

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ: СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА И РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Лискова Ю.В.¹, Саликова С.П.², Стадников А.А.¹

EXPERIMENTAL MODELS A HEART FAILURE: CONDITION OF A QUESTION AND RESULTS OWN RESEARCH

Liskova Yu.V., Salikova S.P., Stadnikov A. A.

¹Кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии (зав. кафедрой – профессор А.А. Стадников), ГБОУ ВПО «Оренбургская государственная медицинская академия», г. Оренбург; ²2-я кафедра терапии усовершенствования врачей (зав. кафедрой – профессор В.Б. Гриневич) ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская Академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.

Работа посвящена сравнительному анализу результативности и воспроизводимости экспериментальных моделей сердечной недостаточности у крыс. Установлено, что введение мезатона (0,1 мл 1% раствора внутримышечно) ежедневно в течение 21 дня с физической нагрузкой в 25-30 мин позволяет получить хроническую сердечную недостаточность наиболее близко отражающую основные этапы развития патологического процесса, встречающегося в клинической практике у пациентов с ХСН. Данная модель сердечной недостаточности можно рассматривать как легко осуществимую, наиболее эффективную, приводящую к развитию выраженных и стойких изменений в сердце, характерных для хронической сердечной недостаточности у животных.

Ключевые слова: экспериментальная модель, сердечная недостаточность, миокард, ультраструктурные изменения.

Rabota posvyashhena sravnitel'nomu analizu rezul'tativnosti i vosproizvodimosti ehksperimental'nykh modelej serdechnoj nedostatochnosti u krys. Ustanovleno, chto vvedenie mezatona (0,1 ml 1% rastvora vnutrimyshechno) ezhednevno v techenie 21 dnya s fizicheskoy nagruzkoj v 25-30 min pozvolyaet poluchit' khronicheskuyu serdechnuyu nedostatochnost' naibolee blizko otrazhayushhuyu osnovnye ehtapy razvitiya patologicheskogo protsessa, vstrechayushhegosya v klinicheskoy praktike u patsientov s KHSN. Dannaya model' serdechnoj nedostatochnosti mozhno rassmatrivat' kak legko osushhestvimuyu, naibolee ehffektivnuyu, privodyashhuyu k razvitiyu vyrzhenykh i stojkikh izmenenij v serdtse,

kharakternykh dlya khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti u zhivotnykh.

Klyuchevye slova: ehksperimental'naya model', serdechnaya nedostatochnost', miokard, ul'trastrukturnye izmeneniya.

Work is devoted to the comparative analysis of productivity and reproducibility of experimental models of a heart failure at rats. It is established that phenylephrine hydrochloride introduction (0,1 ml of 1% of solution intramuscularly) daily within 21 days with an exercise stress 25-30 min. allows to receive a chronic heart failure most close reflecting the main stages of development of the pathological process meeting in clinical practice at patients CHF. This model of a heart failure it is possible to survey as easily feasible, the most effective, bringing to development of the expressed and permanent changes in heart, characteristic for a chronic heart failure at animals.

Key words: experimental model, heart failure, myocardium, ultrastructural changes.

Введение. Данные американских и европейских эпидемиологических исследований однозначно свидетельствуют о том, что хроническая сердечная недостаточность (ХСН) до сих пор является одним из самых распространенных, прогрессирующих и прогностически неблагоприятных заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Помимо широкого распространения ХСН характеризует высокий уровень инвалидизации и смертности [1, 2, 3]. Главными причинами сердечной недостаточности, составляющими более половины всех случаев, являются ИБС и АГ или сочетание этих заболеваний [4].

Патогенез ХСН представляет собой сложный каскад нейрогуморальных, гемодинамических и иммунологических реакций, каждая из которых, играя отдельную роль, взаимодействует с остальными и способствует прогрессированию заболевания [5]. Нейрогуморальная активация является одним из основных факторов в патогенезе ХСН. Наиболее изучены изменения, происходящие в симпатико-адреналовой системе (САС) и ренин-ангиотензин-альдостероновой системе

(РААС) [6]. Повышение активности этих систем способствует активации других нейрогормонов и медиаторов (вазопрессина, фактора некроза опухоли, различных цитокинов, эндотелинов и др.), что приводит к задержке соли и воды и вазоконстрикции. Влияние цитокинов (в основном ФНО- α) на прогрессирование ХСН реализуется путем прямого повреждающего действия на кардиомиоциты (запускают процесс апоптоза и усиливают оксидативный стресс) и периферические ткани путем модулирования активности нейрогуморальных систем, функции эндотелия и ряда других факторов [7].

Процесс разработки и внедрения новых лекарственных препаратов, а также способов медикаментозного лечения ХСН, как осложнения большинства сердечно-сосудистых заболеваний, требует доклинической апробации на адекватных и воспроизводимых экспериментальных моделях, разработка которых в настоящее время является одной из актуальных проблем.

