



Инотропная реакция миокарда крыс разного возраста на экстрасистолические воздействия при постинфарктном кардиосклерозе

Т.Ю. Реброва, Д.С. Кондратьева, С.А. Афанасьев, М.О. Островик,
С.В. Попов

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук,
634012, Российская Федерация, Томск, ул. Киевская, 111а

Аннотация

Цель: исследовать инотропную реакцию изолированных полосок папиллярных мышц из сердец крыс в возрасте 4, 12 и 24 мес. на экстрасистолические воздействия при постинфарктном кардиосклерозе (ПИКС).

Материал и методы. Исследовали возраст-зависимые особенности инотропного ответа изолированных полосок папиллярных мышц крыс при ПИКС. Оценивали ритмо-инотропную реакцию миокарда на экстрасистолические воздействия у ложнооперированных (ЛО) крыс и крыс со сформировавшимся ПИКС в возрастных группах 4, 12 и 24 мес. Показано, что возбудимость саркоплазматической мембранны кардиомиоцитов увеличивается у 12-месячных ЛО животных и снижается у 24-месячных относительно группы 4-месячных ЛО животных. Способность саркоплазматического ретикулума (СПР) кардиомиоцитов аккумулировать ионы кальция (Ca^{2+}) не зависит от возраста. Постинфарктное ремоделирование миокарда сопровождается снижением возбудимости сарколеммы у 4-месячных животных и повышением у 24-месячных особей относительно значений у ЛО крыс соответствующего возраста. При этом Ca^{2+} -аккумулирующая способность СПР снижается у 4- и 12-месячных животных, оставаясь неизмененной у 24-месячных особей.

Ключевые слова:	постинфарктный кардиосклероз, возраст, экстрасистолический тест, саркоплазматический ретикулум, крысы.
Конфликт интересов:	авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.
Соответствие принципам этики:	все манипуляции с животными осуществлялись, руководствуясь положениями приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 192 от 18.12.2019 г.).
Для цитирования:	Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Островик М.О., Попов С.В. Инотропная реакция миокарда крыс разного возраста на экстрасистолические воздействия при постинфарктном кардиосклерозе. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2023;38(1):110–117. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-110-117 .

Myocardial inotropic response of rats of different ages to extrasystolic exposures in postinfarction cardiosclerosis

Tatiana Yu. Rebrova, Dina S. Kondratieva, Sergey A. Afanasiev,
Margarita O. Ostrovik, Sergey V. Popov

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences,
111a, Kievskaya str., Tomsk, 634012, Russian Federation

Abstract

The age-dependent features of the inotropic response of isolated strips of rat papillary muscles in postinfarction cardiosclerosis were studied. The rhythmic-inotropic response of the myocardium to extrasystolic effects was assessed in sham-operated

✉ Реброва Татьяна Юрьевна, e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

(SO) rats and rats with established post-infarction cardiosclerosis (PICS) in the age groups of 4, 12, and 24 months (mon). It was shown that the excitability of the sarcoplasmic membrane of cardiomyocytes increases in 12-mon-old SO animals, and decreases in 24-mon-old animals relative to the group of 4-mon-old SO animals. The ability of the sarcoplasmic reticulum (SPR) of cardiomyocytes to accumulate calcium ions (Ca^{2+}) does not depend on age. Postinfarction myocardial remodeling is accompanied by a decrease in the excitability of the sarcolemma in 4-mon-old animals and an increase in 24-mon-old animals relative to the values in SO rats of the corresponding age. At the same time, the Ca^{2+} -accumulating ability of the SBP decreases in 4- and 12-mon-old animals, remaining unchanged in 24-mon-old animals.

Keywords:	postinfarction cardiosclerosis, age, extrasystolic test, sarcoplasmic reticulum, rats.
Conflict of interest:	the authors have no conflicts of interest to declare
Financial disclosure:	none of the authors has a financial interest in the presented materials or methods.
Adherence to ethical standards:	all manipulations with animals were carried out in accordance with the provisions of the order of the Ministry of Health of the Russian Federation dated 01.04.2016 N. 199n "On approval of the rules of good laboratory practice". The study protocol was approved by the local ethics committee of the Research Institute of Cardiology of the Tomsk National Research Medical Center (No. 192 dated 18.12.2019).
For citation:	Rebrova T.Yu., Kondratieva D.S., Afanasiev S.A., Ostrovik M.O., Popov S.V. Myocardial inotropic response of rats of different ages to extrasystolic exposures in postinfarction cardiosclerosis. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2023;38(1):110–117. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2023-38-1-110-117..

Введение

Хорошо известно, что процесс старения живых организмов характеризуется нарастанием дестабилизации функций и биологических процессов в жизненно важных органах, в том числе в сердечно-сосудистой системе [1, 2]. Формированию возраст-зависимого снижения сократительной активности сердечной мышцы способствуют сдвиги в нейрогуморальной регуляции сердца [3–6], модификация межклеточного матрикса [7] и снижение активности компонентов внутриклеточного сократительного аппарата кардиомиоцитов [1]. Инотропный ответ сердечной мышцы является результатом реализации на уровне отдельных кардиомиоцитов процесса электромеханического сопряжения [8]. Именно здесь определяется особенность проявления хронотропной зависимости и закона Франка – Старлинга, обеспечивающих способность сердца эффективно реагировать на внешние воздействия.

