

Уральский медицинский журнал. 2021. Т. 20, № 6. С. 94-99.
Ural medical journal. 2021; Vol. 20, no 6. P. 94-99

Обзор литературы
УДК: 612.17:616-092.9
DOI: 10.52420/2071-5943-2021-20-6-94-99

ЭХОКАРДИОГРАФИЯ У ЛАБОРАТОРНЫХ КРОЛИКОВ

Н.В. Изможерова ¹, О.С. Чаркин ², Е.В. Маркова ³, В.М. Бахтин ⁴,
Е.В. Козулина ⁵, Ж.В. Шутова ⁶, Н.А. Ярощук ⁷

¹⁻⁴ ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России,
Екатеринбург, Россия

⁵ ГАУЗ СО Областной специализированный центр медицинской реабилитации «Озеро Чусовское»,
Екатеринбург, Россия

⁶ ООО Новартис Фарма, Екатеринбург, Россия

⁷ ГАУЗ СО «Свердловский областной клинический психоневрологический госпиталь
для ветеранов войн», Екатеринбург, Россия

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² oleg_45@mail.ru

³ ms.marevad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3801-5577>

⁴ bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

⁵ elena-v.66@mail.ru

⁶ sa0407@yandex.ru

⁷ natalia.yaroschuk@gmail.com

Аннотация

Введение. Кролики используются в качестве удобных моделей для изучения кардиотоксичности лекарственных препаратов. Одним из наиболее информативных неинвазивных методов оценки функций сердечно-сосудистой системы служит эхокардиография. В литературе отсутствует четко сформулированный протокол ультразвукового исследования сердца у кроликов. **Цель работы** — систематизация данных литературы о методиках эхокардиографии у кроликов. **Материалы и методы.** Поиск источников осуществлялся в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и информационной базе National Library of Medicine (PubMed.gov). Глубина поиска составила 15 лет. Включались оригинальные или обзорные статьи, содержащие подробное описание методики выполнения ЭхоКГ. **Результаты и дискуссия.** Для анестезии животных перед исследованием применяются различные комбинации препаратов на основе кетамина, ксилазина, медетомидина, золазепам, тилетамина. У кроликов возможно использование М-, В-, доплеровского режимов эхокардиографии в широком частотном диапазоне (5-12 МГц). Применяются парастеральный продольный, парастеральный поперечный и апикальный ультразвуковые доступы. Оценке подлежат параметры трансмитрального кровотока (пик А, пик Е, отношение А/Е, пик Е', величина регургитации), а также сократительной функции левого желудочка (конечные систолические и диастолические объемы и размеры, ударный объем, сердечный выброс, фракция укорочения). Для расчета фракции выброса возможно использование методов Тейхольца и Симпсона. В литературе описаны нормальные значения перечисленных показателей для кроликов различного возраста. **Заключение.** Эхокардиография — относительно доступный неинвазивный метод исследования состояния сердечно-сосудистой системы у кроликов в эксперименте. Метод может быть использован для анализа размеров камер сердца, толщины миокарда его стенок, сократительной функции левого желудочка, оценки состояния клапанного аппарата. В настоящее время экспериментально установлены нормальные значения эхокардиографических показателей у кроликов, что дополнительно повышает информативность метода. Качественное выполнение исследования требует особой подготовки, включающей тщательную анестезию животного, выбор используемых доступов и режимов.

Ключевые слова: эхокардиография, кролики, кардиотоксичность.

Для цитирования: Эхокардиография у лабораторных кроликов / Н. В. Изможерова, О. С. Чаркин, Е. В. Маркова [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2021. – Т. 20, № 6. – С. 94-99. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-94-99>.

@ Изможерова Н.В., Чаркин О.С., Маркова Е.В., Бахтин В.М., Козулина Е.В., Шутова Ж.В., Ярощук Н.А.