В современной литературе по экспериментальной кардиологии освещены экспериментальные хирургические и фармакологические модели сердечной недостаточности (СН). Одной из часто применяемых хирургических моделей является воспроизведение СН при инфаркте миокарда. Перевязка нисходящей ветви левой коронарной артерии на 1 мм ниже левого ушка сердца приводит к обширному инфаркту миокарда. Данная модель фигурирует в 25% проанализированных исследований [8]. Недостатком её является развитие острой сердечной недостаточности, которая не позволяет проследить за функциональными изменениями внутренних органов во временном промежутке. Усовершенствованная модель СН, вызываемая перевязкой коронарной артерии предложена В.А. Липатовым, Л.Н. Моралевым с соавт. [9]. Сердечная недостаточность на фоне приобретённого порока – соустья полостей сердца или магистральных сосудов, используется у 70% исследователей. Эта модель позволяет надежно воспроизвести легочную гипертензию, гипертрофию миокарда правого сердца и СН с помощью наложения аорто-кавальной фистулы. Представляет интерес моделирование заболевания сердца с сердечной недостаточностью путем экспериментального воспроизведения аневризмы левого желудочка, предложенное И.Н. Стакан, О.И. Козловой, С.А. Курганович с соавт. [10]. СН по тотальному типу моделируется введением силиконового масла из расчета 1,5 мл/100 г веса животного в каждую плевральную полость по модифицированному методу Н.Н. Пятницкого и Ю.А. Блинкова [11].

К недостаткам этих моделей можно отнести: трудоемкость выполнения, высокую летальность,

инфекционно-воспалительные и тромбоэмболические осложнения, сложность выполнения на мелких экспериментальных животных.

На сегодняшний день оценена результативность и информативность различных экспериментальных фармакологических моделей СН у крыс с помощью эхокардиографического исследования. Установлено, что изадрин (подкожно 80 мг/кг дважды с интервалом в 24 ч) позволяет получить компенсированную СН. Монокроталин (однократно внутрибрюшинно в дозе 60 мг/кг) у части животных вызывает легочную гипертензию, гипертрофию правого желудочка и выраженную правожелудочковую сердечную недостаточность. Применение доксорубина (внутрибрюшинно в кумулятивной дозе 15 мг/кг, разделенной на 6 инъекций в течение 14 дней) приводит к снижению сократимости миокарда левого желудочка, его эксцентрическому ремоделированию и формированию у крыс прогрессирующей СН [12].

В представленных выше моделях отсутствует часто встречаемое в клинической практике комплексное сочетание факторов, характеризующих важные патогенетические механизмы хронической сердечной недостаточности (ХСН). Большинство приведенных выше препаратов имеет ряд значимых эффектов со стороны других систем организма, мешающих объективно оценить изменения в ССС.

Экспериментальная модель сердечной недостаточности, предложенная Инчиной В.И., Столяровой В.В. с соавт. [13], с мезатоном и физической нагрузкой, на наш взгляд, наиболее соответствует патоморфологическому и патогенетическому процессам, встречающимся в клинической практике и приводящих к развитию ХСН. Существенным отличием является то, что экспериментальному животному внутримышечно вводят 0,1 мл 1% раствора мезатона, затем оказывают динамическую физическую нагрузку в 25-30 мин ежедневно в течение 10 дней.

Мезатон (фенилэфрин), используемый в данной модели СН, является синтетическим альфа-адреномиметиком с мощным стимулирующим эффектом на альфа-адренорецепторы. Стимуляция α 1-рецепторов приводит к повышению сократимости миокарда, к системной вазоконстрикции и повышению общего периферического сопротивления сосудов и артериального давления (АД), повышению тонуса вен, что сопровождается увеличением венозного возврата крови к сердцу и увеличению не только постнагрузки, но и преднагрузки. По сравнению с норадреналином и адреналином повышает АД менее резко, но действует более длительно. Сердечный выброс под влиянием мезатона не увеличивается (может даже уменьшаться). В высоких дозах часто вызывает

нарушения ритма по типу желудочковой экстрасистолии, коротких пароксизмов желудочковой тахикардии, стенокардические боли, ощущение тяжести в голове и конечностях, чрезмерное повышение АД [14].

При динамической нагрузке (ходьба, бег, плавание), которая используется в эксперименте, работающим мышцам требуется больше кислорода, поэтому сердце усиливает частоту и силу сокращений. Если физическая нагрузка возрастает, потребности организма в энергетическом обеспечении резко повышаются, растет потребление кислорода, повышается АД, характерна активация САС, РААС и других нейрогормонов. Помимо увеличения кровотока в скелетной мускулатуре и коже, при значимой физической нагрузке также существенно возрастает и коронарный кровоток. Это связано с локальной метаболической вазодилатацией коронарных артериол, миокарда вследствие усиления работы сердца и увеличения потребления кислорода миокардом. На определенном этапе прирост нагрузки перестает давать адекватное увеличение работоспособности сердца, наступает «плато» нагрузки, «кислородный предел»: идет дезадаптация мышечной системы, сердечно-сосудистой системы, нервной системы, нарушаются газовый, белковый, углеводный, жировой, гормональный и другие виды обмена веществ с развитием миокардиодистрофии физического напряжения. Хроническое перенапряжение сердца хорошо изучено в эксперименте и широко встречается в клинической практике при пороках сердца и гипертензивных состояниях.

