

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-18-27>  
УДК 616-092.4:616-092.9

## Экспериментальные модели ишемии миокарда: классические подходы и инновации (обзор литературы)

Л.Н. Слатова<sup>1</sup>, Т.А. Федорина<sup>1</sup>, Е.П. Шатунова<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Самарский государственный медицинский университет (СамГМУ) Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 89

<sup>2</sup> Медицинский университет «Реавиз», 443001, Российская Федерация, Самара, ул. Чапаевская, 227

### Аннотация

Ишемия миокарда является основой для формирования множества острых и хронических состояний, имеющих большую социальную значимость. В связи с этим экспериментальные модели, которые описывают развитие ишемии у человека, необходимы для лучшего понимания патофизиологии этих состояний и разработки медикаментозных и хирургических методов лечения.

Цель настоящего обзора: сравнительная характеристика актуальных подходов к экспериментальному моделированию ишемии миокарда с учетом патогенетических особенностей моделируемых процессов. В работе описаны основные экспериментальные модели ишемии миокарда: клеточные модели *in vitro*, модели на изолированном сердце *ex vivo*, животные модели *in vivo*, принципиальные компоненты модели «сердце-на-чипе» (*“heart-on-chip”*) и возможности моделирования *in silico*. Рассмотрены критерии выбора определенной модели ишемии с точки зрения патофизиологического подхода, преимущества и ограничения моделей.

<b>Ключевые слова:</b>	ишемия, миокард, «сердце-на-чипе», экспериментальная модель, животные, клеточные модели, изолированное перфузируемое сердце.
<b>Конфликт интересов:</b>	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
<b>Финансирование:</b>	финансовая заинтересованность авторов в представленных данных и методах отсутствует; работа не имела спонсорской поддержки.
<b>Для цитирования:</b>	Слатова Л.Н., Федорина Т.А., Шатунова Е.П. Экспериментальные модели ишемии миокарда: классические подходы и инновации (обзор литературы). <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2024;39(1):18–27. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-18-27">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-18-27</a> .

## Experimental models of myocardial ischemia: classical approaches and innovations (review)

Liudmila N. Slatova<sup>1</sup>, Tatyana A. Fedorina<sup>1</sup>, Elena P. Shatunova<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation (SamSMU), 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russian Federation

<sup>2</sup> Medical University “Reaviz”, 227, Chapaevskaya str., Samara, 443001, Russian Federation

### Abstract

Myocardial ischemia is the basis for many acute and chronic conditions with great social significance. Therefore, experimental models that describe ischemia development in humans are necessary for a better understanding of the pathophysiology of these conditions and the development of medical and surgical methods of treatment.

**Aim:** To compare current approaches to experimental modeling of myocardial ischemia considering the pathogenetic features of the simulated processes. The manuscript describes the main experimental models of myocardial ischemia: *in vitro* cellular models, *ex vivo* isolated heart models, *in vivo* animal models, the principal components of the ‘*heart-on-chip*’ model and the possibilities of *in silico* modeling. The criteria for choosing a specific model of ischemia by pathophysiological approach, advantages and limitations of the models are considered.

— — — — —  
 Слатова Людмила Николаевна, e-mail: [l.n.slatova@samsmu.ru](mailto:l.n.slatova@samsmu.ru).

<b>Keywords:</b>	ischemia, myocardium, «heart-on-chip», experimental model, animals, cellular models, isolated perfused heart.
<b>Conflict of interest:</b>	the authors do not declare a conflict of interest.
<b>Funding:</b>	there was no financial interest of the authors in the data and methods presented; the study was not sponsored.
<b>For citation:</b>	Slatova L.N., Fedorina T.A., Shatunova E.P. Experimental models of myocardial ischemia: classical approaches and innovations (review). <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2024;39(1):18–27. <a href="https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-18-27">https://doi.org/10.29001/2073-8552-2024-39-1-18-27</a> .

### Введение

Сердечно-сосудистые заболевания остаются ведущей причиной заболеваемости и смертности в Российской Федерации [1, 2]. В основе многих сердечно-сосудистых событий лежит ишемия миокарда вследствие недостаточной коронарной перфузии, неудовлетворяющей текущим потребностям миокарда в кислороде и метаболических субстратах. Большую клиническую значимость имеет развитие ишемии миокарда вследствие абсолютного снижения коронарного кровотока. Возникающее в ответ на это ишемическое повреждение миокарда проявляется в виде прогрессирующего изменения функции, метаболизма и структуры пораженного миокарда, что лежит в основе острых и хронических форм ишемической болезни сердца (ИБС) [3, 4].

Степень нарушения кровотока в миокарде может варьировать от полной окклюзии коронарных артерий до снижения кровотока без значимых стенозов вследствие коронарной микрососудистой дисфункции (КМД) [5, 6]. Продолжительность ишемии определяет дальнейший исход – при длительной острой ишемии развивается необратимое повреждение, что приводит к развитию некроза кардиомиоцитов и инфаркта миокарда (ИМ) с после-

дующей постинфарктной сердечной недостаточностью. Реперфузия останавливает прогрессирование ишемического повреждения миокарда путем восстановления кровотока и одновременно приводит к реперфузионному повреждению миокарда [3]. Длительное воздействие хронической ишемии ведет к формированию множественных очагов фиброза в миокарде и развитию ишемической кардиомиопатии (ИКМП). В то же время не все данные об этих процессах могут быть получены из клинических исследований. Поэтому разработка и применение адекватных экспериментальных моделей для изучения фундаментальных основ ишемии и реакции миокарда на нее является актуальной задачей.

Многообразие экспериментальных моделей ишемии миокарда включает в себя кардиомиоциты *in vitro*, модели *ex vivo* на основе перфузии изолированного сердца, модели *in vivo* на лабораторных животных, а также создание моделей *in silico* с помощью компьютерного моделирования. Применяемые методики позволяют создавать различную по продолжительности и времени наблюдения острую или хроническую ишемию миокарда и реализовывать клинические сценарии ИМ, реперфузии при ИМ, стенокардии, гибернации миокарда, ИКМП, а также изучать возможности кардиопротекции (рис. 1) [5].

