

Duże zwierzęta modelem niewydolności serca

AGNIESZKA NOSZCZYK-NOWAK^{*,**}, EWA JANKOWSKA^{*,****,*****},
 URSZULA PASŁAWSKA^{*,**}, ADRIAN JANISZEWSKI^{*}, LILIANA KICZAK^{*,***},
 JACEK BANIA^{*,****}, ALICJA TOMASZEK^{*}, MACIEJ ZACHARSKI^{*,***}, JÓZEF NICPOŃ^{*,**},
 MACIEJ UGORSKI^{*,***}, PIOTR PONIKOWSKI^{*,****,*****}, WALDEMAR BANASIAK^{*****}

^{*}WROVASC Zintegrowane Centrum Medycyny Sercowo-Naczyniowej,
 Wojewódzki Szpital Specjalistyczny Ośrodek Badawczo-Rozwojowy, ul. Kamińskiego 73a, 51-124 Wrocław
^{**}Katedra Chorób Wewnętrznych z Kliniką Koni, Psów i Kotów Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP,
 pl. Grunwaldzki 47, 50-366 Wrocław
^{***}Katedra Biochemii, Farmakologii i Toksykologii Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP,
 pl. Norwida 25/27, 50-366 Wrocław
^{****}Katedra Higieny Żywności i Ochrony Zdrowia Konsumenta Wydziału Medycyny Weterynaryjnej UP,
 pl. Norwida 25/27, 50-366 Wrocław
^{*****}Klinika Kardiologii 4. Wojskowego Szpitala Klinicznego z Polikliniką, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław
^{*****}Klinika Chorób Serca Wydziału Nauki o Zdrowiu AM, ul. Weigla 5, 50-981 Wrocław

Noszczyk-Nowak A., Jankowska E., Paślawska U., Janiszewski A., Kiczak L., Bania J.,
 Tomaszek A., Zacharski M., Nicpoń J., Ugorski M., Ponikowski P., Banasiak W.

Large animal models of heart failure

Summary

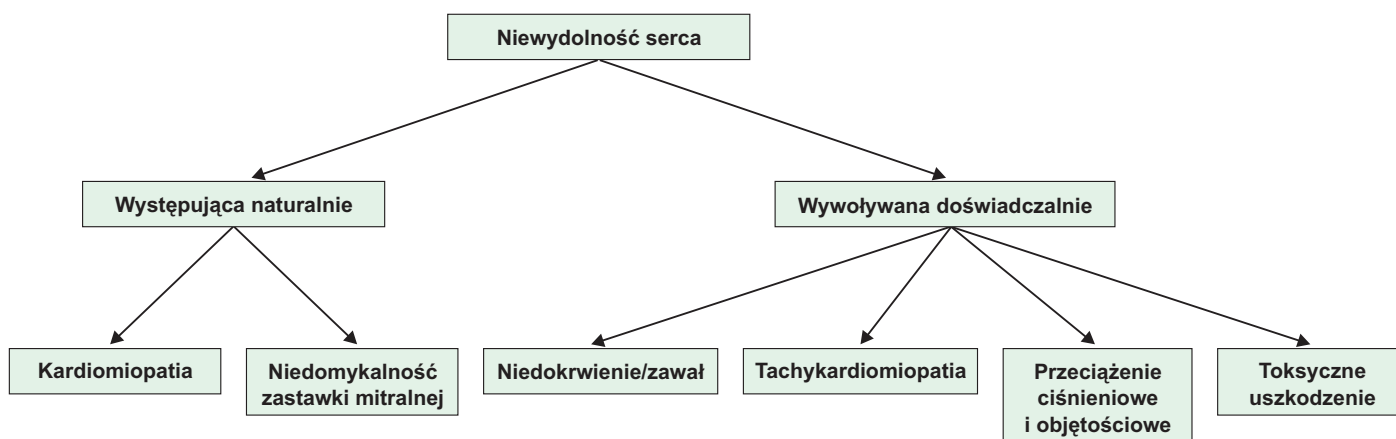
Congestive heart failure is a clinical syndrome whose hallmarks are fatigue and dyspnea. Common pathophysiologic features of heart failure include changes in the structure of the left ventricle of the heart, function, and neurohormonal activation. A recapitulation of the heart failure phenotype in a large animal model can make it possible to translate basic science discoveries into clinical therapies. Models of myocardial infarction/ischemia, ischemic cardiomyopathy, ventricular pressure and volume overload and pacing-induced dilated cardiomyopathy have been created for dogs, pigs and sheep to investigate heart failure and potential therapies. This article presents types of large animal models of heart failure, methods of their development and their clinical usefulness.

