

## ВЛИЯНИЕ БЛОКАДЫ Y5-РЕЦЕПТОРОВ НА РЕГУЛЯЦИЮ СПОНТАННОЙ АКТИВНОСТИ МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫС

Т.И. Николаев<sup>1</sup>, Т.А. Аникина<sup>1</sup>, Н.Г. Исаков<sup>1,2</sup>, А.В. Крылова<sup>1</sup>, Т.Л. Зефирова<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», г. Казань, Россия

**Аннотация. Введение.** Нейропептид Y – это нейротрансмиттер, который широко распространен как в центральной, так и в периферической нервной системе, оказывает разнообразное влияние на физиологические процессы, включая регуляцию сердечно-сосудистой системы. Цель нашего исследования – изучить влияние блокатора Y5-рецепторов CGP 71683 на частоту спонтанной активности и амплитудно-временные параметры изометрического сокращения миокарда предсердий крыс в онтогенезе. **Методы.** Регистрацию частоты спонтанной активности и амплитудно-временных показателей изометрического сокращения миокарда правого предсердия проводили на установке «PowerLab» («ADInstruments»). **Результаты.** В работе показано, что CGP 71683 существенно влияет на работу сердца у 7- и 100-суточных животных, изменяя частоту спонтанной активности и амплитудно-временные показатели миокарда предсердий в онтогенезе. **Заключение.** Полученные результаты наглядно доказывают участие данных структур в регуляции частоты спонтанной активности крыс на разных этапах развития и дополняют ранее полученные сведения о многопрофильных реакциях при участии данной группы рецепторов.

**Ключевые слова:** нейропептид Y, сердце, миокард, изометрическое сокращение, частота спонтанной активности.

## EFFECT OF Y5 RECEPTOR BLOCKADE ON REGULATION OF THE ATRIAL MYOCARDIUM'S SPONTANEOUS ACTIVITY IN NEWBORN RATS

T.I. Nikolaev<sup>1</sup>, T.A. Anikina<sup>1</sup>, N.G. Isakov<sup>1,2</sup>, A.V. Krylova<sup>1</sup>, T.L. Zefirova<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

<sup>2</sup>Volga Region State University of Physical Education, Sports and Tourism, Kazan, Russia

**Abstract. Introduction.** Neuropeptide Y is a neurotransmitter that is widely distributed in both the central and peripheral nervous systems, exerting a variety of effects on physiological processes, including regulation of the cardiovascular system. The aim of our study was to investigate the effect of the Y5 receptor blocker CGP 71683 on the frequency of spontaneous activity and amplitude-time parameters of isometric contraction of the atrial myocardium in rats during ontogenesis. **Methods.** The frequency of spontaneous activity and amplitude-time parameters of isometric contraction were recorded using the the PowerLab (ADInstruments) device. **Results.** The study shows that CGP 71683 significantly affects heart function in 7- and 100-day-old animals by changing the frequency of spontaneous activity and amplitude-time parameters of the atrial myocardium during ontogenesis. **Conclusion.** The obtained results clearly demonstrate the participation of these structures in the regulation of the frequency of spontaneous activity of rats at different stages of development and complement previously obtained data on multidisciplinary reactions involving this group of receptors. **Keywords:** neuropeptide Y, heart, myocardium, isometric contraction, frequency of spontaneous activity.

**Введение.** Нейропептид Y (NPY) представляет собой пептид, состоящий из 36 аминокислот. Актуальность изучения влияния NPY возрастает в связи с установленным кардиопротекторным влиянием нейропептида Y на сердце при патологических состояниях, таких как гипертония,

сердечная недостаточность, атеросклероз, инфаркт, аритмия и возможным его терапевтическим использованием при сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 2].

Среди шести идентифицированных Y-рецепторов, Y1R, Y2R и Y5R рецепторы экспрессируются в атипических и рабочих

кардиомиоцитах, эндокарде, в кровеносных сосудах и периферической нервной системе. Они участвуют в физиологических процессах, включая ремоделирование сердца, вазоконстрикцию и ангиогенез [3, 4]. Нейропептид Y распространен в центральной и периферической нервной системе. NPY хранится и высвобождается совместно с норадреналином в симпатических нервных волокнах.

