

# Подтверждение валидности разработанной трансляционной модели хронической сердечной недостаточности у крыс

Цорин И. Б., Барчуков В. В., Ионова Е. О., Столярук В. Н.,  
Вититнова М. Б., Крыжановский С. А.

ГФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Россия, Москва

**Аннотация.** В опытах на разработанной нами трансляционной модели хронической постинфарктной сердечной недостаточности методом эхокардиографии показано, что у животных через 90 сут после воспроизведения инфаркта миокарда, по сравнению с ложнооперированными, значимо увеличиваются конечно-систолический и конечно-диастолический размеры левого желудочка сердца (соответственно, с  $2,49 \pm 0,09$  мм на 2-е сут после операции до  $3,91 \pm 0,17$  мм,  $p = 0,0002$ , и с  $3,56 \pm 0,12$  до  $5,20 \pm 0,19$  мм,  $p = 0,0002$ ) и снижается его инотропная функция ( $p = 0,0046$ ), что свидетельствует о наличии у них моделируемой патологии. Через 5 сут после проведения эхокардиографического исследования в тесте «тредбан – бег до отказа» оценивали толерантность животных к физической нагрузке. Показано, что у крыс через 90 сут после перевязки коронарной артерии переносимость физической нагрузки резко снижается – величина пройденной ими дистанции составляет  $109,21 \pm 11,61$  м, что в 2,5 раза меньше расстояния, пройденного ложнооперированными животными ( $p = 0,003$ ) и в 5,3 раза меньше дистанции, преодоленной интактными крысами ( $p = 0,0001$ ), – что патогномично для хронической сердечной недостаточности и дополняет данные ранее проведённых морфо-гистологических, биохимических и молекулярных исследований, свидетельствующих о том, что настоящая модель воспроизводит основные клинико-диагностические признаки моделируемой патологии.

**Ключевые слова:** трансляционная модель; хроническая постинфарктная сердечная недостаточность; передний трансмуральный инфаркт миокарда; эхокардиография; толерантность к физической нагрузке; валидность

## Для цитирования:

Цорин И. Б., Барчуков В. В., Ионова Е. О., Столярук В. Н., Вититнова М. Б., Крыжановский С. А. Подтверждение валидности разработанной трансляционной модели хронической сердечной недостаточности у крыс // *Фармакокинетика и фармакодинамика*. – 2020. – № 2. – С. 11–16. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-2-11-16

## Confirmation of validity of the developed translational model of chronic heart failure in rats

Tsorin IB, Barchukov VV, Ionova EO, Stolayruk VN, Vititnova MB, Kryzhanovskii S  
FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Russia, Moscow

**Abstract.** The experiments based on our translational model of chronic post-infarction heart failure within the use of echocardiography showed that in animals after 90 days after the reproduction of the myocardial infarction compared to the sham operated animals there is a significant increase in the end-systolic and end-diastolic sizes of the left ventricle (respectively, from  $2.49 \pm 0.09$  to  $3.91 \pm 0.17$  mm,  $p = 0.0002$ , and from  $3.56 \pm 0.12$  to  $5.20 \pm 0.19$  mm,  $p = 0.0002$ ) and the decrease of its inotropic function that indicates a simulated pathology. 5 days after the echocardiographic study, the animals' exercise tolerance was assessed in the treadmill-run to failure test. It is proved in rats that 90 days after the coronary artery ligation the tolerance of physical activity decreases sharply – the value of the distance covered by them is  $109.21 \pm 11.61$  m, which is 2.5 times less than the distance covered by sham operated animals ( $p = 0.003$ ) and 5.3 times less than the distance covered by intact rats ( $p = 0.0001$ ), – which is pathognomonic for chronic heart failure and complements the data of previously conducted morpho-histological, biochemical and molecular studies, indicating that the present model reproduces the main clinical and diagnostic signs of the simulated pathology.