Keywords: animal model, heart failure, dog, pig, sheep

Zastoinowa niewydolność serca (congestive heart failure CHF) jest wypadkową wielu patofizjologicznych zmian i procesów adaptacyjnych prowadzących do wystąpienia objawów niewydolności serca związanych z przerostem lewej komory (LV), jej dysfunkcją i rozstrzenią, wzrostem oporów naczyniowych oraz aktywnością systemu neuroendokrynnego. Kluczowym zadaniem, mającym na celu zmniejszenie zachorowalności i śmiertelności z powodu CHF jest zrozumienie mechanizmów rozwoju tej choroby, które mimo licznych badań nie zostały w pełni poznane. Co więcej, nie wszystkie procesy i etapy rozwoju niewydolności serca są dostępne do badania u ludzi z oczywistych względów etycznych, dlatego tak wielkie znaczenie mają badania na zwierzęcych modelach niewydolności serca. Niewydolność serca, mimo wielu prowadzonych badań, cechuje się wciąż bardzo złym rokowaniem, leczenie jest niewystarczające, a złożoność patofizjologii zmusza do poszukiwania wciąż nowych strategii terapeutycznych. To badania na zwierzęcych modelach niewy-

dolności serca pozwalają na lepsze rozumienie patofizjologii od samego początku rozwoju tej choroby, a co za tym idzie – na wprowadzanie nowych rodzajów terapii.

Badania nad mechanizmami niewydolności serca są prowadzone na wielu gatunkach zwierząt od gryzoni zaczynając (chomiki, szczury) (19), poprzez psy (16, 22, 24, 37, 38, 41), aż do zwierząt gospodarskich (świnie, owce) (1, 13, 18, 29-31, 33, 35, 39, 44). Gryzonie są najpopularniejszym modelem do badań nad niewydolnością serca. Są też pierwszym etapem badań nad nowymi strategiami terapeutycznymi. Są bardzo wartościowym modelem ze względu na łatwość hodowli, możliwość uzyskania dużej ilości materiału do badań przyżyciowych i pośmiertnych, możliwość wykonania dużej liczby powtórzeń eksperymentu w krótkim czasie, stosunkowo niskie koszty utrzymania zwierząt. Ze względu na możliwość hodowli zwierząt genetycznie modyfikowanych przyczyniają się do weryfikacji hipotez o roli niektórych czynników w rozwoju niewydolności serca, np. były wykorzystywane do określenia roli



Ryc. 1. Schemat zwierzęcych modeli niewydolności serca

białek cytoszkieletu w rozwoju kardiomiopatii. Niestety, „małe” modele mają liczne wady. Mają one wyjściowo znacznie wyższą temperaturę ciała, częstość akcji serca, oddechów i szybszy metabolizm oraz inną gęstość receptorów adrenergicznych, co utrudnia ocenę kliniczną mechanizmów kompensacyjnych. Czas życia tych zwierząt jest znacznie krótszy niż czas życia człowieka, dlatego niektóre mechanizmy kompensacyjne rozwijające się w niewydolności serca u człowieka nie mają szans się ujawnić. Myszy mają też inne izoformy miozyny niż ludzie, a białko to odgrywa kluczową rolę w procesie skurczu serca i warunkuje spadek kurczliwości w czasie rozwoju niewydolności serca. Ze względu na rozmiary tych zwierząt niezbędne jest konstruowanie specjalnych aparatów do badań, np. głowic ultrasonograficznych czy stosowanie technik mikrochirurgicznych, co bardzo podnosi koszty eksperymentu. Niestety, nie wszystkie wyniki uzyskane na gryzoniach potwierdzają się u ludzi. Na przykład u myszy z nadekspresją genu dla TNF- α potwierdzono rozwój kardiomiopatii rozstrzeniowej. Eksperyment ten zapoczątkował wielośrodkowe badania nad chimerami rozpuszczalnych receptorów dla TNF u ludzi i ich roli w niewydolności serca. Ku zaskoczeniu badaczy, chimery rozpuszczalnych receptorów dla TNF u ludzi z niewydolnością serca okazał się nie mieć wpływu na zachowalność i śmiertelność. W związku z tym bezpośrednie przenoszenie wyników badań wykonanych u gryzoni na ludzi jest niemożliwe. Dlatego kolejnym etapem badań nad nowymi mechanizmami niewydolności serca oraz nowymi lekami i urządzeniami terapeutycznymi są badania na „dużych” modelach niewydolności serca, czyli na psach, świniami i owcach (33).

