 = 0,075$	50,9 ± 1,2 $p_1 = 0,395$
	Фракция выброса, %	88,6 ± 1,8	87,6 ± 1,7 $p_1 = 0,606$	85,7 ± 1,9 $p_1 = 0,455$	87,1 ± 1,6 $p_1 = 0,726$
ХСН, $n = 12$	Конечно-систолический размер, мм	2,49 ± 0,08 $p = 0,0018$	3,05 ± 0,12 $p = 0,0001$ $p_1 = 0,002$	3,36 ± 0,15 $p = 0,0001$ $p_1 = 0,0001$	3,91 ± 0,17 $p = 0,0001$ $p_1 = 0,0002$
	Конечно-диастолический размер, мм	3,56 ± 0,11 $p = 0,984$	4,21 ± 0,13 $p = 0,076$ $p_1 = 0,0146$	4,63 ± 0,17 $p = 0,0007$ $p_1 = 0,0002$	5,20 ± 0,19 $p = 0,0002$ $p_1 = 0,0001$
	Фракция укорочения, %	30,0 ± 1,3 $p = 0,0001$	27,9 ± 1,2 $p = 0,0001$ $p_1 = 0,164$	27,7 ± 1,3 $p = 0,0002$ $p_1 = 0,284$	25,1 ± 1,0 $p = 0,0001$ $p_1 = 0,0105$
	Фракция выброса, %	63,9 ± 1,6 $p = 0,0001$	60,6 ± 1,5 $p = 0,0001$ $p_1 = 0,094$	60,1 ± 1,6 $p = 0,0002$ $p_1 = 0,136$	55,9 ± 1,4 $p = 0,0001$ $p_1 = 0,0008$

**Примечание.** Данные представлены в виде  $M \pm m$ ;  $n$  — число животных в группе;  $p$  указано по отношению к ложнооперированным животным,  $p_1$  — по отношению к уровню 2-х сут. после операции

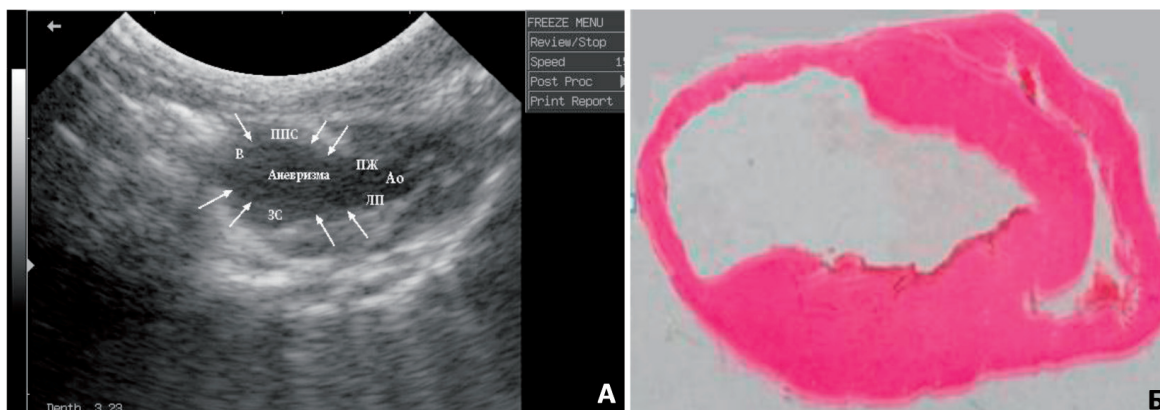


Рис. 2. Аневризма левого желудочка сердца. А – эхограмма; Б – макропрепарат. ППС – передняя стенка, ЗС – задняя стенка левого желудочка сердца, Ао – аорта, ЛП – левое предсердие, ПЖ – правый желудочек, В – верхушка сердца.

Близкая картина зарегистрирована и к концу 1-го мес. от момента воспроизведения экспериментального инфаркта миокарда (табл. 1). Отмечается статистически значимое по сравнению со 2-ми сут. после операции увеличение КСР. Вместе с тем, существенных изменений КДР и ФВ левого желудочка сердца не происходит.

Через 2 мес. у животных основной группы состояние внутрисердечной гемодинамики претерпевает существенные негативные изменения: у них начинает формироваться дилатационная постинфарктная сердечная недостаточность (табл. 1). Об этом, в частности, свидетельствует не только статистически значимое динамическое увеличение КСР за месяц, но и статистически значимое по сравнению со 2-ми сут. после воспроизведения экспериментального инфаркта миокарда увеличение КДР. Однако ФВ левого желудочка сердца по сравнению как со 2-ми сут., так и со сроком 1 мес. после операции практически не меняется (табл. 1). Эти наблюдения

свидетельствуют о том, что выявленные к этому времени изменения геометрии левого желудочка носят компенсаторный характер, позволяющий поддерживать насосную функцию сердца на относительно удовлетворительном уровне: снижение ФВ по сравнению с интактными животными менее 30%, а со 2-ми сут. после операции — в пределах 5%.