В настоящее время в большинстве стран отмечается старение населения. Указанная тенденция особенно актуальна для России, где рост доли лиц старшего возраста опережает рост численности населения в целом. Процессы старения могут выступать фактором, способствующим клинической манифестиации болезней. Среди возрастных патологий первое место принадлежит заболеваниям сердечно-сосудистой системы, в частности ишемической болезни сердца с развившейся хронической сердечной недостаточностью. В этой связи является актуальным изучение фундаментальных механизмов изменений электромеханического сопряжения в сердечной мышце при старении организма и их реализации в условиях хронической ишемии при кардиосклерозе. Показано, что постинфарктное ремоделирование сердца приводит к изменению геометрии его полостей, ротационных и контрактильных свойств миокарда [9–11].

Цель работы: исследование инотропной реакции изолированных полосок папиллярных мышц из сердец крыс в возрасте 4, 12 и 24 мес. на экстрасистолические воздействия при постинфарктном кардиосклерозе (ПИКС).

Материал и методы

Исследования были выполнены на 60 самцах крыс линии Wistar трех возрастных групп, включавших по 10 ложноперированных (ЛО) и 10 опытных животных в каждой. Первую возрастную группу составили 4-месячные крысы массой 200–250 г. Вторую – 12-месячные особи массой 350–400 г, третью – 24-месячные животные массой 450–510 г.

Все манипуляции с животными осуществляли, руководствуясь положениями приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Протокол исследования был одобрен локальным комитетом по этике НИИ кардиологии Томского НИМЦ (№ 192 от 18.12.2019 г.)

Опытным животным в каждой возрастной группе моделировали инфаркт миокарда, выполняя коронароокклюзию в области верхней трети левой коронарной артерии [12]. LO животным были выполнены все операционные процедуры, исключая наложение лигатуры на коронарную артерию. Операции проводили в асептических условиях с использованием общего обезболивания путем однократного внутримышечного введения Zoletil (Virbac) (тилетамин + золазепам) в дозировке 20–40 мг/кг. Прооперированных животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступом к воде и корму. Формирование ПИКС происходило в течение 42 сут после коронароокклюзии [12, 13]. По истечении этого срока животных брали в дальнейшее исследование. Крыс обездвиживали дислокацией шейного отдела позвоночника, вскрывали грудную клетку и извлекали сердце. Выделенное сердце помещали в охлажденный физиологический раствор Кребса – Хензеля (рН = 7,4) следующего состава (в мМ): NaCl – 120; KCl – 4,8; CaCl_2 – 2,0; MgSO_4 – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; NaHCO_3 – 20,0; глюкоза – 10,0 (Sigma). Полости сердца и коронарные сосуды промывали через аорту в специализированной проточной камере. Из левого желудочка выделяли папиллярные мышцы, из которых готовили мышечные полоски с поперечным сечением

0,5–0,7 мм и длиной 5 мм. Размер мышц определяли с помощью объект-микрометра. Подготовленные мышечные полоски размещали в термостабилизированной (36 °C) проточной камере установки для изучения сократительной активности мышечных препаратов (Scientific Instruments GmbH, Германия). В течение 60 мин мышечную полоску адаптировали к условиям перфузии и изометрическому режиму сокращения. Для перфузии использовали оксигенированный (O_2 – 95%, CO_2 – 5%) раствор Кребса – Хензеляйта. Стимуляцию мышечных полосок осуществляли электрическими импульсами прямоугольной формы длительностью 5 мс при базовой частоте импульсов 0,5 Гц. Кривые одиночного цикла сокращение-расслабление мышечных полосок регистрировали и обрабатывали при помощи программы MUSCLEDATA (Scientific Instruments GmbH, Германия). Напряжение, развиваемое мышечной полоской, оценивали в пересчете на площадь ее поперечного сечения (mN/mm^2).

Проведение электрофизиологических тестов на изолированных мышечных полосках миокарда, в том числе и экстрасистолического, позволяет оценить возбудимость сарколеммы и состоятельность саркоплазматического ретикулума как основного внутриклеточного депо ионов кальция (Ca^{2+}) [14]. Обе эти структуры участвуют в обеспечении осцилляций Ca^{2+} в кардиомиоцитах [15, 16]. Проведение экстрасистолического теста заключается в нанесении одиночного внеочередного стимулирующего электрического импульса (экстрасистолическое воздействие). Экстрасистолическое воздействие оказывали через 0,2; 0,225; 0,25; 0,5; 0,75; 1,0; 1,25 и 1,5 с (экстрасистолические интервалы – ЭСИ) после начала регулярного цикла сокращения-расслабления, используя электрический импульс с теми же характеристиками, как и для базовой стимуляции [11, 17]. На кривых сокращения-расслабления измеряли амплитуду экстрасистолического (ЭС) и постэкстрасистолического (ПЭС) сокращений (рис. 1). Амплитуду регулярного цикла принимали за 100%. В каждом случае амплитуду ЭС и ПЭС сокращения выражали в процентах к регулярному циклу. Амплитуда ЭС сокращения и длительность ЭСИ, на котором это сокращение регистрируется впервые, отражает возбудимость сарколеммы кардиомиоцитов. Амплитуда ПЭС сокращения характеризует способность саркоплазматического ретикулума (СПР) кардиомиоцитов аккумулировать ионы

Ca^{2+} , дополнительно поступающие в миоплазму при экстрасистолическом возбуждении [11, 14].