Eksperymentalna niewydolność serca jest badana na dwóch typach modeli: naturalnie rozwijającej się niewydolności serca oraz indukowanej doświadczalnie (ryc. 1). Złożone interakcje między dysfunkcją mięśnia sercowego, neurohormonalnymi mechanizmami kompensacji i zaburzeniami w mikrokrążeniu są podobne jak u ludzi. Również ilość materiału możliwa do uzyskania przyżyciowo i pośmiertnie od jednego osobnika znacznie przewyższa ilość możliwą do uzyskania nawet od wielu myszy czy szczurów. Jak każdy model,

mają one jednak swoje wady. Są to modele drogie, koszt utrzymania tych zwierząt jest wyższy niż myszy czy szczurów, dłuższy jest czas otrzymania oczekiwanej liczby zwierząt, odpowiedniej do danego eksperymentu, dłuższy jest też czas trwania eksperymentu ze względu na czas życia tych zwierząt i czas rozwoju u nich CHF. Trudniej jest wykonać odpowiednią liczbę powtórzeń, by uzyskać istotność statystyczną otrzymanych wyników, większa jest też zmienność uzyskiwanych wyników związana z większą zmiennością osobniczą. Jednak te ograniczenia nie obniżają wartości tych modeli niewydolności serca.

Wśród „dużych” zwierząt wykorzystywanych do badań z naturalnie występującą kardiomiopatią rozstrzeniową wymienia się psy (4, 7). Psy są też naturalnym modelem niewydolności lewokomorowej na tle niedomykalności zastawek przedsionkowo-komorowych (4, 7). Eksperymentalną niewydolność serca u psów, świń i owiec uzyskuje się poprzez niedokrwienie mięśnia sercowego, narzucenie szybkiego rytmu (tachykardiomiopatia), przeciążenie ciśnieniowe lub objętościowe serca oraz w wyniku toksycznego uszkodzenia mięśnia sercowego (1, 13, 18, 22, 24, 29-31, 33, 35, 37-39, 41, 44). Główne wady i zalety użycia danego gatunku do określonego modelu niewydolności serca przedstawiono w tab. 1.

Niedokrwienie mięśnia sercowego

Niedokrwienie mięśnia sercowego jest najczęstszą przyczyną CHF u ludzi, stąd modele niedokrwiennej niewydolności serca są najbardziej pożądanym obiektem badań i są najczęściej do nich wykorzystywane. Najczęściej tę formę kardiomiopatii wywołuje się poprzez podwiązanie naczyń wieńcowych lub ich embolizację, a powszechnie używanym gatunkiem są świnię, owce i psy (3, 8-11, 18, 28-32, 39, 44). Zazwyczaj zamykanym naczyniem u świń jest gałąź zstępująca lub gałąź diagonalna lewej tętnicy wieńcowej (LAD), gałąź okalająca lewej tętnicy wieńcowej (LC) (3, 8, 9, 11, 29, 32, 44). Natomiast u psów zamyka się gałąź zstępującą LAD oraz gałąź okalającą LC (10). Naczynia wieńcowe zamyka się najczęściej za pomocą sekwencyjnej embolizacji lateksowymi mikrosferami po-

Tab. 1. Porównanie głównych wad i zalet różnych modeli niewydolności serca w zależności od gatunku zwierzęcia

Gatunek	Rodzaj modelu	Zalety	Wady
Szczur	Okluzja tętnic wieńcowych	Dostępność różnych zmiennych do oceny funkcji układu sercowo-naczyniowego. Większa ilość komórek miokardium do analiz pośmiertnych niż u myszy. Niższe koszty niż „dużych” modeli.	Brak możliwości tworzenia zwierząt knockout. Znaczne wydatki na urządzenia niezbędne do oceny układu krążenia. Uzyskane wyniki nie zawsze potwierdzają się u ludzi.
Mysz	Okluzja tętnic wieńcowych Knockout i zwierzęta transgeniczne	Niższe koszty niż modelu szczurzego. Zdolność oceny fizjologii układu krwionośnego przy użyciu różnych zmiennych. Krótkie okresy uzyskania niewydolności serca (1-2 tygodnie). Brak interwencji chirurgicznych u zwierząt transgenicznych i knockout.	Bardzo trudne techniki chirurgiczne. Ograniczona ilość komórek mięśnia sercowego dostępnych do badań. Uzyskane wyniki nie zawsze potwierdzają się u ludzi. Wysokie koszty uzyskania zwierząt transgenicznych i knockout.
Owca	Okluzja tętnic wieńcowych/ niedokrwienie Tachykardiomiopatia	Możliwość oceny okolicy zawału pierścienia zastawki mitralnej, związana ze specyfiką przebiegu tętnicy okalającej. Częste formowanie się tętniaka w strefie pozawałowej.	Możliwość zarażenia się prionowymi chorobami odzwierzęcymi. Trudności w wykonywaniu oceny echokardiograficznej z powodu odmiennej budowy układu pokarmowego.
Pies	Okluzja tętnic wieńcowych/ niedokrwienie Tachykardiomiopatia Przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe	Dobrze rozwinięte wieńcowe krążenie oboczne w strefie epikardialnej. Dostosowanie urządzeń do małych rozmiarów psów pozwoliło na wprowadzenie elektroterapii do pediatrii. Możliwość przezskórnego przecięcia nici ścięgnistej. Zbliżone reakcje neurohumoralne do ludzi.	Stosunkowo stały stopień uszkodzenia miokardium. Wyższa wyjściowa częstość rytmu serca niż u ludzi. Interwencja chirurgiczna w przypadku bandingu aorty. Jednorodny przerost, inny niż w kardiomiopatii przerostowej u ludzi.
Świnia	Okluzja tętnic wieńcowych/ niedokrwienie Tachykardiomiopatia	Najbardziej zbliżone do ludzkich: masa ciała, metabolizm, wielkość serca. Wykorzystanie tych samych metod diagnostycznych do oceny niewydolności serca, wielkości zawału, możliwości reperfuzji. Najbardziej zbliżona do ludzkiej częstość rytmu serca.	Lokalizacja zawału nieco odmienna niż u ludzi, z powodu niewystarczającej ilości wieńcowego krążenia oboczego.