Таким образом, сочетанное применение высоких доз мезатона с динамической физической нагрузкой до глубокого утомления на протяжении 10 дней приводит к сохранению в течение длительного времени гиперактивации САС, РААС, увеличению преднагрузки и постнагрузки на сердце, повышению потребности миокарда в кислороде и развитию ХСН.

Цель исследования - разработать новую экспериментальную модель хронической сердечной недостаточности.

Материал и методы исследования. Исследования проводились на крысах-самцах линии Wistar, массой 200-230 г (n=25), прошедших карантинный контроль в условиях вивария ОргМА. Пять животных составили контрольную группу. Содержание крыс в виварии и проведение экспериментов, в том числе вывод животных из эксперимента и их последующая утилизация, соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» № 1179 МЗ СССР от 10.10.1983 и № 267 МЗ РФ от 19.06.2003.

Моделирование ХСН осуществляют следу-

ющим образом: экспериментальному животному внутримышечно вводился 0,1 мл 1% раствора мезатона с последующим свободным плаванием до глубокого утомления. В среднем 25-30 мин каждый день в течение 21 дня. Срок эксперимента увеличен для формирования стойких необратимых изменений в сердце. Таким образом, у опытных животных создавались условия, которые наиболее часто встречаются в клинической практике у пациентов с ИБС, АГ, пороками сердца или их сочетании с последующим развитием ХСН.

По окончании опыта экспериментальных животных подвергали эвтаназии путем декапитации под эфирным рауш-наркозом. Затем производилась аутопсия. Для гистологического исследования изымались внутренние органы: сердце, легкие, печень, почки. Весь полученный материал был подвергнут однотипной гистологической обработке на световом и электронно-микроскопическом уровнях.

Для светооптического исследования материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической проводки материал заливали в парафин-целлоидин. Приготовление серийных срезов толщиной 5-6 мкм осуществляли на ротационном микротоме МПС-2. Депарафинированные срезы окрашивали гематоксилином Майера и эозином. Морфометрические исследования осуществляли, используя винтовой окуляр-микрометр МОВ-1-15^x у42 и окулярные вставки [15].

Для электронномикроскопического исследования материал фиксировали в охлажденном 2,5% растворе глутарового альдегида на S-коллеидиновом буфере (pH=7,3-7,4). Постфиксацию проводили в четырехокиси осмия по Millonig [16]. Материал обезвоживали при комнатной температуре в серии спиртов возрастающей концентрации и абсолютном ацетоне, после чего заключали в смолу ЭПОН-812. Полимеризацию объектов проводили при +60 °С в течение 2 суток.

С каждого блока на ультратоме LKB-5 (Sweden-Bromma) получали полутонкие (1мкм) и ультратонкие срезы. Полутонкие срезы окрашивали метиленовым синим и основным фуксином по прописи Sato и Shamoto [17]. Полутонкие срезы использовали при подготовке блоков к заточке перед изготовлением ультратонких срезов, а также для качественного и морфометрического анализов тканевой и клеточной организации на световом уровне. Для более детального светооптического исследования с полутонких срезов получали микрофотографии при помощи микрофотонасадки МФН-12.

Ультратонкие срезы подвергали двойному контрастированию в насыщенном спиртовом растворе уранилацетата при температуре +37 °С

Таблица.

Масса тела и сердца крыс ($M \pm m$)

Показатель	Группы животных		
	Контроль (n=5)	При выведении на 21 день эксперимента (n=10)	Через 14 дней после окончания эксперимента (n=10)
Масса тела, г	206,0±6,0	235,0±5,0*	232,0±7,0
Масса сердца, мг	740±7,0	950±8,0*	934±9,0*
ИММ (масса сердца, мг/ масса тела, г)	3,59±0,08	4,13±0,05*	4,07±0,07*

* различия по сравнению с контролем достоверны ($p < 0,05$)

в течение 20 минут и цитрате свинца по Reynolds [18]. Исследование ультратонких срезов и их фотографирование производили на электронном микроскопе ЭМВ 100 АК при увеличениях от $\times 4000$ до $\times 40000$.

Результаты исследования были обработаны статистически с помощью программы «Statistica 6.0». Оценка эффективности модели проводилась сразу после эксперимента и через 14 дней пребывания животных в стандартных условиях после моделирования СН по клиническим и морфологическим данным:

К клиническим признакам относились: активность животного, наличие гидроторакса, асцита, тахипноэ, гепатомегалии, отеков.

Оценка морфологических изменений миокарда левого желудочка (ЛЖ), а также легких, печени, почек экспериментальных животных проводилась после однотипной гистологической обработки.

Результаты исследования и их обсуждение. У всех животных к 8-10 дню эксперимента появлялись клинические признаки СН: все крысы становились вялыми, малоподвижными, отмечалась одышка, сердцебиение, отеки конечностей. К 14-21 дню эксперимента у животных развивались асцит, гепатомегалия, гидроторакс. 10 крыс после эксперимента находились в стандартных условиях содержания еще 14 дней, необходимо отметить сохранение клинической картины ХСН у данных животных.

