



СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

**IV-й Международной конференции,
посвященной А.Ф. Самойлову
«Фундаментальная и клиническая электрофизиология.
Актуальные вопросы аритмологии»
(планировавшиеся даты: 7-8 апреля 2020 года)
город Казань**

www.samoilov-kzn.ru

СБОРНИК МАТЕРИАЛОВ

IV-й Международной конференции,
посвященной А.Ф. Самойлову
«Фундаментальная и клиническая электрофизиология.
Актуальные вопросы аритмологии»

планировавшиеся даты:
7-8 апреля 2020 года
Казань

Москва
Издательство Сеченовского Университета
2020

Сборник материалов IV-й Международной конференции, посвященной А.Ф. Самойлову «Фундаментальная и клиническая электрофизиология. Актуальные вопросы аритмологии» планировавшиеся даты: 7-8 апреля 2020 года, г. Казань. — М.: Издательство ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). — 2020. — 60 с.

Все материалы в сборнике опубликованы в редакции авторов.

ISBN 978-5-89152-073-8



9 785891 520738

© Издательство Сеченовского Университета, 2020
© ООО «Триалог», 2020

тре ЭПР X-диапазона ER-200E-SRC фирмы «Bruker» EMX/plus с температурной приставкой ER 4112HV при 77 К [2]. Крысы были разделены на две группы (n=20): I группа — контрольные животные, которые содержались в стандартных условиях вивария; II группа — животные, которые находились в условиях нарастающего длительного ограничения двигательной активности в течение 90 суток в специальных клетках-пеналах. Пенальную иммобилизацию начинали с 21-дневного возраста: первые 2 дня движение ограничивалось на 1 час, а в дальнейшем увеличивалось на 2 часа через каждые 2 дня. Передвигая перегородку, мы изменяли объем пенеала в соответствии с размерами животного. К 25 дню продолжительность пенальной иммобилизации достигло 23 часов и оставалась постоянным до конца эксперимента.

Результаты и выводы. Пребывания в условиях 90-суточного ограничения двигательной активности приводит к увеличению содержания NO в тканях предсердий сердца крыс в среднем на 48%, а в тканях желудочков сердца в среднем на 78% по сравнению с показателями крыс контрольной группы ($p < 0,05$).

1. Zaripova R.I. Effect of NO Synthase Blockade on Myocardial Contractility of Hypokinetic Rats during Stimulation of β -Adrenoreceptors / R.I. Zaripova, N.I. Ziyatdinova, T.L. Zefirov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. — Volume 161, Issue 2, 1 June 2016, Pages 215-217.
2. Микоян В.Д. Оксид азота образуется через L-аргинин зависимый путь в мозге мышей in vivo / Микоян В.Д., Л.Н. Кубрина, А.Ф. Ванин // Биофизика, 1994, Т.39, С. 915-918.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЕ МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ КАРДИОМИОЦИТОВ

Сюняев Р.^{1,3,4}, Пикунев А.¹,

Десятников Р.², Гусев О.², Kedar Aras³,
Anna Gams³, Aaron Koppel³, Ефимов И.^{1,3}

¹Московский Физико-Технический Институт,
Долгопрудный, Россия

²Казанский Федеральный Университет, Казань,
Россия

³George Washington University, Washington, DC, USA

⁴Сеченовский Университет, Москва, Россия
siuniaev.ra@mipt.ru

В настоящей работе исследован новый подход к разработке персонализированных математических моделей, основанный на комбинации функциональных данных и профилей экспрессии. Нами была разработана новая модификация генетического алгоритма (ГА), предложенного в работе [1], позволяющая с высокой точностью определить проводимости ионных каналов на основе измерения зависимости формы потенциала действия (ПД) от периода стимуляции. Тестовые расчеты на синтетических данных с использованием модели миоцитов желудочка человека [2] показали, что погрешность проводимостей на выходе алгоритма мала для высокоамплитудных ионных токов: она составляет $1.6 \pm 1.6\%$ для IKr , $3.2 \pm 3.5\%$ для $IK1$, $3.9 \pm 3.5\%$ для INa , $8.2 \pm 6.3\%$ для $ICaL$. Кроме того, мы показали, что соотношение сигнал/шум выше 28 дБ