listyrenowymi (10, 11, 28, 30, 31) lub chlorkiem trifenyloctetrazoliny (9, 18), rzadziej żelatynowymi gąbkami (29).

Model niedokrwienno jest obciążony bardzo dużą śmiertelnością zwierząt podczas wykonywania procedur prowadzących do wywołania niewydolności serca oraz w pierwszych dobach po zabiegu. U Sabbaha i wsp. (28) śmiertelność psów wyniosła 30% przed ukończeniem badania. W badaniach Fallavollita i Cauty (8) 4 świnię z 25 padły w czasie premedykacji, kolejnych 9 świnię padło w ciągu 2 miesięcy po interwencji, a u 8 nie uzyskano stenozy. W badaniach z użyciem chlorku trifenyloctetrazoliny do okluzji LAD i LC w pierwszym tygodniu od interwencji padło zaledwie 4,2% z 72 zwierząt poddanych zabiegowi, ale w ciągu 3 tygodni śmiertelność z powodu nagłego zgonu osiągnęła 30%. Ogółem w mechanizmie nagłej śmierci zginęło 40 świnię, z czego 83% w pierwszym miesiącu od okluzji naczyń wieńcowych (9). W metodzie wewnątrznacyniowej embolizacji gąbkami żelatynowymi śmiertelność około-zabiegowa wyniosła 14%, jednak u wszystkich zwierząt, które przeżyły, rozwinęła się CHF (29). Skuteczność wywołania niewydolności serca w tym modelu jest wysoka. U wszystkich psów, które przeżyły 3 miesiące od zabiegu mikroembolizacji, potwierdzono niewydolność serca. Stwierdzono istotny wzrost ciśnienia późnorozkurczowego lewej komory (LVEDP), istotny spa-

dek frakcji wyrzutowej lewej komory z 64% do 21% oraz istotny wzrost ciśnienia zaklinowania tętnicy płucnej. Zanotowano także wzrost ANP, katecholamin i aktywności reninowej osocza (28). W badaniach histopatologicznych stwierdzono wzrost włóknienia okołonaczyniowego i interstitialnego, związanego z akumulacją kolagenu I i III, a w badaniach metodą Western blot stwierdzono istotny wzrost ekspresji kolagenu I i III oraz inhibitora aktywatora plazminogenu (PAI-I). U świnię, które przeżyły interwencję okluzji 2 naczyń i u których uzyskano stenozę, w ciągu 10 tygodni rozwinęła się dysfunkcja lewej komory objawiająca się spadkiem frakcji skracania lewej komory, powiększeniem się wymiaru późnorozkurczowego i skurczowego lewej komory (8). Doszło u nich także do wzrostu skurczowego ciśnienia w tętnicy płucnej. W badaniach histopatologicznych stwierdzono apoptozę kardiomiocytów, a w badaniu metodą Western blot potwierdzono spadek ilości ATP-azy Ca^{2+} reticulum sarkoplazmatycznego w obszarach objętych niedokrwieniem.

Model niedokrwienno jest najczęściej używany do poszukiwania nowych mechanizmów neurohormonalnych biorących udział w rozwoju niewydolności serca, do oceny zaawansowania remodelingu w niedokrwiennej niewydolności serca, oceny przyczyn nagłego zgonu sercowego po incydencie niedokrwienno, oceny tolerancji miokardium na niedokrwienie i wpływie re-

perfuzji oraz jej czasu na mięsień sercowy i strefę za-wału, do oceny nowych strategii leczenia farmakologicznego i niefarmakologicznego (3, 8-11, 18, 28-32, 39, 44).

