



С. В. Федоров, И. В. Козлова, Г. П. Гаморак, А. С. Геращенко

Ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: особенности влияния ивабрадина в условиях эксперимента

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ремоделирование миокарда, экспериментальные модели, ивабрадин.

Мета роботи – дослідити вплив івабрадину на процеси ремоделивання міокарда при хронічній серцевій недостаточності ішемічного генезу в умовах експерименту.

Матеріали та методи. На 30 статевозрілих рандомбредних щурах відтворена ішемічна модель серцевої недостаточності з використанням ізопроterenолу. Тварин поділили на 3 групи (по 10 особин у кожній): I – контрольна; II – з модельованою серцевою недостаточністю; III – з модельованою серцевою недостаточністю, яким вводили івабрадин. Для вимірювання метричних характеристик кардіоміоцитів використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) в інтерактивному режимі. Морфометричний аналіз здійснили за допомогою точкового методу підрахунку, включаючи 72-сітку. Статистичний аналіз виконали з використанням стандартного пакета програм «Statistica for Windows 12.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Результати. У дослідних тварин із модельованою СН спостерігали значну гіпертрофію кардіоміоцитів, свідченням чого є збільшення площі поперечного перерізу кардіоміоциту, площі поперечного перерізу ядра, зменшення показника ядерно-клітинного співвідношення та певна дискоординація згаданого параметра. За умови використання івабрадину спостерігали стримання процесу гіпертрофії міокарда, при цьому середнє значення площі поперечного перерізу кардіоміоцитів у 1,31 раза було нижчим, ніж у тварин із СН ($p < 0,05$), а ядра – у 1,41 раза ($p < 0,05$).

Висновки. За умови ішемічної серцевої недостаточності відзначається виражена гіпертрофія кардіоміоцитів зі зростанням середніх показників об'єму їхніх ядер і порушенням показника ядерно-клітинного співвідношення. Ивабрадин зумовлює помірний регрес процесів ремоделивання міокарда, свідченням чого є зменшення ступеня гіпертрофії кардіоміоцитів та їхніх ядер, глибини паренхіматозної дистрофії, зниження вираження фіброзу серцевого м'яза.

Запорізький медичний журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 39–43

Ремоделирование миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза: особенности влияния ивабрадина в условиях эксперимента

С. В. Фёдоров, И. В. Козлова, Г. П. Гаморак, А. С. Геращенко

Цель работы – изучить влияние ивабрадина на процессы ремоделирования миокарда при хронической сердечной недостаточности ишемического генеза в условиях эксперимента.

Материалы и методы. На 30 половозрелых рандомбредных крысах моделировали ишемическую модель сердечной недостаточности (СН) с использованием изопротеренола. Животные были разделены на 3 группы (по 10 особей в каждой): I – контрольная; II – с моделированной СН; III – с моделированной СН на фоне введения ивабрадина. Для измерения метрических характеристик кардиомиоцитов использовали программные материалы UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) в интерактивном режиме. Морфометрический анализ проводили с помощью точкового метода счёта, с использованием 72-сетки. Статистический анализ проводили с использованием стандартного пакета программ “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Результаты. У опытных животных с моделированной СН отмечали значительную гипертрофию кардиомиоцитов, свидетельством чего были увеличение площади поперечного среза кардиомиоцита, площади поперечного сечения ядра, уменьшение показателя ядерно-клеточного отношения и некоторая дискоординация этого показателя. При использовании ивабрадина отмечали уменьшение процессов гипертрофии миокарда, при этом среднее значение площади поперечного сечения кардиомиоцитов было в 1,31 раза ниже, чем у животных из СН ($p < 0,05$), а ядра – в 1,41 раза ($p < 0,05$).

Выводы. При условии ишемической сердечной недостаточности отмечается выраженная гипертрофия кардиомиоцитов с увеличением средних показателей объёма их ядер и нарушением ядерно-клеточного соотношения. Ивабрадин обуславливает умеренный регресс процессов ремоделирования миокарда, свидетельством чего выступает уменьшение степени гипертрофии кардиомиоцитов и их ядер, глубины паренхиматозной дистрофии и снижение выраженности фиброза сердечной мышцы.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, ремоделирование миокарда, экспериментальные модели, ивабрадин.