**Keywords:** translational model; chronic postinfarction heart failure; anterior transmural myocardial infarction; echocardiography; exercise tolerance; validity

## For citations:

Tsorin IB, Barchukov VV, Ionova EO, Stolayruk VN, Vititnova MB, Kryzhanovskii SA. Confirmation of validity of the developed translational model of chronic heart failure in rats. *Farmakokinetika i farmakodinamika*. 2020;(2):11–16. DOI: 10.37489/2587-7836-2020-2-11-16

## Введение

Несмотря на успехи в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы, число больных и летальность от хронической сердечной недостаточности (ХСН) постоянно увеличиваются, что во многом связано с увеличением продолжительности жизни населения, в частности обусловленной снижением больничной летальности от острого инфаркта миокарда [1]. Несмотря на достигнутые в настоящее время весьма существенные успехи кардиофармакологии, в клинике эффективные лекарственные средства для лечения ХСН отсутствуют, о чем свидетельствуют результаты крупных эпидемиологических исследований, согласно

которым в течение 4 лет после постановки диагноза ХСН, а в тяжёлых случаях в течение года, умирает примерно половина больных [2]. В настоящее время единственным эффективным способом лечения декомпенсированной ХСН является пересадка сердца [3]. Естественно, что поиск новых оригинальных кардиопротективных лекарственных средств для лечения ХСН является актуальной задачей, однако её решение невозможно без использования адекватных экспериментальных моделей этого патологического состояния. Ранее нами была разработана трансляционная модель постинфарктной ХСН у крыс, достаточно полно воспроизводящая основные клинико-диагностические признаки этого заболевания [4]. Было показано, что

у крыс с передним трансмуральным инфарктом миокарда ХСН, согласно данным эхокардиографии, формируется через 90 сут после одномоментной перевязки передней коронарной артерии. Наличие ХСН было подтверждено результатами морфо-гистологических исследований, свидетельствующих о патогномичных для ХСН застойных явлениях в органах-мишенях (лёгкие, печень), биохимических исследований — значимое увеличение в плазме крови биохимического маркера ХСН натрийуретического пептида, и молекулярных исследований, согласно которым в миокарде левого желудочка сердца выявлена аномальная экспрессия мРНК генов ряда рецепторов и сигнальных белков ( $\beta$ -AR, AT1A-R, V1A-R, Epcas, CaM и др.), которая влечёт за собой активацию сопряжённых с ними патологических внутриклеточных сигнальных каскадов, ответственных за инициацию гипертрофии и ремоделирования сердца. Вместе с тем, из клиники известно, что одним из основных критериев, определяющих как степень тяжести заболевания, так и эффективность лекарственной терапии является переносимость физической нагрузки [5]. Исходя из этого, для окончательного подтверждения валидности разработанной нами трансляционной модели ХСН было изучено изменение толерантности к физической нагрузке у крыс со сформировавшейся ХСН.

## Материалы и методы

### 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 года «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/EEC)), а также в соответствии с «Правилами работы с животными», утверждёнными биоэтической комиссией ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова».

### 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 поло-

жении 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). 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 65C15EA (6,5/8,0 МГц). Оценку состояния внутрисердечной гемодинамики проводили за сутки до лигирования коронарной артерии и на 2- и 90-е сут после воспроизведения инфаркта миокарда.

Для определения референтных величин показателей геометрии и инотропной функции сердца были проанализированы результаты регистрации эхокардиограмм у 163 интактных крыс-самцов массой 160–250 г.

### Оценка толерантности к физической нагрузке

Оценку толерантности животных к физической нагрузке проводили на беговой дорожке LE8700 Treadmill control фирмы Panlab Harvard apparatus (Испания) через 5 сут после последнего эхокардиографического исследования. На пол неподвижной камеры тредбана постоянно подавали электрический ток силой 1,5 мА. Скорость движения беговой дорожки составляла 36 м/мин, воспроизводя, таким образом, высокий уровень физической нагрузки. Критерием оценки толерантности к физической нагрузке являлась дистанция, проходимая животными по тредбану до полного утомления, о котором свидетельствует или переверот животного на спину/бок, или его пребывание на неподвижной части тредбана более 10 с. Пройденную дистанцию (м) рассчитывали с помощью специальной программы “SEDACOM”.