ECHOCARDIOGRAPHY IN LABORATORY RABBITS

N.V. Izmozherova ¹, O.S. Charkin ², E.V. Markova ³, V.M. Bakhtin ⁴,
E.V. Kozulina ⁵, Zh.V. Shutova ⁶, N.A. Yaroschuk ⁷

¹⁻⁴ Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

⁵ Regional specialized center for medical rehabilitation Lake Chusovskoe, Ekaterinburg, Russia

⁶ Company Novartis Pharma, Ekaterinburg, Russia

⁷ Sverdlovsk Regional Clinical Psychoneurological Hospital for War Veterans, Ekaterinburg, Russia

¹ nadezhda_izm@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7826-9657>

² oleg_45@mail.ru

³ ms.marevad@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-3801-5577>

⁴ bakhtin.v95@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>

⁵ elena-v.66@mail.ru

⁶ sa0407@yandex.ru

⁷ natalia.yaroschuk@gmail.com

Abstract

Introduction. Rabbits are used as convenient models for studying drug cardiotoxicity. Echocardiography is one of the most informative non-invasive methods of assessing the cardiovascular system function. In literature, there is no clearly formulated protocol for heart ultrasound examination in rabbits. Purpose was the systematization of literature data on echocardiography techniques in rabbits. **Materials and methods.** The sources search involved the Scientific Electronic Library eLIBRARY.RU and the National Library of Medicine information base (PubMed.gov). The search covered the 15-year period. Original or review articles containing a detailed description of the echocardiography technique were included. **Results and discussion.** For animals anesthesia before the study, various drugs combinations based on ketamine, xylazine, medetomidine, zolazepam, tiletamine are used. In rabbits, it is possible to use M-, B-, Doppler echocardiography modes in a wide frequency range (5 — 12 MHz). Parasternal longitudinal, parasternal transverse and apical ultrasound approaches are applied. The parameters of the transmitral blood flow (peak A, peak E, ratio A/E, peak E', the magnitude of regurgitation), as well as the contractile function of the left ventricle (end systolic and diastolic volumes and sizes, stroke volume, cardiac output, shortening fraction) are subject to assessment. The Teicholz and Simpson methods can be used to calculate the ejection fraction. The literature under survey covers listed parameters of normal values for various ages' rabbits. **Conclusion.** Echocardiography is a relatively affordable non-invasive method for studying the state of cardiovascular system in rabbits in an experiment. The method can be used to analyze myocardium size, left ventricle contractile function, and assess the state of heart valvular apparatus. At present, normal values of echocardiographic parameters in rabbits have been experimentally established, which adds to the informative value of the method. Qualitative study performance requires special preparation, including careful animal anesthesia, the choice of the approaches and modes used.

Keywords: echocardiography, rabbits, cardiotoxicity.

For citation: Echocardiography in laboratory rabbits / N. V. Izmozherova, O. S. Charkin, E. V. Markova [et al.] // Ural medical journal. – 2021. – Vol. 20 (6). – P. 94-99. – <http://doi.org/10.52420/2071-5943-2021-20-6-94-99>.

ВВЕДЕНИЕ

Кролик представляется одной из наиболее удобных животных моделей для оценки кардиотоксичности тех или иных воздействий, в т. ч. лекарственных препаратов. Относительно большие размеры животного позволяют использовать разнообразные диагностические методики. С целью выявления морфофункциональных изменений сердца может быть использован метод эхокардиографии (ЭхоКГ). В настоящее время отсутствует единый протокол проведения ЭхоКГ у лабораторных животных, не представлен он и в руководстве по проведению доклинических исследований [1]. В связи с этим используются различные подходы к проведению эксперимента, что определяет собой необходимость описания и обобщения методик проведения эхокардиографии.

Цель исследования — проанализировать и систематизировать данные литературы о методике проведения ЭхоКГ у кроликов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Поиск литературных источников осуществлялся в Научной электронной библиотеке eLIBRARY.RU и информационной базе National Library of Medicine (PubMed.gov) по ключевым словам: «кролики», «эхокардиография», «кардиотоксичность», «наркоз», «анестезия», «rabbits», «echocardiography», «cardiotoxicity», «narcosis», «anesthesia». Преимущественная глубина поиска составила 15 лет. В исследование включались оригинальные или обзорные статьи, содержащие подробное описание методики выполнения ЭхоКГ и/или анестезии перед проведением исследования.