Через 3 мес. после воспроизведения инфаркта миокарда у животных основной группы отмечается статистически значимое по сравнению со 2-ми сут. снижение ФВ левого желудочка сердца (табл. 1, рис. 1, В). Снижение насосной функции сердца (на 13% по сравнению со 2-ми сут. после операции и на ~40% по сравнению с интактными животными) сопровождается дальнейшим динамическим увеличением КСР и КДР, что свидетельствует о развитии к этому сроку сердечной недостаточности.

Следует также отметить, что к этому периоду наблюдения у 4 из 12 животных формируется постин-

Таблица 2

Морфометрические показатели сердца крыс в условиях ХСН (90-е сут. после операции)

Показатель	Крысы с ХСН, n = 9	Ложнооперированные животные, n = 8
Площадь полости левого желудочка, мм <sup>2</sup>	30,09 ± 1,92 p = 0,00015	18,24 ± 1,24
Относительная, площадь полости левого желудочка, %	32,54 ± 1,71 p = 0,00023	21,88 ± 1,35
Максимальный диаметр левого желудочка, мм	7,84 ± 0,39 p = 0,00049	5,85 ± 0,19
Минимальный диаметр левого желудочка, мм	5,00 ± 0,28 p = 0,00462	3,81 ± 0,20
Толщина передней стенки левого желудочка, мм	1,36 ± 0,14 p = 0,00001	2,63 ± 0,13
Толщина межжелудочковой перегородки, мм	1,86 ± 0,22 p = 0,03078	2,52 ± 0,05

**Примечание.** Данные представлены в виде M ± m; n — число животных в группе; p указано по отношению к ложнооперированным животным.



фарктная аневризма передней стенки левого желудочка сердца (рис. 2, А).

Таким образом, результаты динамического эхокардиографического исследования свидетельствуют о том, что у животных основной группы к концу 3-го мес. во всех случаях формируется постинфарктная сердечная недостаточность, течение которой в 33% случаев отягощено развитием постинфарктной аневризмы передней стенки левого желудочка сердца.

Результаты эхокардиографических исследований напрямую коррелируют с данными морфометрии. Так, если размеры левого желудочка сердца у ложнооперированных животных находятся в пределах анатомической нормы (табл. 2, рис. 3, А), то у животных основной группы выявлена статистически значимая дилатация его полости. Площадь левого желудочка сердца у животных основной группы почти в 2 раза больше, чем у ложнооперированных (табл. 2, рис. 3, Б).

#### Гистологические исследования

##### Сердце

Визуально сердца животных основной группы увеличены в размерах и по своей форме значительно отличались от сердец ложнооперированных животных, поскольку имели не конусообразную, а шаровидную форму, полости левого и правого желудочков расширены. Миокард животных основной группы дряблой консистенции с глинистым оттенком. В передней стенке левого желудочка сердца определялся трансмуральный рубец неправильной геометрической формы. У животных с аневризмой визуализируется мешковидное выпячивание истонченной стенки левого желудочка сердца, миокард левого желудочка сердца за пределами аневризмы утолщен (рис. 2, Б). При микроскопическом исследовании миокарда желудочков у животных основной группы выявляются очаги исчезнове-

ния поперечной исчерченности мышечных волокон, волнообразная деформация, вакуолизация и фрагментация кардиомиоцитов (рис. 4.1).

Помимо этого у животных основной группы по сравнению с ложнооперированными статистически значимо ( $p = 0,001$ ) увеличено количество кардиомиоцитов, содержащих мелкие ядра, что свидетельствует о преобладании в миокарде этих животных дистрофических процессов.

Полученные результаты морфогистологического анализа макро- и микропрепаратов сердец животных основной группы, с одной стороны, свидетельствуют о наличии компенсаторной гипертрофии миокарда, протекающей на фоне постинфарктного кардиосклероза, с другой стороны, наблюдаемые параллельно с гипертрофией миокарда дилатация полостей и исчезновение поперечной исчерченности части кардиомиоцитов свидетельствуют о снижении их сократительной способности.

##### Легкие

Визуально легкие животных основной группы увеличены в размерах, имеют более плотную консистенцию и бурый оттенок легочной ткани по сравнению с ложнооперированными животными. Также отмечается расширение легочных вен.