### Экспериментальный протокол

Животные были рандомизированы на 3 группы: 1-я — интактные ( $n = 12$ ), 2-я — ложнооперированные ( $n = 9$ ) и 3-я ( $n = 12$ ) — крысы с ХСН. Трансляционную модель ХСН у крыс воспроизводили как описано ранее [4]. Лигирование коронарной артерии осуществляли по методу, предложенному Selye AI [6]. Критерием включения в эксперимент животных 3-й группы было эхокардиографически подтверждённое наличие переднего трансмурального инфаркта миокарда через 2 сут и развитие ХСН через 90 сут после лигирования коронарной артерии.

### Статистический анализ

Нормальность распределения выборок проверяли с помощью критерия Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсий с помощью критерия Левена. Так как вы-

борки имели распределение, близкое к нормальному, а дисперсии были приблизительно равны, то для определения значимости различий использовали: для эхокардиографических данных – дисперсионный анализ повторных измерений (факторы: время и инфаркт миокарда), для результатов тестирования толерантности к физической нагрузке – однофакторный дисперсионный анализ. В обоих случаях дальнейшую обработку проводили с помощью критерия множественных сравнений по Ньюмену–Кейлсу. Полученные результаты выражали в виде средних арифметических и их стандартных ошибок. Критический уровень значимости  $\alpha = 0,05$ . Статистическую обработку проводили с помощью программы «Биостат-2009» (серийный № 1-BsiGf-QeLFS).

### Результаты и обсуждение

#### Эхокардиографические исследования

##### Интактные и ложнооперированные животные.

У ложнооперированных животных ( $n = 9$ ) на 2-е сут после подведения лигатуры под коронарную артерию не было выявлено существенных изменений ни в геометрии, ни в сократимости левого желудочка сердца по сравнению с исходным уровнем перед операцией. Так, например, величина КСР, соответственно, равнялась  $1,67 \pm 0,10$  мм и  $1,59 \pm 0,09$  мм, а величина ФВ была равна  $88,6 \pm 1,8$  % и  $88,4 \pm 2,0$  % (табл. 1, рис. 1А). В дальнейшем в течение всего периода на-

Таблица 1

Изменения кардиогемодинамики, возникающие в условиях сердечной недостаточности, вызванной экспериментальным инфарктом миокарда у крыс ( $M \pm m$ )

Условия	Показатель	Время после операции, сут	
		2-е	90-е
Ложнооперированные, $n = 9$	КСР, мм	$1,67 \pm 0,10$	$1,88 \pm 0,19$ $p = 0,619^+$
	КДР, мм	$3,55 \pm 0,13$	$3,83 \pm 0,22$ $p = 0,646^+$
	ФУ, %	$52,9 \pm 1,5$	$50,9 \pm 1,2$ $p = 0,395^+$
	ФВ, %	$88,6 \pm 1,8$	$87,1 \pm 1,6$ $p = 0,726^+$
ХСН, $n = 12$	КСР, мм	$2,49 \pm 0,09$ $p = 0,0009^*$	$3,91 \pm 0,17$ $p = 0,0001^*$ $p = 0,0002^+$
	КДР, мм	$3,56 \pm 0,12$ $p = 0,871^*$	$5,20 \pm 0,19$ $p = 0,0001^*$ $p = 0,0002^+$
	ФУ, %	$30,0 \pm 1,3$ $p = 0,0001^*$	$25,1 \pm 0,9$ $p = 0,0001^*$ $p = 0,0097^+$
	ФВ, %	$63,9 \pm 1,6$ $p = 0,0001^*$	$55,9 \pm 1,4$ $p = 0,0046^*$ $p = 0,0008^+$

Примечание: достоверность по сравнению \* – с ложнооперированными животными; + – со 2-ми сут.