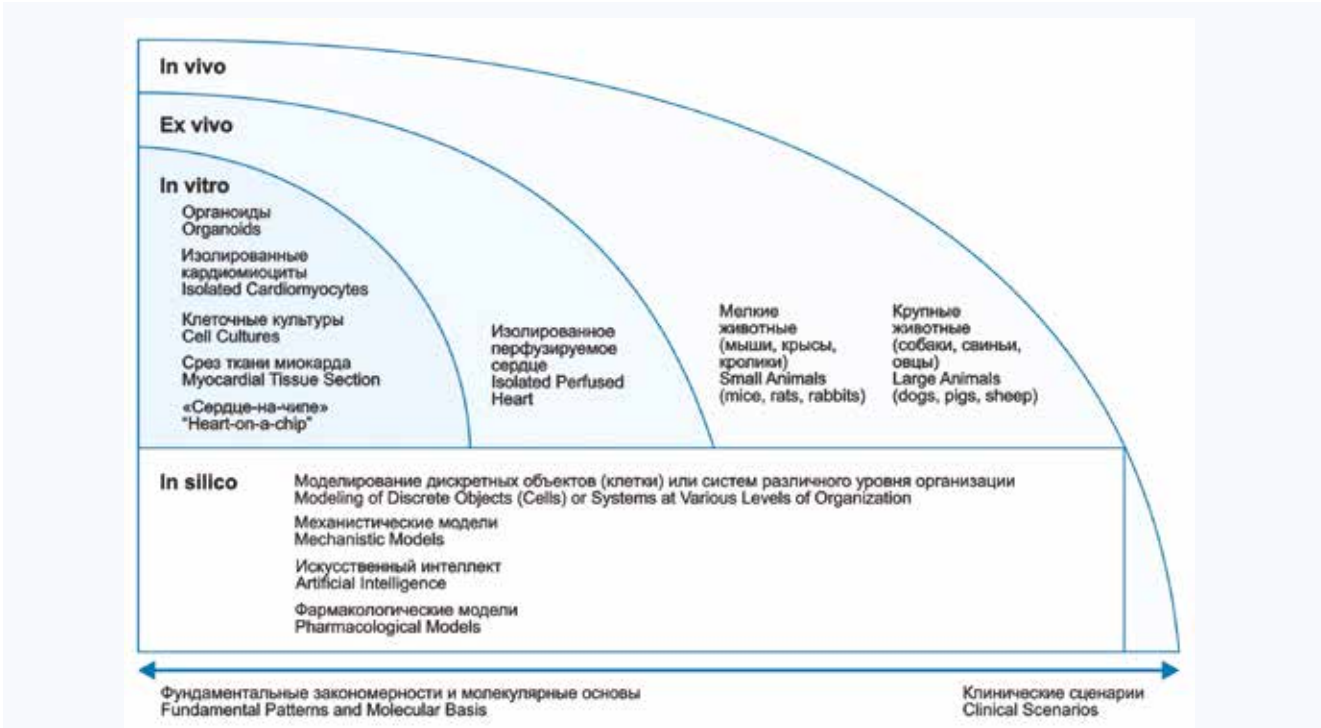


Рис. 1. Модели ишемии миокарда  
Fig. 1. Models of myocardial ischemia

## Клеточные модели ишемии

Модели кардиомиоцитов *in vitro* позволяют изучать изолированный эффект ишемии или ишемии-реперфузии на кардиомиоциты, лишённые влияния факторов микроокружения и нейрогуморальных связей.

Основой для модели *in vitro* могут служить кардиомиоциты взрослых особей, чаще всего мышей, крыс, кроликов, морских свинок, собак, свиньи и человека, а также ряд других клеток, например, кардиомиоциты из стволовых клеток и их 3D производные (трехмерные ткани, содержащие кардиомиоциты), эндотелиальные клетки и фибробласты, неонатальные кардиомиоциты, клеточные линии кардиомиобластов крысы и миобластов мыши [7]. Интересной моделью, требующей дальнейшего изучения, являются срезы миокарда – ультратонкие живые срезы сердечной ткани, которые сохраняют электромеханическую физиологию, биохимию нативной ткани и внеклеточный матрикс [8]. Такие образцы могут быть получены как из сердец лабораторных животных, так и при биопсии человеческих сердец, что делает эту модель пригодной как для фундаментальных, так и для трансляционных исследований.

В клеточных моделях имитация ишемических состояний достигается путем действия гипоксии или метаболических ингибиторов. Гипоксическая среда создается с помощью бескислородной газовой смеси или слоя минерального масла на поверхности клеток. Имитация реперфузии проводится путем реоксигенации. В клеточных моделях также учитывается влияние метаболических нарушений – гиперкалиемии, ацидоза, дефицита питательных веществ и накопления продуктов метаболизма [9]. Для снижения потребления кислорода может производиться ингибирование метаболизма клеток различными веществами, например, цианидами [10]. Время для достижения ишемии сильно варьирует в зависимости от

используемых типов клеток и их источника и колеблется от 90 мин до 9 ч [11].

Использование клеточных моделей лишено этических проблем, временных и финансовых затрат, связанных с моделями на животных. Минусом таких моделей служит техническая сложность культивирования кардиомиоцитов и низкая сопоставимость с клиническими ситуациями. Это связано с тем, что при культивировании изолированных клеток отсутствуют значимые факторы микро- и макроокружения, что приводит к дедифференцировке кардиомиоцитов и изменению их сократительного и электрического фенотипа [8].

В этой связи интересны модели «орган-на-чипе» («Organ-On-Chip»), которые позволяют изучить органо-подобные функции или взаимодействия между органами человека. В основе подобных моделей лежит микрофлюидика, технологии 3D-биопринти и биосенсоров, микротехнологии и микроэлектроника [12]. Модели «орган-на-чипе» основаны на создании микроархитектоники органа на основе матрицы из полидиметилсилоксана, полистирола или других материалов с установленными на ней датчиками. В камеры матрицы в последующем заселяются несколько свойственных органу типов клеток, которые остаются связанными на чипе с помощью питательной среды.

Принципиальная схема «сердца-на-чипе» («Heart-On-Chip») включает микрожидкостные чипы, клетки или микроткани, элементы для построения среды (микроактюаторы для физических или химических стимулов) и микросенсоры для считывания информации (рис. 2) [13]. Определенными сложностями в создании «сердца-на-чипе» являются необходимость воспроизведения сократительной способности и электрофизиологических реакций и их фиксация с помощью датчиков [14]. В моделях «сердца-на-чипе» используются кардиомиоциты, фибробласты, эндотелиальные клетки.

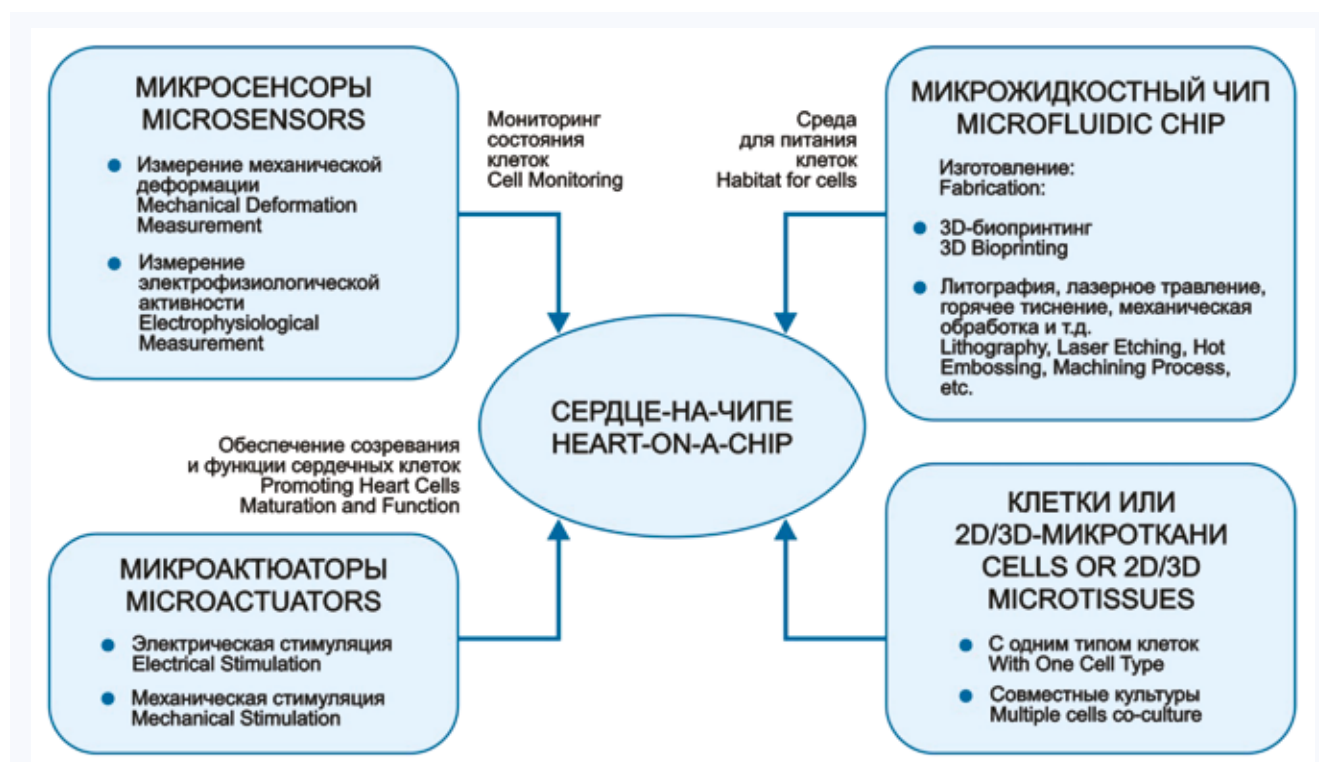


Рис. 2. Принципиальная схема «сердца-на-чипе» [13]  
Fig. 2. Principle scheme of “Heart-On-Chip” [13]