Известно, что Y-рецепторы сопряжены с  $G_i$ ,  $G_q$  и  $G_s$  белками, и их активация может приводить к передаче сигнала через несколько внутриклеточных каскадов. Молекулярно Y1R, Y2R и Y5R могут быть связаны с  $G_i$  белком и ингибировать аденилатциклазу, цАМФ, протеинкиназу и  $Ca^{2+}$  ток L-типа [5].

Цель исследования: изучить влияние блокатора Y5-рецепторов CGP 71683 на частоту спонтанной активности (ЧСА) и амплитудно-временные параметры изометрического сокращения предсердного миокарда крыс в онтогенезе.

**Методы и организация исследования.** В качестве экспериментальной модели животных использовали белых лабораторных беспородных крыс. Эксперименты проводились на 7- и 100-суточных крысах. В качестве наркоза использовали 25% раствор уретана из расчета 1,2 г/кг массы животного, который вводился внутривенно ( $n=42$ ). В ходе эксперимента из сердец крыс в условиях *in vitro* готовился препарат миокарда правого предсердия с сохраненным синусным узлом и спонтанной активностью (собственным ритмом), в который входили правое ушко предсердия, верхняя и нижняя полая вена и предсердная перегородка, в районе которой расположен синусно-предсердный узел. Полоски миокарда погружали в ванночку, куда подавался рабочий раствор, который обогащали карбогеном в течение всего эксперимента (95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ ), pH раствор поддерживали в пределах 7,3-7,4, температуру поддерживали на уровне  $37 \pm 1$  °C. Механическое изометрическое сокращение полосок миокарда проводили на установке «PowerLab» с датчиком силы «MLT 050/D» («ADInstruments»). В момент «приработки» у полосок миокарда предсердий обеспечивалось

максимальное натяжение, после чего оценивался уровень контроля первоначального значения изометрического сокращения. Полученные результаты фиксировались с помощью программного обеспечения «Chart 8.0». Исследование эффекта блокатора NPY5 рецепторов проводилось в концентрации от  $10^{-8}$  до  $10^{-6}$  М.

Регистрировали исходную частоту и амплитудно-временные показатели изометрического сокращения правого миокарда, затем проводили аппликацию блокатора CGP 71683. Обработку исследуемых показателей проводили в программе «LabChart 8.0». Анализировали следующие амплитудно-временные параметры изометрического сокращения: частоту спонтанной активности (определяется количеством пиков в 1 мин), длительность сокращения, мс (определяется как время от начала до конца сокращения миокарда), амплитуду сокращения, ° (определяется от изолинии до точки пика). В экспериментах был использован фармакологический препарат CGP 71683, селективный блокатор Y5-рецептора производства «Sigma-Aldrich», США. Исходные показатели изометрического сокращения миокарда предсердий принимали за 100%, эффект влияния антагониста рассчитывали в процентах от первоначальных значений. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программ Microsoft Excel и Statistica 13. Нормальность распределения определялась по критерию Шапиро-Уилка. Достоверность различий рассчитывали по парному критерию Стьюдента. Статистические данные представлены в виде среднего арифметического и стандартной ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Исследуемые данные считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ ,  $n$  – количество использованных препаратов предсердного миокарда.

**Результаты исследования и их обсуждение.** У 7-суточных животных аппликация CGP 71683 в концентрации  $10^{-8}$  М приводила к достоверному снижению частоты спонтанной активности (ЧСА) на 21,5% ( $p < 0,05$ ) (рис. 1А), увеличению длительности сокращения на 22% ( $p < 0,05$ ) и снижению амплитуды сокращения на 15% к 20 минуте эксперимента (рис. 2) ( $n=6$ ).

Добавление блокатора в концентрации на  $10^{-7}$  М уменьшает ЧСА на 12,9% ( $p<0,01$ ) по сравнению с исходными значениями ( $n=7$ ). Снижение ЧСА сопровождалось увеличением длительности сокращения на 14,3% ( $p<0,01$ ) и уменьшением амплитуды изометрического сокращения предсердного миокарда на 15,4% ( $p<0,05$ ).