Установлено, что в ходе эксперимента у крыс происходило, по сравнению с контрольными животными увеличение массы тела с одновременным нарастанием массы сердца. При этом наблюдалось также повышение индекса массы миокарда. Увеличение массы крыс обусловлено декомпенсацией сердечной недостаточности и задержкой жидкости в организме экспериментальных животных (таб.).

Миокард опытных крыс выглядел дряблым,

у части животных отмечалось истончение стенок левого желудочка. Толщина стенок левого желудочка у экспериментальных животных составила $1,93 \pm 0,45$ против $3,04 \pm 0,62$ у интактных крыс. При морфометрическом анализе миокарда экспериментальных крыс было установлено уменьшение относительной плотности кардиомиоцитов на 5% ($78,41 \pm 3,80$ об.% против $83,32 \pm 2,1$ об.% в контроле) и увеличение межклеточного вещества $14,57 \pm 0,51$ об.%, что в 2 раза превышает показатели контрольных животных. Подобная тенденция сохранялась и через 21 день после окончания моделирования сердечной недостаточности. При изучении гистологических препаратов миокарда ЛЖ на светооптическом уровне у крыс, выведенных из эксперимента на 21 день моделирования ХСН, обнаруживались участки с признаками дистрофии, пересокращения и выраженного повреждения кардиомиоцитов (КМЦ). В подобных КМЦ регистрировались пикнотически измененные ядра, парануклеарный отек, контрактурное повреждение миофибрилл и локальная деструкция саркоплазмы. В таких зонах отмечалось значительное разрыхление и отек соединительной ткани.

В ходе исследования нами выявлены выраженные ультраструктурные изменения КМЦ. Прежде всего, обнаруживались клетки с гипертрофированными, функционально активными ядрами, содержащими 1-2 ядрышка. В таких сердечных миоцитах раньше других ультраструктур повреждались митохондрии. Наиболее часто наблюдалось их набухание, сопровождающееся увеличением размеров, уменьшением электронной плотности матрикса и дезорганизацией крист (рис. 1). При этом отмечалось разрушение наружной и внутренней мембран митохондрий, образование вакуолей. В некоторых КМЦ обнаруживались митохондрии различных размеров и конфигурации (гантелеобразные, в виде полумесяца) с грубыми, плотно упакованными кристами. Нередко такие митохондрии содержали осмиофильные аморф-

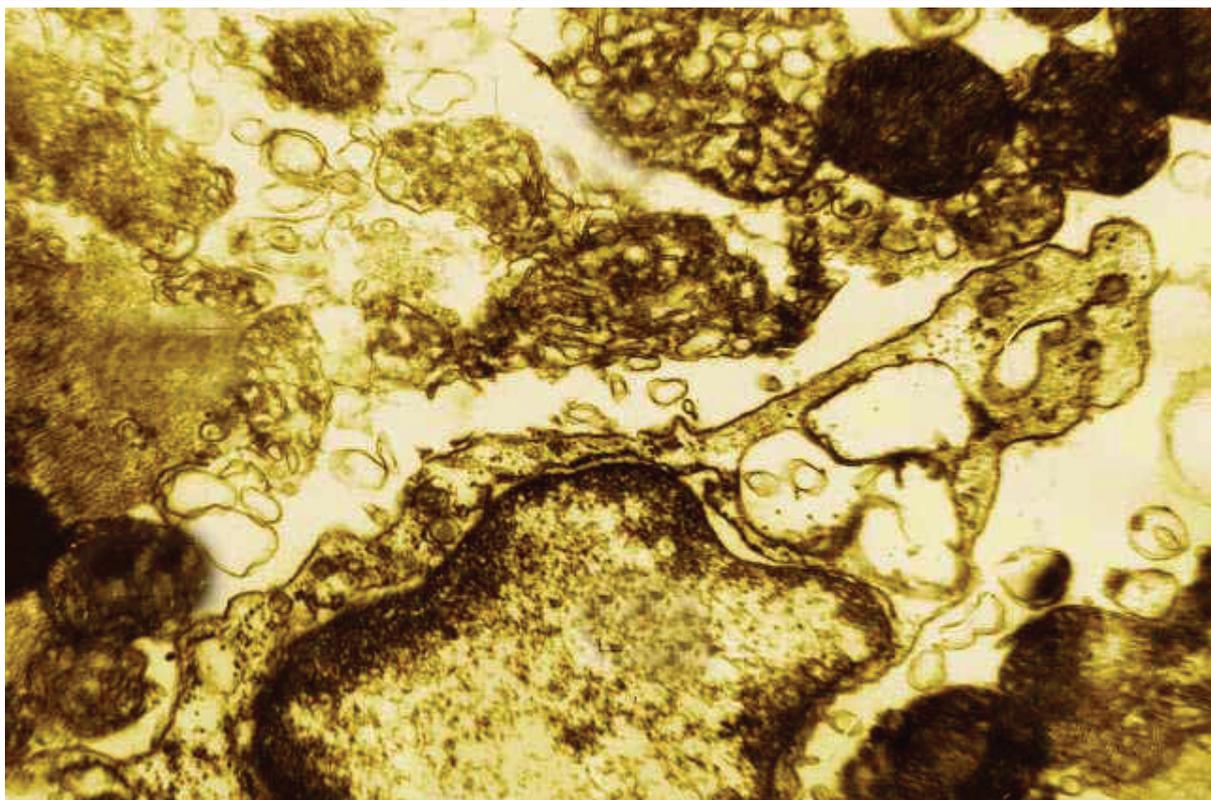


Рис. 1. Фрагменты КМЦ (К) и фибробласта (Ф) миокарда крысы в условиях экспериментальной сердечной недостаточности, морфологическое состояние митохондрий (Мх), миофибрилл (Мф). Электронограмма. Ув. 24500.