Для изучения ишемии / реперфузии миокарда разработаны модели «сердца-на-чипе», в которых осуществляется регуляция подачи кислорода [15]. Создание модели, имитирующей постинфарктные изменения, возможно путем воздействия повреждающих факторов (например, лазера) или регуляцией количества фибробластов и коллагена [16]. В зависимости от целей исследования изучение тканей «сердца-на-чипе» может включать гистологическое исследование, в том числе иммунофлуоресцентное окрашивание, конфокальную микроскопию, анализ саркомера, изучение биомеханики ткани – видеофиксацию сокращений, расчет их силы и кинетики, а также изучение экспрессии генов.

Методы тканевой инженерии позволяют создавать модели ткани сердца, воспроизводящие стареющее сердце, и впоследствии моделировать изменения при ИМ в сконструированных волокнах путем обработки гипоксической газовой смесью [17]. Перспективным направлением является дальнейшее совершенствование моделей «сердца-на-чипе» и добавление в модель иммунных и сосудистых клеток для изучения взаимодействия воспалительных процессов и ангиогенеза при ишемии миокарда.

Идеальной модели сердца *in vitro* не существует – для всех моделей имеются определенные ограничения. В то же время использование клеточных моделей необходимо для понимания клеточных взаимодействий во время ишемического повреждения сердца.

### Ex vivo модели

Применение в качестве модели изолированного перфузированного сердца позволяет изучить различные патологические процессы без влияния гормональных и нейrogenных стимулов.

Модель строится на основе методик О. Лангедорфа или Д. Нилли, согласно которым происходит установка изолированного сердца на канюлю перфузионного аппарата с последующей перфузией сердца, используя кровь или насыщенный кислородом буферный раствор (обычно буфер Кребса Хенслейта). При методике Лангедорфа подача перфузирующего раствора осуществляется через аорту ретроградно при постоянном потоке или постоянном давлении, а при методике Д. Нилли – через левое предсердие антеградно, выбрасывая кровь через левый желудочек [18]. Последняя методика позволяет модулировать и преднагрузку, и постнагрузку на сердце. Эта модель подходит для изучения ишемических-реперфузионных повреждений, клеточной терапии, preconditionирования, влияния на миокард различных фармакологических субстанций, например, лекарственных средств и растворов для кардиопротекции [19].

Ишемия достигается путем прекращения подачи перфузирующего раствора (глобальная ишемия), либо путем постоянной или временной перевязки ветвей коронарных артерий (регионарная ишемия), а также при снижении скорости перфузионного раствора (неполная ишемия) [20, 21]. Возможно изучение изолированных сердец животных, на которых уже была смоделирована ишемия *in vivo* [21]. В основном, методика перфузии изолированного сердца по Лангедорфу применяется на мелких животных (крысы и кролики), но после определенной модификации установка может быть адаптирована к сердцам крупных животных, например, свиней [22, 23].

Важной особенностью данной модели является способность изолированного сердца к спонтанным сокраще-

ниям. С помощью данной модели возможно визуально оценить размеры ИМ (трифенилтетразолиевый тест), провести гистологическое изучение изменений в миокарде, а также соотнести морфологические изменения с функциональными или биохимическими изменениями левого желудочка [24, 25].

Преимуществами этой модели является сохранение функции и структуры сердца, удобство в применении биохимических, физиологических и морфологических методов исследования, хорошо контролируемые воздействия внешних факторов или лекарственных препаратов, относительная простота воспроизведения. К недостаткам модели можно отнести ограниченную жизнеспособность изолированного сердца и редуccionистский характер модели, неполное воспроизведение ответа целостного организма на ишемию, высокие требования к техническому оснащению лаборатории.

### Модели *in vivo*

Исследования на животных являются одним из инструментов для глубокого понимания биологических процессов и реакций, приближенных к патофизиологическим процессам у больного человека. Однако модели *in vivo* технически сложны и требуют больших затрат времени и финансов. Несмотря на множество предложенных методик изучения ишемии миокарда на мышах, крысах, кроликах, собаках и свиньях, поиск идеальной модели продолжается.

Для изучения ишемии миокарда разработано несколько основных типов моделей на животных, суть которых сводится к воспроизведению острой или хронической ишемии миокарда. Выбор животных для моделей ишемии определяется физиологическими и анатомическими особенностями строения коронарного русла конкретных видов: размера коронарной артерии, степени разветвления, наличия анастомозов, выраженности коллатерального кровообращения и доминирования определенных бассейнов [26]. Также учитываются существующие этические нормы, стоимость и доступность данного вида, поведенческий фенотип, адаптивность к экспериментальным манипуляциям [27]. Сроки наблюдения зависят от исследовательских целей.

### Острая ишемия и инфаркт миокарда

Для создания острой тяжелой ишемии используются модели с острой окклюзией коронарной артерии, что создает регионарную ишемию аналогично острому коронарному синдрому с подъемом сегмента ST.

Классическим примером этого являются модели с хирургическим перевязыванием коронарной артерии. Для создания обширного ИМ левого желудочка наиболее надежной является окклюзия доминирующего сосуда, что приводит к высокой смертности животных из-за развития массивного некроза [28, 29]. Поэтому актуальной проблемой является модификация моделей острого ИМ с возможностью воспроизводить различные размеры зон повреждения в заданной локализации. P. Contessotto и соавт. сообщают, что путем множественных перевязок мелких ветвей коронарных артерий латерально и параллельно левой нисходящей артерии сердца овцы были вызваны множественные нетрансмуральные инфаркты левого желудочка, что позволило получить модель, близкую к клинической ситуации ИМ без подъема сегмента ST [30].



Учитывая вариабельность анатомии коронарных артерий у животных, при воспроизводстве подобных моделей могут возникнуть трудности в определении места перевязки артерии [31]. У кроликов, как и у людей, коронарные артерии проходят в основном эпикардially и только в нижней трети интрамурально, что позволяет визуально определять место перевязки. Однако у мелких грызунов (крыс и мышей) коронарные артерии практически сразу после отхождения от аорты уходят в толщу миокарда [32]. Это затрудняет визуализацию места лигирования при необходимости создания ИМ заданного размера и локализации.

Определенным ограничением в использовании модели с перевязкой коронарных артерий является влияние оперативного доступа и анестезии. Применение торакотомии, разреза перикарда и перевязки коронарных артерий вызывает ответные воспалительно-регенеративные реакции, которые отличаются от таковых у людей при ИМ [33].

Этот недостаток устраняется при использовании моделей с закрытой грудной клеткой. В моделях на мышах может использоваться наружный шов для перевязки левой коронарной артерии, что позволяет индуцировать ИМ без вентилизации легких и торакотомии [34]. У более крупных животных применяются эндоваскулярные методики: нейлоновые редукторы коронарного кровотока, полученные с помощью 3D-печати коронарные импланты, баллонная окклюзия коронарной артерии, доставка тромбогенной губки, модифицированные покрытые стенты [28, 35].