Описываемые в источниках методики единым образом анализировались с целью получения данных о методах анестезии животного, режиме проведения исследования, используемых ультразвуковых доступах, исследуемых эхокардиографических параметрах и их нормальных значениях для кроликов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ДИСКУССИЯ

1. Подготовка к исследованию

Первым этапом эхокардиографии у кроликов является проведение достаточной общей анестезии [2], позволяющей качественно провести процедуру. Под действием препаратов, угнетающих ЦНС, у кроликов снижается частота сердечных сокращений, уменьшается ее вариабельность между животными и улучшается качество общего изображения, что позволяет лучше визуализировать структуры сердца [2, 3]. Наркоз помогает избежать у животных стрессовой реакции и искажения результатов исследования [2, 4].

В большинстве случаев используют комбинированную анестезию. Основным препаратом выступает кетамин — антагонист N-метил-D-аспаратных рецепторов глутаминовой кислоты (10-50 мг/кг) [2, 3, 5-17]. В комплексе с ним чаще используют либо агонисты центральных α_2 -адренорецепторов — ксилазин (4-7 мг/кг) или медетомидин (150-200 мкг/кг), либо мидазолам — агонист бензодиазепиновых рецепторов — (1-2 мг/кг). Препараты вводят внутримышечно, реже подкожно [2-4, 6, 17-21]. Некоторые авторы применяют ингаляционный масочный наркоз с использованием 1,0-1,5% изофлурана (галогенизированный анестетик) — в комбинации с мидазоламом (2 мг/кг) [13, 22]. Возможна также эндотрахеальная интубация и ингаляционный наркоз 1,8% изофлураном после вводной анестезии кетамин (10 мг/кг) и мидазоламом (0,1 мг/кг) [3]. Такие дозы и комбинации препаратов обладают оптимальным анестезирующим, анальгезирующим и седативным эффектами у кроликов.

Авторами работы [23] показано, что наиболее полной анестезии у кроликов удается добиться с использованием комбинации ксилазина 4-6 мг/кг и препарата Золетил® 50 (золазепам + тилетамин) 5-10 мг/кг. Однако существуют сведения о гепатотоксичности данного способа [24].

Достаточность анестезии оценивают по нескольким параметрам: отсутствию роговичного рефлекса, вялости мышц, отсутствию попыток жевания и обнюхивания. Наличие движения нижней челюсти и носа является самым ранним признаком уменьшения глубины анестезии [2, 3].

Если у животного отмечается присутствие крайних признаков кардиотоксичности, возможно проведение ЭхоКГ без анестезии [6, 25].

После проведения общей анестезии проводят бритье вентральной поверхности нижней части правой и левой половин грудной клетки [5, 18, 26]. При необходимости параллельного проведения ЭхоКГ и электрокардиографии (ЭКГ) выбирают небольшие участки на всех четырех лапах для присоединения электродов [2, 5, 6, 19]. Для лучшего контакта ультразвукового датчика и электродов используют гель [19].

2. Выбор режима эхокардиографии

Важным аспектом в проведении эхокардиографии у кроликов является выбор ультразвуковой частоты. При обследовании кроликов используют довольно широкий диапазон 5 — 12 МГц [3, 5, 6, 9, 10, 11, 13, 18, 19, 22, 25, 27-29, 31, 32]. Ряд авторов в экспериментах чаще отдают предпочтение среднему значению 7-8 МГц [9, 11, 25, 27-29, 33]. Описано использование фазированных ультразвуковых датчиков переменной частоты [5, 6, 11, 12, 19].

Следующим этапом служит выбор режима. Это может быть одноканальная (М-режим), двухканальная

(В-режим, 2D-режим) или же доплеровский режим ЭхоКГ (D-режим). Для исследования функции сердца чаще используются комбинации М- и В-режимов [2, 19, 26, 27] или же М-режима и доплеровского режима ЭхоКГ [5-7, 13, 17, 18, 21, 28, 32].

М-режим ЭхоКГ позволяет оценить амплитуду движения аорты, клапанов сердца, колебания стенок предсердий и желудочков [31], а также измерить диаметры корня аорты и левого предсердия [7]. Недостатком М-режима является сложность интерпретации отдельных изображений, а также зависимость достоверности результатов исследования от техники измерения [2].

С помощью В-режима можно более точно оценить колебания стенок сердца и выявить аномалии их движения [2].

В экспериментах на кроликах используется несколько видов доплеровского режима ЭхоКГ: импульсно-волновой, цветовой и тканевой.