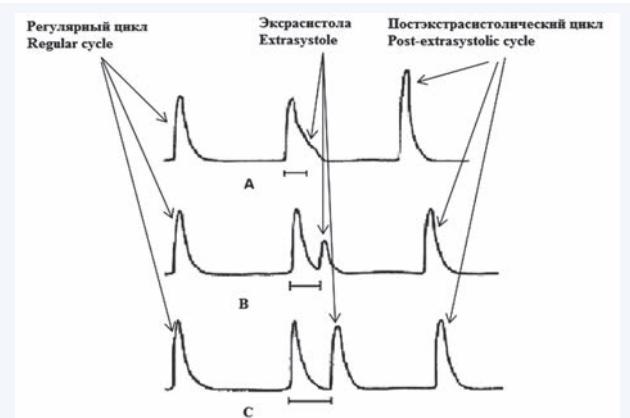


Рис. 1. Типичный вид механограмм после выполнения экстрасистолического теста

Примечание: А – экстрасистолическое воздействие с интервалом 0,2 с, Б – экстрасистолическое воздействие с интервалом 0,5 с, С – экстрасистолическое воздействие с интервалом 1,0 с.

Fig. 1. A typical view of mechanograms after performing an extrasystolic test
Note: A – extrasystolic impact with an interval of 0.2 s, B – extrasystolic impact with an interval of 0.5 s, C – extrasystolic impact with an interval of 1.0 s.

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ STATISTICA 10.0. Прoverку гипотезы нормального распределения показателей выполняли с использованием теста Шапиро – Уилка. Количественные данные соответствовали нормальному закону распределения. Значимость различий в независимых выборках оценивали с применением двустороннего *t*-критерия Стьюдента. Различия сравниваемых показателей считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены в виде $M \pm SEM$, где M – среднее значение показателя, SEM – стандартная ошибка среднего.

Результаты

Выполнение ЭС теста на изолированных полосках папиллярных мышц из миокарда ЛО крыс 4-месячного возраста позволило получить первый ЭС интропротонный ответ при ЭСИ длительностью 0,225 с (табл. 1).

Таблица 1. Амплитуда экстрасистолического сокращения мышечных полосок отпрепарированных из папиллярных мышц левого желудочка сердца 4-, 12- и 24-месячных крыс (процент к регулярному циклу) ($M \pm SEM$)

Экстасистолический интервал Extrasystolic interval	Группы животных Animal groups					
	4-месячные 4-month-old		12-месячные 12-month-old		24-месячные 24-month-old	
	ЛО, группа 1 (n = 10)	ПИКС, группа 2 (n = 10)	ЛО, группа 3 (n = 10)	ПИКС, группа 4 (n = 10)	ЛО, группа 5 (n = 10)	ПИКС, группа 6 (n = 10)
0,20 с	–	–	41,25 ± 2,31	38,39 ± 4,22	–	19,23 ± 4,04 $p_{6-4} < 0,05$
0,225 с	23,74 ± 1,47	–	44,65 ± 1,71 $p_{3-1} < 0,05$	37,51 ± 5,88	19,74 ± 3,11 $p_{5-3} < 0,05$	20,35 ± 2,49 $p_{6-4} < 0,001$
0,25 с	31,11 ± 2,48	42,53 ± 4,89	48,42 ± 1,11 $p_{3-1} < 0,05$	42,41 ± 4,27	38,46 ± 7,81	23,56 ± 3,94 $p_{6-4} < 0,05$

Окончание табл. 1
End of table 1

Экстрасистолический интервал Extrasystolic interval	Группы животных Animal groups					
	4-месячные 4-month-old		12-месячные 12-month-old		24-месячные 24-month-old	
ЛО, группа 1 (n = 10) SO, group 1 (n = 10)	ПИКС, группа 2 (n = 10) PICS, group 2 (n = 10)	ЛО, группа 3 (n = 10) SO, group 3 (n = 10)	ПИКС, группа 4 (n = 10) PICS, group 4 (n = 10)	ЛО, группа 5 (n = 10) SO, group 5 (n = 10)	ПИКС, группа 6 (n = 10) PICS, group 6 (n = 10)	
0,5 с	50,34 ± 1,88	63,71 ± 3,15	58,67 ± 3,71	53,22 ± 3,59	51,37 ± 4,90	43,75 ± 4,96 $p_{6-2} < 0,05$ $p_{6-4} < 0,05$
0,75 с	58,55 ± 1,78	72,02 ± 4,42 $p_{2-1} < 0,05$	66,52 ± 2,88	63,98 ± 2,91	63,72 ± 4,82	57,34 ± 5,76
1,0 с	65,55 ± 1,18	73,14 ± 2,81 $p_{2-1} < 0,05$	70,84 ± 4,61	69,34 ± 3,35	68,45 ± 3,71	62,89 ± 5,27
1,25 с	69,34 ± 2,14	74,91 ± 4,97	72,91 ± 2,67	75,35 ± 3,15	73,23 ± 4,69	65,46 ± 5,79
1,5 с	71,41 ± 1,08	82,86 ± 4,28 $p_{2-1} < 0,05$	73,19 ± 2,67	75,28 ± 2,88	72,87 ± 4,82	58,21 ± 5,13 $p_{6-2} < 0,05$ $p_{6-4} < 0,05$ $p_{6-5} < 0,05$

Примечание: p_{ij} – уровень значимости различий между показателями в i и j группах, i = 1..5, j = 2..6, i ≠ j, n – количество животных в группе.

Note: p_{ij} – significance level of differences between indicators in i and j groups, i = 1..5, j = 2..6, i ≠ j, n – the number of animals in the group.

