

Современные подходы и новые методические возможности в оценке функционального состояния мелких лабораторных животных

Ю. М. Колесник, О. В. Ганчева, А. В. Абрамов, М. Ю. Колесник, Т. В. Иваненко, С. В. Тищенко, М. В. Данукало, М. И. Федотова

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

Ключевые слова:
диагностика функционального состояния сердца, эхокардиография, электрокардиография, биоимпедансометрия, артериальное давление, крысы.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 364–370

DOI:
10.14739/2310-1237.2017.3.118770

E-mail:
gancheva@zsmu.pp.ua

Ключові слова:
діагностика функціонального стану серця, ехокардіографія, електрокардіографія, біоім-педансометрія, артеріальний тиск, щури.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 3(41). – С. 364–370

Key words:
heart function tests, echocardiography, electrocardiography, bioimpedance measurement, arterial pressure, rats.

Pathologia
2017; 14 (3), 364–370

Современные биомедицинские исследования, проводимые в научных лабораториях, являются базисом не только для изучения патогенетических механизмов формирования и прогрессирования болезней – сегодня они широко используются для разработки высокоинформативных методов диагностики, создания новых лекарственных препаратов, изучения влияния на организм вновь разрабатываемых фармсоединений с оценкой их потенциальной эффективности. В статье освещены новые подходы и возможности оценки функционального состояния мелких лабораторных животных с учетом современных международных требований к проведению исследований и интерпретации полученных результатов.

Сучасні підходи та нові методичні можливості в оцінюванні функціонального стану дрібних лабораторних тварин

Ю. М. Колесник, О. В. Ганчева, А. В. Абрамов, М. Ю. Колесник, Т. В. Иваненко, С. В. Тищенко, М. В. Данукало, М. И. Федотова

Сучасні біомедичні дослідження, що проводяться в наукових лабораторіях, є базисом не тільки для вивчення патогенетичних механізмів формування та прогресування хвороб – сьогодні вони широко використовуються для розробки високоінформативних методів діагностики, створення нових лікарських препаратів, вивчення впливу на організм тих фармсполук, що розробляються вперше, з оцінюванням їхньої потенційної ефективності. У статті висвітлено нові підходи та можливості оцінювання функціонального стану дрібних лабораторних тварин з урахуванням сучасних міжнародних вимог щодо досліджень та інтерпретації результатів, котрі отримали.

Modern approaches and new methodological possibilities in the functional state of small laboratory animals assessing

Yu. M. Kolesnyk, O. V. Hancheva, A. V. Abramov, M. Yu. Kolesnyk, T. V. Ivanenko, S. V. Tishchenko, M. V. Danukalo, M. I. Fedotova

Modern biomedical research conducted in scientific laboratories is a basis not only for studying the pathogenetic mechanisms of diseases formation and progression, today they are widely used for highly informative diagnostic methods development, new medicines creation, and the study of newly developed pharmaceutical compounds influence on the organism with their potential effectiveness assessment. The article highlights new approaches and possibilities for the functional state of small laboratory animals assessing, taking into account modern international requirements for research conduction and findings interpretation.

В связи с совершенствованием и усложнением методик медико-биологического эксперимента, условием которого является создание тождественных моделей патологии человека, возникла острая необходимость не только в использовании животных современных линий, но и в усовершенствовании диагностического оборудования, которое используется научными лабораториями [1].

Американская ассоциация лабораторных животных (American Association for Laboratory Animal Science AALAS) важным условием гуманности и эффективности проводимых исследований рассматривает их малую инвазивность, отсутствие болевых воздействий и сохранение жизни животного [2]. Соблюдение этих требований позволяет осуществить наиболее адекватное моделирование физиологических и патологических процессов, избежать элементов случайности в эксперименте и ошибочности истолкования полученных фактов [3].

Именно эти принципы и были взяты за основу при создании лаборатории экспериментальной патофизиологии в учебном медико-лабораторном центре Запорожского государственного медицинского университета. За последние пять лет лаборатория оснащена новым, стандартизированным и высокотехнологичным оборудованием, разработанным ведущими мировыми производителями. С учетом результатов многолетних собственных исследований и полученного опыта работы с различными системами регистрации физиологических параметров у мелких лабораторных животных нами выбраны программно-аппаратные комплексы, наилучшим образом отвечающие современной методологии научных исследований в биологии и медицине:

1. Система неинвазивной регистрации ЭКГ ecgTUNNEL (emka TECHNOLOGIES, France).
2. Система неинвазивного измерения кровяного давления Blood Pressure Analysis Systems™ BP-2000

Series II (Visitech Systems, USA) с автоматическим контролем температуры в иммобилизационном туннеле.

3. Анализатор состава тела лабораторных животных – система биоимпедансметрии VET BIS1 (ImpediMed Limited, Australia).

4. Радиальный лабиринт с 8 плечами AgnTho's LE760 (PanLab Harvard Apparatus, Spain) с видеофиксацией Video Tracking System (SONY, Japan).