Запорожский медицинский журнал. – 2016. – №6 (99). – С. 39–43

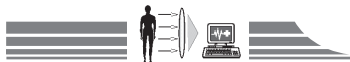
The myocardial remodeling at ischemic chronic heart failure: the features of Ivabradine influence in experimental model

S. V. Fedorov, I. V. Kozlova, G. P. Gamorak, A. S. Geraschenko

Aim. Experimental study of Ivabradine influence on myocardial remodeling in patients with ischemic chronic heart failure.

Material and Methods. The ischemic model of heart failure (HF) was modeled in 30 mature rats by isoproterenol injection. All animals were divided into 3 groups (10 each): I – control; II – with model of HF; III – with HF model and Ivabradine usage. For calculation of metric characteristics of the cardiomyocytes UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) program equipment in interactive regime was used. Morphometric analysis was made by point-based calculation method with 72-network. Statistical analysis was made by standard program equipment “Statistica for Windows 12.0” (StatSoft, Tulsa, OK, USA).

Results. In experimental animals with model of ischemic HF the substantial hypertrophy of cardiomyocytes was observed. This process was characterized by increase in cardiomyocytes cross-sectional area, cross-sectional area of nuclei, decrease of nucleus-to-cytoplasm ratio and some discoordination of this parameter. In case of Ivabradine prescription we have noted reduction in myocardial hypertrophy processes with



the following sings: decrease in mean cardiomyocytes cross-sectional area in 1.31 times ($p < 0.05$), and mean cross-sectional area of nuclei – in 1.41 times ($p < 0.05$).

Conclusions. 1. In case of ischemic heart failure the substantial hypertrophy of cardiomyocytes with increase in mean parameters of their nuclei volume and nucleus-to-cytoplasm ratio disturbances were observed. 2. Ivabradine caused a mild regression of myocardial remodeling, as evidenced by a decrease in the degree of cardiomyocytes and their nuclei hypertrophy, severity of parenchyma dystrophy and fibrosis of heart muscle.

Key words: Heart Failure, Ventricular Remodeling, Experimental Models, Ivabradine.

Zaporozhye medical journal 2016; №6 (99): 39–43

Хронічна серцева недостатність (ХСН) як наслідок серцево-судинних захворювань – доволі поширений синдром. У розвинутих країнах світу її частка становить 1–2 %, зростаючи з віком до 10 % і вище [1]. До того ж, дані численних епідеміологічних досліджень свідчать: серед когорти пацієнтів віком понад 65 років з ознаками утрудненого дихання в 1/6 випадків хибно не діагностується ХСН [2]. Установлено, що ризик захворіти на ХСН у віковій групі понад 55 років становить 33 % для чоловіків і 28 % – для жінок [2].

Роль ішемічної хвороби серця (ІХС) у становленні ХСН є беззаперечною. Однак дані щодо її питомої ваги як причини є суперечливими. Так, дослідження SOLVD (Studies of Left Ventricular Dysfunction) свідчить, що ІХС є причиною виникнення синдрому СН у майже 75 % випадків [3]. Поряд з тим у Framingham Heart Study тільки 46 % випадків ХСН у чоловіків і 26 % у жінок пов'язані з ІХС [4]. Поява сучасних візуалізаційних методів діагностики підтвердила значення вінцевого атеросклерозу у виникненні згаданого синдрому. Так, за даними Bromley Heart Failure Study, де використовувалися коронарна ангіографія та перфузійне сканування міокарда, частка ІХС серед етіологічних чинників ХСН – 52 % [5]. Слід відзначити, що навіть у тих випадках, коли в пацієнтів причиною виникнення ХСН діагностували неішемічну кардіопатію, у чверті випадків автопсії виявляли наявну ІХС [5].

Івабрадин – представник нового класу ліків (блокаторів I_f -каналів синусового вузла), котрий включений до сучасних рекомендацій Європейського кардіологічного товариства з лікування ХСН зі зниженою фракцією викиду лівого шлуночка (2016) та стабільною ІХС (2013). Наявна незначна кількість експериментальних досліджень впливу цього препарату на процеси ремоделювання міокарда при ХСН, які доволі часто мають суперечливий характер. Крім того, відсутні дані щодо динаміки змін ядерно-цитоплазматичних відношень у кардіоміоцитах за умови лікування івабрадином.

Мета роботи

Дослідити вплив івабрадину на процеси ремоделювання міокарда при хронічній серцевій недостатності ішемічного генезу в умовах експерименту.