В ряде клинических ситуаций, например, при остром коронарном синдроме без подъема сегмента ST, происходит разрыв или эрозия нестабильных бляшек и попадание тромбогенных структур в коронарный кровоток. Твердые частицы создают препятствие дистальному кровотоку, а атеросклеротический детрит, растворимые вазоконстрикторы, тромбогенные и воспалительные вещества усиливают эндотелиальную дисфункцию и вызывают микрососудистую обструкцию с последующим развитием точечных микроинфарктов и воспалительной реакции [36]. Для моделирования этого процесса может использоваться внутрикоронарная инфузия инертных частиц, например, микросфер из полистирола или аутологичных микротромбов [37, 38]. В этом случае одним из существенных ограничений метода являются требования к оборудованию и достаточно крупному размеру животных.

### Ишемия / реперфузия

Описанные принципы создания острой постоянной ишемии не позволяют полноценно переносить их результаты на клинические ситуации, поскольку в настоящее время пациенты с полной окклюзией коронарной артерии в большинстве случаев подвергаются реваскуляризации. В связи с этим большое практическое значение имеет модель ишемии / реперфузии. В этих моделях индуцируется острая преходящая ишемия миокарда с последующим восстановлением кровотока. Двойное действие реперфузии в подобных моделях связано, с одной стороны, с положительным действием на выживание кардиомиоцитов, репарацию и ремоделирование миокарда, с другой – со вторичным повреждением миокарда, вызванным самой реперфузией [39].

Технически в большинстве моделей ишемии / реперфузии воспроизводится регионарная ишемия путем вре-

менной окклюзии левой коронарной артерии на 30–90 мин и последующим восстановлением коронарного кровотока для индукции реперфузии [26]. Время до реперфузии зависит от вида животного и должно быть подобрано так, чтобы развилась острая ишемия, но не произошли необратимые изменения большого количества кардиомиоцитов.

Обе модели острой ишемии миокарда с реперфузией или без реперфузии могут применяться для изучения последующего ремоделирования миокарда и формирования постинфарктной сердечной недостаточности [40]. Особенностью таких моделей является необходимость длительного наблюдения за животными и техническая возможность проведения планируемых вмешательств. В связи с этим ишемия не должна быть фатальной для животного, а размеры самого животного должны быть достаточно крупными для использования лечебно-диагностического инструментария.

В серии экспериментов на кроликах Y. Feng и соавт. была создана хроническая модель систолической дисфункции левого желудочка вследствие ишемии / реперфузии, вызванной окклюзией левой огибающей артерии в течение 1 ч с последующим восстановлением кровотока и наблюдением в течение 7 нед. [41]. Стоит отметить, что выбор авторами левой огибающей артерии для создания ИМ был обусловлен необходимостью создания модели с низкой смертностью на остром и хроническом этапах эксперимента. Обратной стороной этого являлась значительная вариабельность размеров ИМ и степени дисфункции левого желудочка у животных по сравнению с размерами ИМ, возникающими при окклюзии передней нисходящей артерии.

### Хронические прогрессирующие стенозы

Хронический прогрессирующий стеноз может быть смоделирован при помощи различных имплантированных устройств, которые обеспечивают постепенное сужение просвета коронарной артерии – стентов, гидравлических или америодных окклюдеров, а также фиксированных стенозирующих окклюдеров [42]. Так, применение гироскопичных америодных окклюдеров на свиной модели показало формирование полной окклюзии коронарной артерии вследствие их набухания примерно через 3 нед., а развитие коллатерального кровотока происходило примерно за 7–8 нед. после наложения окклюдера [43].

При прогрессировании хронических коронарных стенозов до полной окклюзии дальнейший кровоток зависит от формирования коллатералей. К моделям с исходно низким коллатеральным кровотоком относятся кролики и свиньи, у которых при стенозах коронарных артерий происходит рост коллатеральной сети в миокарде и эндокарде, что хорошо имитирует развитие коллатералей у пациентов с ИБС [44].

### Обратимая дисфункция миокарда

В эксперименте возможно изучение обратимой дисфункции миокарда на моделях оглушенного миокарда (*“stunned” myocardium*) и гибернации (*hibernating myocardium*). Оглушение миокарда представляет собой преходящую постишемическую сократительную и биохимическую дисфункцию миокарда [45]. Гибернация миокарда представляет собой стойкое угнетение сократимости жизнеспособного миокарда левого желудочка в ответ на его гипоперфузию [46].

При изучении особенностей оглушенного миокарда для создания ишемии используется временная полная коронарная окклюзия, например, при помощи внутрикоронарного баллона или гидравлического окклюдера на моделях с закрытой грудной клеткой [5, 47]. С этой целью оправдано использование моделей на крупных животных, так как на них возможно создание регионарной ишемии и последовательных измерений функции миокарда в исходном состоянии, во время ишемии и после реперфузии. Кроме того, размер сердец в таких моделях позволяет применять визуализационные методики для оценки как области ишемии, так и интактных областей (задняя стенка левого желудочка) в роли контроля.

Так, в работе X. Wang и соавт. после 10-минутной окклюзии передней межжелудочковой нисходящей артерии у свиней была зафиксирована регионарная сократительная дисфункция, которая сохранялась в течение часа после реперфузии, а восстановление функции происходило в пределах 3 ч [47]. Авторы показали, что в основе выявленной дисфункции миокарда во время ишемического оглушения лежат изменения фосфорилирования и протеомные нарушения, что приводит к изменению сократительных белков и сократительной дисфункции, к ремоделированию экстрацеллюлярного матрикса с деградацией коллагена и к апоптотической гибели клеток.

Модели гибернации основаны на создании длительного эпизода умеренно тяжелой ишемии в течение нескольких часов без развития признаков ИМ или на воспроизведении хронической гипоперфузии. Снижение перфузии не более чем на 75% приводит к сокращению метаболических потребностей кардиомиоцитов и снижению сократительной способности миокарда, что необходимо для предотвращения необратимого повреждения кардиомиоцитов [46]. Животные модели хронической гибернации миокарда основаны на создании хронических коронарных стенозов, которые могут прогрессировать до полной окклюзии и формирования миокарда, зависимого от коллатералей.

Создание фиксированного стеноза у молодых особей также позволяет смоделировать гибернацию миокарда. Так, описана методика создания фиксированного по диаметру (1,5 мм) стеноза проксимального отдела левой передней нисходящей артерии у молодых свиней, по мере роста которых в течение последующих 3 мес. наблюдается медленно прогрессирующее снижение резерва коронарного кровотока, развивается утолщение стенки левой передней нисходящей артерии, у 75% животных выявляются ангиографически видимые коллатерали, при этом не формируется массивных инфарктов [48]. Модель основана на том, что сформированный стеноз ограничивает перфузию миокарда, в то время как масса миокарда, снабжаемая этой артерией, увеличивается пропорционально росту сердца. Преимуществом такой методики является постепенное формирование стенозов, что дает время для развития коллатералей. Благодаря этому окклюзия такой крупной артерии, как левая передняя нисходящая артерия, не вызывает массивного ИМ.

Как создание острой окклюзии у животных, так и модели хронических коронарных стенозов могут применяться для изучения ИКМП. Особенности моделей ИКМП является необходимость большого объема миокарда, подверженного ишемии. При этом для создания зоны некроза может применяться как модель ишемии / реперфузии, так и модели хронических стенозов [5, 49]. При

наличии множественных распространенных стенозов коронарных артерий у крупных животных развиваются небольшие зоны фиброза миокарда и локальные участки небольших инфарктов. Гибель миоцитов обусловлена как их растяжением при нарастании конечно-диастолического давления левого желудочка, так и ишемией миокарда.