При помощи импульсно-волнового метода можно оценить характер движения крови, изменение давления в сосудах и камерах сердца, градиенты давления на клапанах, сосудистое сопротивление [6, 13, 17, 31].

Цветовой метод используется для визуализации гемодинамики сердца. Поток отображается красным цветом, когда кровь течет в направлении к датчику, синим — от датчика. Яркость цвета указывает на скорость крови. Метод позволяет оценить тип кровотока — ламинарный или турбулентный [31].

При использовании тканевой доплерографии красным цветом визуализируются ткани миокарда, смещающиеся по направлению к датчику, синим — движущиеся в противоположную сторону.

В связи с повышенной экзогенностью миокарда желудочков у кроликов необходима корректировка фильтра, общего усиления и усиления по времени для устранения фонового шума и чистоты записи сигналов тканей сердца [2, 5, 6].

Параллельная регистрация ЭКГ позволяет оценить сердечный ритм и в реальном времени сопоставить его с ультразвуковой картиной, что необходимо для определения фаз сердечного цикла при выполнении ЭхоКГ в В-режиме [2, 3, 6, 13, 19, 27, 31]. Некоторые авторы предлагают также контролировать частоту дыхательных движений и температуру тела животного во время исследования [2].

3. Эхокардиографические доступы и оцениваемые параметры

Стоит уделить особое внимание положению кролика на столе. Большинство авторов размещает животное лежа на правом или левом боку

[2, 5-7, 11, 19, 26, 31], но в некоторых работах используется положение кролика на спине [16, 17, 21]. Грудная клетка должна располагаться таким образом, чтобы к ней обеспечивался свободный доступ (например, животное кладут между двух столов), что позволяет разместить ультразвуковой зонд на бритую область передней поверхности нижней части грудной клетки [2, 6, 18, 26].

Выбор положения животного зависит от используемого доступа, они бывают трех видов: парастернальное продольное сечение, парастернальное поперечное сечение и апикальное (верхушечное) сечение [2]. Так, при парастернальных доступах кролика кладут на правый или левый бок, а при апикальном сечении используют левое боковое положение, что позволяет одновременно визуализировать все четыре камеры сердца кролика [2, 18, 31].

Начинают ЭхоКГ-исследование с парастернального продольного сечения с левой стороны [31]. Датчик устанавливают на 2-3 межреберье параллельно грудине [2]. Продольное сечение используется для измерения диаметра корня аорты, диаметра левого предсердия, толщины межжелудочковой перегородки [6, 7]. По левой парастеральной линии можно оценить конечный систолический размер (КСР) и конечный диастолический размер (КДР) левого желудочка, а также толщину его задней стенки [28]. Оценивают также состояние митрального клапана: скорость трансмитрального потока, величину регургитации, характер движения створок, соотношение пиков Е/А, пик Е. Средние значения скорости трансмитрального потока в систолу предсердий, фазу раннего наполнения, а также их отношение и скорость раннего диастолического пика от кольца митрального клапана представлены в табл. 1.

Таблица 1
Параметры трансмитрального потока у кроликов
(среднее значение ± стандартное отклонение)

Параметры	Средние значения	
	Fontes-Sousa et al. [6]	Casamian-Sorrosal et al. [5]
Средний возраст кроликов	16-20 недель	22 месяца
Скорость трансмитрального кровотока в систолу предсердий — А (см/с)	55 ± 11	48,5
Скорость трансмитрального кровотока в фазу раннего наполнения — Е (см/с)	78 ± 15	61,5
Соотношение пиков Е/А	1,44 ± 0,16	1,26*
Скорость раннего диастолического пика от кольца митрального клапана (от септальной стенки) — Е' (см/с)	11 ± 4	—

Примечание: *Значение соотношения пиков Е/А не указано в статье [5], но может быть рассчитано на основании приводимых величин Е и А.

Парастернальное поперечное сечение позволяет визуализировать сердце в последовательных поперечных срезах, от верхушки сердца до аорты. Датчик располагают перпендикулярно грудине по 2-3 межреберью [2]. Сечение на верхнем уровне позволяет оценить ствол аорты и легочной артерии, а также измерить их диаметр [13, 31]. На среднем и нижнем уровнях по левой парастеральной линии оценивают размер межжелудочковой перегородки, внутренний диаметр левого желудочка и визуализируют стенку левого желудочка как в диастолу, так и в систолу, оценивая ее толщину [6, 13]. С помощью импульсно-волновой доплерографии с правой стороны по короткой оси определяют скорость потока в легочной артерии [6, 18].