5. Беговая дорожка для мелких грызунов Treadmill Control LE8710 (PanLab Harvard Apparatus, Spain) с электрошокером.

6. Прибор эксперт-класса для кардиоваскулярных исследований Vivid E9 XDclear Console 4D Expert 100 (General Electric, USA), оснащенный высокочастотным матричным линейным датчиком ML6-15-D с максимально возможной частотой сканирования в 15 МГц.

Подобные программно-аппаратные комплексы осуществляют автоматизированный контроль исследуемых показателей при минимальной инвазивности самого процесса регистрации, обеспечивают проведение эксперимента у ненаркотизированных животных, то есть в условиях, максимально приближенных к физиологическим, позволяют обработать большой массив электронных данных эксперимента и провести компьютерный анализ физиологических параметров животных.

Цель работы

Сформулировать современные научные подходы к оценке функционального состояния мелких лабораторных животных в эксперименте.

Особенности регистрации ЭКГ у мелких лабораторных животных.

Электрокардиография (ЭКГ) у крыс является широко применяемым экспериментальным методом при изучении сердечно-сосудистой системы. Запись ЭКГ отражает электрическую активность сердца и может дать важную информацию о функциональных и структурных характеристиках миокарда. Техника записи ЭКГ у лабораторных животных достаточно проста, однако интерпретация электрокардиографических параметров является сложной задачей. Это связано с тем, что, в отличие от человека, критерии контрольных показателей ЭКГ у крыс не установлены: существуют значительные различия в параметрах ЭКГ между исследованиями у этих животных. По мнению большинства ученых, это связано с различными экспериментальными установками, такими как тип анестезии, вид используемой линии крыс, пол, возраст животных и частота сердечных сокращений (ЧСС) [4].

Подготовка животного к регистрации ЭКГ и ее проведение.

Регистрация ЭКГ у крыс с помощью системы ecgTUNNEL позволяет исключить большинство из вышеописанных проблем, так как животные не подвергаются наркотизации, а находятся в иммобилизационном туннеле (рис. 1).

Важными условиями эффективности проведения регистрации ЭКГ являются предварительная, на протя-

жении 2–3 дней, подготовка животного для адаптации и исключения стресс-реакций, создание максимальной шумоизоляции в условиях температурного диапазона окружающей среды 24–26 °С.

Большую сложность при регистрации ЭКГ у крыс создает высокая ЧСС, превышающая 500 ударов в минуту, а при некоторых экспериментальных моделях она достигает 700–800 ударов. Для решения этой проблемы система ecgTUNNEL оснащена стандартными фильтрами, уменьшающими помехи и электрические артефакты, а также программно настраиваемыми диапазонными фильтрами высоких и низких частот. Это позволяет выделять определенные паттерны электрической активности сердца.

При записи ЭКГ проводится одновременная регистрация в шести отведениях: стандартных (I, II, III) и усиленных (AVR, AVL, AVF). Это дает возможность кроме стандартных параметров (продолжительность и конфигурация интервалов и зубцов комплекса PQRS) с помощью программного обеспечения установить среднее смещение интервала ST, площадь зубца S и его пиковую амплитуду, рассчитать показатель эффективности (% отношение регистрируемых импульсов к общему числу сигналов в одной сессии); подсчитать среднее число регистрируемых импульсов в пределах одной сессии.

Особенности неинвазивного измерения кровяного давления у мелких лабораторных животных.

Сегодня широко используются три основных метода регистрации артериального давления у мелких грызунов – это неинвазивное измерение на хвостовой артерии при помощи манжетки; инвазивное, или прямое измерение с использованием внутриартериального катетера, а также радиотелеметрический метод [5], причем каждый из них имеет как свои достоинства, так и недостатки.

Мы выбрали первый метод. Главное его достоинство – это отсутствие хирургических вмешательств и анестезии, что дает возможность проведения многократных измерений на одном животном в разные временные отрезки. Долгое время в нашей стране для измерения АД у крыс использовалось несовершенное оборудование с ограниченными возможностями при проведении измерений (измерялось только систолическое давление), с высокой погрешностью, невозможностью автоматической регистрации и сохранения полученных данных. Использование компьютеризированной системы BP-2000 неинвазивного измерения кровяного давления у крыс исключило вышеописанные недостатки (рис. 2). Более того, в 90-х годах J. H. Kregel et al. провели на мышках с разными моделями артериальной гипертензии многократные сравнительные исследования этой системы регистрации АД с прямым инвазивным внутриартериальным методом регистрации кровяного давления. Ими сделано заключение, что система BP-2000 дает воспроизводимые результаты и будет полезна для исследований, в которых желателен неинвазивный подход, особенно при долгосрочных экспериментах [6].

Подготовка животного и проведение исследования.