Модели на крысах и мышах удобны для изучения молекулярных механизмов формирования ИКМП в силу возможности использования трансгенных животных. Так, G.D. Dueg и соавт. при проведении повторяющихся коротких эпизодов ишемии-реперфузии вследствие преходящей окклюзии левой передней нисходящей артерии у мышей получили картину воспаления, ведущего к интерстициальному фиброзу и дисфункции левого желудочка без формирования инфаркта. Использование трансгенных животных с гомозиготными мутациями в генах металлотионеина позволило авторам установить участие металлотионеинов в кардиопротекции путем модуляции антиоксидантных ферментов, регуляции воспалительной реакции и ремоделирования миокарда [49]. Однако необходимость создания большой зоны некроза миокарда обуславливает высокую хирургическую и постоперационную смертность в таких моделях.

### Коронарная микрососудистая дисфункция

Кроме стенозирующего атеросклероза коронарных артерий к развитию ишемии миокарда приводит также КМД. При КМД могут наблюдаться структурные и функциональные изменения в микрососудистом русле на уровне артериол и капилляров, что сопровождается оксидативным стрессом, эндогенным воспалением, дисфункцией эндотелия – ослаблением эндотелийзависимой вазодилатации и повышением чувствительности артериол к вазоконстрикторам [6]. Это приводит к неадекватной перфузии миокарда при физической нагрузке или в покое в случае вазоспазма, что может вызывать острую или хроническую ишемию миокарда [50].

Первичная КМД, возникает при наличии факторов риска – сахарного диабета, гипертонии, дислипидемии и ожирения [6]. Поэтому для воспроизведения КМД в эксперименте применяются модели основных факторов риска. Моделями могут выступать крупные животные (собаки, свиньи), кролики, мелкие грызуны (крысы, мыши). Особенностью моделей является длительный срок наблюдения.

В работе J. van de Wouw и соавт. на свиньях были смоделированы такие сопутствующие заболевания, как сахарный диабет (индуцирован стрептозотоцином), гиперхолестеринемия (путем диеты с высоким содержанием жиров) и хроническая болезнь почек (вследствие эмболизации микросферами) [51]. Время наблюдения составило 5 мес., по истечению которых признаков обструктивного атеросклероза получено не было. Во время физической нагрузки у опытной группы животных были выявлены признаки КМД – снижение резерва коронарного кровотока при пробе с аденозином и снижение эндотелийзависимой вазодилатации в ответ на брадикинин, которые сопровождались нарушением кислородного баланса миокарда.

КМД может носить вторичный характер и быть связана с наличием заболеваний миокарда или коронарных артерий [4, 52]. В этом случае экспериментальные модели основаны на воспроизведении состояния или вмешательства, которое привело к развитию КМД – артериальной

гипертензии, чрескожного коронарного вмешательства, введения в коронарные артерии микроэмболов и т. д.

Модели *in vivo* позволяют применять методы неинвазивной визуализации, такие как эхокардиография, магнитно-резонансная томография и компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография [40]. С помощью этих методик можно измерить региональную и глобальную сократительную функцию, региональную перфузию и региональный метаболизм миокарда. Применение инвазивных методов при катетеризации сердца позволяет оценить внутрисердечную гемодинамику. Морфологическое исследование включает применение общегистологических методик и иммуногистохимии.

Интересной особенностью моделей *in vivo* является возможность телеметрии. У крупных особей с помощью телеметрии можно получить образцы крови, показатели гемодинамики, электрофизиологические характеристики, а также данные о температуре тела и физической активности животного [53]. На мышинной модели ИМ с помощью имплантированного телеметрического устройства были получены данные о частоте возникновения желудочковых аритмий после индукции ИМ [54].

### Некоторые особенности моделирования ишемии миокарда

При переносе результатов экспериментов в клинику следует помнить, что на характер ишемического повреждения влияют сопутствующие состояния: возраст, сахарный диабет, метаболические нарушения. Кроме этого, модели острой коронарной окклюзии, несмотря на их изученность и хорошую воспроизводимость, не отражают патогенез атеросклероза, который приводит к развитию ИБС у людей [55].

В связи с этим разработаны модели, приближающие лабораторных животных к реальным клиническим состояниям. Например, из-за сходства метаболизма липидов с таковым у человека кролики подходят для создания моделей дислипидемии и атеросклероза. Модели могут быть созданы на основе породы кроликов с наследственной гиперлипидемией Watanabe (Watanabe Heritable Hyperlipidaemic – WHHL), на трансгенных кроликах с модификацией генов-участников метаболизма липидов или на кроликах с индуцированным нарушением обмена веществ, например, сахарным диабетом в ответ на инъекцию аллоксана [44].

Недостатком таких моделей является плохая управляемость степенью ишемии и большие затраты времени. В этом случае может использоваться комбинация данных моделей с вмешательством на коронарных артериях. Так, в работе А. Samidurai и соавт. на кроличьей модели с индуцированным аллоксаном сахарным диабетом 1-го типа создано ишемическое и реперфузионное повреждение с помощью заранее имплантированного поверх коронарной артерии окклюдера [56]. Поэтапность вмешательств и отсутствие травмы грудной клетки в момент создания ишемии позволили имитировать клинический сценарий

повреждения миокарда, но вместе с тем избежать воздействия факторов анестезии и торакотомии в момент создания ишемии и реперфузии.

В большом количестве моделей, начиная от кардиомиоцитов в культуре, изолированных перфузируемых сердец и до животных моделей на грызунах и крупных животных возможно изучение кардиопротекции – вмешательства, которое в условиях ишемии / реперфузии увеличивает размер выжившего миокарда и уменьшает размер ИМ сверх того, что достигается только реперфузией [57]. Определенную сложность данным моделям придают требования к тяжести ишемии. Она должна быть достаточно сильной, чтобы вызвать ИМ необходимого размера, но в то же время не должна вызвать массивную гибель кардиомиоцитов для возможности изучения кардиопротекции. С необходимостью изучения выживших клеток в моделях кардиопротекции связана обязательная реперфузия, так как кардиопротективные вмешательства только задерживают, а не предотвращают гибель кардиомиоцитов [56].

С развитием компьютерных технологий появилась возможность создания наиболее приближенных к реальным условиям математических моделей *in silico*, в которых физиологические или фармакологические системы разрабатываются и тестируются на компьютере. Эти модели отражают работу сердечно-сосудистой системы в различных масштабах, от генетических мутаций до насосной функции сердца и системной динамики кровотока [58, 59]. Построение математической модели в рамках метода *in silico* тесно взаимодействует с методиками *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*. К удобствам модели *in silico* относят возможность хорошего контроля условий эксперимента и отсутствие необходимости в лабораторных животных. Например, О.Ф. Воропаевой и соавт. проведено численное моделирование динамики гибели кардиомиоцитов во время острой фазы ИМ, которое показало соответствие с известными лабораторными данными [60].

### Заключение

Разработка экспериментальных моделей для изучения ИБС необходима для понимания биологических механизмов совершенствования терапевтических подходов к восстановлению функции кардиомиоцитов после повреждения. Развитие биотехнологий и широкое внедрение инноваций привело к появлению новых моделей *in silico* и *in vitro*, таких как «сердце-на-чипе», расширило спектр применяемых методик на классических моделях *in vivo* и *ex vivo*. Однако идеальной экспериментальной модели не существует, а ее разработка с учетом максимальной имитации процессов, сопровождающих ишемию миокарда в целостном организме, является актуальной научной задачей. Разнообразие подходов к моделированию ишемических событий придает экспериментальным методикам большой потенциал для дальнейшего изучения патофизиологических процессов в ишемизированном миокарде и путей его регенерации.