Верхушечный доступ используется для визуализации всех четырех камер сердца и производится с левой стороны, датчик располагается в 4-5 межреберьях по среднеключичной линии и направляется от верхушки в сторону основания сердца [2]. При помощи цветовой доплерографии через данный доступ оценивают скорость тока крови в аорте и через митральный клапан [5].

КДР и КСР измеряются в конце диастолы и систолы соответственно [31] через правый [18]

или левый [28] парастернальный доступ. КДО и КСО могут быть рассчитаны способами Тейхольца или Симпсона.

Метод Тейхольца предполагает вычисление КДО и КСО по формуле (1):

$$O = \frac{7D^3}{2,4+D} \quad (1)$$

где О — рассчитываемый объем;

Д — КДР или КСР соответственно для КДО и КСО [15, 22, 31].

Наиболее часто для количественной оценки функции левого желудочка используется методика Симпсона, которая позволяет определить конечные диастолический и систолический объемы левого желудочка [13, 28, 31]. В основе метода лежит принцип разбиения всего объема левого желудочка параллельными срезами на эллиптические диски, высота которых обычно определяется как 1/20 длинной оси левого желудочка по результатам наибольшего измерения в двух— и четырехкамерной позиции. Объем каждого диска рассчитывается исходя из двух диаметров, полученных из двух— и четырехкамерной позиций. Объем левого желудочка рассчитывается путем сложения объемов всех дисков [34].

На основании размеров левого желудочка могут быть рассчитаны характеристики сократительной функции миокарда: ФУ — фракция укорочения левого желудочка (формула (2)), ФВ — фракция выброса (формула (3)), УО — ударный объем (формула (4)), СВ — сердечный выброс (формула (5)):

$$ФУ = \frac{КДР - КСР}{КДР \times 100} \quad (2)$$

$$ФВ = \frac{КДО - КСО}{КДО \times 100} \quad (3)$$

$$УО = КДО - КСО \quad (4)$$

$$СВ = УО \times ЧСС \quad (5)$$

где КДР — конечный диастолический размер левого желудочка;

КСР — конечный систолический размер левого желудочка;

КДО — конечный диастолический объем левого желудочка;

КСО — конечный систолический объем левого желудочка;

ЧСС — частота сердечных сокращений [13, 15, 19, 22, 28, 29, 31].

Основные экспериментально выведенные средние значения параметров у контрольных групп кроликов представлены в табл. 2.

Таблица 2

Нормальные диапазоны параметров сократительной функции левого желудочка у кроликов
(среднее значение $\pm$ стандартное отклонение)

Параметры	Ramos et al. [13]	Fontes-Sousa et al. [6]	Cetin et al. [29]
Возраст кроликов	9-12 недель	16-20 недель	7 месяцев
Фракция укорочения левого желудочка — ФУ (%)	36,87 $\pm$ 7,23	36,01 $\pm$ 4,31	34,00
Фракция выброса — ФВ (%)	71,57 $\pm$ 8,06	69,58 $\pm$ 5,33	66,20
Ударный объем — УО (мл)	1,4 $\pm$ 0,4	—	1,80
Сердечный выброс — СВ (л/мин)	0,4 $\pm$ 0,3	—	0,584
Конечный диастолический размер левого желудочка — КДР (мм)	13,3 $\pm$ 2,1	13,51 $\pm$ 1,05	10,14
Конечный систолический размер левого желудочка — КСР (мм)	8,2 $\pm$ 1,6	8,64 $\pm$ 0,82	7,54
Конечный диастолический объем левого желудочка — КДО (мл)	2,52 $\pm$ 0,42	—	2,80
Конечный систолический объем левого желудочка — КСО (мл)	1,26 $\pm$ 0,46	—	1,00

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. В рамках подготовки к выполнению эхокардиографии у кроликов рекомендуется проведение общей анестезии с использованием различных лекарственных препаратов; при наличии у животного крайне выраженной кардиотоксичности допускается проведение исследования без анестезии.