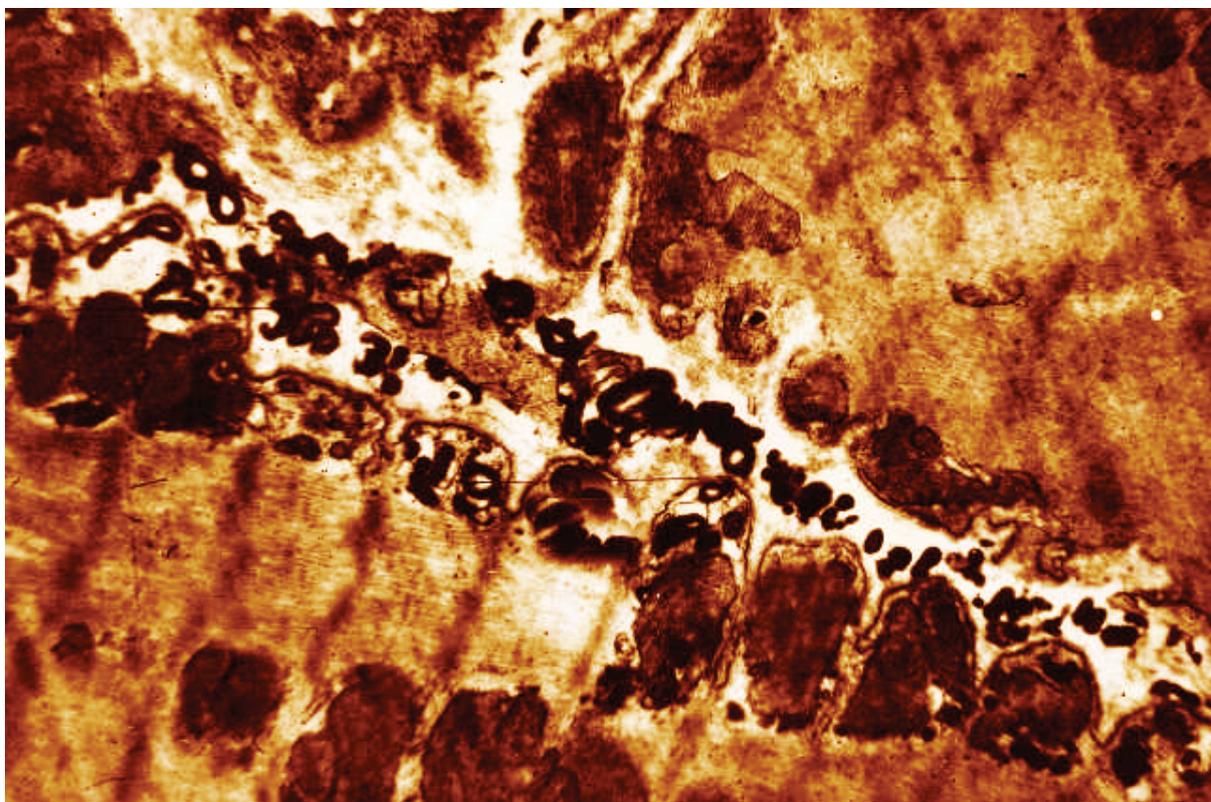


Рис. 2. Периферические участки КМЦ экспериментальных животных с ХСН, кавеолы (К), миофибриллы (Мф), аутофагосомы (Аф). Электронограмма. Ув. 22500.