Kardiomiopatia indukowana tachykardią

Po raz pierwszy doświadczalną tachykardiomiopatię wywołał Whipple wraz z zespołem w 1962 r. (42). Kardiomiopatia indukowana poprzez narzucenie szybkiego rytmu jest wywoływana głównie u psów i świń (5, 12, 13, 15, 21, 22, 25, 32, 34, 35, 37, 42). Średni czas wywołania tachykardiomiopatii u psów przy stymulacji 220-240/min. wynosi 3-6 tygodni (21, 36, 37), a u świń do 3 tygodni przy stymulacji 200-240/min. (5, 13, 15, 32). Najczęściej prowadzona jest stymulacja prawej komory (21, 22, 24, 32, 37, 41), rzadziej prawego przedsionka (13, 15, 34, 35) i lewej komory (12, 36), ale indukowano też tachykardiomiopatię jednoczesną stymulacją zarówno przedsionka, jak i komory, bez opóźnienia przedsionkowo-komorowego (16). Zazwyczaj stosowana jest stała częstość stymulacji (21, 36, 37), ale są modele, w których częstość stymulacji jest zmienna (24). Wyjątkowy model niewydolności serca stworzyli Shen i wsp. (32), łącząc sekwencyjną mikroembolizację z okresową szybką stymulacją prawej komory 220/min. Model ten łączy ze sobą mechanizmy niedokrwienia i tachykardii mające wpływ na rozwój niewydolności serca. Objawy niewydolności serca rozwijają się w 4-12 tygodni od okluzji naczynia u zwierząt, które przeżyły interwencję. Mimo że tachykardiomiopatię uznaje się za kardiomiopatię odwracalną (41, 42), to jednak wykazano, że u 4 z 9 psów poddanych stymulacji komory przez okres 10 tygodni zmiany echokardiograficzne w postaci dysfunkcji skurczowej i rozkurczowej utrzymały się powyżej 6 miesięcy od zaprzestania stymulacji (38).

Kardiomiopatia indukowana tachykardią jest modelem stosunkowo bezpiecznym – wiążącym się z niewielką utratą zwierząt podczas wywoływania niewydolności serca. W badaniach Lacroix i wsp. (15) padło 6 świń z 45, u których wywoływano tachykardiomiopatię, w badaniach Chow i wsp. (5) 1 świnia z 23 padła z powodu nagłego zgonu sercowego. Inni autorzy nie opisują strat zwierząt.

Wpływ tachykardii na struktury i funkcję serca, zwłaszcza komór, jest ważnym polem badań, przede wszystkim w odniesieniu do pacjentów z migotaniem przedsionków i szybką częstością akcji komór, powodującą ich rozstrzeń i dysfunkcję. Doświadczalnie wywołana szybka stymulacja spowodowała pogorszenie funkcji izolowanych kardiomiocytów, związane z osłabieniem odpowiedzi na stymulację inotropowodododnią i zmniejszeniem gęstości receptorów β -adrenergicznych. Zaburzenia związane z homeostazą wapnia i aktywnością cykazy adenylowej leżą u podstawy pogorszenia funkcji komórek mięśnia sercowego. Podobne zmiany zaobserwowano u pacjentów z CHF. Badania prowadzone na tym modelu nad rolą układu inhibitorów

dla enzymu konwertującego angiotensynę (ACE-I) i blokadą receptora dla angiotensyny II stały się podstawą do dalszych badań u ludzi z CHF nad łączoną terapią ACE-I i blokerem receptora dla angiotensyny II, która jest już obecnie stosowana. Model tachykardiomiopatii był też wykorzystywany w badaniach nad zaburzeniami repolaryzacji, czasem ich powstawania i przyczynami nagłej śmierci sercowej (15). Niewątpliwą wadą tego modelu jest jego odwracalność oraz to, że jest to szybki rytm, który jest stosunkowo rzadko przyczyną CHF u ludzi (wtórna np. do długotrwałego stresu, nadczynności tarczycy czy migotania przedsionków z szybką akcją komór). Zaletą jest to, że zmiany neurohumoralne powodowane szybką stymulacją są analogiczne do tych, obserwowanych u ludzi. Dlatego model ten jest bardzo dobry do testowania nowych strategii leczenia farmakologicznego. Trzeba jednak pamiętać, że globalna dysfunkcja lewej komory w tachykardiomiopatii jest unikalną cechą, nie występującą w kardiomiopatiach o etiologii niedokrwiennej czy związanej z przeciążeniem objętościowym.