При микроскопическом исследовании легочной ткани животных основной группы показано, что, в отличие от ложнооперированных, капилляры межальвеолярных перегородок переполнены кровью, в альвеолах множественные диапедезные кровоизлияния (рис. 4.1), обуславливающие начало формирования патогномичного для венозного застоя в легких гемосидероза.

При проведении балльного шкалирования интенсивности кровенаполнения легких было показано, что у животных основной группы, по сравнению с ложно-

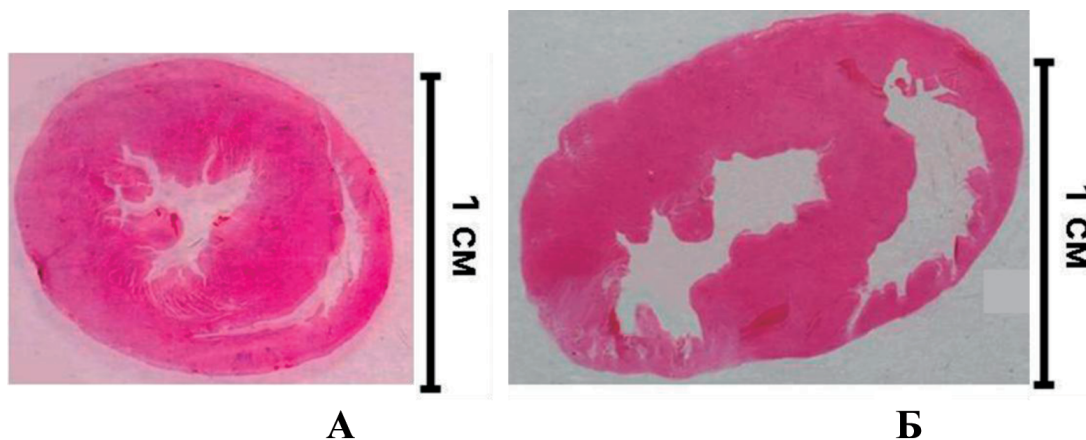


Рис. 3. Макропрепараты сердца крыс: А – intactные животные, Б – животные со сформировавшейся ХСН (90-е сутки после воспроизведения ИМ).