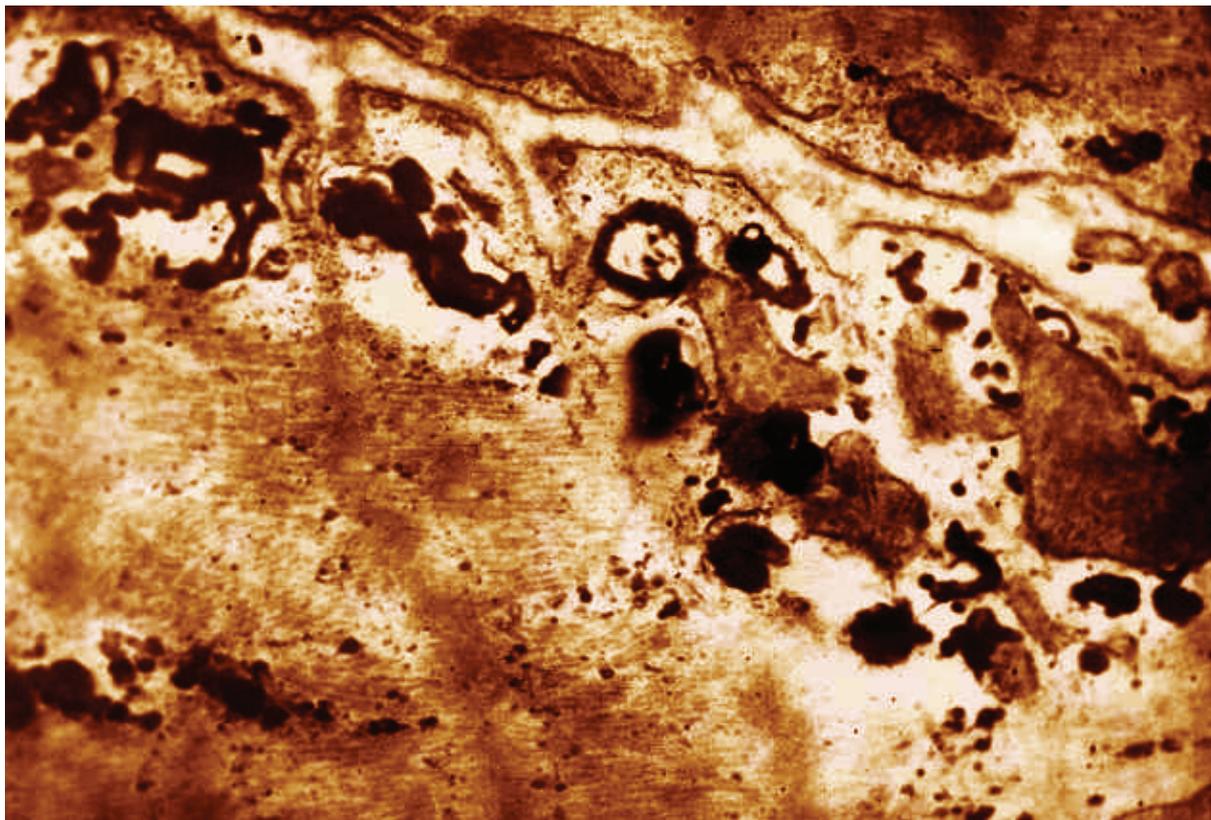


Рис. 3. Морфологическое состояние фрагмента КМЦ в условиях ЭСН, миофибриллы (Мф), липосомы (Лп). Электронограмма. Ув. 24000.

ные тельца, вероятно, представляющие собой гранулы солей кальция или неорганического фосфата. Вслед за описанными выше нарушениями субклеточной организации митохондрий в КМЦ наблюдались изменения структуры миофибрилл. Деструктивные изменения сократительных элементов, также как и энергетических, были неоднородными, и в отдельных миокардиальных клетках имели свои особенности. В некоторых сердечных миоцитах миофибриллы находились в состоянии пересокращенных участки. Протофибриллы в таких зонах были дезорганизованы. В ряде случаев в пересокращенных миофибриллах отмечалось образование очаговых контрактур. В несокращенных участках некоторых КМЦ обнаруживались дисконкомплексация и фрагментация миофибрилл по отдельным саркомерам (рис. 1).

Значительные изменения претерпевала также и сарколемма. Происходило существенное увеличение площади поверхности сердечных миоцитов за счет образования множества кавеол, представляющих собой инвагинации плазмолеммы. В ряде случаев выпячивания поверхности КМЦ достигало значительных размеров, что может расцениваться как признак продолжающегося апоптоза цитоплазмы. В некоторых КМЦ выявлялись участки локального разрушения цитолеммы.

В КМЦ постоянно отмечались многочисленные плотные осмиофильные тельца, напоминающие миелиновую оболочку нервного волокна, которые, вероятно, представляют собой слоистые образования с включением в них гранул гликогена или неидентифицируемых структур цитоплазмы. Миелиноподобные тельца локализовались в подсарколеммальных пространствах, в вакуолях у вставочных дисков, в межмышечных пространствах вокруг капилляров. В отдельных КМЦ регистрировались аутофагосомы, вторичные лизосомы, липосомы (рис. 2).

В миокарде крыс с экспериментальной сердечной недостаточностью (ЭСН) отмечался выраженный отек интерстициальных структур миокарда. Существенной внутриклеточной реорганизации подвергались фибробласты и фибробластоподобные клетки. В них выявлялись резко расширенные каналцы эндоплазматического ретикулума, участки секвестрированной цитоплазмы (рис. 3).

Нами также установлены значительные изменения сосудов микроциркуляторного русла, которые в большинстве случаев были заполнены сладжированными эритроцитами. Отмечался гетероморфизм эндотелиальных клеток капилляров. Одни из них имели плотный цитоплазматический матрикс, другие - просветленную цитоплазму,

третьи- были вакуолизированы. На апикальной поверхности клеток имелось множество микроворсинок. Во всех случаях в эндотелиоцитах регистрировались пиноцитозные пузырьки, свободные рибосомы, расширенные канальца эндоплазматического ретикулума, что может свидетельствовать об усилении транскапиллярного обмена.