Для измерения АД крысы размещаются в специальных фиксаторах, оборудованных на термостати-

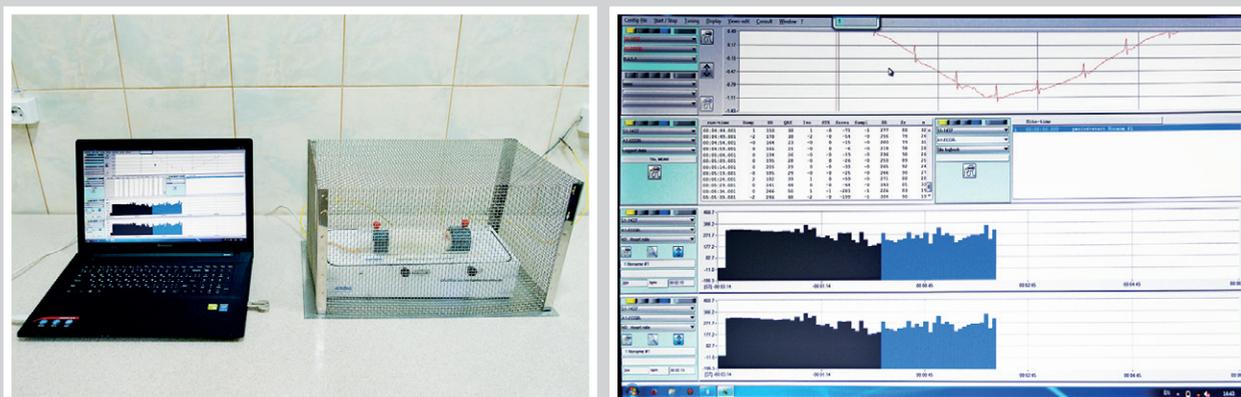


Рис. 1. ЕКГ-регистрація серцевої діяльності 12-місячної крыси лінії Вистар, маса – 380 г. Собственные данные.

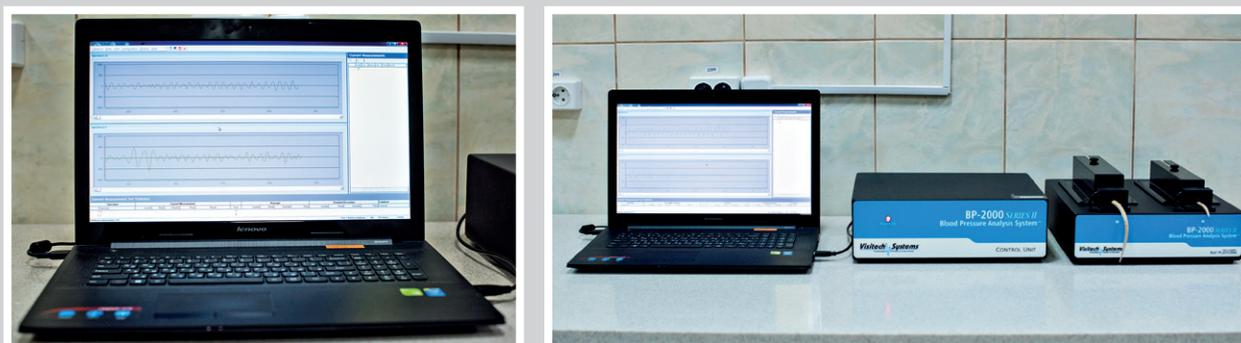


Рис. 2. Одновременное измерение кровяного давления у двух крыс линии Вистар, возраст – 12 месяцев, масса – 380 г. Собственные данные.

ческой платформе, которая обеспечивает постоянное поддержание температуры 37–39 °С. Фиксаторы для животных светонепроницаемы, что необходимо для быстрого снижения у них уровня стресса. Среднее время регистрации АД составляет 3–7 минут, во время которого проводится 3–5 предварительных и 3–5 контрольных измерений с расчетом средних значений ЧСС, систолического и диастолического давления. Система укомплектована программным обеспечением для ведения базы данных, что позволяет сохранять цифровые и графические данные, создавать отчеты, хранить результаты всех экспериментов.

Особенности определения состава тела методом биоимпедансометрии у мелких лабораторных животных.

Биоэлектрический импедансный анализ состава тела сегодня широко используется в спортивной и клинической медицине. Данный метод основан на способности биологических тканей проводить электрический ток. Сопротивление тканей электрическому току зависит от содержания в них жидкости. Так, высокогидратированные ткани, например мышечная, выступают как проводники электрического тока, тогда как плохо гидратированная жировая ткань является изолятором. Таким образом, импеданс обратно пропорционален содержанию жидкости в тканях организма [7]. Биоимпедансный анализ состава тела позволяет контролировать состояние липидного, белкового и

водного обменов организма, оценить риск развития метаболического синдрома и степень гидратации тканей [8]. У больных сердечно-сосудистыми заболеваниями данный метод используют для оценки нарушения водного баланса, перераспределения жидкости в организме и подбора лекарственных средств [9].