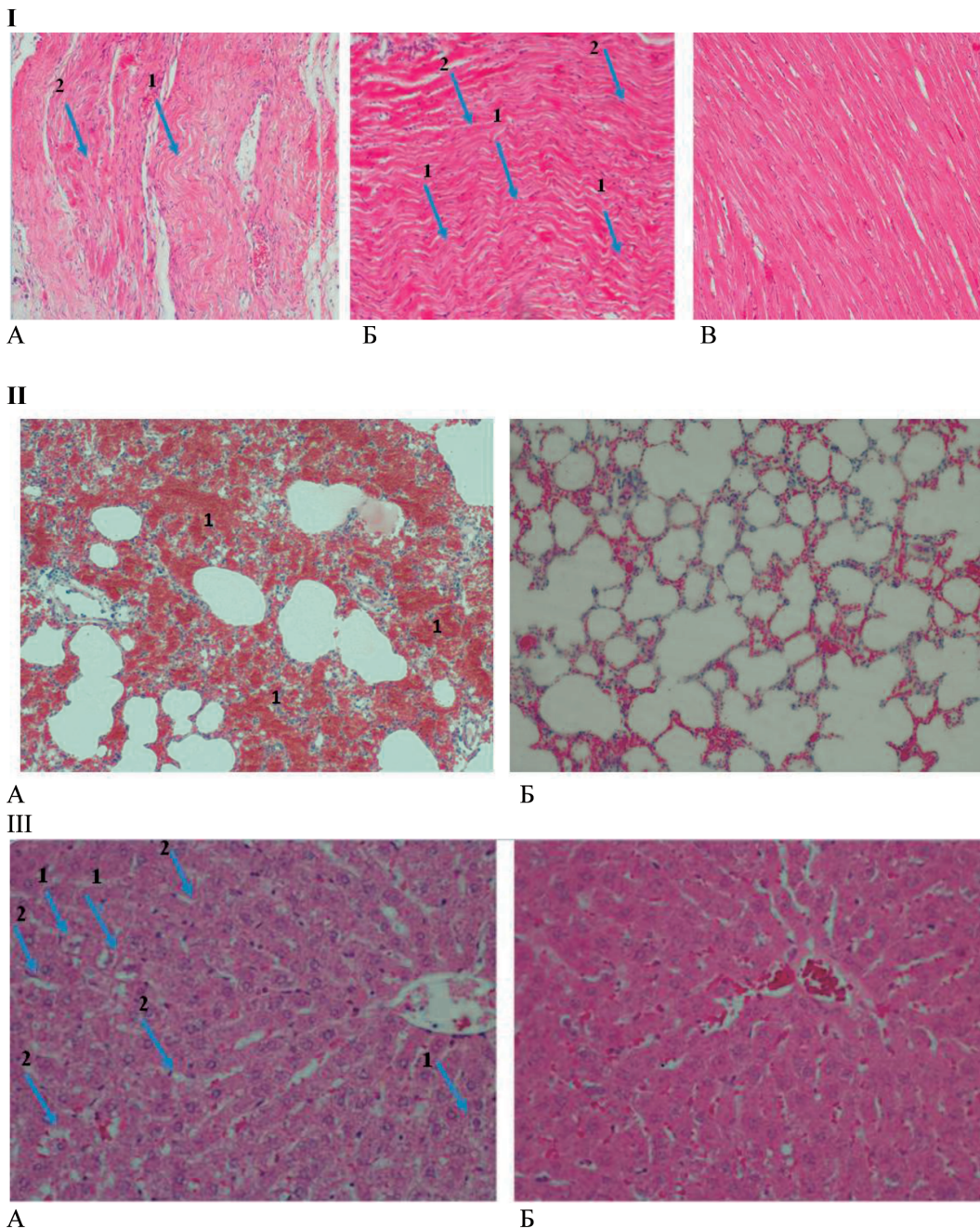


оперированными, проявления венозного застоя и эритростаза статистически значимо выше ( $p = 0,02$ ).

**Печень**

Визуально печень животных основной группы, увеличена в размерах, края закруглены. На разрезе ткань более плотная, поверхность разреза имеет се-

ро-желтый оттенок с темно-красными вкраплениями — патогномоничная для венозного застоя «мускатная печень». При микроскопическом исследовании печени животных основной группы выявлено полнокровие, расширение центральных вен и прилегающих к ним синусоидов, отмечены очаги кровоизлияний, дисконфракции печеночных балок, значительная



**Рис. 4.** Гистологическая картина миокарда (I), легких (II) и печени (III) у животных с ХСН. Окраска галлоцианин-эозином, x10.

I: А — ХСН, зона инфаркта; Б — ХСН, периинфарктная зона; В — ложнооперированные.

1 — волнообразная деформация кардиомиоцитов; 2 — исчезновение поперечной исчерченности мышечных волокон.

II: А — ХСН; Б — ложнооперированные. 1 — переполненные кровью капилляры.

III: А — ХСН; Б — ложнооперированные. 1 — гидропическая дистрофия гепатоцитов; 2 — отек перисинусоидальных пространств Диссе.

часть гепатоцитов имела нечеткие контуры (рис. 4.ИИ). Полнокровие и отек периферических долек печени был менее выражен.

Было проведено балльное шкалирование интенсивности гидрофильной дистрофии печени. Показано, что у животных основной группы по сравнению с ложнооперированными интенсивность гидрофильной дистрофии статистически значимо выше ( $p = 0,001$ ).

Таким образом, результаты морфогистологического анализа макро- и микропрепаратов тканей печени и легких животных основной группы свидетельствуют о наличии у них хронического венозного полнокровия, характерного для ХСН.

#### Биохимические исследования

В качестве биохимического маркера ХСН использовали BNP. BNP преимущественно секретируется кардиомиоцитами желудочков и в настоящее время рассматривается как «золотой стандарт» в диагностике ХСН [23]. Показано, что у животных через 3 мес. после перевязки коронарной артерии концентрация BNP в плазме крови статистически значимо ( $p = 0,014$ ) выше, чем у ложнооперированных (рис. 5). Увеличение содержания BNP (на 35%) в плазме крови животных основной группы является дополнительным свидетельством развития у животных ХСН.

#### Молекулярно-биологические исследования

Хорошо известно, что ренин-ангиотензин-альдостероновая (РААС) и симпатoadреналовая (САС) системы занимают одно из ведущих мест в патогенезе ХСН [24, 25]. В условиях сформировавшейся ХСН эти системы, действуя синергично, инициируют активацию ряда патологических внутриклеточных сигнальных каскадов, ответственных, в частности, за снижение инотропной функции, аритмогенез и ремоделирование сердечной мышцы.

Известно, что ангиотензин II (АII) в ишемизированном миокарде выступает в качестве модулятора ремоделирования, способствуя развитию гипертрофии и/или фиброза миокарда [26, 27]. АII в кардиомиоцитах реализует свои внутриклеточные эффекты преимущественно за счет активации АТ1А-Р. Показано, что в постинфарктном периоде как в инфарктной зоне, так и в неповрежденных отделах сердца уровень экспрессии АТ1-Р существенно выше, чем АТ2-Р [28].