### Литература / References

1. Федеральная служба государственной статистики. Число умерших по основным классам причин смерти. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (15.04.2023).  
Federal State Statistics Service. The number of deaths by the main classes of causes of death. (In Russ.). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/12781> (15.04.2023).
2. Федеральная служба государственной статистики. Заболеваемость населения по основным классам болезней. URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (15.04.2023).  
Federal State Statistics Service. Morbidity of the population by the main classes of diseases. (In Russ.). URL: <https://rosstat.gov.ru/folder/13721> (15.04.2023).
3. Buja L.M. Pathobiology of myocardial ischemia and reperfusion injury: models, modes, molecular mechanisms, modulation, and clin-



- ical applications. *Cardiol. Rev.* 2023;31(5):252–264. DOI: 10.1097/CRD.0000000000000440.
4. Ford T.J., Corcoran D., Berry C. Stable coronary syndromes: pathophysiology, diagnostic advances and therapeutic need. *Heart.* 2018;104(4):284–292. DOI: 10.1136/heartjnl-2017-311446.
  5. Lindsey M.L., Bolli R., Canty J.M. Jr., Du X.J., Frangogiannis N.G., Frantz S. et al. Guidelines for experimental models of myocardial ischemia and infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2018;314(4):H812–H838. DOI: 10.1152/ajpheart.00335.2017.
  6. Padro T., Manfrini O., Bugiardi R., Canty J., Cenko E., De Luca G. et al. ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on "coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease". *Cardiovasc. Res.* 2020;116(4):741–755. DOI: 10.1093/cvr/cvaa003.
  7. Van der Velden J., Asselbergs F.W., Bakkers J., Batkai S., Bertrand L., Bezzina C.R. et al. Animal models and animal-free innovations for cardiovascular research: current status and routes to be explored. Consensus document of the ESC Working Group on Myocardial Function and the ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart. *Cardiovasc. Res.* 2022;118(15):3016–3051. DOI: 10.1093/cvr/cvab370.
  8. Pitoulis F.G., Watson S.A., Perbellini F., Terracciano C.M. Myocardial slices come to age: an intermediate complexity in vitro cardiac model for translational research. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(7):1275–1287. DOI: 10.1093/cvr/cvz341.
  9. Shan X., Lv Z.Y., Yin M.J., Chen J., Wang J., Wu Q.N. The protective effect of cyanidin-3-glucoside on myocardial ischemia-reperfusion injury through ferroptosis. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2021;2021:8880141. DOI: 10.1155/2021/8880141.
  10. Chen T., Vunjak-Novakovic G. In vitro models of ischemia-reperfusion injury. *Regen. Eng. Transl. Med.* 2018;4(3):142–153. DOI: 10.1007/s40883-018-0056-0.
  11. Madonna R., Van Laake L.W., Botker H.E., Davidson S.M., De Caterina R., Engel F.B. et al. ESC Working Group on Cellular Biology of the Heart: position paper for Cardiovascular Research: tissue engineering strategies combined with cell therapies for cardiac repair in ischaemic heart disease and heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2019;115(3):488–500. DOI: 10.1093/cvr/cvz010.
  12. Афоничева П.К., Буляница А.Л., Евстапов А.А. «Орган-на-чипе» – материалы и методы изготовления (обзор). *Научное приборостроение.* 2019;29(4):3–18.
  13. Afonticheva P.K., Bulyanitsa A.L., Evstrapov A.A. "Organ-on-a-chip" – materials and methods of creation (review). *Nauchnoe priborostroyeniye.* 2019;29(4):3–18. (In Russ.). DOI: 10.18358/np-29-4-i318.
  14. Yang Q., Xiao Z., Lv X., Zhang T., Liu H. Fabrication and Biomedical Applications of Heart-on-a-chip. *Int. J. Bioprint.* 2021;7(3):370. DOI: 10.18063/ijb.v7i3.370.
  15. Халимова А.А., Коваленко А.В., Парамонов Г.В. «Органы-на-чипе»: оценка перспектив использования в фармацевтической отрасли. *Медико-фармацевтический журнал «Пульс».* 2022;24(5):81–87.
  16. Khalimova A.A., Kovalenko A.V., Paramonov G.V. "Organs-on-a-chip": evaluation of application perspectives in the pharmaceutical industry. *Medical & pharmaceutical journal «Pulse».* 2022;24(5):81–87. (In Russ.). DOI: 10.26787/nydha-2686-6838-2022-24-5-81-87.
  17. Häkli M., Kreutzer J., Mäki A.J., Välimäki H., Lappi H., Huhtala H. et al. Human induced pluripotent stem cell-based platform for modeling cardiac ischemia. *Sci. Rep.* 2021;11(1):1453. DOI: 10.1038/s41598-021-83740-w.
  18. Das S.L., Sutherland B.P., Lejeune E., Eyckmans J., Chen C.S. Mechanical response of cardiac microtissues to acute localized injury. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2022;323(4):H738–H748. DOI: 10.1152/ajpheart.00305.2022.
  19. Budhathoki S., Graham C., Sethu P., Kannappan R. Engineered aging cardiac tissue chip model for studying cardiovascular disease. *Cells Tissues Organs.* 2022;211(3):348–359. DOI: 10.1159/000516954.
  20. Торопова Я.Г., Осяев Н.Ю., Мухамадияров Р.А. Перфузия изолированного сердца методами Лангендорфа и Нилли: особенности техники и применение в современных исследованиях. *Трансляционная медицина.* 2014;4:34–39.
  21. Toropova Y.G., Osyayev N.Y., Mukhamadiyarov R.A. Perfusion of the isolated heart by Langendorff and Neely methods: particular techniques and applications in recent scientific research. *Translational Medicine.* 2014;(4):34–39. (In Russ.). DOI: 10.18705/2311-4495-2014-0-4-34-39.
  22. Байкалов Г.И., Князев Р.А., Ершов К.И., Бахарева К.И., Солдатова М.С., Мадонов П.Г. Изучение влияния иммобилизованных субтилизинов на коронарный кровоток в эксперименте на изолированном сердце крысы. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;3:56–65.
  23. Baikalov G.I., Knyazev R.A., Ershov K.I., Bakhareva K.I., Soldatova M.S., Madonov P.G. Study of the immobilized subtilisins influence on coronary blood flow of an isolated rat heart. *Journal of Siberian Medical Sciences.* 2021;3:56–65. (In Russ.). DOI: 10.31549/2542-1174-2021-3-56-65.
  24. Минасян С.М., Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Боброва Е.А., Зверев Д.А., Королев Д.В. и др. Методика перфузии изолированного сердца крысы. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2009;8(4):54–59.
  25. Minasian S.M., Galagudza M.M., Sonin D.L., Bobrova E.A., Zverev D.A., Korolev D.V. et al. The technique of isolated rat heart perfusion. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2009;8(4):54–59. (In Russ.).
  26. Купцова А.М., Бугров Р.К., Зиятдинова Н.И., Зефирова Т.Л. Изолированное по Лангендорфу сердце крыс после острого экспериментального инфаркта миокарда. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2022;173(6):703–706.
  27. Kuptsova A.M., Bugrov R.K., Ziyatdinova N.I., Zefirov T.L. Langendorff-isolated rat heart after acute experimental myocardial infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2022;173(6):703–706. (In Russ.). DOI: 10.47056/0365-9615-2022-173-6-703-706.
  28. Сенокосова Е.А., Крутицкий С.С., Груздева О.В., Антонова Л.В., Скулачев М.В., Григорьев Е.В. Исследование антиоксидантного эффекта митохондриально-направленного антиоксиданта SkQ1 на модели изолированного сердца крысы. *Общая реаниматология.* 2022;18(4):36–44.
  29. Senokosova E.A., Krutitsky S.S., Gruzdev O.V., Antonova L.V., Skulachev M.V., Grigoriev E.V. The antioxidant effect of mitochondrially targeted antioxidant SkQ1 on the isolated rat heart model. *General Reanimatology.* 2022;18(4):36–44. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-4-36-44.
  30. Schechter M.A., Southerland K.W., Feger B.J., Linder D.Jr., Ali A.A., Njoroge L. et al. An isolated working heart system for large animal models. *J. Vis. Exp.* 2014;(88):51671. DOI: 10.37971/51671.
  31. Ronzhina M., Stracina T., Lacinova L., Ondacova K., Pavlovicova M., Marsanova L. et al. Di-4-ANEPPS Modulates Electrical Activity and Progress of Myocardial Ischemia in Rabbit Isolated Heart. *Front. Physiol.* 2021;12:667065. DOI: 10.3389/fphys.2021.667065.
  32. Wang Z., Yao M., Jiang L., Wang L., Yang Y., Wang Q. et al. Dexmedetomidine attenuates myocardial ischemia/reperfusion-induced ferroptosis via AMPK/GSK-3 $\beta$ /Nrf2 axis. *Biomed. Pharmacother.* 2022;113572. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113572.
  33. Rahman A., Li Y., Chan T.K., Zhao H., Xiang Y., Chang X. et al. Large animal models of cardiac ischemia-reperfusion injury: Where are we now? *Zool. Res.* 2023;44(3):591–603. DOI: 10.24272/zj.issn.2095-8137.2022.487.
  34. Banstola A., Reynolds J.N.J. The sheep as a large animal model for the investigation and treatment of human disorders. *Biology (Basel).* 2022;11(9):1251. DOI: 10.3390/biology11091251.
  35. Isorni M.A., Casanova A., Piquet J., Bellamy V., Pignon C., Puymirat E. et al. Comparative analysis of methods to induce myocardial infarction in a closed-chest rabbit model. *Biomed. Res. Int.* 2015;2015:893051. DOI: 10.1155/2015/893051.
  36. Özkaynak B., Şahin İ., Özenc E., Subaşı C., Oran D.S., Totoz T. et al. Mesenchymal stem cells derived from epicardial adipose tissue reverse cardiac remodeling in a rabbit model of myocardial infarction. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 2021;25(12):4372–4384. DOI: 10.26355/eur-rev.202106.26147.
  37. Contessotto P., Spelat R., Ferro F., Vysockas V., Krivickienė A., Jin C. et al. Reproducing extracellular matrix adverse remodelling of non-ST myocardial infarction in a large animal model. *Nat. Commun.* 2023;14(1):995. DOI: 10.1038/s41467-023-36350-1.
  38. Morrissey P.J., Murphy K.R., Daley J.M., Schofield L., Turan N.N., Arunachalam K. et al. A novel method of standardized myocardial infarction in aged rabbits. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2017;312(5):H959–H967. DOI: 10.1152/ajpheart.00582.2016.
  39. Гушин Я.А. Сравнительная анатомия сердца человека и экспериментальных животных. *Лабораторные животные для научных исследований.* 2021;1:56–67.
  40. Gushchin Y.A. Comparative anatomy of the experimental animals and human heart. *Laboratory Animals for Science.* 2021;(1):56–67. (In Russ.). DOI: 10.29296/2618723X-2021-01-06.
  41. Lindsey M.L., Brunt K.R., Kirk J.A., Kleinbongard P., Calvert J.W., de Castro Brás L.E. et al. Guidelines for in vivo mouse models of myocardial infarction. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2021;321(6):H1056–H1073. DOI: 10.1152/ajpheart.00459.2021.
  42. Sun Q., Wang K.K., Pan M., Zhou J.P., Qiu X.T., Wang Z.Y. et al. A minimally invasive approach to induce myocardial infarction in mice without thoracotomy. *J. Cell. Mol. Med.* 2018;22(11):5208–5219. DOI: 10.1111/jcmm.13708.