За последние три десятилетия биоэлектрический импедансный анализ гидратации и состава тела лабораторных животных достиг значительного прогресса. С развитием биоимпедансной спектроскопии появилась возможность, не выводя животное из эксперимента, рассчитать объем вне- и внутриклеточной жидкости, массу жира и безжировую часть тела [10]. Оценка распределения жидкости в организме необходима для анализа состояния питания, направленности метаболических процессов, функции почек и сердечно-сосудистой функции. Сегодняшние исследователи считают, что биоимпедансная спектроскопия – это универсальный неинвазивный метод не только оценки баланса жидкостей организма, но и пористости клеточной мембраны [11].

Подготовка животного и проведение исследования.

Перед проведением исследования крыс необходимо взвесить и измерить длину от кончика носа до основания хвоста. Полученные параметры вводятся непосредственно в систему анализа. Животных подвергают наркотизации (кетамин, 50 мг/кг массы тела), после чего подкожно вводятся электроды по схеме и

проводится 3–5 кратное измерение с расчетом среднего значения (рис. 3).

Оценка скорости формирования поискового рефлекса, пространственной и непространственной памяти у лабораторных животных сегодня очень широко используется в области нейронаук и доклинических испытаний. Их проведение предоставляет надежные данные в области фундаментальной и клинической психофармакологии, включающие определение фенотипических характеристик (различия между линиями животных, эффекты генетических модификаций) и изучение поведенческих эффектов фармакологических субстанций [12]. Использование видеофиксации позволяет записывать и анализировать активность, траекторию и скорость движения, события социального взаимодействия (рис. 4).

Специальная система видеофиксации животного дает возможность не только идентифицировать крысу в лабиринте, но и определять положение отдельных частей ее тела (голова, центр и/или основание хвоста) в тестах на распознавание объекта, при изучении социальных взаимодействий, осуществлять регистрацию поведенческого комплекса (стойка на задних лапах, повороты). Использование данной технологии помогает отказаться от маркировки животных, а также позволяет точнее оценивать некоторые специфические поведенческие элементы, такие как исследовательская активность животных, выбор места, повороты, исследование цикличности поведения животных.

Для исследования у лабораторных животных моторной функции, проведения нагрузочных тестов, оценки степени усталости и выносливости используются беговые дорожки серии LE8700. Скорость движения дорожки может устанавливаться в любых пределах от 5 до 150 см/с. Система оснащена двумя дорожками, каждая из которых имеет свою независимую решетку, находящуюся под напряжением. Уклон беговой дорожки изменяется в диапазоне от -25 до +25 градусов с инкрементом в 5 градусов (рис. 5).



Рис. 3. Проведение биоимпедансометрии у крысы линии Вистар, возраст – 12 месяцев, масса – 380 г. Собственные данные.

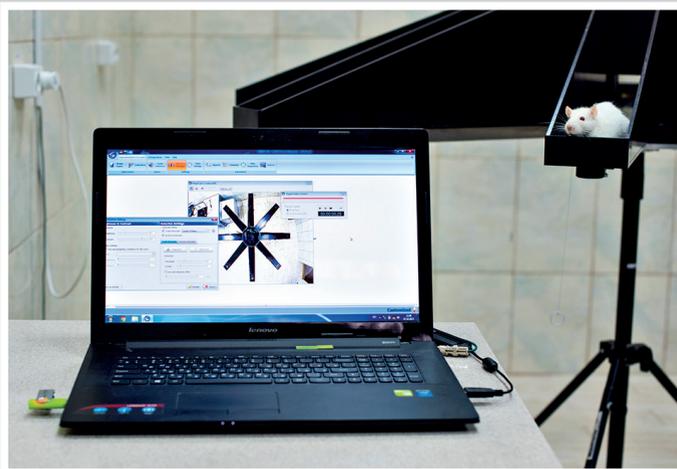


Рис. 4. 8-плечный радиальный лабиринт с видеофиксацией и программным обеспечением.



Рис. 5. Проведение беговой тренировки крысы линии Вистар, возраст – 12 месяцев, масса – 380 г. Скорость движения дорожки – 50 см/с, угол наклона – 0 градусов, время тренировки – 7 минут. Собственные данные.

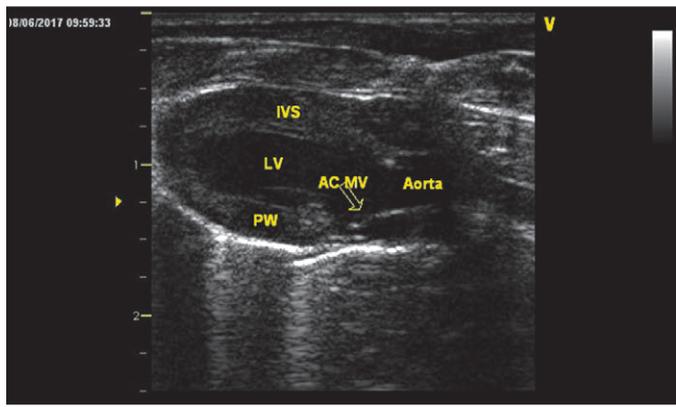


Рис. 6. Эхограмма 12-месячной крысы линии Вистар массой 380 г. Собственные данные. В-режим сканирования. Парастернальная позиция. Длинная ось левого желудочка.
AC MV: передняя створка митрального клапана; **IVS:** межжелудочковая перегородка; **LV:** левый желудочек; **PW:** задняя стенка левого желудочка.