О состоянии РААС и САС судили по уровню экспрессии АТ1А-Р и  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР). Показано, что у животных основной группы через 3 мес. после перевязки коронарной артерии уровень мРНК АТ1А-Р более чем на 40% превышает тако-

вой, зафиксированный у ложнооперированных животных (рис. 6, А).

Еще в 1995 г. было продемонстрировано, что в постинфарктном периоде как в перинфарктной зоне, так и в неповрежденных отделах сердца уровень экспрессии мРНК для АТ1-Р существенно выше, чем таковой для АТ2-Р [28]. Показано, что активация АТ1-Р влечет за собой гипертрофию кардиомиоцитов, стимулирует синтез внеклеточного матрикса, гиперплазию гладкомышечных клеток коронарных артерий и увеличение их жесткости [29].

Установлено, что АТ1-Р индуцируют экспрессию  $\beta$ -трансформирующего фактора (TGF $\beta$ 1), посредством которого и реализуется гипертрофический рост кардиомиоцитов [30]. Активация сигнального каскада от рецепторов TGF $\beta$ 1 также увеличивает транслокацию белков Smad в ядро и транскрипцию генов таких белков как коллаген, фибронектин и фактор роста

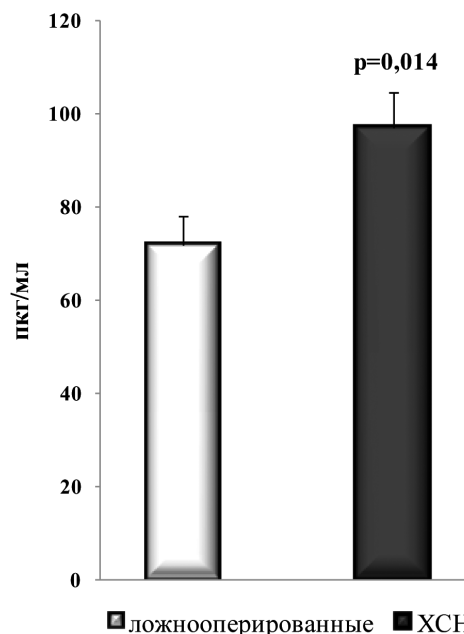


Рис. 5. Содержание BNP в плазме крови крыс через 3 мес. после воспроизведения инфаркта миокарда.

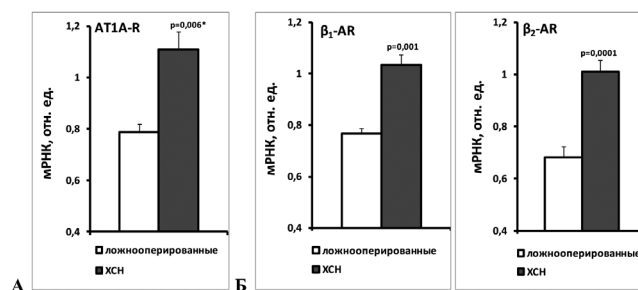


Рис. 6. Увеличение уровня мРНК АТ1А-Р (А),  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -АР (Б) в левом желудочке сердца крыс с ХСН.

соединительной ткани (CTGF) [31]. Таким образом, индуцируемые в условиях ХСН АТII/TGF $\beta$ 1 аутокринно-паракринные клеточные ответы в сердечных фибробластах, миокардиальном интерстиции и кардиомиоцитах вызывают гипертрофию миокарда.

АТ1-R также является мощным медиатором окислительного стресса и ROS-опосредованной сигнализации, что является одним из пагубных последствий активации RAS. Реактивные формы кислорода (ROS) играют важную роль в прогрессировании сердечно-сосудистых дисфункций и хронической сердечной недостаточности [32].

Уровень экспрессии генов  $\beta$ 1-AR и  $\beta$ 2-AR у животных основной группы через 3 мес. после перевязки коронарной артерии превышал таковой у ложнопериоперированных животных соответственно на 35 и 48% (рис. 6, Б); различия статистически значимы —  $p = 0,001$  и  $p = 0,0001$ . Увеличение мРНК  $\beta$ -AR, по-видимому, является следствием хронической активации симпатического отдела вегетативной нервной системы, патогномичной для ХСН. На фоне снижения инотропной функции сердца (на 40%) увеличение экспрессии  $\beta$ -AR, вероятно, является ответной реакцией на десенситизацию этих рецепторов, характерную для ХСН [33]. Полученные данные также свидетельствуют о том, что к концу 3-го мес. после перевязки коронарной артерии начинает формироваться характерный для ХСН феномен обратной регуляции (down и up-regulation) — снижение плотности  $\beta$ 1- и увеличение плотности  $\beta$ 2-AR, встроенных в клеточную мембрану кардиомиоцитов.