2. Эхокардиография у кроликов может выполняться в М-, В-, доплеровском режимах в широком диапазоне ультразвуковых частот (5-12 МГц).

3. У кроликов наиболее часто используются парастернальный продольный, парастернальный поперечный и апикальный эхокардиографические доступы с возможностью визуализации всех четырех камер сердца.

4. Из эхокардиографических параметров у кроликов наиболее часто оцениваются показатели

трансмитрального кровотока и сократительной функции левого желудочка.

Таким образом, эхокардиография — относительно доступный неинвазивный метод исследования состояния сердечно-сосудистой системы у кроликов в эксперименте. Метод может быть использован для анализа размеров миокарда, сократительной функции левого желудочка, оценки состояния клапанного аппарата сердца. В настоящее время экспериментально установлены нормальные значения эхокардиографических показателей у кроликов, что дополнительно повышает информативность метода. Качественное выполнение исследования требует особой подготовки, включающей тщательную анестезию животного, выбор используемых доступов и режимов.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / под общей редакцией А.Н. Миронова. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
2. Giraldo A., Talavera López J., Brooks G., Fernández-Del-Palacio M.J. Transthoracic Echocardiographic Examination in the Rabbit Model. J Vis Exp. 2019;(148):10.3791/59457. doi:10.3791/59457.
3. Marano G., Formigari R., Grigioni M., Vergari A. Effects of isoflurane versus halothane on myocardial contractility in rabbits: assessment with transthoracic two-dimensional echocardiography. Lab Anim. 1997;31(2):144-150. doi:10.1258/002367797780600161.
4. Borkowski R., Karas A.Z. Sedation and anesthesia of pet rabbits. Clin Tech Small Anim Pract. 1999;14(1):44-9. doi: 10.1016/S1096-2867(99)80026-7.
5. Casamian-Sorrosal D., Saunders R., Browne W., Elliot S., Fonfara S. Left ventricular radial colour and longitudinal pulsed-wave tissue Doppler echocardiography in 39 healthy domestic pet rabbits. Res Vet Sci. 2014;97(2):376-381. doi:10.1016/j.rvsc.2014.05.011.
6. Fontes-Sousa A.P., Moura C., Carneiro C.S., Teixeira-Pinto A., Areias J.C., Leite-Moreira A.F. Echocardiographic evaluation including tissue Doppler imaging in New Zealand white rabbits sedated with ketamine and midazolam. Vet J. 2009;181(3):326-331. doi:10.1016/j.tvjl.2008.02.022.
7. Gan L.M., Wikström J., Brandt-Eliasson U., Wandt B. Amplitude and velocity of mitral annulus motion in rabbits. Echocardiography. 2004;21(4):313-7. doi: 10.1111/j.0742-2822.2004.03111.x.
8. Jiang C., Wang X., Dang S., Wang X., Deng Q., Hu J., Huang C.X. Chinese Medicine Shensong Yangxin Capsule () Ameliorates Myocardial Microcirculation Dysfunction in Rabbits with Chronic Myocardial Infarction. Chin J Integr Med. 2021;27(1):24-30. doi: 10.1007/s11655-018-2578-1.
9. Lafitte S., Laffort P., Rovai D., Alzieu P., Bonoron S., Besse P., Roudaut R. Assessment of Left Ventricular Area at Risk by Myocardial Contrast Two-Dimensional Echocardiography: An Evaluation of a New Animal Model. Echocardiography. 1998;15(6):563-574. doi: 10.1111/j.1540-8175.1998.tb00648.x.
10. Lenčová-Popelová O., Jirkovský E., Mazurová Y., Lenčo J., Adamcová M., Šimůnek T., Geršl V., Štěrbá M. Molecular remodeling of left and right ventricular myocardium in chronic anthracycline cardiotoxicity and post-treatment follow up. PLoS One. 2014;9(5):e96055. doi: 10.1371/journal.pone.0096055.
11. Marini R.P., Li X., Harpster N.K., Dangler C. Cardiovascular pathology possibly associated with ketamine/xylazine anesthesia in Dutch belted rabbits. Lab Anim Sci. 1999;49(2):153-160.
12. Nachar W., Merlet N., Maafi F., Shi Y., Mihalache-Avram T., Mecteau M., Ferron M., Rhéaume E., Tardif J.C. Cardiac inflammation and diastolic dysfunction in hypercholesterolemic rabbits. PLoS One. 2019;14(8):e0220707. doi: 10.1371/journal.pone.0220707.
13. Ramos S.R., Píeles G., Hui W., Ishii R., Slorach C., Friedberg M.K. Comprehensive echocardiographic assessment of biventricular function in the rabbit, animal model in cardiovascular research: feasibility and normal values. Int J Cardiovasc Imaging. 2018;34(3):367-375. doi:10.1007/s10554-017-1238-4.
14. Shah S.U., Xiong Y.Q., Abdelhady W., Iwaz J., Pak Y., Schuch R., Cassino C., Lehoux D., Bayer A.S. Effect of the Lysin Exebacase on Cardiac Vegetation Progression in a Rabbit Model of Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Endocarditis as