При увеличении концентрации блокатора еще на один порядок ( $10^{-6}$  М) наблюдалось уменьшение собственного ритма на 22,8% к 20 минуте регистрации ( $p<0,01$ ) ( $n=6$ ). Длительность сокращения и амплитуда сокращения увеличивались на 22,1% ( $p<0,01$ ) и 27,2% ( $p<0,01$ ) соответственно.

У 100-суточных животных при аппликации CGP 71683 в концентрации  $10^{-8}$  М ЧСА уменьшилась со 138 до 108 пик/мин, что составляет 21,7% ( $p<0,01$ ) (рис. 1Б).

Длительность сокращения уменьшилась на 9,9% ( $p<0,05$ ), а амплитуда сокращения увеличилась на 32,6% ( $p<0,01$ ) по сравнению с контрольными значениями (рис. 2) ( $n=7$ ).

Блокатор Y5-рецепторов в концентрации  $10^{-7}$  М к 20 минуте регистрации уменьшает собственный ритм правого предсердия с сохраненным синусным узлом и спонтанной активностью на 21,5% ( $p<0,01$ ). Длительность и амплитуда сокращения увеличивается на 5% ( $p<0,05$ ) и 10,7% ( $p<0,01$ ) соответственно ( $n=10$ ).

CGP в концентрации  $10^{-6}$  М к концу эксперимента уменьшает ЧСА на 35,8% ( $p<0,001$ ), также происходит увеличение длительности сокращения миокарда на 16,6% ( $p<0,05$ ) и амплитуды сокращения на 27,6% ( $p<0,01$ ) по сравнению с контрольными значениями ( $n=6$ ).