Амплитуда этого ответа составила 23,7% от амплитуды регулярного сокращения. В группе ЛО 12-месячных животных ЭС инотропный ответ был получен уже при ЭСИ длительностью 0,2 с, амплитуда ответа составила 41,3% от регулярного сокращения. При этом амплитуда ЭС ответа при длительности ЭСИ 0,225 с и 0,25 с была значимо выше ($p < 0,05$ в обоих случаях), чем в группе 4-месячных крыс. Результаты ЭС теста в группах ЛО животных в возрасте 4 и 12 мес. значимо не отличались от ранее полученных на папиллярных мышцах интактных крыс аналогичных возрастных групп [17]. При проведении ЭС теста в группе ЛО 24-месячных животных, первый инотропный ответ был получен при ЭСИ длительностью 0,225 с. В этой группе амплитуда ЭС сокращения не отличалась от аналогичных значений у крыс 4-месячного возраста (см. табл. 1). При нанесении ЭС стимулов на более длительные ЭСИ полоски папиллярных мышц ЛО животных всех возрастных групп отвечали увеличением амплитуды ЭС сокращения. Амплитуда ЭС сокращения изолированных полосок папиллярных мышц ЛО животных на ЭСИ длительностью 1,5 с была одинаковой во всех возрастных группах. Однако динамика прироста амплитуды при увеличении длительности ЭСИ была различной. В группах 4- и 24-месячных крыс ЭС сокращения появлялись на интервале 0,225 с, их амплитуда динамично нарастала и на интервале длительностью 1,5 с превысила первоначальные показатели в группе в 3,0 и 3,7 раза соответственно. В группе 12-месячных животных прирост амплитуды ЭС сокращения при ЭСИ длительностью 1,5 с был менее выражен и составил 1,6 раза.

Выполнение ЭС теста в группах животных с ПИКС выявило значимые возрастные различия на коротких ЭСИ. В группе 4-месячных крыс с ПИКС первый ЭС ответ развивался при более длительном ЭСИ, чем в группе ЛО животных соответствующего возраста (см. табл. 1). В этой группе, начиная с ЭСИ длительностью 0,75 с и более, было отмечено значимое превышение ампли-

туды ЭС ответа над показателями, полученными у ЛО крыс этого возраста. В группе 12-месячных крыс с ПИКС ответ изолированных полосок папиллярных мышц на ЭС воздействия значимо не отличался от показателей в группе ЛО животных этого возраста. У 24-месячных крыс с ПИКС первый ЭС ответ был получен на более коротком ЭСИ (0,20 с) по сравнению с ЛО возрастным контролем. Но при этом на всех ЭСИ амплитуда инотропного ответа миокарда 24-месячных крыс с ПИКС была значимо ниже, чем в группе 12-месячных и не отличалась от показателей в группе 4-месячных животных с ПИКС.

В таблице 2 представлены результаты статистической обработки результатов ПЭС сокращений изолированных полосок папиллярных мышц крыс экспериментальных групп. В группах ЛО крыс в возрасте 4 и 24 мес. прирост амплитуды ПЭС сокращений на 39,3 и 26,9% соответственно был получен при ЭСИ длительностью 0,2 с. Практически такое же увеличение амплитуды ПЭС сокращений было получено у ЛО 12-месячных крыс, имеющих на этом интервале выраженный ЭС инотропный ответ. В нашем исследовании не было отмечено принципиальных межгрупповых различий по величине ПЭС сокращений между группами ЛО животных разного возраста. Во всех возрастных группах с увеличением времени ЭСИ отмечалось уменьшение амплитуды ПЭС сокращений.

Сформировавшийся ПИКС существенно повлиял на выраженность ПЭС сокращений, особенно при длительности ЭСИ менее 0,5 с. Так, уже при ЭСИ длительностью 0,2 с прирост амплитуды ПЭС сокращений был меньше, чем в группах ЛО крыс. При этом у 4- и 12-месячных крыс это различие было статистически значимым. Это обусловлено, с одной стороны, меньшими значениями ПЭС сокращений у ЛО животных старших возрастных групп в сравнении с аналогичным показателем у 4-месячных крыс, а с другой стороны, большим приростом амплитуды ПЭС в подгруппах с ПИКС.

Таблица 2. Амплитуда постэкстрасистолического сокращения мышечных полосок отпрепарированных из папиллярных мышц левого желудочка сердец 4-, 12- и 24-месячных крыс (процент к регулярному циклу) ($M \pm SEM$)**Table 2.** Amplitude of post-extrasystolic contraction of muscle strips prepared from the papillary muscles of the left ventricle of the hearts of 4, 12, and 24-month-old rats (percentage of the regular cycle) ($M \pm SEM$)

Экстра-систолический интервал Extra systolic interval	Группы животных Animal groups					
	4-месячные 4-month-old		4-месячные 4-month-old		4-месячные 4-month-old	
	ЛО, группа 1 (n = 10)	ПИКС, группа 2 (n = 10)	ЛО, группа 3 (n = 10)	ПИКС, группа 4 (n = 10)	ЛО, группа 5 (n = 10)	ПИКС, группа 6 (n = 10)
0,2 с	139,3 ± 3,4	106,9 ± 3,3 $p_{2-1} < 0,05$	132,6 ± 4,5	115,1 ± 4,9 $p_{4-3} < 0,05$	126,9 ± 4,0	113,4 ± 4,8
0,225 с	140,6 ± 2,7	113,7 ± 3,0 $p_{2-1} < 0,05$	146,7 ± 3,5	122,1 ± 3,9 $p_{4-2} < 0,05$ $p_{4-3} < 0,05$	120,1 ± 6,2	120,6 ± 5,6
0,25 с	128,4 ± 2,1	106,4 ± 4,6	131,5 ± 4,6	120,6 ± 4,6 $p_{4-2} < 0,05$	119,2 ± 5,9	121,8 ± 5,8
0,5 с	110,9 ± 1,1	113,9 ± 5,6	111,9 ± 2,8	111,8 ± 3,3	104,6 ± 3,7	108,3 ± 3,5
0,75 с	106,3 ± 1,5	107,9 ± 2,9	102,6 ± 2,7	108,9 ± 2,6	103,5 ± 2,6	104,0 ± 3,7
1,0 с	101,2 ± 1,8	99,4 ± 2,4	100,9 ± 1,4	105,2 ± 2,1	99,2 ± 2,7	99,8 ± 3,5
1,25 с	90,5 ± 5,8	100,3 ± 5,5	96,5 ± 1,4	103,1 ± 1,9	98,2 ± 2,6	94,4 ± 2,6
1,50 с	97,8 ± 1,61	87,9 ± 4,8	94,9 ± 1,8	104,2 ± 1,9	103,4 ± 2,2	93,9 ± 4,3

