

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ РАБОЧИХ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ СЕЛЕКТИВНОЙ БЛОКАДЕ α_{2c} -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

А.М. Садыков¹, Л.И. Хисамиева¹, А.М. Купцова¹, М.А. Мухамедьяров², Н.И. Зиятдинова¹

¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет», г. Казань, Россия

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань, Россия

Аннотация. *Введение.* Несмотря на большое количество сведений об α_2 -адренергической регуляции деятельности сердца открытым остается вопрос о роли подтипов α_2 -адренорецепторов в развитии возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Целью исследования было изучение параметров электрической активности клеток миокарда правого предсердия крыс различного возраста при блокаде α_{2c} -адренорецепторов. *Методы.* В исследовании регистрировался внутриклеточный потенциал действия с помощью стандартной микроэлектродной методики. *Результаты* показали, что блокатор α_{2c} -адренорецепторов JP1302-дигидрохлорид у 7-, 21-, 140-дневных крыс приводил к снижению частоты спонтанной активности и удлинению фазы деполяризации у крыс 21- и 140-дневного возраста. У 7-дневных животных препарат не привел к изменению амплитудно-временных параметров потенциала действия. *Заключение.* Полученные данные согласуются с ранее известными сведениями об отрицательном хронотропном эффекте на сердце блокатора α_2 -адренорецепторов (йохимбина) и расширяют представления об участии α_{2c} -адренорецепторов в реализации данного ответа и определении электрической активности кардиомиоцитов крыс разного возраста.

Ключевые слова: сердце, миокард, α_2 -адренорецепторы, потенциал действия.

ELECTRICAL ACTIVITY OF WORKING CARDIOMYOCYTES OF THE RIGHT ATRIUM DURING SELECTIVE BLOCKADE OF α_{2c} -ADRENERGIC RECEPTORS IN RATS OF DIFFERENT AGES

А.М. Садыков¹, Л.И. Хисамиева¹, А.М. Купцова¹, М.А. Мухамедьяров², Н.И. Зиятдинова¹

¹Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

²Kazan State Medical University, Kazan, Russia

Abstract. *Introduction.* Despite the extensive information on α_2 -adrenergic regulation of cardiac activity, the role of α_2 -adrenergic receptor subtypes in the development of age-related changes in the cardiovascular system remains unclear. The aim of the study – to examine the parameters of the electrical activity of right atrial cardiomyocytes in rats of different ages with α_{2c} -adrenergic receptor blockage. *Methods.* We recorded intracellular action potentials using the standard microelectrode technique. *Results.* This study demonstrated that the α_{2c} -adrenergic receptor blocker JP1302-dihydrochloride reduced the frequency of spontaneous activity and prolonged the repolarization phase in 21- and 140-day-old rats. In 7-day-old animals, the drug did not induce any changes in the amplitude or time parameters of the action potential. *Conclusion.* The results obtained correspond with the previous data on negative chronotype effect of the α_2 -adrenergic receptor blocker (yohimbine) and expand the knowledge on participation of α_{2c} -adrenergic receptors in realizing such response and determining electrical activity of cardiomyocytes of rats of different age.

Keywords: heart, myocardium, α_2 -adrenergic receptors, action potential.

Введение. Электрофизиологические исследования расширяют наше понимание процессов, лежащих в основе генерации и регуляции сердечного ритма. Кроме того, эти исследования демонстрируют и описывают участие большого количества новых молекул ионных каналов, ионного транспорта и рецепторных белков [1, 2]. Физиологические процессы, сопровождающие

генерацию потенциала действия (ПД) и обеспечивающие связь «возбуждение-сокращение», модулируются симпатической и парасимпатической иннервацией, а также внутрисердечной регуляцией. При этом высвобождаются медиаторы, связывающиеся с рецепторами, часть которых связана с гуаниновыми нуклеотид-связывающими (G-) белками [3, 4]. Последние рецепторы,

сопряженные с G-белком (GPCR), включают регуляторные биохимические каскады со сложными и множественными инотропными, хронотропными и люзитропными эффектами на сердечную мышцу [5].

К данной группе рецепторов относятся α_2 -адренорецепторы (α_2 -AP), в настоящее время признанные супрессорами высвобождения катехоловых аминов по принципу обратной связи [6]. Также показано участие всех подтипов рецепторов этого семейства (α_{2A} , α_{2B} и α_{2C}) в регуляции кальциевого цикла и сократительной способности миокарда [7].