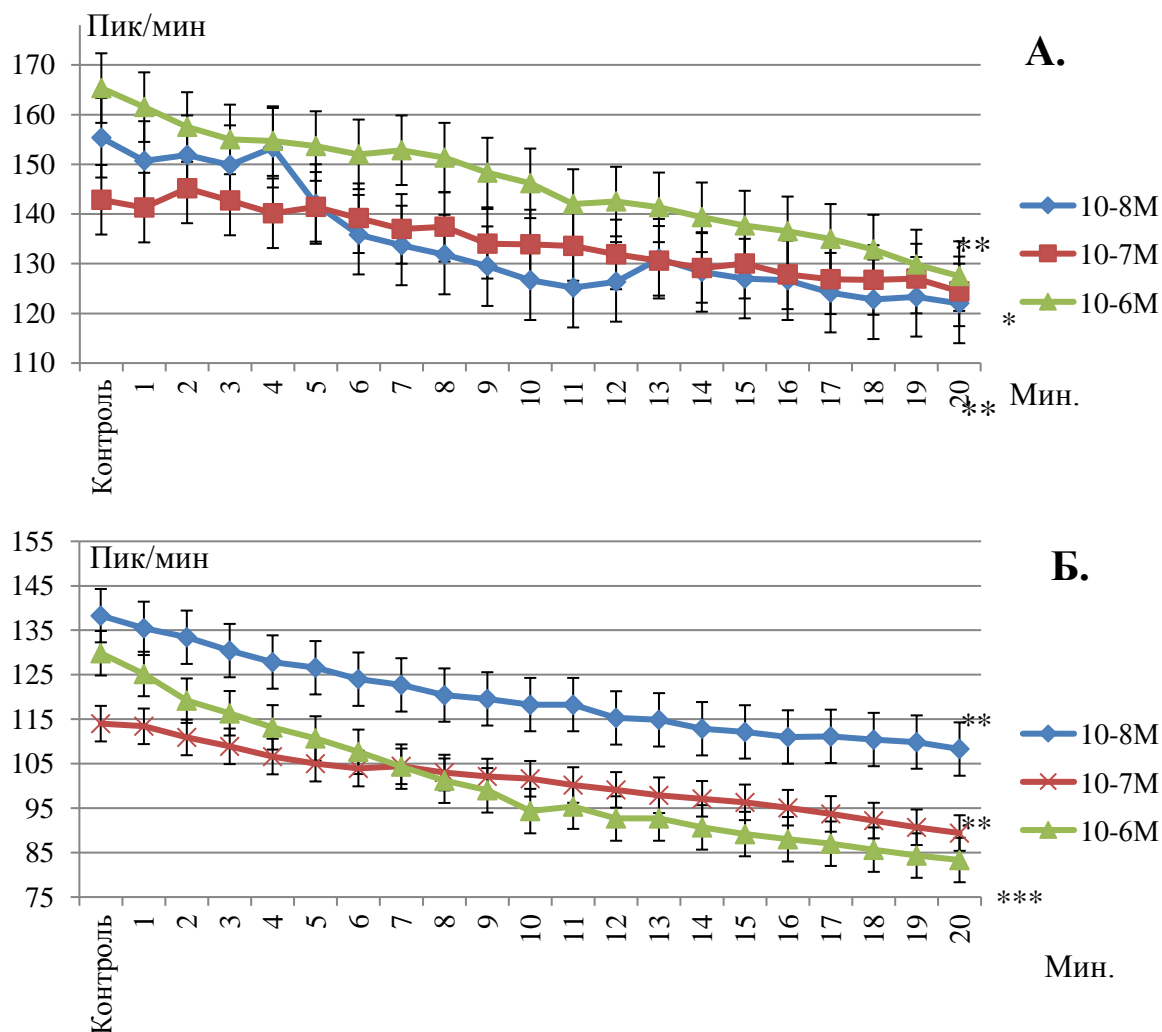


Рис. 1. Влияние блокатора Y5-рецепторов CGP 71683 на частоту спонтанной активности у 7- (А) и 100-суточных (Б) крысят

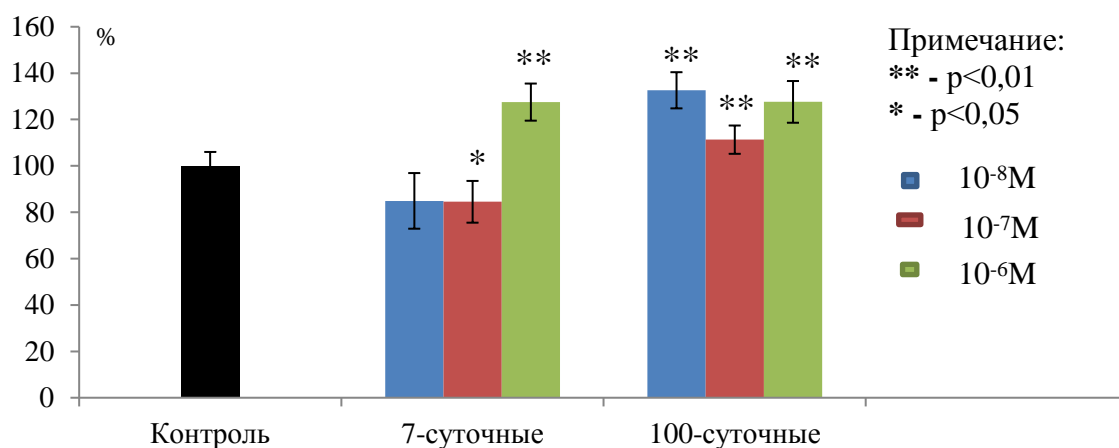


Рис. 2. Влияние блокатора Y5-рецепторов CGP 71683 на амплитуду сокращения у 7- и 100-суточных крысят

**Заключение.** Нами были выбраны 2 возраста животных: 7- и 100-суточные. 7-суточные крысят характеризуются отсутствием симпатических регуляторных влияний на сердце, 100-суточные животные выступают как биологическая модель полного формирования симпатической иннервации и регуляции на сердце. Таким образом, нами рассматривались животные с максимальным и полностью морфо-функционально сформированным симпатическим отделом автономной нервной системы на деятельность сердца [6].

По нашим результатам, аппликация блокатора Y5-рецепторов в концентрации с

$10^{-8}$ - $10^{-6}$  М снижает ЧСА и увеличивает длительность и амплитуду сокращения миокарда правого предсердия с сохраненным синусным узлом и спонтанной активностью у 100-суточных крыс. Наибольший эффект блокатора наблюдается в концентрации  $10^{-6}$  М.

У 7-суточных животных блокатор Y5-рецепторов снижает ЧСА во всех используемых концентрациях и амплитуду сокращения в концентрациях  $10^{-8}$  и  $10^{-7}$  М.