Примечание: p_{ij} – уровень значимости различий между показателями в i и j группах, i = 1..5, j = 2..6, i ≠ j, n – количество животных в группе.

Note: p_{ij} – significance level of differences between indicators in i and j groups, i = 1..5, j = 2..6, i ≠ j, n – the number of animals in the group.

Наименьшие различия между значениями амплитуды ПЭС сокращений в группах ЛО и ПИКС наблюдались у 24-месячных крыс. Следует отметить, что динамика снижения амплитуды ПЭС сокращения при увеличении ЭСИ не зависела от возраста.

Обсуждение

Общеизвестно, что в процессе онтогенеза происходят структурные и функциональные изменения сосудов и отделов сердца. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что в процессе старения крыс происходит повышение возбудимости сарколеммальной мембрани к 12-му мес. с последующим снижением к 24-му мес. Такой результат может быть отражением динамики возрастных изменений физико-химических свойств сарколеммы и сопряженных с ней ион-транспортирующих структур. Вероятно, это должно отразиться на возбудимости сарколеммы при патологических состояниях.

Развитие хронической патологии оказывает дополнительные негативные воздействия на соответствующие органы-мишени. Выполнение коронароокклюзии у крыс вызывает развитие обширного трансмурального инфаркта миокарда, запускает процесс постинфарктного ремоделирования сердца и формирование грубых органических поражений папиллярных мышц в зоне поражения [12, 13].

Ранее нами было показано, что у животных в возрасте 12 и 24 мес. постинфарктное ремоделирование сопровождается менее выраженным увеличением массы сердца и отношения массы сердца к массе тела животного в сравнении с 4-месячными животными. По степени выраженности изменения гравиметрических показателей постинфарктной гипертрофии миокарда исследованные возрастные группы располагались в обратной зависимости от возраста [6]. Считается, что сердечная мышца не обладает репаративной регенерацией [18], и утрата части рабочего миокарда возмещается за счет гипертрофии оставшихся жизнеспособных клеток. Известно, что фактором, запускающим развитие гипертрофии сердечной мышцы, в том числе в условиях формирования ПИКС, является увеличение функциональной нагрузки на жизнеспособный миокард [19]. Вполне вероятно, что возрастные особенности реализации постинфарктной гипертрофии в различные периоды онтогенеза у крыс отразятся на работе систем, ответственных за реализацию процесса электромеханического сопряжения. Значительную роль в обеспечении контракtilьной функции кардиомиоцитов, играют внутриклеточные осцилляции Ca^{2+} . Их проявление определяется согласованной работой Ca^{2+} -транспортирующих систем сарколеммы и СПР кардиомиоцитов. Показано, что нарушение их функции является фактором, определяющим развитие электрического ремоделирования миокарда, а также вносит вклад в формирование систолической и/или диастолической дисфункции миокарда у лиц, страдающих сердечной недостаточностью ишемического генеза [20].

Результаты проведения ЭС теста в группе 4-месячных животных с ПИКС свидетельствуют о снижении возбудимости сарколеммы кардиомиоцитов, поскольку сократительный ответ изолированной полоски папиллярных мышц был получен при более длительных ЭСИ. На основании результатов, полученных при проведении ЭС теста в группе 12-месячных животных с ПИКС, можно предположить, что сарколемма кардиомиоцитов у животных этого возраста оказалась значительно более функционально устойчива к процессам ремоделирования. Увеличение времени ЭСИ, необходимого для проявления сократительного ответа, позволяет судить о снижении возбудимости сарколеммы кардиомиоцитов, что может быть результатом изменения их фосфолипидного состава [21, 22] и микровязкости липидного бислоя [23] в постинфарктном периоде.

Выявленные особенности проявления ЭС инотропного ответа в группе 24-месячных животных с ПИКС сви-

действуют об увеличении возбудимости сарколеммы кардиомиоцитов. Это может быть следствием возрастных особенностей изменений сарколеммальной мембраны при постинфарктном ремоделировании сердечной мышцы. Такое объяснение и сам результат ЭС теста хорошо согласуются с нашими ранее опубликованными данными об особенностях изменения структуры и свойств мембран эритроцитов именно у 24-месячных крыс при экспериментальном ПИКС [24, 25].

Известно, что ионы Ca^{2+} , поступившие дополнительно в миоплазму после внеочередного стимулирующего воздействия, депонируются в СПР [11, 26]. Увеличение пула Ca^{2+} в СПР при адекватном функционировании рианодиновых рецепторов обеспечивает выход большого количества этих ионов из СПР при первом ПЭС цикле сокращение-расслабление [16]. Увеличение амплитуды ПЭС-сокращения определяется количеством поступающих из СПР ионов Ca^{2+} .