Przeciążenie ciśnieniowe i objętościowe serca oraz kardiomiopatia toksyczna

Przeciążenie ciśnieniowe jest stosunkowo rzadko wywoływane u dużych zwierząt, jednak ten model niewydolności serca był stosowany u psów (20, 23, 43). Uzyskuje się je poprzez obwiązywanie (banding) aorty lub tętnicy płucnej, zwężenie tętnicy nerkowej oraz przecięcie struny ścięgna aparatu zastawkowego zastawki dwudzielnej (4). Przecięcie struny ścięgna aparatu zastawkowego zastawki mitralnej nie wymaga otwierania klatki piersiowej, dlatego jest chętniej stosowanym modelem przeciążenia objętościowego. Model ten był wykorzystywany w szczególności do oceny efektu blokady receptora dla angiotensyny II i blokady receptorów β -adrenergicznych w CHF. Wyniki tych badań, potwierdzone w dużych randomizowanych badaniach, stały się podstawą strategii farmakologicznego leczenia niewydolności serca u ludzi. Model ten jest również wykorzystywany do opracowywania nowych, mało inwazyjnych metod chirurgicznej korekcji niedomykalności zastawki mitralnej.

Toksyczne uszkodzenie mięśnia sercowego można uzyskać wieloma substancjami, m.in. alkoholem, monenzinem (40), antracykliną (14), adriamycyną (6) czy doksorubicyną (2, 14, 17, 26, 27), a model ten jest głównie używany do oceny kardioprotekcyjnego wpływu różnych substancji.

Dzięki badaniom na doświadczalnych, zwierzęcych modelach niewydolności serca stało się możliwe poznanie wielu szlaków patofizjologicznych tej choroby i odkrywanie wciąż nowych. Dzięki tym badaniom możliwe jest wprowadzanie nowych strategii leczenia, podjęto próby terapii genowej czy terapii komórkami w niewydolności serca, które są kontynuowane u ludzi z CHF. Przydatność urządzeń poprawiających funkcje lewej komory, np. stymulatorów resynchronizujących zosta-

ła udowodniona na modelu zwierzęcym. Dzięki współpracy multidyscyplinarnych zespołów naukowców możliwe staje się tworzenie modeli niewydolności serca przydatnych do badań tej choroby u ludzi, a uzyskane wyniki mogą być wykorzystywane do osiągania nowych, bardziej zadowalających efektów terapii tej niezwykle złożonej choroby pod względem patofizjologii.