Матеріали і методи дослідження

Здійснили відтворення ішемічної моделі СН на 30 статевозрілих рандомбредних щурах (*Rattus Norvegicus L.*) чоловічої статі (вага – 200–250 г, вік – 6 місяців). Щури отримували стандартне харчування та воду *ad libitum*. Тварини були розміщені в індивідуальних клітках у кімнатах із 12-годинним контролем світла та темряви. Протокол дослідження підготовлений відповідно до міжнародних

рекомендацій щодо роботи з лабораторними тваринами та наказу Міністерства освіти, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Про затвердження Порядку проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах» і затверджений комісією з питань етики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» [6].

Ішемічну ХСН моделювали, використовуючи фармакологічну модель на щурах із уведенням агоніста β -1-адренорецепторів ізадрину (ізопротеренолу) [7]. Для цього тваринам вводили підшкірно ізопротеренол (Isoprenaline hydrochloride (Sigma-Alorich, ФРН)) у дозі 80 мг/кг маси тіла двічі з інтервалом у 24 години. Через 14 діб після останньої ін'єкції в щурів розвивалася ХСН.

Тварин поділили на 3 групи. Щурам I групи (контроль) вводили підшкірно 0,1 мл ізотонічного розчину NaCl з інтервалом 24 год (10 тварин). П'ятьом із них щоденно протягом 30 діб після цього під легким ефірним наркозом за допомогою шлуночкового зонда (виробництво Popper & Sons, Inc., США) вводили дистильовану воду в об'ємі 1,0 мл. У щурів II групи (10 тварин) моделювали серцеву недостатність (описано вище). Десятьом тваринам III групи після останньої ін'єкції ізопреналіну гідрохлориду протягом 30 діб вводили внутрішньошлуноково івабрадин («Кораксан», Les Laboratoires Servier Industrie, Франція) в дозі 10,0 мг/кг маси тіла, розчинений у 1,0 мл дистильованої води [7].

На 31 добу після наркотизації шляхом внутрішньоперіто-неального введення кетаміну (80 мг/кг) щурів декапітували та здійснили забір матеріалу для гістологічного та морфометричного аналізу. Для дослідження відбирали стандартні ділянки лівого шлуночка: задню частину та верхівку. Фіксацію матеріалу зробили в 10 % розчині формаліну, заливали в парафін і виготовляли парафінові зрізи товщиною 7–10 мкм, які зафарбовували гематоксилін-еозином [8].

Морфометричне дослідження та фотодокументування виконували з використанням аналізатора зображень, який складається з мікроскопа Axioscop (Carl Zeiss, ФРН) і цифрової камери Tourcam UHCCD05100KPA (Hangzhou TourTek Photonics Co., Ltd, КНР). Для вимірювання метричних характеристик кардіоміоцитів використовували програмне забезпечення UTHSCSA Image Tool® for Windows® (version 2.00) в інтерактивному режимі. Для калібрування аналізатора зображень використовували тестовий зразок «МИРА» (ГК 7.216.028-01, виробництво НДІ «Квант»). Морфометричний аналіз здійснили за допомогою точкового методу підрахунку, включаючи 72-сітку [8].

Статистичний аналіз виконали з використанням стандартного пакета програм «Statistica for Windows 12.0» (StatSoft, Tulsa, OK, USA).



Результати та їх обговорення

Під час морфометричного дослідження міокарда дослідних тварин через 1 місяць після останнього введення ізопреналіну гідрохлориду визначалася різко виражена гіпертрофія кардіоміоцитів. При цьому величина площі поперечного перерізу провідних кардіоміоцитів коливалася від 141,05 мкм² до 811,23 мкм², що значно перевищувало показники тварин групи контролю, в яких мінімальне значення вказаного параметра дорівнювало 9,45 мкм², а максимальне – 530,56 мкм². Величина середнього значення показника площі профілю поперечного перерізу кардіоміоцитів у тварин із модельованою СН дорівнювала (392,16±13,05) мкм², що вірогідно перевищує його величину у тварин контрольної групи – (230,44±6,76) мкм² (p<0,01).