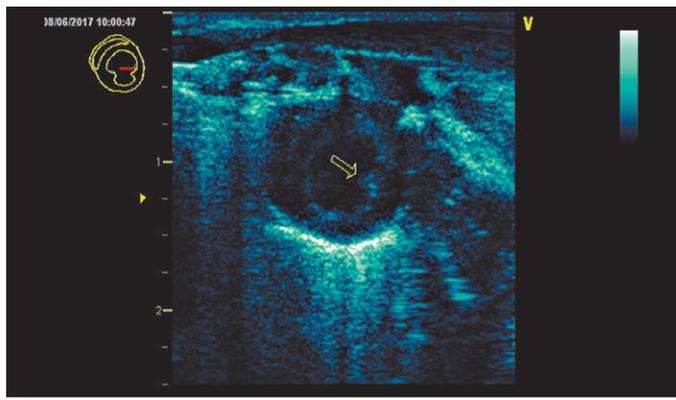


Рис. 7. Эхограмма 12-месячной крысы линии Вистар массой 380 г. Собственные данные. М-режим сканирования. Парастернальная позиция. Короткая ось левого желудочка на уровне папиллярных мышц. Стрелкой указана головка медиа-латеральной папиллярной мышцы.

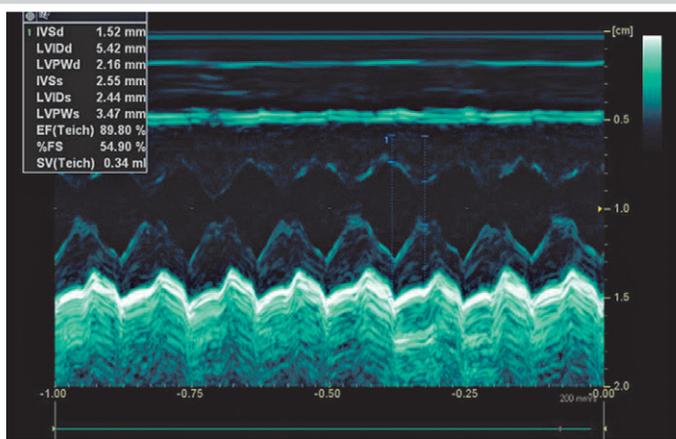


Рис. 8. Эхограмма 12-месячной крысы линии Вистар, масса – 380 г. Собственные данные. М-режим сканирования. Парастернальная позиция. Короткая ось левого желудочка на уровне папиллярных мышц.
IVSd: межжелудочковая перегородка в диастолу; **LVIDd:** конечно-диастолический размер левого желудочка; **LVPWd:** задняя стенка левого желудочка в диастолу; **IVSs:** межжелудочковая перегородка в систолу; **LVIDs:** конечно-систолический размер левого желудочка; **LVPWs:** задняя стенка левого желудочка в систолу; **EF (Teich):** фракция выброса по Teichholz; **% FS:** процент фракции укорочения; **SV (Teich):** ударный объем по Teichholz.

В ходе проведения исследования на дисплей прибора или в систему компьютерного анализа выводятся следующие показатели: пройденная дистанция животного, суммарное время, в течение которого животное получало электрический разряд, и их количество, текущая скорость движения дорожки и длительность эксперимента.

Особенности проведения эхокардиографии у мелких лабораторных животных.

Стремительное развитие ультразвуковых технологий в последние годы сделало возможным проведение неинвазивной оценки структурно-функционального состояния сердца у мелких лабораторных животных, в том числе грызунов. Основными техническими ограничениями для проведения исследования у экспериментальных мышей и крыс традиционно считаются малые размеры сердца и высокая частота сердечных сокращений. Появление ультразвуковых датчиков с высокой частотой сканирования, а также программных специализированных пакетов позволило преодолеть указанные трудности.

Подготовка животного к исследованию и анестезия. Перед проведением эхокардиографического исследования грудную клетку животного выбривают. Наиболее используемыми препаратами для анестезии являются кетамин (50–100 мг/кг массы тела) в комбинации с ксилазином (5–6 мг/кг) либо фенобарбитал (30–40 мг/кг), которые вводятся интраперитонеально. Диапазон указанных доз достоверно влияет на частоту сердечных сокращений, параметры кардиогемодинамики и длительность анестезии, что необходимо учитывать при планировании эксперимента [13,14]. Исследование производят в положении животного на спине с фиксированными конечностями. На грудную клетку наносят ультразвуковой гель, который создает акустическую подушку, необходимо избегать давления датчика на тело животного.