достаточно для устойчивой работы алгоритма. Далее, мы провели ряд экспериментов на донорских сердцах человека (n=9), признанных непригодными для трансплантации: при помощи оптического картирования были проведены измерения формы ПД в препаратах левого (n=2) и правого (n=7) желудочков сердца, а при помощи кэп-анализа экспрессии генов (n=2) и RNA-seq (n=7) определены полногеномные профили экспрессии генов. Персонализированная модель одного из пациентов (калибровочная модель) восстанавливалась на основе записей формы ПД при помощи ГА, а на основании разницы между уровнями экспрессии ионных каналов разрабатывались модели других пациентов. Сравнение предсказаний вычислительных моделей с экспериментальными измерениями показало их высокую точность: в большинстве случаев среднеквадратическое отклонение модельных ПД от экспериментальных не превышало 7 мВ, а различие длительности ПД не превышало 20 мс. В остальных случаях (для трех из девяти пациентов) были выявлено, что модельная длительность ПД значительно превышала экспериментальную, что может быть связано с ишемией препарата. Полученные нами результаты, во-первых, показывают возможность предсказания электрофизиологических особенностей пациентов (которые могут быть как результатом патологического ремоделирования, так и не связанными с патологией) на основе транскриптомных данных. Во-вторых, можно сделать вывод о точности проводимостей ионных каналов, определенных для калибровочной модели при помощи ГА. Таким образом, ГА могут быть использованы для исследования препаратов, действующих одновременно на ряд ионных каналов. Например, на основании записей формы ПД могут быть одновременно измерены изменения проводимостей ионных каналов в результате действия неселективных блокаторов.

Работа поддержана РНФ 18-71-10058.

1. Bot CT, Kherlopian AR, Ortega FA, Christini DJ, Krogh-Madsen T. Rapid Genetic Algorithm Optimization of a Mouse Computational Model: Benefits for Anthropomorphization of Neonatal Mouse Cardiomyocytes. Front Physiol. 2012;3.
2. O'Hara T, Virág L, Varró A, Rudy Y. Simulation of the Undiseased Human Cardiac Ventricular Action Potential: Model Formulation and Experimental Validation. McCulloch AD, editor. PLoS Comput Biol. 2011;7: e1002061.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ ПРЕДСЕРДНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ 3-НЕДЕЛЬНЫХ КРЫСЫТ ПРИ СТИМУЛЯЦИИ A_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ

Фасхутдинов Л.И., Зиятдинова Н.И.,
Салман Раши Мохаммед, Зефирова Т.Л.

ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный
университет, Казань, Россия
f.lenar89@mail.ru

Фундаментальные исследования

Адренорецепторы играют огромную роль в жизнедеятельности внутренних органов, и что особо важно, в функционировании сердца. Различают α_1 - и α_2 -, а

также β_1 -, β_2 -, β_3 -адренорецепторы. Роль β -адренорецепторов в регуляции сердечной деятельности хорошо изучена, α_2 -адренорецепторов отводилась на второй план. Считалось, что α_2 -адренорецепторы располагаются только пресинаптически [1] и подавляют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму обратной отрицательной связи [3]. В последнее время говорится о наличии α_2 -адренорецепторов на мембране кардиомиоцитов, а также на мембране клеток гладких мышц кровеносных сосудов. Но исследований о роли α_2 -адренорецепторов на электрическую активность сердца [2], тем более на разных этапах постнатального онтогенеза недостаточно и на сегодняшний день данная тематика исследований достаточно актуальна.

Целью исследования было выявить влияние активации α_2 -адренорецепторов на электрическую активность сердца крыс 3-недельного возраста.

Объектом исследования были белые беспородные 3-недельные крысы, когда начинается формирование симпатической иннервации сердца. Во время исследований придерживались этических норм. Из сердца выделялось правое предсердие с сохраненным синусно-предсердным узлом. Микропрепарат размещался эндокардиальной стороной вверх в специальной ванночке, через которую проходил физиологический раствор. Регистрация спонтанно генерированных потенциалов действия проводилась на микроэлектродной установке с использованием стеклянных микроэлектродов. В качестве фармакологического препарата использовался агонист α_2 -адренорецепторов клонидин гидрохлорид в концентрациях 10^{-9} — 10^{-5} М. Анализировались следующие параметры: длительность потенциала действия на уровне 20% (дпд20%), 50% (дпд50%) и 90% (дпд90%) реполяризации, амплитуда потенциала действия, частота генерации потенциалов действия.