Роль  $\beta$ -AR в регуляции деятельности сердца хорошо известна. Встроенные в клеточную мембрану кардиомиоцитов  $\beta$ 1-AR сопряжены с Gs сигнальными белками. В физиологических условиях их активация инициирует положительный инотропный, лузитропный и хронотропный эффекты. Однако при ХСН избыточная стимуляция  $\beta$ 1-AR и последующая активация PI3K-Akt-GSK-3 $\beta$  сигнального пути инициирует гипертрофию, апоптоз, а в ряде случаев и некроз кардиомиоцитов; способствует ремоделированию сердца, что, собственно, и лежит в основе патогенеза этого заболевания [34]. В экспериментах *in vivo*, выполненных на трансгенных мышцах, показано, что гиперэкспрессия  $\beta$ 1-AR приводит к гипертрофии, фиброзу и апоптозу кардиомиоцитов в течение первых недель после рождения. В дальнейшем у этих животных в течение нескольких месяцев формируется ХСН, по своим функциональным и гистологическим характеристикам близкая к таковой, наблюдаемой при дилатационной кардиомиопатии у человека [35]. Продолжительность жизни трансгенных мышей значительно меньше, чем контрольных животных.

Если увеличение экспрессии  $\beta$ 1-AR при ХСН ответственна за формирование патологических изменений миокарда, то наблюдаемая, в том числе и в наших экспериментах, гиперэкспрессия  $\beta$ 2-AR, сопряженных не только с Gs, но и с Gi сигнальными белками, носит компенсаторный характер. В исследованиях на трансгенных мышцах было продемонстрировано, что повышенная экспрессия  $\beta$ 2-AR в условиях ХСН не только улучшает функцию желудочков, но и уменьшает гипертрофию миокарда [36]. Этот кардиопротективный эффект опосредуется Gi сигнальными белками [37]. В более поздних исследованиях было показано, что трансфекция Adv- $\beta$ 2AR в кардиомиоциты, выделенные из сердец собак с ХСН, увеличивала содержание цАМФ и улучшала их сократительную функцию [38].

Можно полагать, что увеличение в миокарде животных через 3 мес. после перевязки коронарной артерии экспрессии генов АТ1A-R и  $\beta$ -AR свидетельствует об активации РААС и САС, играющих ключевую роль в патогенезе ХСН.

### Заключение

Таким образом, разработана трансляционная модель ХСН у крыс, воспроизводящая основные клинико-диагностические критерии этого заболевания (снижение сократимости и дилатация желудочков сердца, признаки венозного застоя, увеличение в плазме биохимических маркеров, гиперэкспрессия АТ1A-R и  $\beta$ -AR). Установлена корреляция между морфометрическими, гистологическими, биохимическими и молекулярными маркерами прогрессирующей ХСН и эхокардиографическими диагностическими признаками, что позволяет использовать неинвазивный метод эхокардиографии, характеризующий состояние внутрисердечной гемодинамики, в качестве основного критерия оценки наличия/отсутствия данной патологии. Помимо этого, эхокардиография дает возможность в динамике оценивать этапы формирования этого патологического процесса. Разработанная трансляционная модель позволяет не только изучать тонкие механизмы, лежащие в основе этого патологического процесса, но и создает фундаментальную базу для поиска и доклинического изучения новых оригинальных лекарственных средств для профилактики и лечения ХСН.

### References

1. Mahmood S.S., Levy D., Vasan R.S., Wang T.J. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. 2014; 383(9921): 999-1008.
2. Levy D., Kenchaiah S., Larson M.G., Benjamin E.J., Kupka M.J., Ho K.K., Murabito J.M., Vasan R.S.



Long-term trends in the incidence of and survival with heart failure. 2002; 347(18): 1397-402.

3. Fomin I.V. Chronic heart failure in the Russian Federation: what we know today and what should be done. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2016; 8 (136): 7-13.

4. Ferrero P., Iacovoni A., D'Elia E., Vaduganathan M., Gavazzi A., Senni M. Prognostic scores in heart failure — Critical appraisal and practical use. *Int. J. Cardiol*. 2015; 188: 1-9.

5. Sanchez-Enrique C., Jorde U.P., Gonzalez-Costello J. Heart transplant and mechanical circulatory support in patients with advanced heart failure. 2017; 70(5): 371-81.

6. Ono T., Kamimura N., Matsuhashi T., Nagai T., Nishiyama T., Endo J. et al. The histone 3 lysine 9 methyltransferase inhibitor chaetocin improves prognosis in a rat model of high salt diet-induced heart failure. 2017; 7: 39752.