Отсутствие межвозрастных различий амплитуд ПЭС сокращений в группах ЛО животных, показанное в нашем исследовании, свидетельствует о том, что в процессе онтогенеза СПР кардиомиоцитов крыс сохраняет ведущую роль в механизмах регуляции внутриклеточного гомеостаза Ca^{2+} , оставаясь основным депо этих ионов.

Отмеченное в группе животных 4-месячного возраста с ПИКС наиболее выраженное угнетение относительно ЛО контроля прироста амплитуды ПЭС сокращений при ЭСИ длительностью 0,2 и 0,25 с может быть следствием снижения Ca^{2+} -аккумулирующей способности СПР в результате постинфарктного ремоделирования. Причиной такого нарушения функционирования СПР может являться состояние липидного бислоя мембран и снижение активности Ca^{2+} -АТФазы в результате активации свободнорадикальных процессов при развитии сердечной недостаточности ишемического генеза [27, 28]. ПИКС в меньшей степени повлиял на Ca^{2+} -аккумулирующую способность СПР у 12- и 24-месячных крыс.

Такой результат хорошо согласуется с ранее сделанным предположением о том, что процессы перекисного окисления, активирующиеся в процессе онтогенеза и ассоциированные со старением, не могут приобрести еще большую активность при формировании ПИКС у стареющих животных [28].

В ранее проведенных исследованиях мы показали, что у животных в возрасте 12 и 24 мес. происходит снижение образования первичных продуктов перекисного окисления липидов [24, 28] и карбонильных производных перекисного окисления белков [24]. Низкая интенсивность процессов перекисного окисления липидов и белков у животных старших возрастных групп сохраняется и при постинфарктном ремоделировании [24, 28]. Эти результаты позволяют предположить, что снижение интенсивности перекисной модификации липидов и белков при ПИКС у животных в возрасте 24 мес. способствует сохранению активности Ca^{2+} -АТФазы, что в свою очередь положительно отражается на Ca^{2+} -аккумулирующей способности СПР кардиомиоцитов крыс этой возрастной группы в условиях патологии. Функционально это должно проявиться меньшим снижением ПЭС потенциации относительно группы ЛО животных, что и было продемонстрировано в нашем исследовании.

Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что изменения возбудимости сарколеммы миокарда имеет выраженную возрастную зависимость, которая проявляется и при постинфарктном ремоделировании миокарда. В то же время возраст не отражается на способности СПР кардиомиоцитов ЛО животных аккумулировать ионы кальция. Однако в условиях постинфарктного ремоделирования СПР крыс именно старших возрастных групп в большей степени сохраняет свою Ca^{2+} -аккумулирующую способность. Полученные результаты расширяют теоретические знания о возрастных изменениях и состоянии адаптационных механизмов стареющей сердечной мышцы при ПИКС.

Литература / References

1. Kane A.E., Bisset E.S., Keller K.M., Ghimire A., Pyle W.G., Howlett S.E. Age, sex and overall health, measured as frailty, modify myofilament proteins in hearts from naturally aging mice. *Sci. Rep.* 2020;10:10052. DOI: 10.1038/s41598-020-66903-z.
2. Lakatta E.G., Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation.* 2003;107(2):346–354. DOI: 10.1161/01.cir.0000048893.62841.f7.
3. Билалова Г.А., Сидтиков Ф.Г., Дикопольская Н.Б., Шайхелисламова М.В., Зефирров Т.Л. Адренорецепторы в дофаминергической регуляции сократимости миокарда крыс в онтогенезе. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2016;162(12):738–742.
[Bilalova G.A., Situdikov F.G., Dikopol'skaya N.B., Shaikhelislamova M.V., Zefirov T.L. Adrenoceptors in Dopaminergic Regulation of Rat Myocardial Contractility in Rats During Ontogeny. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2016;162(12):738–742. (In Russ.)]. DOI: 10.1007/s10517-017-3709-y.
4. Швальев В.Н., Рогоза А.Н., Сергиенко В.Б., Реутов В.П., Аншелес А.А., Тарский Н.А. и др. Морфофункциональная диагностика возрастных нейродистрофических изменений организма, предшествующих внезапной сердечной смерти. *Морфологические ведомости.* 2016;24(4):8–21.
[Shvalev V.N., Rogozina A.N., Sergienko V.B., Reutov V.P., Anshelis A.A., Tarsskiy N.A. and others. The morpho-functional diagnostics of age-related neurodystrophic changing in the organism, which preceded sudden cardiac death. *Morphological newsletter* 2016;24(4):8–21. (In Russ.)]. DOI: 10.20340/mv-mn.2016.24(4):8-21.
5. Conte M.R. Gender Differences in the Neurohumoral Control of the Cardiovascular System. *Ital. Heart J.* 2003;4(6):367–370.
6. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Островик М.О. Возрастзависимые изменения адренореактивности при экспериментальном постинфарктном кардиосклерозе. *Успехи геронтологии.* 2020;33(4):729–734.
[Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Ostrovik M.O. Age-dependent changes in adrenoreactivity in experimental postinfarction cardiosclerosis. *Adv. Geront.* 2020;33(4):729–734. (In Russ.)]. DOI: 10.34922/AE.2020.33.4.015.
7. Путятина А.Н., Ким Л.Б. Внеклеточный матрикс сердца и постинфарктный reparative fibrosis (часть 1). *Вестник САФУ. Серия: Медико-биологические науки.* 2016;4:54–66.
[Putyatina A.N., Kim L.B. Extracellular matrix of the heart and post-infarction reparative fibrosis (part 1). *Vestnik SAFU. Series: Medico-biological sciences.* 2016;4:54–66. (In Russ.)]. DOI: 10.17238/issn2308-3174.2016.4.54.
8. Izu L.T., Kohl P., Boyden P.A., Miura M., Banyasz T., Chiamvimonvat N. et al. Mechano-electric and mechano-chemo-transduction in cardiomyocytes. *J. Physiol.* 2020;598(7):1285–1305. DOI: 10.1113/jp276494.
9. Yue P., Long C.S., Austin R., Chang K.C., Simpson P.C., Massie B.M. Post-infarction heart failure in the rat is associated with distinct alterations in cardiac myocyte molecular phenotype. *Mol. Cell Cardiol.* 1998;30(8):1615–1630. DOI: 10.1006/jmcc.1998.0727.
10. Cheng Y., Li W., Mc Elfresh T.A., Chen X., Berthiaume J.M., Castel L. et al. Changes in myofilament proteins, but not Ca^{2+} -regulation, are associated with a high-fat diet-induced improvement in contractile function in heart failure. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2011;301(4):H1438–H1446. DOI: 10.1152/ajpheart.00440.2011.
11. Yano M., Ikeda Y., Matsuzaki M. Altered intracellular Ca^{2+} handling in heart failure. *J. Clin. Invest.* 2005;115(3):556–564. DOI: 10.1172/JCI24159.
12. Кондратьева Д.С., Афанасьев С.А., Фалалеева Л.П., Шахов В.П.