В последнее время активно изучается синтез данных структур и механизмы осуществления их сложных и многопрофильных функций [8]. Ранние сведения о механизмах ответных реакций при активации этой группы рецепторов были ограничены описанием участия в них цАМФ-ПКА и G_q -белок-ПКС сигнальных путей и в настоящее время дополняются новыми данными [9, 10]. Так, показано, что восстановление функций миокарда после реоксигенационного повреждения при воздействии на α_2 -AP селективным агонистом проходит при участии каскадов превращений по Akt-сигнальному пути [11].

Показано участие данных рецепторов в термогенезе, в реакциях теплового баланса у крыс разного возраста и поддержании связи вентиляции и скорости метаболизма при различной температуре окружающей среды [12].

На сегодняшний день достаточно подробно изучены механизмы участия α_2 -AP в регуляции деятельности сердца при блокировании или стимуляции, однако есть немало вопросов, требующих дополнительных исследований в этой области.

Цель исследования – изучение параметров электрической активности клеток миокарда правого предсердия крыс разного возраста при селективной блокаде α_{2c} -адренорецепторов.

Методы и организация исследования. Работа выполнена на 7- (n=7), 21- (n=8) и 140-дневных (n=7) лабораторных крысах и одобрена Локальным этическим комитетом Казанского (Приволжского) федерального университета (КФУ), протокол №39 от 22.12.2022. Группы были определены в

соответствии с возрастной периодизацией развития и регуляции сердца. Крысы содержались в условиях вивария Института фундаментальной медицины и биологии КФУ.

Для анестезии использовали 25%-ный раствор уретана из расчета 1,2 г/кг массы животного. Многоклеточный препарат правого предсердия с сохраненным синусным узлом помещали в ванну, куда подавали терmostатируемый и оксигенированный раствор Тироде (состав в ммоль/л: NaCl – 133,47; KCl – 4,69; NaH₂PO₄·2H₂O – 1,35; NaHCO₃ – 16,31; MgSO₄·7H₂O – 1,18; CaCl₂·2H₂O – 2,5; глюкоза – 7,77) с pH = 7,3-7,4 и скоростью 10 мл/мин.

Внутриклеточный потенциал действия (ПД) регистрировали с помощью стандартной микроэлектродной методики стеклянными микроэлектродами с сопротивлением 25-60 М Ω и диаметром кончика <1 мкм. Через 40 мин, после стабилизации основных параметров ПД, регистрировали контрольные сигналы, затем в раствор добавляли блокатор α_{2c} -AP JP1302-дигидрохлорид в концентрации 10⁻⁸М. Повторную регистрацию сигнала производили через 15 минут после введения агента.

Записи анализировали в оригинальной программе Elph 3.0. Обработка включала определение мембранных потенциала (МП), амплитуды ПД, длительности фазы реполяризации ПД на уровне 20, 50 и 90%. Нормальность распределения проверяли с использованием теста Шапиро-Уилка, статистическую значимость оценивали с помощью ANOVA для сравнения двух групп. Результаты считали статистически значимыми при p<0,05. Результаты представлены как среднее арифметическое ± ошибка среднего и эффект в процентах от контрольных значений.

Результаты исследования и их обсуждение. Блокатор α_{2c} -AP в концентрации 10⁻⁸М вызывал уменьшение частоты спонтанной активности (ЧСА) ПД у крыс 21-дневного возраста на 8% (p<0,05) (рис. 2), при этом мембранный потенциал (МП) и амплитуда ПД достоверно не изменились. Также препарат вызвал увеличение длительности ПД на уровне ДПД 50% с 9,9±1,3 мс до 11,9±1,4 мс (эффект 21%, p<0,05) и ДПД 90% с 40,8±1,7 мс до 48,2±1,2 мс (эффект 17%, p<0,05) (рис. 1А).

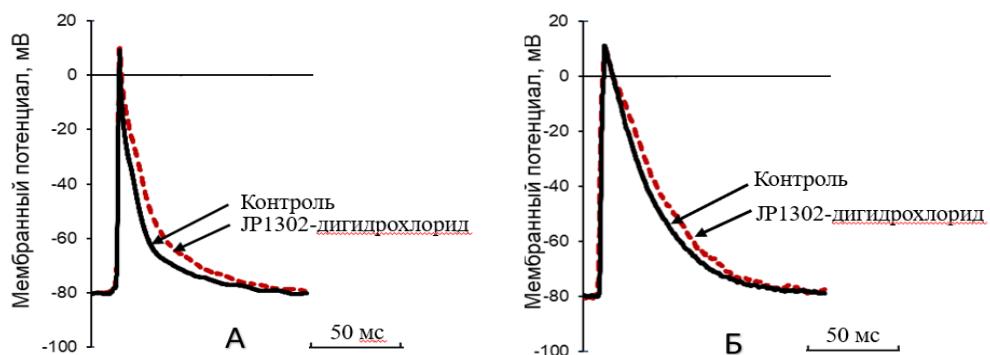


Рис. 1. Эффект JP1302-дигидрохлорида на конфигурацию потенциала действия клеток правого предсердия 21-дневных крыс (А) и 140-дневных крыс (Б) (оригинальные записи)