Piśmiennictwo

- Ananthkrishanan R., Moe G. W., Goldenthal M. J., Marin-Garcia J.: Akt signaling pathway in pacing-induced heart failure. *Mol. Cell. Biochem.* 2003, 268, 103-110.
- Borenstein N., Chetboul V., Bruneval P., Hekmati M., Tissier R., Behr L., Derumeaux G., Montarras D.: Non-cultured cell transplantation in an ovine model of non-ischemic heart failure. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2007, 31, 444-451.
- Brødlos H. K., Bramsen M. B., Agger P., Jensen H., Bjerre M., Ringgaard S., Wierup P., Nielsen S. L., Hasenkam J. M., Smerup M.: A catheter based chronic porcine model of post-infarct dilated heart failure. *Scand. Cardiovasc. J.* 2008, 8, 1-7.
- Choi H., Lee K., Lee H., Lee Y., Chang D., Eom K., Youn H., Choi M., Yoon J.: Quantification of mitral regurgitation using proximal isovelocity surface area method in dogs. *J. Vet. Sci.* 2004, 5, 163-171.
- Chow E., Woodard J. C., Farrar D. J.: Rapid ventricular pacing in pigs: an experimental model of congestive heart failure. *Am. J. Physiol.* 1990, 258, 1603-1605.
- Christiansen S., Perez-Bouza A., Schälte G., Hilgers R. D., Autschbach R.: Selective left ventricular adriamycin-induced cardiomyopathy in the pig. *J. Heart Lung Transplant.* 2008, 27, 86-92.
- Dávila-Román V. G., Creswell L. L., Rosenbloom M., Pérez J. E.: Myocardial contractile state in dogs with chronic mitral regurgitation: echocardiographic approach to the peak systolic pressure/end-systolic area relationship. *Am. Heart J.* 1993, 126, 155-160.
- Fallovollita J., Canty J.: Ischemic cardiomyopathy in pig with two-vessel occlusion and viable, chronically dysfunctional myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002, 282, 1370-1379.
- Fallovollita J., Riegel B., Suzuki G., Valeti U., Canty J. M.: Mechanism of sudden cardiac death in pigs with viable chronically dysfunctional myocardium and ischemic cardiomyopathy. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2005, 289, 2688-2696.
- Gill R. M., Jones B. D., Corbly A. K., Wang J., Braz J. C., Sandusky G. E., Wang J., Shen W.: Cardiac diastolic dysfunction in conscious dogs with heart failure induced by chronic coronary microembolization. *Am. J. Physiol. Heart Physiol.* 2006, 291, 3154-3158.
- Grund F., Sommerschild H. T., Lyberg T., Kirkeboen K. A., Ilebakk A.: Microembolization in pigs: effects on coronary blood flow and myocardial ischemic tolerance. *Am. J. Physiol.* 1999, 277, 533-542.
- Helmer G. A., McKirnan M. D., Shabetai R., Boss G. R., Ross J. Jr., Hammond H. K.: Regional deficits of myocardial blood flow and function in left ventricular pacing-induced heart failure. *Circulation.* 1996, 94, 2260-2267.
- Hendrick D. A., Smith A. C., Kratz J. M., Crawford F. A., Spinale F. G.: The pig as a model of tachycardia and dilated cardiomyopathy. *Lab. Anim Sci.* 1990, 40, 495-501.
- Kalay N., Basar E., Ozdogru I., Er O., Cetinkaya Y., Dogan A., Inanc T., Oguzhan A., Eryol N. K., Topsakal R., Ergin A.: Protective effects of carvedilol against anthracycline-induced cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 5, 2258-2262.
- Lacroix D., Gluais P., Marquie C., D'Hoinne C., Adamantidis M., Bastide M.: Repolarization abnormalities and their arrhythmogenic consequences in porcine tachycardia-induced cardiomyopathy. *Cardiovasc. Res.* 2002, 54, 42-50.
- Laurent G., Moe G. W., Hu X., Pui-Sze So P., Ramadeen A., Leong-Poi H., Doumanovskaia L., Konig A., Trogadis J., Courtman D., Strauss B. H., Dorian P.: Simultaneous right atrioventricular pacing: a novel model to study atrial remodeling and fibrillation in the setting of heart failure. *J. Card. Fail.* 2008, 14, 254-262.
- Longhi A., Ferrari S., Bacci G., Specchia S.: Long-term follow-up of patients with doxorubicin-induced cardiac toxicity after chemotherapy for osteosarcoma. *Anticancer. Drugs.* 2007, 18, 737-744.
- Moainie S. L., Gorman J. H. 3rd, Guy T. S., Bowen F. W. 3rd, Jackson B. M., Plappert T., Narula N., St John-Sutton M. G., Narula J., Edmunds L. H. Jr., Gorman R. C.: An ovine model of postinfarction dilated cardiomyopathy. *Ann. Thorac. Surg.* 2002, 74, 753-760.
- Molina E. J., Palma J., Gupta D., Torres D., Gaughan J. P., Houser S., Macha M.: Improvement in hemodynamic performance, exercise capacity, inflammatory profile, and left ventricular reverse remodeling after intracoronary delivery of mesenchymal stem cells in an experimental model of pressure overload hypertrophy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008, 135, 292-299.
- Nagatomo Y., Carabello B. A., Hamawaki M., Nemoto S., Matsuo T., McDermott P. J.: Translational mechanisms accelerate the rate of protein synthesis during canine pressure-overload hypertrophy. *Am. J. Physiol.* 1999, 277, 2176-2184.
- Nikolaidis L., Hentosz T., Doverspike A., Huerbin R., Stolarski C., Shen Y. T., Shannon R.: Mechanisms whereby rapid RV pacing causes LV dysfunction: perfusion-contraction matching and NO. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2001, 281, 2270-2281.
- Nishijima Y., Feldman D. S., Bonagura J. D., Ozkanlar Y., Jenkins P. J., Lacombe V. A., Abraham W. T., Hamlin R. L., Carnes C. A.: Canine nonischemic left ventricular dysfunction: a model of chronic human cardiomyopathy. *J. Card. Fail.* 2005, 11, 638-644.