В миокарде ЛЖ экспериментальных крыс, наблюдавшихся в течение 14 дней после моделирования СН, сохранялись участки с признаками дистрофии, пересокращения и повреждения КМЦ. Необходимо отметить, что по сравнению с миокардом животных, сразу выведенных после моделирования ХСН, регистрировались участки с менее выраженными патологическими изменениями: в виде уменьшения парануклеарного отека КМЦ, контрактурного повреждение миофибрилл и локальной деструкции саркоплазмы, уменьшились зоны разрыхления и отека соединительной ткани, отек стенки сосудов. При этом отмечалась частая встречаемость капилляров, заполненных сладжированными эритроцитами. Данный факт можно объяснить включением компенсаторных механизмов в сердце при прекращении воздействия негативных факторов.

Таким образом, данная модель сердечной недостаточности позволяет сформировать в течение 21 дня клинические и морфологические признаки ХСН, которые сохраняются на протяжении 2-х недель и после моделирования.

Данная модель хронической сердечной недостаточности доступна к применению в малооснащенных экспериментальных лабораториях. Модель легко осуществима, надежна, безопасна. При ее проведении не требуется сложного и дорогостоящего оборудования, определенных навыков. Это обеспечивает возможность использования модели в экспериментальной кардиологической, патологоанатомической и патофизиологической практике.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Методы оценки тяжести ХСН и оценки результатов лечения или двадцать ответов на двадцать вопросов в двадцати иллюстрациях по результатам Российского многоцентрового исследования «ФАСОН». - Москва, 2002. - 24 с.
2. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Лечение сердечной недостаточности в XXI веке: достижения, вопросы и уроки доказательной медицины // Кардиология. - 2008. - № 2. - С. 4-5.
3. Атрощенко Е.С. Пациент с хронической сердечной недостаточностью и сохраненной систолической функцией левого желудочка // Сердечная недостаточность. - 2007. - Т. 8, № 6 (44). - С.

297-300.

4. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Как мы диагностируем и лечим сердечную недостаточность в реальной клинической практике в начале XXI века Результаты исследования IMPROVEMENT HF. // Consilium Medicum. 2001; 3 (2). - С. 65-72
5. Визир В.А., Березин А.Е. Взаимосвязь процессов ремоделирования миокарда и нейрогуморальной активации у больных с сердечной недостаточностью // Клиническая медицина. - 2001. - № 9. - С. 21-27.
6. Пожарская Н.И., Скворцов А.А. Роль нейрогормональных систем в патогенезе хронической сердечной недостаточности // Русский медицинский журнал. - 1999. - Т. 7, № 2. - С. 19-23.
7. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Современное представление о патогенезе и лечении хронической сердечной недостаточности // Клиническая медицина. - 2000. - № 8. - С. 22-27.
8. Brower G.L., Henegar J.R., Janicki J.S. Temporal evaluation of left ventricular remodeling and function in rats with chronic volume overload // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1996. - Vol. 271, № 5. - P. 2071-2078.
9. Липатов В.А., Моралев Л.Н., Алехин С.А., Емельянов Р.А. Способ наложения аорто-кавального шунта экспериментальным животным. // Эндотелиальная дисфункция и сердечно-сосудистая патология: материалы III межвузовской конференции. - Курск: КГМУ, 2007. - С. 12-14.
10. Стакан И.Н., Козлов О.И., Курганович С.А., Дачевский В.Э., Островский Ю.П., Швед И.А., Римжа Е.А. Экспериментальная аневризма левого желудочка как модель заболевания сердца с сердечной недостаточностью. // Медицинский журнал. - Минск. - 2005. - № 3.
11. Пятницкий Н.Н., Блинков Ю.А. // Кардиология. - 1970. - № 1. - С. 143-144.
12. Казаченко А.А., Оковитый С.В., Куликов А.Н., Густайнис К.Р., Нагорный М.Б., Шуленин С.Н., Ерохина И.Л., Емельянова О.И. Сравнительная характеристика некоторых фармакологических моделей хронической сердечной недостаточности. // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2008 - № 6. - С. 16-19.
13. Инчина В.И., Столярова В.В., Гарькин Г.Г., Тюряхина Н.А. Состояние миокарда в модельной ситуации активации гипертензивных механизмов // Тезисы докладов 2-го Российского конгресса по патофизиологии. М., 2000. - 68 с.
14. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М., «Геотард-Мед», 2009. - 936 с.
15. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М., Мед., 1990. - 186 с.
16. Millonig G. The advantages of a phosphate buffer for OsO4 solutions in fixation. // J. appl. Physics. 1961, v. 32, N.6. - P. 1637-1638.

17. Sato T., Shamoto M. A simple rapid polychrome stain for epoxy-embedded tissue. // *Stain. Technol.* 1973, v. 48, N.8. - p. 223.
18. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. // *J. Cell. Biol.*, 1963, v. 17, N.4. - P. 203-213.