Блокатор JP1302-дигидрохлорид в концентрации 10^{-8} М вызывал уменьшение ЧСА у крыс 140-дневного возраста на 11% ($p<0,05$) (рис. 2), при этом МП и амплитуда ПД достоверно не изменились. Также блокатор приводил к увеличению длительности ПД на уровне ДПД 50% с $21,7\pm0,9$ мс до $26,5\pm0,6$ мс

(эффект 22%, $p<0,05$) и ДПД 90% с $44,9\pm1,8$ мс до $51,0\pm2,6$ мс (эффект 13%, $p<0,05$) (рис. 1Б).

У крысят 7-дневного возраста блокатор JP1302-дигидрохлорид (10^{-8} М) не приводил к изменению амплитудно-временных параметров ПД, но вызвал уменьшение ЧСА на 23% ($p<0,05$) (рис. 2).

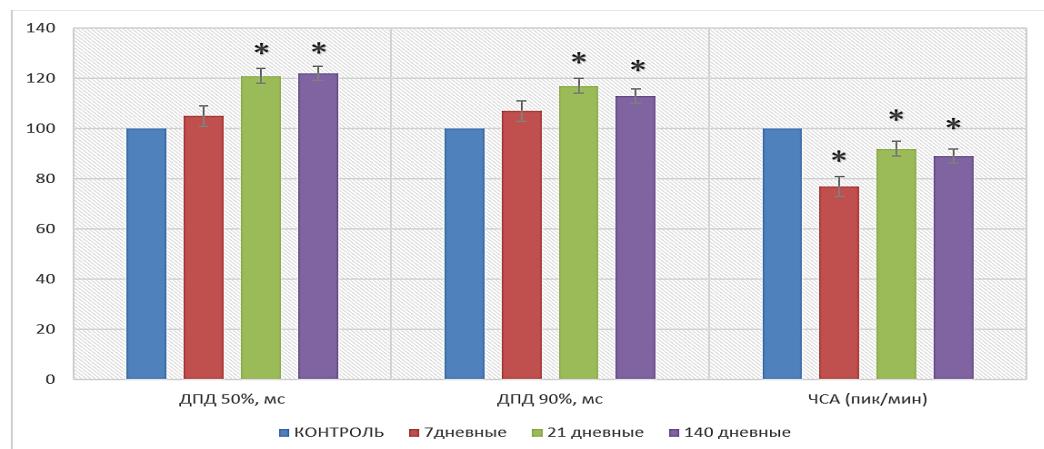


Рис. 2. Эффект JP1302-дигидрохлорида (в процентах) на длительность фазы реполяризации (на уровне 50% и 90% спада) и частоту генерации потенциала действия клеток правого предсердия 7-, 21-, 140-дневных крыс, $p<0,05$ (*)

Примечание: ДПД 50% – длительность фазы реполяризации потенциала действия на уровне 50% спада; ДПД 90% – длительность фазы реполяризации потенциала действия на уровне 90% спада; ЧСА – частота спонтанной активности.

Заключение. Таким образом, блокатор α_2 -AP JP1302-дигидрохлорид во всех исследованных возрастных группах приводил к снижению ЧСА и достоверному удлинению фазы реполяризации у крыс 21- и 140-дневного возраста. У 7-дневных животных препарат не привел к изменению амплитудно-временных параметров