Значно змінювався характер розподілу кардіоміоцитів за величиною досліджуваного показника. Так, у тварин контрольної групи розподіл кардіоміоцитів за величиною показника площі профілю поперечного перерізу мав нормальний характер із вираженим піком, що припадав на групу клітин площею (101,0–200,0) мкм². У щурів, яким моделювали СН, спостерігали зміщення піка діаграми до групи кардіоміоцитів, площа поперечного зрізу яких перебуває в межах 301,0 мкм² – 400,0 мкм². При цьому характер розподілу зберігався унімодальним, однак з'являлася доволі велика кількість гіпертрофованих скоротливих кардіоміоцитів із площею профілю понад 600,0 мкм², які в контролі не зустрічалися. При морфометричному дослідженні ядер скоротливих кардіоміоцитів спостерігали зростання показника площі профілю зрізу до (34,78±1,16) мкм² (у контролі – (23,07±0,71) мкм², p<0,01). Унімодальний характер розподілу кардіоміоцитів за величиною профілю ядра зберігався, однак пік гістограми зміщувався вправо, що показує переважання кардіоміоцитів, площа профілю ядра яких перебуває в метричному інтервалі від 21,0 мкм² до 40,0 мкм².

Аналіз кореляційних співвідношень між показниками площі профілю кардіоміоцитів та їхніх ядер засвідчив наявність прямої залежності між цими показниками у тварин контрольної групи та дослідних. Однак коефіцієнт кореляції у тварин із ХСН знижувався до 0,44 (у контролі – 0,61), що зумовлено появою кардіоміоцитів різного діаметра з гіпертрофованими ядрами.

Важливе значення для визначення функціонального стану кардіоміоцитів має встановлення змін ядерно-клітинного співвідношення. Моделюючи ХСН, виявили вірогідне зменшення величини цього показника до 0,09±0,003 (у контролі – 0,11±0,005, p<0,05). Аналіз кореляційних хмарок засвідчив певну дискоординацію ядерно-клітинних співвідношень, які пов'язані з гіпертрофією більшості кардіоміоцитів за відносно збережених метричних параметрах їхніх ядер, що вказує на доволі виражену компенсаторну здатність клітин. Це підтверджується відсутністю вірогідних змін показників площі профілю кардіоміоцитів та їхніх ядер, величина яких дорівнює відповідно 1,42±0,02 (у контролі 1,46±0,02, (p>0,01)) та 1,34±0,02 (у контролі 1,35±0,03, p>0,01).

Отже, якісний і кількісний аналіз кардіоміоцитів лівого шлуночка серця щурів вказує: під час дворазового введення ізопреналіну гідрохлориду в дозі 80 мг/кг маси тіла двічі щоденно на 30 добу виникає виражена гіпертрофія

кардіоміоцитів, котра супроводжується зростанням середніх показників об'єму їхніх ядер і порушенням показника ядерно-клітинного співвідношення. У стромі міокарда спостерігається розростання сполучної тканини по ходу периваскулярної стромы та у вигляді відокремлених полів фіброзу. Кардіосклеротичні зміни мають мозаїчний характер і супроводжуються порушенням упорядкованого розміщення кардіоміоцитів.

Під час морфометричного дослідження тварин III групи (їм вводили івабрадин) встановлене суттєве зменшення середнього значення показника площі профілю поперечного зрізу кардіоміоцитів, яке дорівнювало (299,88±7,71) мкм², що вірогідно менше, ніж у тварин із модельованою ХСН, однак вірогідно перевищувало показники контролю. Під час збереження унімодального характеру розподілу кардіоміоцитів визначали зміщення піка гістограми у метричний інтервал (201,0–300,0) мкм². При цьому кардіоміоцити цієї метричної групи становили 37,75 % усіх клітин, що значуще перевищувало показники як контрольних, так і дослідних тварин (28,97 та 23,89 % відповідно). Водночас зростав відсоток клітин площею профілю (101,0–200,0) мкм², який становив 18,14 %, що вірогідно більше за показник кардіоміоцитів щурів з експериментальною СН (5,31 %), однак менше, ніж у контролі (43,46 %). Визначалося суттєве зменшення кількості кардіоміоцитів площею профілю понад 400,0 мкм², однак частка цих клітин становила 16,17 % та залишалася вірогідно вищою, ніж у контрольних тварин (5,14 %).

Більш виражену тенденцію до нормалізації спостерігали, аналізуючи показник площі профілю ядра, середнє значення якого знижувалося до (24,71±0,62) мкм², що вірогідно менше, ніж при ХСН ((34,78±1,16) мкм², p<0,01) та вірогідно не відрізняється від показника контрольних тварин (23,07±0,71) мкм², p>0,05).