REFERENCES:

1. Belenkov YU.N., Mareev V.YU. *Metody otsenki tyazhesti KHSN i otsenki rezul'tatov lecheniya ili dvadtsat' otvetov na dvadtsat' voprosov v dvadtsati illyustratsiyakh po rezul'tatam Rossijskogo mnogotsentrovogo issledovaniya «FASON».* - Moskva, 2002. - 24 s.
2. Belenkov YU.N., Mareev V.YU. *Lechenie serdechnoj nedostatochnosti v XXI veke: dostizheniya, voprosy i uroki dokazatel'noj meditsiny* // *Kardiologiya.* - 2008. - № 2. - S. 4-5.
3. Atroshhenko E.S. *Patsient s khronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'yu i sokhranennoj sistolicheskoy funktsiej levogo zheludochka* // *Serdechnaya nedostatochnost'.* - 2007. - T. 8, № 6 (44). - S. 297-300.
4. Belenkov YU.N., Mareev V.YU. *Kak mydiagnostiruem i lechim serdechnuyu nedostatochnost' v real'noj klinicheskoy praktike v nachale XXI veka Rezul'taty issledovaniya IMPROVEMENT HF.* // *Consilium Medicum.* 2001; 3 (2). - S. 65-72
5. Vizir V.A., Berezin A.E. *Vzaimosvyaz' protsessov remodelirovaniya miokarda i nejrogumoral'noj aktivatsii u bol'nykh s serdechnoj nedostatochnost'yu* // *Klinicheskaya meditsina.* - 2001. - № 9. - S. 21-27.
6. Pozharskaya N.I., Skvortsov A.A. *Rol' nejrogormonal'nykh sistem v patogeneze khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti* // *Russkij meditsinskij zhurnal.* - 1999. - T. 7, № 2. - S. 19-23.
7. Ol'binskaya L.I., Ignatenko S.B. *Sovremennoe predstavlenie o patogeneze i lechenii khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti* // *Klinicheskaya meditsina.* - 2000. - № 8. - S. 22-27.
8. Brower G.L., Henegar J.R., Janicki J.S. *Temporal evaluation of left ventricular remodeling and function in rats with chronic volume overload* // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1996. - Vol. 271, № 5. - P. 2071-2078.
9. Lipatov V.A., Moralev L.N., Alekhin S.A., Emel'yanov R.A. *Sposob nalozheniya aorto-kaval'nogo shunta ehksperimental'nym zhivotnym.* // *EHndotelial'naya disfunktsiya i serdechno-sosudistaya patologiya: materialy III mezhvuzovskoj konferentsii.* - Kursk: KGMU, 2007. - S. 12-14.
10. Stakan I.N., Kozlov O.I., Kurganovich S.A., Dachevskij V.EH., Ostrovskij YU.P., SHved I.A., Rimzha E.A. *EHksperimental'naya anevrizma levogo zheludochka kak model' zabolevaniya serdtsa s serdechnoj nedostatochnost'yu.* // *Meditsinskij zhurnal.* - Minsk. - 2005. - № 3.
11. Pyatnitskij N.N., Blinkov YU.A. // *Kardiologiya.* - 1970. - № 1. - S. 143-144.
12. Kazachenko A.A., Okovityj S.V., Kulikov A.N., Gustajnis K.R., Nagornyj M.B., SHulenin S.N., Erokhina I.L., Emel'yanova O.I. *Sravnitel'naya kharakteristika nekotorykh farmakologicheskikh modelej khronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti.* // *EHksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.* - 2008 - № 6. - S. 16-19.
13. Inchina V.I., Stolyarova V.V., Gar'kin G.G., Tyuryakhina N.A. *Sostoyanie miokarda v model'noj situatsii aktivatsii gipertenzivnykh mekhanizmov* // *Tezisy dokladov 2-go Rossijskogo kongressa po patofiziologii.* M., 2000. - 68 s.
14. Kukes V.G. *Klinicheskaya farmakologiya.* M., «Geotard-Med», 2009. - 936 s.
15. Avtandilov G.G. *Meditsinskaya morfometriya.* M., Med., 1990. - 186 s.
16. Millionig G. *The advantages of a phosphate buffer for OsO4 solutions in fixation.* // *J. appl. Physics.* 1961, v. 32, N.6. - P. 1637- 1638.
17. Sato T., Shamoto M. A simple rapid polychrome stain for epoxy-embedded tissue. // *Stain. Technol.* 1973, v. 48, N.8. - p. 223.
18. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. // *J. Cell. Biol.*, 1963, v. 17, N.4. - P. 203-213.

Авторская справка:

1. Лискова Юлия Владимировна, к.м.н., ассистент кафедры госпитальной терапии им. Р.Г. Межебовского выполняет научную работу на кафедре гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России, 460000, г. Оренбург, ул. Советская 6, тел. 89128468646; E-mail: liskovaj@bk.ru

2. Саликова Светлана Петровна, д.м.н., доцент 2-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБ ВОУ ВПО «Военно-медицинская Академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6; E-mail: cardiosvet@rambler.ru

3. Стадников Александр Абрамович, д.б.н., профессор, зав. кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии ГБОУ ВПО ОрГМА Минздрава России, 460000, г. Оренбург, ул. Советская 6, E-mail: alexander.stadnikov@yandex.ru