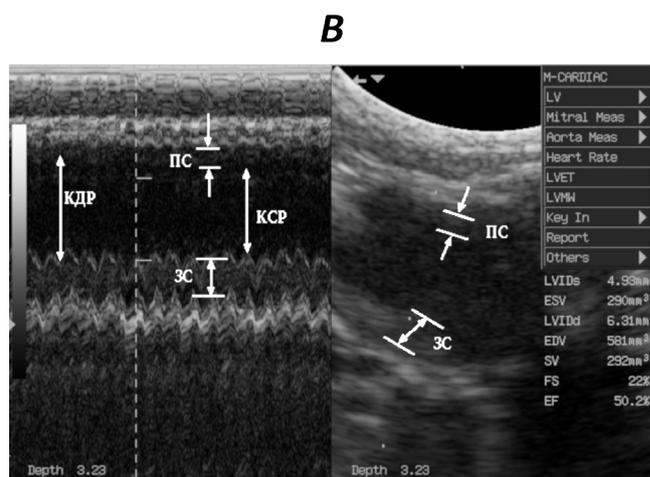
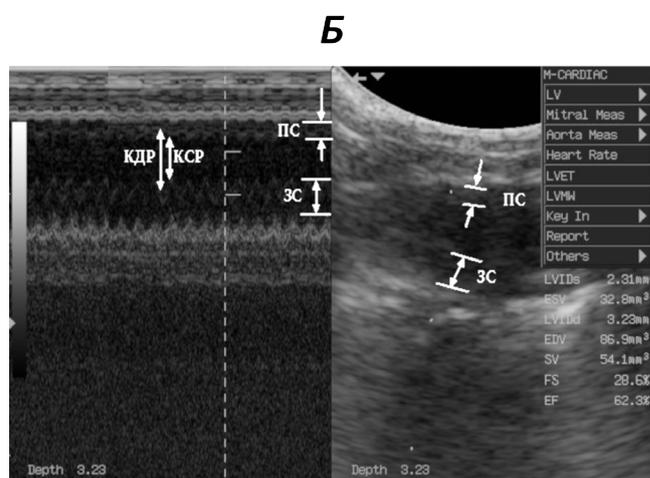
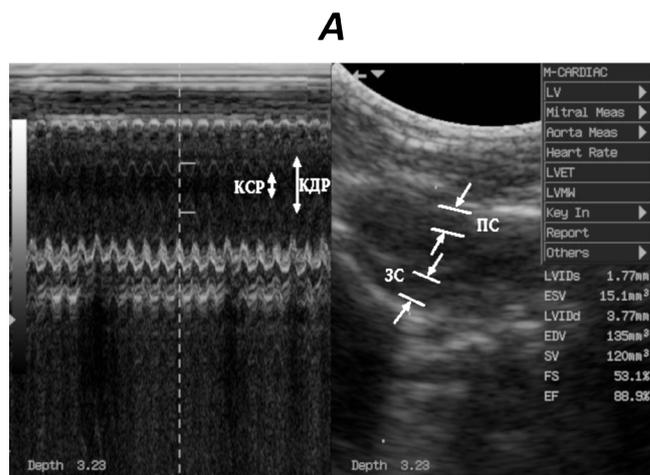


Рис. 1. Эхокардиограммы крыс: А – ложнооперированное животное; Б – 2-е сут после воспроизведения переднего трансмурального ИМ; В – 90-е сут после воспроизведения ИМ (животные со сформировавшейся ХСН) Примечания: КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ПС – передняя стенка;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