35. Colbert C.M., Shao J., Hollowed J.J., Currier J.W., Ajijola O.A., Fishbein G.A. et al. 3D-printed coronary implants are effective for percutaneous creation of swine models with focal coronary stenosis. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2020;13(6):1033–1043. DOI: 10.1007/s12265-020-10018-3.
36. Kleinbongard P., Heusch G. A fresh look at coronary microembolization. *Nat. Rev. Cardiol.* 2022;19(4):265–280. DOI: 10.1038/s41569-021-00632-2.
37. Bikou O., Tharakan S., Yamada K.P., Kariya T., Gordon A., Miyashita S. et al. A novel large animal model of thrombogenic coronary microembolization. *Front. Cardiovasc. Med.* 2019;6:157. DOI: 10.3389/fcvm.2019.00157.
38. Wang W., Ye S., Zhang L., Jiang Q., Chen J., Chen X. et al. Granulocyte colony-stimulating factor attenuates myocardial remodeling and ventricular arrhythmia susceptibility via the JAK2-STAT3 pathway in a rabbit model of coronary microembolization. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2020;20(1):85. DOI: 10.1186/s12872-020-01385-5.
39. Абзалилов Т.А., Нурланова С.Н., Баширов И.И., Крылова И.Д., Корунас В.И., Мочалов К.С. и др. Экспериментальное обоснование основных методов реперфузии миокарда с позиции современных представлений о развитии и течении острого коронарного синдрома. *Медицинский вестник Башкортостана.* 2021;16(6):65–70.
40. Abzalilov T.A., Nurlanova S.N., Bashirov I.I., Krylova I.D., Korunas V.I., Mochalov K.S. et al. Experimental substantiation of the basic methods of myocardial reperfusion from the position of modern concepts of the development and course of acute coronary syndrome. *Bashkortostan Medical Journal.* 2021;16(6):65–70. (In Russ.).
41. Yin X., Yin X., Pan X., Zhang J., Fan X., Li J. et al. Post-myocardial infarction fibrosis: Pathophysiology, examination, and intervention. *Front. Pharmacol.* 2023;14:1070973. DOI: 10.3389/fphar.2023.
42. Feng Y., Hemmeryckx B., Frederix L., Lox M., Wu J., Heggermont W. et al. Monitoring reperfused myocardial infarction with delayed left ventricular systolic dysfunction in rabbits by longitudinal imaging. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2018;8(8):754–769. DOI: 10.21037/qims.2018.09.05.
43. Spannauer A., Mester-Tonczar J., Traxler D., Kastner N., Zlabinger K., Hašimbegović E. et al. Large animal models of cell-free cardiac regeneration. *Biomolecules.* 2020;10(10):1392. DOI: 10.3390/biom10101392.
44. Robles J.C., Heaps C.L. Adaptations of the endothelin system after exercise training in a porcine model of ischemic heart disease. *Microcirculation.* 2015;22(1):68–78. DOI: 10.1111/micc.12174.
45. Sorop O., van de Wouw J., Chandler S., Ohanyan V., Tune J.D., Chilian W.M. et al. Experimental animal models of coronary microvascular dysfunction. *Cardiovasc. Res.* 2020;116(4):756–770. DOI: 10.1093/cvr/cvaa002.
46. Kloner R.A. Stunned and hibernating myocardium: Where are we nearly 4 decades later? *J. Am. Heart Assoc.* 2020;9(3):e015502. DOI: 10.1161/JAHA.119.015502.
47. Галагудза М.М., Сонин Д.Л., Александров И.В. Гибризация миокарда: молекулярные механизмы, клиническая значимость и методы диагностики. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2019;18(3):9–15.
48. Galagudza M.M., Sonin D.L., Aleksandrov I.V. Myocardial hibernation: molecular mechanisms, clinical significance and diagnostic methods. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2019;18(3):9–15. (In Russ.). DOI: 10.24884/1682-6655-2019-18-3-9-15.
49. Wang X., Shen X., Weil B.R., Young R.F., Cauty J.M., Qu J. Quantitative proteomic and phosphoproteomic profiling of ischemic myocardial stunning in swine. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020;318(5):H1256–H1271. DOI: 10.1152/ajpheart.00713.2019.
50. Weil B.R., Suzuki G., Cauty J.M.Jr. Transmural variation in microvascular remodeling following percutaneous revascularization of a chronic coronary stenosis in swine. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2020;318(3):H696–H705. DOI: 10.1152/ajpheart.00502.2019.
51. Duerr G.D., Dewald D., Schmitz E.J., Verfuert L., Keppel K., Peigney C. et al. Metallothioneins 1 and 2 modulate inflammation and support remodeling in ischemic cardiomyopathy in mice. *Mediators Inflamm.* 2016;2016:7174127. DOI: 10.1155/2016/7174127.
52. Ashokprabhu N.D., Quesada O., Alvarez Y.R., Henry T.D. INOCA/ ANOCA: Mechanisms and novel treatments. *Am. Heart. J. Plus.* 2023;30:100302. DOI: 10.1016/j.ahjo.2023.100302.
53. Van de Wouw J., Sorop O., van Drie R.W.A., van Duin R.W.B., Nguyen I.T.N., Joles J.A. et al. Perturbations in myocardial perfusion and oxygen balance in swine with multiple risk factors: a novel model of ischemia and no obstructive coronary artery disease. *Basic Res. Cardiol.* 2020;115(2):21. DOI: 10.1007/s00395-020-0778-2.
54. Трисветова Е.Л. Коронарная микрососудистая дисфункция: эпидемиология, клиника, Диагностика и лечение. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2023;19(2):186–196.
55. Trisvetova E.L. Coronary microvascular dysfunction: epidemiology, clinical presentation, diagnosis and treatment. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2023;19(2):186–196. (In Russ.). DOI: 10.20996/1819-6446-2023-04-02.
56. Schmidt A., Balitzki J., Grmace L., Vogel J., Boehme P., Boden K. et al. "Digital biomarkers" in preclinical heart failure models – a further step towards improved translational research. *Heart Fail. Rev.* 2023;28(1):249–260. DOI: 10.1007/s10741-022-10264-4.
57. Sadreddin H., Gaebel R., Skorska A., Lux C.A., Sasse S., Ahmad B. et al. CD271+ human mesenchymal stem cells show antiarrhythmic effects in a novel murine infarction model. *Cells.* 2019;8(12):1474. DOI: 10.3390/cells8121474.
58. Lee Y.T., Lin H.Y., Chan Y.W.F., Li K.H.C., To O.T.L., Yan B.P. et al. Mouse models of atherosclerosis: a historical perspective and recent advances. *Lipids Health Dis.* 2017;16(1):12. DOI: 10.1186/s12944-016-0402-5.
59. Samidurai A., Ockaili R., Cain C., Roh S.K., Filippone S.M., Kraskauskas D. et al. Preclinical model of type 1 diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury in conscious rabbits-demonstration of cardioprotection with rapamycin. *STAR Protoc.* 2021;2(3):100772. DOI: 10.1016/j.xpro.2021.100772.
60. Bøtker H.E., Hausenloy D., Andreadou I., Antonucci S., Boengler K., Davidson S.M. et al. Practical guidelines for rigor and reproducibility in preclinical and clinical studies on cardioprotection. *Basic Res. Cardiol.* 2018;113(5):39. DOI: 10.1007/s00395-018-0696-8.
61. Ferrero J.M., Gonzalez-Ascaso A., Matas J.F.R. The mechanisms of potassium loss in acute myocardial ischemia: New insights from computational simulations. *Front. Physiol.* 2023;14:1074160. DOI: 10.3389/fphys.2023.1074160.
62. Musuamba F.T., Skottheim Rusten I., Lesage R., Russo G., Bursi R., Emili L. et al. Scientific and regulatory evaluation of mechanistic in silico drug and disease models in drug development: Building model credibility. *CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol.* 2021;10(8):804–825. DOI: 10.1002/psp4.12669.
63. Ворopaева О.Ф., Цгоев Ч.А., Шокин Ю.И. Численное моделирование воспалительной фазы инфаркта миокарда. *Прикладная механика и техническая физика.* 2021;62(3):105–117. DOI: 10.15372/PMTF20210310.
64. Voropaeva O.F., Tsgoev C.A., Shokin Y.I. Numerical simulation of the inflammatory phase of myocardial infarction. *Journal of Applied Mechanics and Technical Physics.* 2021;62(3):441–450. (In Russ.). DOI: 10.1134/S002189442103010X.