Особливо суттєво (до 31,86 % порівняно з 10,62 % у дослідних тварин) зростала частка кардіоміоцитів з ядрами, площа котрих перебуває у метричному інтервалі (11,0–20,0) мкм². Однак їхній відсоток залишався суттєво нижчим, ніж у тварин групи контролю (41,67 %). Пік гістограми перебував у метричному інтервалі (21,0–30,0) мкм². Частка кардіоміоцитів із ядрами вказаних розмірів становила 43,63 % (у контролі – 36,27 %, у дослідних тварин – 27,43 %).

Слід відзначити, що величина інтегрального показника ядерно-клітинного співвідношення суттєвих змін не зазнавала й дорівнювала в середньому 0,089, що є вірогідно нижчим, ніж у контролі та вірогідно не відрізняється у тварин із ХСН.

Пояснення цього факту знаходимо аналізуючи гістограми кореляційних співвідношень між величиною показника площі профілю кардіоміоцита та його ядра: привертає увагу зменшення коефіцієнта кореляції, що дорівнює 0,36 (у контролі – 0,61, у дослідних тварин – 0,44). Зумовлено це передусім наявністю кардіоміоцитів з явищами гіпертрофії та ядрами щодо невеликого об'єму. Виявлений факт підтверджується результатами вивчення кореляційних співвідношень між показником площі кардіоміоциту та величиною ядерно-клітинного індексу. Так, високе значення коефіцієнта кореляції (-0,54), який значно перевищував показники дослідної (-0,46) і контрольної (-0,37) груп, вказує на від-



носну стабілізацію функціонального стану кардіоміоцитів в умовах помірно вираженої їхньої гіпертрофії.

Величини середніх значень коефіцієнта форми кардіоміоциту ($1,38 \pm 0,01$) та ядра ($1,31 \pm 0,01$) суттєво не змінювались.

Отже, введення івабрадину виявляє помірно виражений позитивний ефект на міокард при СН, котрий проявлявся зменшенням ступеня гіпертрофії кардіоміоцитів та їхніх ядер, глибини паренхіматозної дистрофії та зниженням вираження фіброзу серцевого м'яза.

Дані, що отримали, співзвучні з результатами експериментального дослідження на моделі ХСН зі збереженою систолічною функцією лівого шлуночка, у якому використання івабрадину зменшувало явища фіброзу та гіпертрофії міокарда, покращувало його скоротливу здатність та зумовлювало якіснішу діастолу [9]. Натомість на моделі кардіопатії на тлі тиреотоксикозу застосування згаданого

препарату не чинило жодного впливу на зменшення явищ гіпертрофії кардіоміоцитів і фіброзу серцевого м'яза [10].

Висновки

1. За умови ішемічної серцевої недостатності відзначається виражена гіпертрофія кардіоміоцитів зі зростанням середніх показників об'єму їхніх ядер і порушенням показника ядерно-клітинного співвідношення.

2. Івабрадин зумовлює помірний регрес процесів remodelовання міокарда, свідченням чого є зменшення ступеня гіпертрофії кардіоміоцитів та їхніх ядер, глибини паренхіматозної дистрофії та зниження вираження фіброзу серцевого м'яза.

Перспективи подальших досліджень. Вивчення впливу івабрадину на прогресування фіброзу серцевого м'яза за умови хронічної ішемії.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Список літератури

1. Filippatos G. Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating / G. Filippatos, J.T. Parissis // *Eur. J. Heart Fail.* – 2011. – Vol. 13. – P. 467–471.
2. Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion / E.E.S. van Riet, A.W. Hoes, A. Limburg et al. // *Eur. J. Heart Fail.* – 2014. – Vol. 16. – P. 772–777.
3. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure / The SOLVD investigators // *N. Engl. J. Med.* – 1991. – Vol. 325. – P. 293–302.
4. *Essentials of heart failure* / Ed.: M. Cowie. – John Wiley and Sons. – Ltd., 2013. – 115 p.
5. Coronary artery disease as the cause of incident of heart failure in the population / K. Fox, M. Cowie, D. Wood et al. // *Eur. Heart J.* – 2001. – Vol. 22. – P. 228–236.
6. *The Guide for Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health.* – Washington: NAS, 2011. – 246 p.
7. Zbinden G. Isoproterenol-induced heart necrosis, an experimental model for the study of angina pectoris and myocardial infarct / G. Zbinden, R.E. Bagdon // *Reviews of Canadian Biology.* – 1963. – Vol. 22. – P. 257–263.
8. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
9. Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction / J.-Ch. Reil, M. Hohl, G.-H. Reil et al. // *European Heart Journal.* – 2013. – Vol. 34. – P. 2839–2849.
10. Heart rate reduction with ivabradine prevents thyroid hormone-induced cardiac remodeling in rat / B.H. Kim, K. Cho, S.M. Kim, et al. // *Heart and Vessels.* – 2013. – Vol. 28. – P. 524–535.