- Determined by Echocardiography. Antimicrob Agents Chemother. 2020;64(7):e00482-20. doi: 10.1128/AAC.00482-20.
15. Talavera J, Giraldo A, Fernández-Del-Palacio M.J., García-Nicolás O, Seva J, Brooks G, Moraleda J.M. An Upgrade on the Rabbit Model of Anthracycline-Induced Cardiomyopathy: Shorter Protocol, Reduced Mortality, and Higher Incidence of Overt Dilated Cardiomyopathy. Biomed Res Int. 2015;2015:465342. doi: 10.1155/2015/465342.
 16. Tello de Meneses R, Mesa M.D., Gonzalez V. Echocardiographic assessment of cardiac function in the rabbit: a preliminary study. Ann Rech Vet. 1989;20(2):175-185.
 17. Vasilaki F, Tsitsimpikou C, Tsarouhas K, Germanakis I, Tzardi M, Kavvalakis M, Ozcagli E, Kouretas D, Tsatsakis A.M. Cardiotoxicity in rabbits after long-term nandrolone decanoate administration. Toxicol Lett. 2016;241:143-51. doi: 10.1016/j.toxlet.2015.10.026.
 18. Fontes-Sousa A.P., Brás-Silva C., Moura C., Areias J.C., Leite-Moreira A.F. M-mode and Doppler echocardiographic reference values for male New Zealand white rabbits. Am J Vet Res. 2006;67(10):1725-1729. doi:10.2460/ajvr.67.10.1725.
 19. Stypmann J., Engelen M.A., Breithardt A.K., Milberg P, Rothenburger M., Breithardt O.A., Breithardt G., Eckardt L., Cordula P.N. Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the healthy rabbit: differences of cardiac function during awake and anaesthetised examination. Int J Cardiol. 2007;115(2):164-70. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.03.006.
 20. Tingting H., Guangzhong L., Yanxiang Z., Dongdong Y., Li S., Li W. Qiliqiangxin attenuates atrial structural remodeling in prolonged pacing-induced atrial fibrillation in rabbits. Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 2019;392(5):585-592. doi:10.1007/s00210-018-01611-0.
 21. Zafiroopoulos A., Tsarouhas K., Tsitsimpikou C., Fragkiadaki P., Germanakis I., Tsardi M., Maravgakis G., Goutzourelas N., Vasilaki F., Kouretas D., Hayes A., Tsatsakis A. Cardiotoxicity in rabbits after a low-level exposure to diazinon, propoxur, and chlorpyrifos. Hum Exp Toxicol. 2014;33(12):1241-52. doi: 10.1177/0960327114532384.
 22. Ichikawa Y, Zemljic-Harpe A.E., Zhang Z., McKirnan M.D., Manso A.M., Ross R.S., Hammond H.K., Patel H.H., Roth D.M. Modulation of caveolins, integrins and plasma membrane repair proteins in anthracycline-induced heart failure in rabbits. PLoS One. 2017;12(5):e0177660. doi:10.1371/journal.pone.0177660.
 23. Разина А.А., Фролова А.И., Сергеев М.А. Оптимизация метода общей анестезии на кроликах // Актуальные вопросы ветеринарной биологии. 2010. Т. 5, № 1. С. 32-35.
 24. Особенности проведения анестезии у крыс при полостных операциях / А.В. Смирнова, Л.Д. Лагутина, И.Е. Трубицына, О.С. Васнев, О.Б. Янова // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 5. С. 62-65.
 25. J. Orcutt C., L. Malakoff R. Cardiovascular Disease. Ferrets, Rabbits, and Rodents. 2020;250-257. doi:10.1016/B978-0-323-48435-0.00019-8.
 26. Vali R, Masouleh M.N., Rafie S.M. Effects of Minimum and Maximum Doses of Furosemide on Fractional Shortening Parameter in Echocardiography of the New Zealand White Rabbit. Pakistan Veterinary Journal. 2013;33(2):218-220.