## Информация о вкладе авторов

Слатова Л.Н. – сбор и анализ данных, написание статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Федорина Т.А. – концепция статьи, анализ и интерпретация данных, утверждение окончательного варианта статьи.

Шатунова Е.П. – сбор и анализ данных, исправление статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

## Information on author contributions

Slatova L.N. – data collection and analysis, writing the text of the manuscript, approval of the final version of the article.

Fedorina T.A. – conceptualization, data analysis and interpretation, approval of the final version of the manuscript.

Shatunova E.P. – data collection and analysis, manuscript editing, approval of the final version of the manuscript.

## Сведения об авторах

Слатова Людмила Николаевна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, СамГМУ, Самара, <https://orcid.org/0000-0001-8334-2134>.  
E-mail: [ln.slatova@samsmu.ru](mailto:ln.slatova@samsmu.ru).

## Information about the authors

Liudmila N. Slatova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0001-8334-2134>.  
E-mail: [ln.slatova@samsmu.ru](mailto:ln.slatova@samsmu.ru).

**Федорина Татьяна Александровна**, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, СамГМУ, Самара, <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>.

E-mail: [t.a.fedorina@samsmu.ru](mailto:t.a.fedorina@samsmu.ru).

**Шатунова Елена Петровна**, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии с курсом эндоскопической хирургии и симуляционно-тренингового обучения, Медицинский университет «Реавиз»; профессор, кафедра общей и клинической патологии: патологической анатомии, патологической физиологии, СамГМУ, Самара, <https://orcid.org/0000-0001-7381-2243>.

E-mail: [e.p.shatunova@samsmu.ru](mailto:e.p.shatunova@samsmu.ru).



**Слатова Людмила Николаевна**, e-mail: [l.n.slatova@samsmu.ru](mailto:l.n.slatova@samsmu.ru).

**Tatyana A. Fedorina**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0003-2313-2893>.

E-mail: [t.a.fedorina@samsmu.ru](mailto:t.a.fedorina@samsmu.ru).

**Elena P. Shatunova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Obstetrics and Gynecology with a Course of Endoscopic Surgery and Simulation Training, Medical University "Reaviz"; Professor of the Department of General and Clinical Pathology: Pathological Anatomy, Pathological Physiology, SamSMU, Samara, <https://orcid.org/0000-0001-7381-2243>.

E-mail: [e.p.shatunova@samsmu.ru](mailto:e.p.shatunova@samsmu.ru).



**Liudmila N. Slatova**, e-mail: [l.n.slatova@samsmu.ru](mailto:l.n.slatova@samsmu.ru).

Received August 29, 2023

Поступила 29.08.2023