потенциала действия. Полученные данные согласуются с ранее известными сведениями об отрицательном хронотропном эффекте на сердце блокатора α_2 -AP (йохимбина) и расширяют представления об участии α_2 -AP в реализации данного ответа и определении электрической активности кардиомиоцитов крыс разного возраста.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена за счет средств Программы стратегического академического лидерства Казанского (Приволжского) федерального университета (ПРИОРИТЕТ-2030).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Financing. The study was supported by the Strategic Academic Leadership Program of Kazan (Volga Region) Federal University (PRIORITY-2030).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carmeliet, E. Cardiac cellular electrophysiology / E. Carmeliet, J. Vereecke. – Amsterdam, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers, 2002.
2. Gilmour, R.F. Mechanisms of disease: new mechanisms of antiarrhythmic actions / R.F. Gilmour, D.P. Zipes // Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med. – 2004. – No. 1. – P. 37-41.
3. Best, J.M. Different subcellular populations of L-type Ca^{2+} channels exhibit unique regulation and functional roles in cardiomyocytes / J.M. Best, T.J. Kamp // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2012. – Vol. 52. – No. 2. – P. 376-387.
4. α 2-Adrenergic receptor-mediated modulation of calcium current in neocortical pyramidal neurons / S.D. Timmons, E. Geisert, A.E. Stewart [et al.] // Brain Res. – 2004. – Vol. 1014. – P. 184-196.
5. Bers, D.M. Cardiac excitation-contraction coupling / D.M. Bers // Nature. – 2002. – No. 415. – P. 198-205.
6. Sarcolemmal α 2-Adrenoceptors in Feedback Control of Myocardial Response to Sympathetic Challenge / A.E. Alekseev, S. Park, O.Yu. Pimenov, S. Reyes [et al.] // Pharmacol. Ther. – 2019. – Vol. 197. – P. 179-190.
7. Sarcolemmal α 2-Adrenoceptors Control Protective Cardiomyocyte-Delimited Sympathoadrenal Response
8. Y.M. Kokoz, E.V. Evdokimovskii // J. Mol. Cell. Cardiol. – 2016. – Vol. 100. – P. 9-20.
9. Motiejunaite, J. Adrenergic receptors and cardiovascular effects of catecholamines / J. Motiejunaite, L. Amar, E. Vidal-Petiot // Annales D Endocrinologie. – 2021. – Vol. 82. – P. 193-197.
10. Brasch, H. Field stimulation-induced noradrenaline release from guinea-pig atria is modulated by prejunctional alpha2-adrenoceptors and protein kinase C / H. Brasch // Basic Res. Cardiol. – 1993. – Vol. 88. – No. 6. – P. 545-556.
11. Role of α 2-Adrenoceptor Subtypes in Suppression of L-Type Ca^{2+} Current in Mouse Cardiac Myocytes / E.V. Evdokimovskii, R. Jeon, S. Park [et al.] // Int J Mol Sci. – 2021. – Vol. 22(8). – P. 35-41.
12. Dexmedetomidine Preconditioning Activates Pro-Survival Kinases and Attenuates Regional Ischemia / Reperfusion Injury in Rat Heart / M. Ibacache, G. Sanchez [et al.] // Biochim. Biophys. Acta. – 2012. – Vol. 1822. – P. 537-545.
13. Effect of ambient temperature on dexmedetomidine-induced metabolic and cardiorespiratory suppression in spontaneously breathing newborn rats / E. Nakamura, N.S. Hashizume [et al.] // Respir. Physiol. Neurobiol. – 2025. – Vol. 335. – P.104.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Айзиряк Марселяевич Садыков – ассистент, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: samow1995@mail.ru.

Луиза Ирековна Хисамиева – кандидат биологических наук, старший преподаватель, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: khisamieva1988@mail.ru.

Анна Михайловна Купцова – кандидат биологических наук, доцент, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: amkupcova@kpfu.ru.

Марат Александрович Мухамедьяров – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой нормальной физиологии, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, e-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru.

Нафиса Ильгизовна Зиятдинова – доктор биологических наук, профессор, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: nafisaz@mail.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Aiziriak M. Sadykov – Assistant, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: samow1995@mail.ru.

Luiza I. Khisamieva – Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: khisamieva1988@mail.ru.

Anna M. Kuptsova – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: amkupcova@kpfu.ru.

Marat A. Mukhamedyarov – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Normal Physiology, Kazan State Medical University, Kazan, e-mail: marat.muhamedyarov@kazangmu.ru.

Nafisa I. Ziyatdinova – Doctor of Biological Sciences, Professor, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: nafisaz@mail.ru.

Для цитирования: Электрическая активность рабочих кардиомиоцитов правого предсердия крыс разного возраста при селективной блокаде α 2с-адренорецепторов / А.М. Садыков, Л.И. Хисамиева, А.М. Купцова [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2025. – Т. 9. – № 3(33). DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_03_11

For citation: Sadykov A.M., Khisamieva L.I., Kuptsova A.M., Mukhamedyarov M.A., Ziyatdinova N.I. Electrical activity of working cardiomyocytes of the right atrium during selective blockade of α 2c-adrenergic receptors in rats of different ages. *Modern Issues of Biomedicine*, 2025, vol. 9, no. 3(33). DOI: 10.24412/2588-0500-2025_09_03_11