Эффект блокатора в снижении ЧСА в большей степени выражен у 100-суточных животных.

**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. The Role of Neuropeptide Y in Cardiovascular Health and Disease / M.J. Cheryl, G. Peregrine, N. Tapoulal [et al.] // *Frontiers in Physiology*. – 2018. – Vol. 19. – No. 9. – P. 1281.
2. Neuropeptide Y: multiple receptors and multiple roles in cardiovascular diseases / J. Pons, E.W. Lee, L. Li, J. Kitlinska // *Current Opinion in Investigational Drugs*. – 2004. – Vol. 5(9). – P. 957-962.
3. XVI. International Union of Pharmacology recommendations for the nomenclature of neuropeptide Y, peptide YY, and pancreatic polypeptide receptors / M.C. Michel, A. Beck-Sickinger [et al.] // *Pharmacol Rev.* – 1998. – Vol. 50. – No. 1. – P. 143-150.

4. Neuropeptide Y: a novel angiogenic factor from the sympathetic nerves and endothelium / Z. Zukowska-Grojec [et al.] // *Circ. Res.* – 1998. – Vol. 83. – No. 2. – P. 187-195.
5. Bryant, S. Effects of neuropeptide Y on L-type calcium current in guinea-pig ventricular myocytes / S. Bryant // *Br J Pharmacol.* – 1996. – Vol. 118. – No. 6. – P. 1455-1460.
6. Ситдигов, Ф.Г. Лекции по возрастной физиологии сердца / Ф.Г. Ситдигов, Т.Л. Зефилов. – Казань: ТГГПУ, 2006. – 102 с. [In English] Sitdikov F.G., Zefirov T.L. Lectures on developmental physiology of the heart. Kazan: Tatar State Pedagogical and Humanitarian University, 2006. 102 p. (in Russ.)

**СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:**

**Тимур Ильнурович Николаев** – аспирант кафедры охраны здоровья человека, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет», Казань, e-mail: timur-subash@yandex.ru.

**Татьяна Андреевна Аникина** – профессор кафедры охраны здоровья человека, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет», Казань, e-mail: tania57vg1@rambler.ru.

**Никита Георгиевич Искаков** – кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры охраны здоровья человека, ФГБОУ ВО «Поволжский государственный университет физической культуры, спорта и туризма», ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: nikitaiskakov1992@mail.ru.

**Алевтина Васильевна Крылова** – кандидат биологических наук, доцент кафедры охраны здоровья человека, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) Федеральный Университет», Казань, e-mail: krylova.alevtina@gmail.com.

**Тимур Львович Зефир** – профессор, заведующий кафедрой охраны здоровья человека, ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Казань, e-mail: zefirovtl@mail.ru.

**INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:**

**Timur I. Nikolaev** – Post-Graduate Student of the Department of Human Health, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: timur-subash@yandex.ru.

**Tatyana A. Anikina** – Professor of the Department of Human Health, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: tania57vg1@rambler.ru.

**Nikita G. Iskakov** – Candidate of Biological Sciences, Senior Lecturer of the Department of Human Health, Volga Region State University of Physical Education, Sports and Tourism, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: nikitaiskakov1992@mail.ru.

**Alevtina V. Krylova** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of Human Health, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: krylova.alevtina@gmail.com.

**Timur L. Zefirov** – Professor, Head of the Department of Human Health, Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, e-mail: zefirovtl@mail.ru.

**Для цитирования:** Влияние блокады Y5-рецепторов на регуляцию спонтанной активности миокарда предсердий новорожденных крыс / Т.И. Николаев, Т.А. Аникина, Н.Г. Искаков [и др.] // Современные вопросы биомедицины. – 2025. – Т. 9. – № 3(33). DOI: 10.24412/2588-0500-2025\_09\_03\_10

**For citation:** Nikolaev T.I., Anikina T.A., Iskakov N.G., Krylova A.V., Zefirov T.L. Effect of Y5 receptor blockade on regulation of the atrial myocardium's spontaneous activity in newborn rats. *Modern Issues of Biomedicine*, 2025, vol. 9, no. 3(33). DOI: 10.24412/2588-0500-2025\_09\_03\_10