В ходе экспериментов изучаемый агонист во всех исследованных концентрациях увеличивал дпд20%, дпд50% и дпд90%, а также уменьшал частоту генерации потенциалов действия. Максимальный эффект наблюдали при исследовании клонидина гидрохлорида в концентрациях 10^{-6} М и 10^{-5} М. Ни одна из исследуемых концентраций не оказывала влияния на амплитуду потенциала действия.

Таким образом, выяснили, что стимуляция α_2 -адренорецепторов оказывает влияние на электрическую активность сердца крыс 3-недельного возраста.

Работа подготовлена в соответствии с Российской государственной программой повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета, при поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан № 18-44-160022.

Список литературы:

1. Berg T. Tyramine reveals failing alpha2-adrenoceptor control of catecholamine release and total peripheral vascular resistance in hypertensive rats / T. Berg, J. Jensen // Front. Neurol. — 2013. — Vol. 4. — P.19.
2. Zefirov T.L. Effect of α_2 -adrenoceptor stimulation on cardiac activity in rats. / T.L. Zefirov, N.I. Ziyatdinova, L.I. Khisamiyeva, A.L. Zefirov // Bull. Exp. Biol. Med. — 2014. — Vol. — 157. — № 2. — P. 194-197.
3. Ziyatdinova N.I. Effect of α_2 -adrenoceptor stimulation on functional parameters of Langendorff-Isolated rat heart /N.I. Ziyatdinova, A.M. Kuptsova, L.I. Faskhutdinov, A.L. Zefirov, T.L. Zefirov // Bull. Exp. Biol. Med. — 2018. — Vol.165. — Is.5. — P. — 593-596.

ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ I_f НА ПОТЕНЦИАЛ ДЕЙСТВИЯ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС 6-НЕДЕЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Фасхутдинов Л.И., Зиятдинова Н.И., Бугров Р.К.,
Зефирова Т.Л.

ФГАОУ ВО Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия
f.lenar89@mail.ru

Фундаментальные исследования

Токи, которые активируются при гиперполяризации, являются центром для внимания современных физиологов. Они играют ключевую роль при реализации спонтанной диастолической деполяризации [1]. I_f -токи играют важную роль в регуляции сердечного ритма, а также в автоматии сердца. Поэтому они были обнаружены в атипичных миокардиоцитах [2], а недавно были открыты и в рабочих клетках сердца. Но их роль на разных этапах постнатального онтогенеза изучено достаточно слабо [3].

Целью исследования было выявить эффект блокады I_f -токов на электрическую активность сердца крыс 6-недельного возраста.

Объектом исследования были белые беспородные крысы 6-недельного возраста. Эксперимент проводили с соблюдением этических норм и правил. Изымали правое предсердие, сохраняя синусно-предсердный узел, размещали в ванночку эндокардиальным слоем вверх и закрепляли. Через ванночку проходил физиологический раствор Тироде. Регистрация потенциала действия проводилась с использованием стандартного метода внутриклеточной регистрации потенциала действия. Микроэлектроды, заполненные 3М раствором KCl и сопротивлением 30 МОм, закреплялись в холдер, и погружался в микропрепарат. В качестве фармакологического препарата использовали блокатор токов, активируемых при гиперполяризации, ZD7288 в концентрациях 10^{-9} — 10^{-5} М. Исследовались такие параметры потенциала действия как длительность потенциала действия на уровне 20% (дпд20%), 50% (дпд50%) и 90% (дпд90%) реполяризации, амплитуда потенциала действия.

В результате исследования ZD7288 в концентрациях 10^{-9} и 10^{-8} не оказывал влияния на изучаемые параметры. Блокатор токов, активируемых при гиперполяризации, в концентрациях 10^{-7} — 10^{-5} М увеличивал длительность потенциала действия на уровне 50% и 90% реполяризации, но не оказывал влияния на дпд20%. Ни одна из изученных концентраций на амплитуду потенциала действия влияния не оказывала.

Таким образом, блокада I_f -токов оказывает влияние на формирование электрической активности сердца крыс 6-недельного возраста.

Работа подготовлена в соответствии с Российской государственной программой повышения конкурентоспособности Казанского федерального университета, при поддержке РФФИ и Правительства Республики Татарстан № 18-44-160022.