- Инотропная реакция миокарда крыс с постинфарктным кардиосклерозом на экстрасистолические воздействия. Бюл. эксперим. биол. и мед. 2005;139(6):613–616.
[Kondrat'eva D.S., Afanas'ev S.A., Falaleeva L.P., Shakhov V.P. Inotropic response of the myocardium in rats with postinfarction cardiosclerosis exposed to extrasystolic treatment. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2005;139(6):647–650. (In Russ.).] DOI: 10.1007/s10517-005-0367-2.
13. Sadredini M., Danielsen T.K., Aronsen J.M., Manotheepan R., Hougen K., Sjaastad I. et al. Beta-adrenoceptor stimulation reveals Ca²⁺ waves and sarcoplasmic reticulum Ca²⁺ depletion in left ventricular cardiomyocytes from post-infarction rats with and without heart failure. *PLoS One*. 2016;11(4):e0153887. DOI: 10.1371/journal.pone.0153887.
14. Vassallo D.V., Lima E.Q., Campagnaro P., Faria A.N., Mill J.G. Mechanisms underlying the genesis of post-extrasystolic potentiation in rat cardiac muscle. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1995;28(3):377–383.
15. Nakipova O.V., Averin A.S., Evdokimovskii E.V., Pimenov O.Y., Kosarski L., Ignat'ev D. et al. Store-operated Ca²⁺ entry supports contractile function in hearts of hibernators. *PLoS One*. 2017;22;12(5):e0177469. DOI: 10.1371/journal.pone.0177469.
16. Ji Y.C., Gray R.A., Fenton F.H. Implementation of contraction to electrophysiological ventricular myocyte models, and their quantitative characterization via post-extrasystolic potentiation. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135699. DOI: 10.1371/journal.pone.0135699.
17. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Путрова О.Д., Перчаткин В.А., Репин А.Н. Возрастные особенности внутриклеточного гомеостаза кальция в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном ремоделировании сердца. Успехи геронтол. 2010;23(1):59–63. [Afanasiev S.A., Kondratieva D.S., Putrova O.D., Perchatkin V.A., Repin A.N. Age-related features of an intracellular calcium homeostasis in rat cardiomyocytes at postinfarction heart remodeling. *Adv. Gerontol.* 2010;23(1):59–63. (In Russ.).]
18. Рубина К.А., Мелихова В.С., Парфенова Е.В. Резидентные клетки – предшественники в сердце и регенерация миокарда. Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. 2007;2(1):29–35. [Rubina K.A., Melikhova V.S., Parfenova E.V. Resident cardiomyocyte precursors and myocardium regeneration. *Cell Transplantology and Tissue Engineering*. 2007;2(1):29–35. (In Russ.).]
19. Gan X.T., Ettinger G., Huang C.X., Burton J.P., Haist J.V., Rajapurohitam V. et al. Probiotic administration attenuates myocardial hypertrophy and heart failure after myocardial infarction in the rat. *Circ. Heart Fail.* 2014;7(3):491–499. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.113.000978.
20. Mora M.T., Ferrero J.M., Gomez J.F., Sobie E.A., Trenor B. Ca²⁺ cycling impairment in heart failure is exacerbated by fibrosis: insights gained from mechanistic simulations. *Front. Physiol.* 2018;9:1194. DOI: 10.3389/fphys.2018.01194.
21. Moriyama H., Endo J., Ikura H., Kitakata H., Momoi M., Shinya Y. et al. Qualitative and quantitative effects of fatty acids involved in heart diseases. *Metabolites*. 2022;12(3):210. DOI: 10.3390/metabo12030210.
22. Афанасьев С.А., Реброва Т.Ю., Кондратьева Д.С. Особенности фосфолипидного состава мембран эритроцитов в условиях постинфарктного кардиосклероза. *Биомедицинская химия*. 2007;53(5):541–546. [Afanasiev S.A., Rebrova T.Y., Kondratieva D.S. Phospholipid composition of erythrocyte membrane under conditions of postmyocardial infarction cardiosclerosis. *Biochemistry (Moscow). Supplement Series B: Biomedical Chemistry*. 2008;2(2):166–168. (In Russ.).] DOI: 10.1134/S1990750808020066.
23. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Путрова О.Д., Попов С.В. Возрастные особенности микровязкости мембран эритроцитов при экспериментальном кардиосклерозе. Успехи геронтологии. 2012;25(4):644–647. [Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A., Putrova O.D., Popov S.V. Age-related features of microviscosity of erythrocyte membranes in experimental cardiosclerosis. *Adv. Gerontol.* 2013; 3(3):211–214. (In Russ.).] DOI: 10.1134/S2079057013030119.
24. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А. Возрастные особенности активности свободнорадикального окисления в мембранах эритроцитов и плазме крови при постинфарктном кардиосклерозе у крыс. Казанский медицинский журнал. 2018;99(4):629–634. [Rebrova T.Yu., Afanas'ev S.A. Age-related features of activity of free radical oxidation in erythrocyte membranes and blood plasma in post-infarction cardiosclerosis in rats. *Kazan Medical. Jour.* 2018;99(4):629–634. (In Russ.).] DOI: 10.17816/KMJ2018-629.
25. Реброва Т.Ю., Афанасьев С.А., Попов С.В. Возрастные особенности окислительной модификации компонентов эритроцитарных мембран и активность Na⁺/K⁺-АТФазы при формировании кардиосклероза у крыс. Дальневосточный медицинский журнал. 2017;3:63–66. [Rebrova T.Yu., Afanas'ev S.A., Popov S.V. Age-related of oxidative modification of erythrocyte membrane components and Na⁺/K⁺-ATPase activity in formation of cardiosclerosis in rats. *Far. Eastern Medical Journal*. 2017;3:63–66. (In Russ.).]
26. Marengo F.D., Márquez M.T., Bonazzola P., Ponce-Hornos J.E. The heart extrasystole: an energetic approach. *Am. J. Physiol.* 1999;276(1):H309–H316. DOI: 10.1152/ajpheart.1999.276.1.H309.
27. Köhler A.C., Sag C.M., Maier L.S. Reactive oxygen species and excitation-contraction coupling in the context of cardiac pathology. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2014;73:92–102. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2014.03.001.
28. Rebrova T.Yu., Afanasiev S.A. State of the antioxidant system and the severity of lipid-peroxidation processes in the myocardium and blood plasma of rats of different ages with postinfarction cardiosclerosis. *Advances in Gerontology*. 2021;11(2):152–157. DOI: 10.1134/S2079057021020132.