Таблица 2

Референтные величины эхокардиографических показателей геометрии и деятельности сердца интактных наркотизированных (кетамин 100 мг/кг в/б) крыс массой 160–250 г ( $n = 160$ )

Показатель	Минимум	Максимум	Медиана	Среднее арифметическое	Стандартное отклонение
КСР, мм	1,16	2,23	1,75	1,72	0,18
КДР, мм	2,93	4,93	3,62	3,65	0,35
ФУ, %	44,3	68,0	51,9	52,6	4,6
ФВ, %	81,5	94,0	88,0	88,3	3,2

блюдения величины КСР, КДР, ФУ и ФВ существенно не изменялись и к концу эксперимента (через 3 мес.) составляли  $1,88 \pm 0,19$  мм,  $3,83 \pm 0,22$  мм,  $50,9 \pm 1,2$  % и  $87,1 \pm 1,6$  %, соответственно. Во всех случаях  $p > 0,05$ . Величины этих показателей полностью соответствовали диапазону референтных величин для интактных крыс (табл. 2).

**Животные с ХСН.** У животных этой группы (в эту группу включены только животные с документально подтверждённым передним трансмуральным инфарктом миокарда,  $n = 12$ ) на 2-е сут после воспроизведения инфаркта миокарда зарегистрированы существенные изменения в геометрии и состоянии систолической функции левого желудочка сердца (табл. 1, рис. 1Б). Так, например, отмечено статистически значимое по сравнению с ложноперирированными животными увеличение КСР (соответственно  $2,49 \pm 0,09$  и  $1,67 \pm 0,10$  мм,  $p = 0,0009$ ) и уменьшение величины ФВ (соответственно  $63,9 \pm 1,6$  и  $88,6 \pm 1,8$  %,  $p = 0,0001$ ), тогда как величина КДР у животных этой группы и ложноперирированных крыс практически не различалась (соответственно  $3,56 \pm 0,12$  и  $3,55 \pm 0,13$  мм,  $p = 0,871$ ). Эти данные дают основание полагать, что у животных уже со 2-х сут начинает формироваться систолическая сердечная недостаточность.

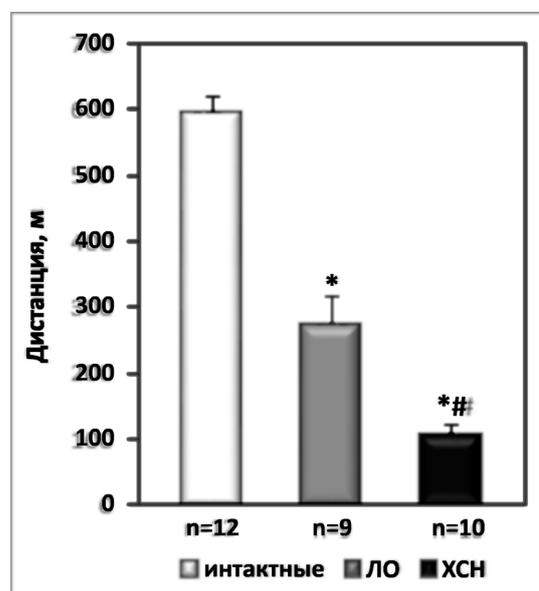
Через 3 мес. после воспроизведения инфаркта миокарда отмечается статистически значимое по сравнению со 2-ми сут снижение ФВ левого желудочка сердца (соответственно  $55,9 \pm 1,4$  и  $63,9 \pm 1,6$  %,  $p = 0,0008$ ) (табл. 1, рис. 1В). Снижение насосной функции сердца (на 13 % по сравнению со 2-ми сут после операции и на  $\approx 36$  % по сравнению с ложноперирированными животными) сопровождается дальнейшим динамическим увеличением КСР и КДР (соответственно, с  $2,49 \pm 0,09$  до  $3,91 \pm 0,17$  мм,  $p = 0,0002$ , и с  $3,56 \pm 0,12$  до  $5,20 \pm 0,19$  мм,  $p = 0,0002$ ), что свидетельствует о развитии к этому сроку дилатационной сердечной недостаточности.