Оборудование. Эхокардиография у грызунов проводится на ультразвуковых сканерах, оборудованных линейным датчиком с высокой частотой сканирования (не менее 10 МГц) либо секторным фазированным датчиком, также поддерживающим высокие частоты (не менее 8 МГц) [15]. Необходимо подчеркнуть, что фазированные датчики для клинической эхокардиографии работают в диапазоне 2–4 МГц, поэтому не пригодны для исследования грызунов. В исследовательской лаборатории Запорожского государственного медицинского университета используется высокочастотный матричный линейный датчик ML6-15-D с максимально возможной частотой сканирования в 15 МГц. В программное обеспечение сканера входит специализированный пакет «Rodent», позволяющий выполнять расчет основных параметров кардиогемодинамики у грызунов, адаптированный под малые размеры исследуемых объектов и высокую частоту сердечных сокращений.

Проведение исследования. Структура и строение сердца мышей и крыс практически идентичны таковым у человека, поэтому принципы проведения исследования во многом схожи. Основой является традиционный серошкальный В-режим, в котором проводится локация сердца и его структур. Как и

у человека, используются парастернальная (по левому краю грудины) и апикальная позиции. На рисунке 6 представлено серошкальное изображение сердца крысы-самца линии Вистар массой 380 г в парастернальной позиции по длинной оси левого желудочка.

При повороте датчика на 90° в парастернальной позиции получается ультразвуковой срез по короткой оси левого желудочка на уровне папиллярных мышц (рис. 7).

Большое значение имеет М-режим, исторически первый в развитии эхокардиографического метода. Его высокое временное разрешение является бесспорным преимуществом при наличии высокой ЧСС (рис. 8).

В М-режиме по короткой оси левого желудочка на уровне папиллярных мышц проводится стандартное измерение толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки, оцениваются размеры полостей левого желудочка, рассчитывается фракция выброса, фракция укорочения, процент изменения площади левого желудочка в систолу. Необходимо подчеркнуть, что точность измерения составляет 0,01 мм. Данный режим имеет большое значение для оценки систолической функции левого желудочка при моделировании инфаркта миокарда, сердечной недостаточности [16–18]. Измерение толщины стенок сердца и расчет массы миокарда являются обязательными измерениями в экспериментальных моделях артериальной гипертензии [19]. Корректное позиционирование ультразвукового луча перпендикулярно оцениваемым структурам проводится с использованием «анатомического» М-режима. В этой же позиции может быть активирован режим тканевого доплеровского картирования. Он позволяет оценивать амплитуду движения миокарда в систолу и диастолу и косвенно оценивать структурное состояние изучаемых участков сердца. Из апикальной позиции оценивается трансмитральный кровоток в режиме импульсно-волнового доплера, позволяющий судить о состоянии диастолической функции.

Возвращаясь к вопросу о современных подходах и новых методических возможностях проведения биомедицинских исследований, следует еще раз отметить: последнее десятилетие изменило направление научной мысли в Украине, это позволило увидеть новые возможности и перспективы планируемых экспериментальных исследований. Мы считаем, что главными условиями их реализации и эффективности являются:

– соблюдение «Этического кодекса», опубликованного в начале 1985 г. Советом международных медицинских научных организаций (СММНО), принципов Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.) и Директивы 2010/63/ЕС, принятой 22 сентября 2010 года;

– использование высокотехнологического и современного диагностического оборудования, позволяющего проводить низкоинвазивные, но высокоинформативные исследования на мелких лабораторных животных;

– проведение комплексных, многоуровневых исследований на оптимальном количестве животных

в лабораториях, соответствующих международным стандартам.