Информация о вкладе авторов

Реброва Т.Ю. – выполнение электрофизиологических тестов на изолированных полосках папиллярных мышц из миокарда экспериментальных животных, написание первоначального варианта статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Афанасьев С.А. – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Кондратьева Д.С. – выполнение экспериментов по моделированию сердечной недостаточности у экспериментальных животных, корректировка первоначального варианта статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Островик М.О. – обработка кривых сокращения-расслабления, полученных при проведении экстрасистолического теста, статистическая обработка данных, оформление таблиц, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Попов С.В. – существенный вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание.

Information on author contributions

Rebrova T.Yu. – completing electrophysiological tests on isolated strips of papillary muscles from the myocardium of experimental animals, writing the initial version of the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content.

Afanasiev S.A. – significant contribution to the concept and design of the study, correction of the article, approval of the final version for publication, full responsibility for the content.

Kondratieva D.S. – performing experiments on modeling heart failure in experimental animals, correcting the original version of the article, approving the final version for publication, full responsibility for the content.

Ostrovik M.O. – processing of contraction-relaxation curves obtained during the extrasystolic test, statistical processing of data, design of tables, approval of the final version for publication, full responsibility for the content.

Popov S.V. – significant contribution to the concept and design of the study, correction of the article, approval of the final version for publication, full responsibility for the content.

Сведения об авторах

Реброва Татьяна Юрьевна, канд. мед. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Кондратьева Дина Степановна, канд. биол. наук, научный сотрудник, лаборатория молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-4004-2497.

E-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

Афанасьев Сергей Александрович, д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Островик Маргарита Олеговна, младший научный сотрудник, лаборатория регистров сердечно-сосудистых заболеваний, высокотехнологичных вмешательств и телемедицины, Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0001-7118-8897.

E-mail: ostrovik@cardio-tomsk.ru.

Попов Сергей Валентинович, д-р мед. наук, профессор, академик РАН, директор Научно-исследовательского института кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук. ORCID 0000-0002-9050-4493.

E-mail: svp@cardio-tomsk.ru.

 **Реброва Татьяна Юрьевна**, e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Поступила 27.01.2023

Information about the authors

Tatiana Yu. Rebrova, Cand. Sci. (Med.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0003-3667-9599.

E-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Dina S. Kondratieva, Cand. Sci. (Biol.), Research Scientist, Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-4004-2497.

E-mail: dina@cardio-tomsk.ru.

Sergey A. Afanasiev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular and Cellular Pathology and Genetic Testing, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-6066-3998.

E-mail: tursky@cardio-tomsk.ru.

Margarita O. Ostrovik, Junior Research Scientists, Laboratory of Registries of Cardiovascular Diseases, High-Tech Interventions and Telemedicine, Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0001-7118-8897.

E-mail: ostrovik@cardio-tomsk.ru.

Sergey V. Popov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Full Member of the Russian Academy of Sciences, Head of Research Institute of Cardiology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences. ORCID 0000-0002-0567-4616.

E-mail: svp@cardio-tomsk.ru.

 **Tatiana Yu. Rebrova**, e-mail: rebrova@cardio-tomsk.ru.

Received January 27, 2023