Таким образом, результаты динамического эхокардиографического исследования свидетельствуют о том, что у животных этой группы к концу 3-го месяца во всех случаях формируется дилатационная постинфарктная сердечная недостаточность.

#### Тестирование животных на толерантность к физической нагрузке

**Интактные и ложноперирированные животные.** Как следует из полученных данных, дистанция, пройденная

интактными крысами (группа 1) до полного утомления, равняется  $595,08 \pm 24,50$  м, тогда как таковая, пройденная ложноперирированными животными, приблизительно в 2 раза меньше –  $276,47 \pm 38,98$  м (рис. 2). Различие статистически значимо ( $p = 0,0001$ ). Несмотря на то, что эхокардиографические характеристики миокарда у интактных и ложноперирированных животных идентичны, такая разница представляется логичной, поскольку у ложноперирированных животных при проведении оперативного пособия пересекались межреберные мышцы, что, естественно, снижает экскурсию грудной клетки. Также нельзя исключить и наличие в плевре послеоперационных спаек. По всей видимости, в условиях покоя эта послеоперационная травма не играет существенного значения, однако при интенсивной физической нагрузке снижение экскурсии грудной клетки и/или наличие спаек в плевральной полости создают условия для более быстрого, по сравнению с интактными животными,



**Рис. 2.** Величина пройденной дистанции (бег на тредмиле, скорость 36 м/мин) интактными, ложноперирированными и животными со сформировавшейся ХСН

*Примечания:* По оси ординат – дистанция, пройденная животным до полного утомления в м. Показаны средние арифметические и их стандартные ошибки; \* –  $p \leq 0,05$  по отношению к интактным; # –  $p \leq 0,05$  по отношению к ложноперирированным крысам. ЛО – ложноперирированные крысы; ХСН – крысы с хронической сердечной недостаточностью

развития системной гипоксии и, как следствие этого, снижения толерантности к выполняемой нагрузке.

*Животные с ХСН.* Как следует из полученных данных, у крыс через 90 сут после перевязки коронарной артерии переносимость физической нагрузки резко снижается – величина пройденной ими дистанции составляет  $109,21 \pm 11,61$  м, что в 2,5 раза меньше расстояния, пройденного ложнопериованными животными ( $p = 0,003$ ) и в 5,3 меньше дистанции, преодоленной интактными крысами ( $p = 0,0001$ ) (см. рис. 2), что, согласно выше приведённым данным эхокардиографических исследований, связано с дилатацией левого желудочка сердца и снижением его инотропной функции, что, как хорошо известно, провоцирует венозный застой в лёгких и системную гипоксию.

### Заключение

Таким образом, результаты настоящего исследования свидетельствуют о том, что у крыс через 3 мес. после воспроизведения переднего трансмурального ин-

фаркта миокарда толерантность к физической нагрузке значимо снижена по сравнению как с интактными, так и ложнопериованными животными, что позволяет говорить о том, что эти и ранее полученные данные (эхокардиографические, морфо-гистологические, биохимические и молекулярные) свидетельствуют о том, что разработанная нами трансляционная модель ХСН воспроизводит основные клинико-диагностические признаки, патогномоничные для этого заболевания, а сама модель валидна.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

*Конфликт интересов.* Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

*Участие авторов.* Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

#### Цорин Иосиф Борисович

ORCID ID: 0000-0002-3988-7724

SPIN-код: 4015-3025

д. б. н., в. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Россия, Москва

#### Tsorin Iosif B.

ORCID ID: 0000-0002-3988-7724

SPIN code: 4015-3025

D. Sci. in Biology, Leading researcher of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Russia, Moscow

#### Барчуков Владимир Валерьевич

ORCID ID: 0000-0003-4229-3107

SPIN-код: 6743-4280

н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Россия, Москва

#### Barchukov Vladimir V.

ORCID ID: 0000-0003-4229-3107

SPIN code: 6743-4280

Research scientist of laboratory of pharmacological screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Russia, Moscow