7. Liu B., Ma S., Wang T., Zhao C., Li Y., Yin J. et al. A novel rat model of heart failure induced by high methionine diet showing evidence of association between hyperhomocysteinemia and activation of NF-kappaB. *Am. J. Transl. Res*. 2016; 8(1): 117-24.

8. Cappetta D., Esposito G., Coppini R., Piegari E., Russo R., Ciuffreda L.P. et al. Effects of ranolazine in a model of doxorubicin-induced left ventricle diastolic dysfunction. *Br. J. Pharmacol*. 2017; 174(21): 3696-712.

9. Chen T., Hu Y.Q., Deng L.R., Gong Z.P., Yu X.Q. Effects of polysaccharides extracted from *Zhu Zi Shen* (rhizoma *panacis majoris*) on oxidative stress and hemodynamics in rats with adriamycin-induced chronic heart failure. *J. Tradit. Chin. Med*. 2011; 31(3): 235-40.

10. Pasini E., Cargnioni A., Pastore F., Razzetti R., Bongrani S., Gitti G.L., . Effect of nolomirole on monocrotaline-induced heart failure. *Pharmacol. Res*. 2004; 49(1): 1-5.

11. Zhou R., Ma P., Xiong A., Xu Y., Wang Y., Xu Q. Protective effects of low-dose rosuvastatin on isoproterenol-induced chronic heart failure in rats by regulation of DDAH-ADMA-NO pathway. *Cardiovasc. Ther*. 2017; 35(2): e12241.

12. Zhang X., Cheng H.J., Zhou P., Kitzman D.W., Ferrario C.M., Li W.M., Cheng C.P. Cellular basis of angiotensin-(1-7)-induced augmentation of left ventricular functional performance in heart failure. 2017; 236: 405-12.

13. Ku H.C., Lee S.Y., Wu Y.A., Yang K.C., Su M.J. A model of cardiac remodeling through constriction of the abdominal aorta in rats. *J. Vis. Exp*. 2016; (118): e54818.

14. Camacho P., Fan H., Liu Z., He J.Q. Small mammalian animal models of heart disease. 2016; 6(3): 70-80.

15. Belkina L.M., Usacheva M.A., Smirnova E.A., Popkova E.V., Saltykova V.A. Particularities of the postinfarction heart failure development in animal with different pattern of autonomic regulation. *Patogenez*. 2008; 6(1): 57-63.

16. Kim H.S., No C.W., Goo S.H., Cha T.J. An Angiotensin receptor blocker prevents arrhythmogenic left atrial remodeling in a rat post myocardial infarction induced heart failure model. *J. Korean Med. Sci*. 2013; 28(5): 700-8.

17. Lassen T.R., Nielsen J.M., Johnsen J., Ringgaard S., Botker H.E., Kristiansen S.B. Effect of paroxetine on left ventricular remodeling in an in vivo rat model of myocardial infarction. *Basic Res. Cardiol*. 2017; 112(3): 26.

18. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D., Auricchio A., Bohm M. et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Associati-

on (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail*. 2012; 14 (80): P. 803-69.

19. Kazachenko A.A., Okovityj S.V., Kulikov A.N., Ivkin D.Yu., Shustov E.B. Experimental modeling of chronic heart failure. *Biomeditsina*. 2013; (3): 41-8.

20. Halapas A., Papalois A., Stauropoulou A., Philippou A., Pissimissis N., Chatzigeorgiou A., Kamper E., Koutsilieris M. In vivo models for heart failure research. 2008; 22(6): 767-80.

21. Goldman S., Raya T.E. Rat infarct model of myocardial infarction and heart failure. 1995; 1(2): 169-77.

22. Selye A. I., Bajuaz E., Crasso S., Nendell P. Simple technic for surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology*. 1960; 11: 398-407.

23. Mareev V.Yu., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Yu.V., Ovchinnikov A.G. i dr. National recommendations of SCDs, RCS and RSMS on diagnosis and treatment of CHF (fourth revision). *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2013; 14(7): 379-472.

24. Antoine S., Vaidya G., Imam H., Villarreal D. Pathophysiologic mechanisms in heart failure: role of the sympathetic nervous system. *Am. J. Med. Sci*. 2017; 353(1): 27-30.

25. Tannenbaum S., Sayer G.T. Advances in the pathophysiology and treatment of heart failure with preserved ejection fraction. *Curr. Opin. Cardiol*. 2015; 30(3): 250-8.