References

1. Filippatos, G., & Parissis, J. T. (2011) Heart failure diagnosis and prognosis in the elderly: the proof of the pudding is in the eating. *Eur. J. Heart Fail.*, 13, 467–471. doi:10.1093/eurjhf/hfr036.
2. Van Riet, E. E. S., Hoes, A. W., Limburg, A., Landman, M. A. J., van der Hoeven, H., & Rutten, F. H. (2014) Prevalence of unrecognized heart failure in older persons with shortness of breath on exertion. *Eur. J. Heart Fail.*, 16, 772–777. doi: 10.1002/ejhf.110.
3. (1991) The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fraction and congestive heart failure. *N. Engl. J. Med.*, 325, 293–302. doi: 10.1056/NEJM199108013250501.
4. Cowie, M. (Ed) (2013). *Essentials of heart failure.* John Wiley and Sons, Ltd.
5. Fox, K., Cowie, M., Wood, D., Coats, A. J., Gibbs, J. S., Underwood, S. R., et al. (2001) Coronary artery disease as the cause of incident of heart failure in the population. *Eur. Heart J.*, 22, 228–236. doi: 10.1053/ehj.2000.2289.
6. *The Guide for Care and Use of Laboratory Animals of the National Institutes of Health.* (2011). Washington: NAS.
7. Zbinden, G., & Bagdon, R. E. (1963) Isoproterenol-induced heart necrosis, an experimental model for the study of angina pectoris and myocardial infarct. *Reviews of Canadian Biology*, 22, 257–263.
8. Avtandilov, G. G. (1990). *Medicinskaya morfometriya [Medical morphometry]*. Moscow: Medicine. [in Russian].
9. Reil, J.-C., Hohl, M., Reil, G.-H., Granzier, H. L., Kratz, M. T., Kazakov, A., et al. (2013) Heart rate reduction by If-inhibition improves vascular stiffness and left ventricular systolic and diastolic function in a mouse model of heart failure with preserved ejection fraction. *European Heart Journal*, 34(36), 2839–2849. doi: 10.1093/eurheartj/ehs218.
10. Kim, B. H., Cho, K., Kim, S. M., Kim, N., Han, J., Kim, J. Y., & Kim, I. J. (2013) Heart rate reduction with ivabradine prevents thyroid hormone-induced cardiac remodeling in rat. *Heart and Vessels*, 28, 524–535. doi: 10.1007/s00380-012-0304-z.

Відомості про авторів:

Федоров С. В., д-р мед. наук, професор каф. терапії та сімейної медицини післядипломної освіти, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна, E-mail: serfed@i.ua.

Козлова І. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапії та сімейної медицини післядипломної освіти, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Гаморак Г. П., канд. мед. наук, доцент каф. мікробіології, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Герашенко А. С., магістрант каф. терапії та сімейної медицини післядипломної освіти, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Україна.

Сведения об авторах:

Федоров С. В., д-р мед. наук, профессор каф. терапии и семейной медицины последипломного образования, ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина, E-mail: serfed@i.ua.



Козлова И. В., канд. мед. наук, доцент каф. терапии и семейной медицины последипломного образования, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Гаморак Г. П., канд. мед. наук, доцент каф. микробиологии, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Герасченко А. С., магистрант каф. терапии и семейной медицины последипломного образования, ГБУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина.

Information about authors:

Fedorov S. V., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine; E-mail: serfed@i.ua.

Kozlova I. V., MD, PhD, Associate Professor, Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Gamorak G. P., MD, PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, State Establishment «Ivano-Frankivsk National Medical University», Ukraine.

Geraschenko A. S., Master Student, Department of Therapy and Family Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Ukraine.

Поступила в редакцию 25.10.2016 г.