#### Ионова Екатерина Олеговна

ORCID ID: 0000-0003-0154-722X

SPIN-код: 5042-1952

м. н. с. лаборатории фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Россия, Москва

#### Ionova Ekaterina O.

ORCID ID: 0000-0003-0154-722X

SPIN code: 5042-1952

Junior Research Scientist of Laboratory of Pharmacological Screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Russia, Moscow

#### Столярук Валерий Николаевич

ORCID ID: 0000-0002-4779-427X

к. м. н., с. н. с. лаборатории

фармакологического скрининга ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова», Россия, Москва

#### Stolyaruk Valeriy N.

ORCID ID: 0000-0002-4779-427X

PhD in Medicine, Senior Researcher Scientist of Laboratory of Pharmacological Screening FSBI «Zakusov Institute of Pharmacology», Russia, Moscow

**Вититнова Марина Борисовна**

ORCID ID: 0000-0002-7407-7516

SPIN-код: 1901-8919

к. б. н., с. н. с. лаборатории  
фармакологического скрининга ФГБНУ  
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,  
Россия, Москва

**Vititnova Marina B.**

ORCID ID: 0000-0002-7407-7516

SPIN code: 1901-8919

PhD in Biology, Senior researcher scientist of  
laboratory of pharmacological screening FSBI  
«Zakusov Institute of Pharmacology», Russia,  
Moscow

**Крыжановский Сергей Александрович**

*Автор, ответственный за переписку*

ORCID ID: 0000-0003-2832-4739

SPIN-код: 6596-4865

д. м. н., Заведующий лабораторией  
фармакологического скрининга ФГБНУ  
«НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,  
Россия, Москва

**Kryzhanovskii Sergey A.**

*Corresponding author*

ORCID ID: 0000-0003-2832-4739

SPIN code: 6596-4865

D. Sci. in Medicine, Head of laboratory of phar-  
macological screening FSBI «Zakusov Institute of  
Pharmacology», Russia, Moscow

#### Литература / References

1. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Leip EP, et al. Lifetime risk for developing congestive heart failure the Framingham heart study. *Circulation*. 2002;106(24):3068–3072. DOI: 10.1161/01.cir.0000039105.49749.6f

2. Ferrero P, Jacovoni A, D'Elia E, et al. Prognostic scores in heart failure – Critical appraisal and practical use. *Int J Cardiol*. 2015;188:1–9. DOI: 10.1016/j.ijcard.2015.03.154

3. Sánchez-Enrique C, Jorde UP, González-Costello J. Heart transplant and mechanical circulatory support in patients with advanced heart failure. *Rev. Esp. Cardiol. (Engl Ed)*. 2017; 70(5):371–381. DOI: 10.1016/j.rec.2016.12.036

4. Крыжановский С.А., Цорин И.Б., Ионова Е.О., и др. Трансляционная модель хронической сердечной недостаточности у крыс // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2018. – Т. 62. – № 2. – С. 136–148. [Kryzhanovskii SA, Tsorin IB, Ionova EO, et al. Translational model of chronic cardiac failure in rats. *Pathological Physiology and Experimental Therapy*. 2018;62(2):136–148. (In Russ.) DOI: 10.25557/0031-2991/2018/02/136-148

5. Haykowsky MJ, Brubaker PH, John JM, et al. Determinants of exercise intolerance in elderly heart failure patients with preserved ejection fraction. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;58(3): 265–274. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.02.055

6. Selye AI, Bajuz E, Crasso S, Nendell P. Simple technic for surgical occlusion of coronary vessels in the rat. *Angiology*. 1960;11:398–407.

Статья поступила в июне 2020 г.