 27. Доксорубицин-индуцированная застойная сердечная недостаточность и ее клеточная терапия в эксперименте / А.В. Кривенцов, Г.Г. Хубулава, В.Н. Александров, Л.И. Калужная // Сердечная Недостаточность. 2017. Т. 18, № 2. С. 152-160. doi: 10.18087/rhfj.2017.2.2309.
 28. Улучшение функции сердца у кроликов с хронической сердечной недостаточностью под действием метилина / И. М. Студнева, В. Л. Лакомкин, О. М. Веселова, А. В. Просвирнин, А. А. Абрамов, Е. Р. Павлович, Р. О. Любимов, В. В. Грамович, О. Н. Выбров, О. И. Писаренко, В. И. Капелько // Кардиология. 2018. Т. 5, № 7. С. 66-76. doi: 10.18087/cardio.2018.7.10146.
 29. Cetin N., Cetin E., Eraslan G., Bilgili A. Chlorpyrifos induces cardiac dysfunction in rabbits. Res Vet Sci. 2007;82(3):405-408. doi:10.1016/j.rvsc.2006.08.002.
 30. Gürünlüoğlu K., Gül M., Koçbiyık A., Koç A., Üremiş N., Gürünlüoğlu S., Bağ H.G., Karaca Y., Taşçı A., Gül S., Üremiş M.M., Durmuş K., Demircan M. Investigation of the cardiotoxic effects of parenteral nutrition in rabbits. J Pediatr Surg. 2020;55(3):465-474. doi:10.1016/j.jpedsurg.2019.04.027.
 31. Hanton G., Eder V., Rochefort G., Bonnet P., Hyvelin J.M. Echocardiography, a non-invasive method for the assessment of cardiac function and morphology in preclinical drug toxicology and safety pharmacology. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2008;4(6):681-696. doi:10.1517/17425255.4.6.681.
 32. Yang C.-C., Lin S.-L., Chan I.-P. Contrast echocardiography for detecting bidirectional shunting in a rabbit with an atrial septal defect. Journal of Exotic Pet Medicine. 2020;34:53-56.
 33. Šimůnek T., Klimentová I., Kaplanová J., Mazurová Y., Adamcová M., Sterba M., Hrdina R., Gersl V. Rabbit model for in vivo study of anthracycline-induced heart failure and for the evaluation of protective agents. Eur J Heart Fail. 2004;6(4):377-87. doi: 10.1016/j.ejheart.2003.05.003.
 34. Рекомендации по количественной оценке структуры и функции камер сердца // Российский кардиологический журнал. 2012. № 4s4. С. 1-27. doi: 10.15829/1560-4071-2012-4s4-1-27.

Сведения об авторах:

Н.В.Измозерова — доктор медицинских наук
 О. С. Чаркин — студент
 Е. В. Маркова — студент
 В. М. Бахтин — аспирант
 Е. В. Козулина — кандидат медицинских наук
 Ж. В. Шутова — региональный медицинский советник
 Н. А. Ярошук — кандидат медицинских наук

Information about the authors

Nadezhda V. Izmozherova — Doctor of Medicine
 Oleg S. Charkin — student
 Evgeniya V. Markova — student
 Viktor M. Bakhtin — graduate student
 Elena V. Kozulina — Candidate of Medical Sciences
 Zhanna V. Shutova — regional medical advisor
 Nataliya A. Yaroschuk — Candidate of Medical Sciences

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
 The authors declare no conflicts of interests.

Статья поступила в редакцию 21.09.2021; одобрена после рецензирования 22.11.2021;
 принята к публикации 27.12.2021.
 The article was submitted 21.09.2021; approved after reviewing 22.11.2021;
 accepted for publication 27.12.2021.