Список литературы

- [1] Zutphen van L.F. Principles of Laboratory Animal Science / L.F. van Zutphen, V. Baumans, A.C. Beynen. – Amsterdam : Elsevier, 2001. – 416 p.
- [2] Anon. The 2014 Lush Prize: A Global View of Animal Experiments 2014, 42 pp. Available at: http://www.lushprize.org/wp-content/uploads/Global_View_of-Animal_Experiments_2014.pdf (Accessed 05.11.15).
- [3] Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider / P.V. Turner, Th. Brab, C. Pekow et al. // Journal of the American Association for Laboratory Animal Science. – 2011. – Vol. 50. – №5. – P. 600–613.
- [4] Konopelski P. Electrocardiography in Rats: a Comparison to Human / P. Konopelski, M. Ufnal // Physiological Research. – 2016. – Vol. 65. – P. 717–725.
- [5] Кузьменко Н.В. Инвазивные и неинвазивные методы регистрации параметров гемодинамики у крыс линии Wistar в модели реноваскулярной гипертензии (2 почки, 1 зажим) / Н.В. Кузьменко, М.Г. Плисс, В.А. Цырлин // Трансляционная медицина. – 2016. – Т. 3. – №2. – С. 61–69.
- [6] A Noninvasive Computerized Tail-Cuff System for Measuring Blood Pressure in Mice / J.H. Krege, J.B. Hodgin, J.R. Hagaman et al. // Hypertension. – 1995. – Vol. 25. – P. 1111–1115.
- [7] Диетология / под ред. А.Ю. Барановского. – 4-е изд. – СПб.: Питер, 2012. – 1024 с.
- [8] Биоимпедансный анализ состава тела человека / Д.В. Николаев, А.В. Смирнов, И.Г. Бобринская, С.Г. Руднев. – М.: Наука, 2009. – 392 с.
- [9] Диагностические возможности неинвазивной биоимпедансометрии / Ю.В. Торнуев, Д.П. Непомнящих, Д.Б. Никитюк и др. // Фундаментальные исследования. – 2014. – №10-4. – С. 82–788.
- [10] Precision and accuracy of bioimpedance spectroscopy for determination of in vivo body composition in rats / D.Jr. Smith, M. Johnson, T. Nagy // International Journal of Body Composition Research. – 2009. – Vol. 7. – №1. P. 21–26.
- [11] Use of bioimpedance spectroscopy to estimate body water distribution in rats fed high dietary sulfur amino acids / K. Yokoi, H.C. Lukaski, E.O. Uthus et al. // Journal of Nutrition. – 2001. – Vol. 131. – №4. – P. 1302–1308.
- [12] Доклінічні дослідження лікарських засобів: методичні рекомендації / за ред. член-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
- [13] Preferable anesthetic conditions for echocardiographic determination of murine cardiac function / Y. Kawahara, K. Tanonaka, T. Daicho et al. // Journal of Pharmacological Sciences. – 2005. – Vol. 99. – P. 95–104.
- [14] Optimizing dosage of ketamine and xylazine in murine echocardiography / Q. Xu, Z. Ming, A.M. Dart et al. // Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology. – 2007. – Vol. 34. – №5-6. – P. 499–507.
- [15] Echocardiography in mice / Sh. Gao, D. Ho, D.E. Vatner et al. // Current Protocols in Mouse Biology. – 2011. – Vol. 1. – P. 71–83.
- [16] Echocardiographic evaluation of cardiac function in ischemic rats: value of M-mode echocardiography / A.D. Darbandi Azar, F. Tavakoli, H. Moladoust et al. // Research in Cardiovascular Medicine. – 2014. – Vol. 3. – №4. – e22941.
- [17] New echocardiographic protocol for the assessment of experimental myocardial infarction in rats / R. Dragoi Galrinho, A.O. Ciobanu, R.C. Rimbasi et al. // MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine. – 2015. – Vol. 10. – №2. – P. 85–90.
- [18] Динамика формирования систолической дисфункции сердца при доксорубициновой кардиомиопатии / В.Л. Лакомкин, А.А. Абрамов, В.В. Грамович и др. // Кардиология. – 2017. – №57. – С. 59–64.
- [19] Echocardiographic effects of eplerenone and aldosterone in hypertensive rats / L.E. Watson, C. Jewell, J. Song et al. // Frontiers in Bioscience. – 2013. – Vol. 1. – №5. – P. 922–927.

References

- [1] Zutphen van, L. F., Baumans, V., & Beynen, A. C. (2001) *Principles of Laboratory Animal Science*. Amsterdam: Elsevier.
- [2] Anon. (2014). The 2014 Lush Prize: A Global View of Animal Experiments 2014, 42pp. Retrieve from: http://www.lushprize.org/wp-content/uploads/Global_View_of-Animal_Experiments_2014.pdf (Accessed 05.11.15).
- [3] Turner, P. V., Brab, Th., Pekow, C., & Vasbinder, M. A. (2011) Administration of substances to laboratory animals: routes of administration and factors to consider. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science*, 50(5), 600–613.
- [4] Konopelski, P., & Ufnal, M. (2016) Electrocardiography in Rats: a Comparison to Human. *Physiological Research*, 65, 717–725.