26. De Smet H.R., Menadue M.F., Oliver J.R., Phillips P.A. Endothelin ETA receptor antagonism does not attenuate angiotensin II-induced cardiac hypertrophy in vivo in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol*. 2003; 30(4): 278-83.

27. Dasgupta, Zhang, 2011 Dasgupta C, Zhang L. Angiotensin II receptors and drug discovery in cardiovascular disease. *Drug. Discov. Today*. 2011; 16: 22-34.

28. Nio Y., Matsubara H., Murasawa S., Kanasaki M, Inada M. Regulation of gene transcription of angiotensin II receptor subtypes in myocardial infarction. *J Clin. Invest*. 1995; 95(1): 46-54.

29. Grothusen A., Divchev D., Luchtefeld M, Schieffer B. Angiotensin II type 1 receptor blockade: high hopes sent back to reality? *Minerva Cardioangiol*. 2009; 57(6): 773-85.

30. Schultz Jel.J., Witt S.A., Glascock B.J., Nieman M.L., Reiser P.J., Nix S.L., Kimball T.R., Doetschman T. TGF-beta1 mediates the hypertrophic cardiomyocyte growth induced by angiotensin II. *J Clin. Invest*. 2002; 109(6): 787-96.

31. Leask A. Potential therapeutic targets for cardiac fibrosis: TGFbeta, angiotensin, endothelin, CCN2, and PDGF, partners in fibroblast activation. *Circ. Res*. 2010; 106(11): 1675-80.

32. Huang C.Y., Chen J.Y., Kuo C.H., Pai P.Y., Ho T.J., Chen T.S., Tsai F.J., Padma V.V., Kuo W.W., Huang C.Y. Mitochondrial ROS-induced ERK1/2 activation and HSF2-mediated AT1 R upregulation are required for doxorubicin-induced cardiotoxicity. *J Cell. Physiol*. 2017; 233(1): 463-75.

33. Avdonin P.V., Kozhevnikova L.M. The regulation of the expression and functional activity of G-protein coupled receptors. Violation of these processes in pathologies. *Biologicheskie membrany: Zhurnal membrannoy i kletchnoy biologii*. 2007; 24(1): 4-31. (in Russian)

34. Morisco C., Zebrowski D.C., Vatner D.E., Vatner S.F., Sadoshima J. Beta-adrenergic cardiac hypertrophy is mediated primarily by the beta(1)-subtype in the rat heart. *J Mol. Cell. Cardiol*. 2001; 33(3): 561-73.

35. Bisognano J.D., Weinberger H.D., Bohlmeyer T.J., Pende A., Reynolds M.V., Sastravaha A., Roden R., Asa-



no K., Blaxall B.C., Wu S.C., Communal C., Singh K., Colucci W., Bristow M.R., Port D.J. Myocardial-directed overexpression of the human beta(1)-adrenergic receptor in transgenic mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2000; 32(5): 817-30.

36. Dorn G.W. 2nd, Tepe N.M., Lorenz J.N., Koch W.J., Liggett SB. Low- and high-level transgenic expression of beta2-adrenergic receptors differentially affect cardiac hypertrophy and function in Galphaq-overexpressing mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1999; 96(11): 6400-5.

37. Xiao R.P., Zhang S.J., Chakir K., Avdonin P., Zhu W., Bond R.A., Balke C.W., Lakatta E.G., Cheng H.

Enhanced G(i) signaling selectively negates beta2-adrenergic receptor (AR)—but not beta1-AR-mediated positive inotropic effect in myocytes from failing rat hearts. *Circulation.* 2003; 108(13): 1633-9.

38. Gong H., San Y., Wang L., Lv Q., Chen L. The effects and possible mechanism of  $\beta$ 2AR gene expression in cardiocytes of canines with heart failure. *Exp. Ther. Med.* 2017; 14(1): 539-46.

### Сведения об авторах:

*Крыжановский Сергей Александрович*, доктор мед. наук, зав. лаб. фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

*Цорин Иосиф Борисович*, доктор биол. наук, вед. науч. сотр. лаб. фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

*Ионова Екатерина Олеговна*, мл. науч. сотр. лаб. фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

*Столярук Валерий Николаевич*, канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

*Вититнова Марина Борисовна*, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

*Барчуков Владимир Валерьевич*, науч. сотр. лаб. фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

*Мирошкина Ирина Александровна*, науч. сотр. лаб. лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

*Сорокина Александра Валериановна* канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. лекарственной токсикологии ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»

*Кожевникова Любовь Михайловна* доктор мед. наук, зав. лаб. хронического воспаления и микроциркуляции ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии»

*Дурнев Андрей Дмитриев*, доктор мед. наук, проф., чл.-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ фармакологии им. В.В. Закусова»