- Oosterhout M. F. van, Arts T., Muijtjens A. M., Reneman R. S., Prinzen F. W.: Remodeling by ventricular pacing in hypertrophying dog hearts. *Cardiovasc. Res.* 2001, 49, 771-778.
- Ootaki C., Manzo A., Kamohara K., Popović Z. B., Fukamachi K., Ootaki Y.: Heart rate variability in a progressive heart failure model with rapid ventricular pacing. *Heart Surg. Forum.* 2008, 11, 295-299.
- Patel H. J., Pilla J. J., Polidori D. J., Pusca S. V., Plappert T. A., Sutton M. S., Lankford E. B., Acker M. A.: Ten weeks of rapid ventricular pacing creates a long-term model of left ventricular dysfunction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000, 119, 834-841.
- Psaltis P. J., Carbone A., Nelson A., Lau D. H., Manavis J., Finnie J., Teo K. S., Mackenzie L., Sanders P., Gronthos S., Zannettino A. C., Worthley S. G.: An ovine model of toxic, nonischemic cardiomyopathy-assessment by cardiac magnetic resonance imaging. *J. Card. Fail.* 2008, 14, 785-795.
- Ren J., Wold L. E.: Mechanisms of alcoholic heart disease. *Ther. Adv. Cardiovasc. Dis.* 2008, 2, 497-506.
- Sabbah H., Stein P. D., Kono T., Gheorghide M., Levine T. B., Jafri S., Hawkins E. T., Golstein S.: A canine model of chronic heart failure produced by multiple sequential coronary microembolizations. *Am. J. Physiol.* 1991, 260, 1379-1384.
- Sakaguchi G., Sakakibara Y., Tambara K., Lu F., Premaratne G., Nishimura K., Komeda M.: A pig model of chronic heart failure by intracoronary embolization with gelatin sponge. *Ann. Thorac. Surg.* 2003, 75, 1942-1947.
- Schmitto J. D., Ortman P., Wachter R., Hintze E., Popov A. F., Kolat P., Liakopoulos O. J., Waldmann-Beushausen R., Dörge H., Grossmann M., Seipelt R., Schöndube F. A.: Chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep. *Int. J. Artif. Organs.* 2008, 31, 348-353.
- Schmitto J. D., Ortman P., Vorkamp T., Heidrich F., Kolat P., Popov A. F., Doerge H., Grossmann M., Seipelt R., Ramadori G., Schöndube F. A.: Histological changes in a model of chronic heart failure induced by multiple sequential coronary microembolization in sheep. *J. Cardiovasc. Surg.* 2008, 49, 533-537.
- Shen Y. T., Lynch J. J., Shannon R. P., Wiedmann R. T.: A novel heart failure model induced by sequential coronary artery occlusions and tachycardiac stress in awake pigs. *Am. J. Physiol.* 1999, 277, 388-398.
- Sil P., Sen S.: Angiotensin II and myocyte growth: role of fibroblasts. *Hypertension.* 1997, 30, 209-216.
- Spinale F. G., de Gasparo M., Whitebread S., Hebbard L., Clair M. J., Melton D. M., Krombach R. S., Mukherjee R., Iannini J. P., O S. J.: Modulation of the renin-angiotensin pathway through enzyme inhibition and specific receptor blockade in pacing-induced heart failure: I. Effects on left ventricular performance and neurohormonal systems. *Circulation* 1997, 96, 2385-2396.
- Spinale F. G., Johnson W. S., Wang Y., Wang Z., Mukherjee R., Hebbard L., Jones B. U.: Direct effects of chronic beta-adrenergic receptor blockade on left ventricular and myocyte function in a model of tachycardia-induced congestive heart failure. *J. Card. Fail.* 1996, 2, 311-318.
- Solomon S., Nikolic S., Glantz S., Yellin E. L.: Left ventricular diastolic function of remodeled myocardium in dogs with pacing-induced heart failure. *Am. J. Physiol.* 1998, 274, 945-954.
- Stambler B. S., Fenelon G., Shepard R. K., Clemon H. F., Guiraudon C. M.: Characterization of sustained atrial tachycardia in dogs with rapid ventricular pacing-induced heart failure. *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2003, 14, 499-507.
- Patel H. J., Pilla J. J., Polidori D. J., Pusca S. V., Plappert T. A., Sutton M. S., Lankford E. B., Acker M. A.: Ten weeks of rapid ventricular pacing creates a long-term model of left ventricular dysfunction. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000, 119, 834-841.
- Prunier F., Kawase Y., Gianni D., Scapin C., Danik S. B., Ellinor P. T., Hajjar R. J., Del Monte F.: Prevention of ventricular arrhythmias with sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ ATPase pump overexpression in a porcine model of ischemia reperfusion. *Circulation* 2008, 118, 614-624.
- Van Vleet J. F., Ferrans V. J.: Ultrastructural alterations in the atrial myocardium of pigs with acute monensin toxicosis. *Am. J. Pathol.* 1984, 114, 367-379.
- Wang J., Nagueh S. F., Mathuria N. S., Shih H. T., Panescu D., Khoury D. S.: Left ventricular twist mechanics in a canine model of reversible congestive heart failure: a pilot study. *J. Am. Soc. Echocardiogr.* 2009, 22, 95-98.
- Whipple G. H., Sheffield L. T., Woodman E. G.: Reversible congestive heart failure due to chronic rapid stimulation of normal heart. *Proc. N. Eng. Cardiovasc. Soc.* 1962, 20, 39-40.
- Yamane T., Fujii Y., Orito K., Osamura K., Kanai T., Wakao Y.: Comparison of the effects of candesartan cilexetil and enalapril maleate on right ventricular myocardial remodeling in dogs with experimentally induced pulmonary stenosis. *Am. J. Vet. Res.* 2008, 69, 1574-1579.
- Yankey G. K., Li T., Kilic A., Cheng G., Satpute A., Savai K., Li S., Moainie S. L., Prastein D., DeFillipi C., Wu Z. J., Griffith B. P.: Regional remodeling strain and its association with myocardial apoptosis after myocardial infarction in an ovine model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2008, 135, 991-998.