- [5] Kuzmenko, N. V., Pliss, M. G., & Tsyrlin, V. A. (2016) Invazivnye i neinvazivnye metody registratsii parametrov gemodinamiki u krysi linii Wistar v modeli renovaskulyarnoy gipertenzii (2 pochki, 1 zazhim) [Invasive and non-invasive methods of hemodynamic parameters registration in Wistar rats in renovascular hypertension model (2 kidney, 1 clip)]. *Translyatsionnaya medicina*, 3(2), 61–69. [in Russian].
- [6] Krege, J. H., Hodgins, J. B., Hagaman, J. R., & Smithies, O. (1995) A Noninvasive Computerized Tail-Cuff System for Measuring Blood Pressure in Mice. *Hypertension*, 25, 1111–1115.
- [7] Baranovskij, A. Yu. (2012) *Dietologiya [Dietetics]*. Saint Petersburg: Piter [in Russian].
- [8] Nikolaev, D. V., Smirnov, A. V., Bobrinskaya, I. G., & Rudnev, S. G. (2009) *Bioimpedantsnyj analiz sostava tela cheloveka [Bioimpedance analysis of the composition of the human body]*. Moscow: Nauka [in Russian].
- [9] Tornuev, Yu. V., Nepomnyashchikh, D. L., Nikityuk, D. B., Lapij, G. A., Molodykh, O. P., Nepomnyashchikh, R. D., et al. (2014) Diagnosticheskiye vozmozhnosti neinvazivnoj bioimpedansometrii [Diagnostic capabilities of noninvasive bioimpedanceometry]. *Fundamental'nyye issledovaniya*, 10–4, 782–788. [in Russian].
- [10] Smith, D. Jr., Johnson, M., & Nagy, T. (2009) Precision and accuracy of bioimpedance spectroscopy for determination of in vivo body composition in rats. *International Journal of Body Composition Research*, 7(1), 21–26.
- [11] Yokoi, K., Lukaski, H. C., Uthus, E. O., & Nielsen, F. H. (2001) Use of bioimpedance spectroscopy to estimate body water distribution in rats fed high dietary sulfur amino acids. *Journal of Nutrition*, 131(4), 1302–1308.
- [12] Stefanov, O. V. (2001) *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv (metodychni rekomendatsii) [Preclinical research of medicinal products (methodical recommendations)]*. Kyiv: Avitsena [in Ukrainian].
- [13] Kawahara, Y., Tanonaka, K., Daicho, T., Nawa, M., Oikawa, R., Nasa, Y., & Takeo, S. (2005) Preferable anesthetic conditions for echocardiographic determination of murine cardiac function. *Journal of Pharmacological Sciences*, 99, 95–104.
- [14] Xu, Q., Ming, Z., Dart, A. M., & Du, X. J. (2007) Optimizing dosage of ketamine and xylazine in murine echocardiography. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 34(5-6), 499–507. doi: 10.1111/j.1440-1681.2007.04601.x.
- [15] Gao, Sh., Ho, D., Vatner, E., & Vatner, S. F. (2011) Echocardiography in mice. *Current Protocols in Mouse Biology*, 1, 71–83. doi: 10.1002/9780470942390.mo100130.
- [16] Darbandi Azar, A., Tavakoli, F., Moladoust, H., Zare, A., & Sadeghpour, A. (2014) Echocardiographic evaluation of cardiac function in ischemic rats: value of M-mode echocardiography. *Research in Cardiovascular Medicine*, 3(4), e22941. doi: 10.5812/cardiovasmed.2294.
- [17] Dragoi Galrinho, R., Ciobanu, A. O., Rimbac, R. C., Manole, C. G., Leena, B. M., & Vinereanu, D. (2015) New echocardiographic protocol for the assessment of experimental myocardial infarction in rats. *MAE-DICA – a Journal of Clinical Medicine*, 10(2), 85–90.
- [18] Lakomkin, V. L., Abramov, A. A., Gramovich, V. V., Vyborov, O. N., Lukoshkova, E. V., Ermishkin, V. V., & Kapelko, V. I. (2017) Dinamika formirovaniya sistolicheskoj disfunkcii serdca pri doksorubicinovoj kardiomiopatii [The Time Course of Formation Of Systolic Dysfunction of the Heart in Doxorubicin Cardiomyopathy]. *Kardiologiya*, 57, 59–64. [in Russian].
- [19] Watson, L. E., Jewell, C., Song, J., & Dostal, D. E. (2013) Echocardiographic effects of eplerenone and aldosterone in hypertensive rats. *Frontiers in Bioscience*, 1(5), 922–927.

Сведения об авторах:

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, профессор каф. патологической физиологии, ректор Запорожского государственного медицинского университета, Украина.
 Ганчева О. В., д-р мед. наук, профессор, зав. каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Абрамов А. В., д-р мед. наук, профессор каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. семейной медицины, терапии и кардиологии ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Иваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Тищенко С. В., ассистент каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.
 Данукало М. В., ассистент каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Федотова М. И., ассистент каф. патологической физиологии, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Відомості про авторів:

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології, ректор Запорізького державного медичного університету, Україна.
 Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Абрамов А. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Колесник М. Ю., д-р мед. наук, доцент каф. сімейної медицини, терапії та кардіології ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Тищенко С. В., ассистент каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Данукало М. В., ассистент каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.
 Федотова М. И., ассистент каф. патологічної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

Information about authors:

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Department of Pathological Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical University, Professor, Ukraine.
 Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Abramov A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Department of Family Medicine and Therapy of Post-Graduate Education Faculty, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Tishchenko S. V., MD, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Danukalo M. V., MD, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.
 Fedotova M. I., MD, Assistant Professor of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of Interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 27.10.2017
 Після доопрацювання / Revised: 06.11.2017
 Прийнято до друку / Accepted: 09.11.2017