

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS678242>

EDN: DFXJXU

Влияние стимуляции α_2 -адренорецепторов на изолированное сердце крыс после острого инфаркта миокарда

А.М. Купцова, Н.И. Зиятдинова, А.М. Садыков, Т.Л. Зефирова

Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

АННОТАЦИЯ

Обоснование. α_2 -Адренорецепторы (α_2 -АР) представляют семейство рецепторов, связанных с G-белком. Они располагаются на пресинаптических мембранах адренергических волокон, на постсинаптических мембранах кардиомиоцитов, кровеносных сосудах, в периферической и центральной нервной системе, кишечном и почечном эпителии, в саркомере кардиомиоцитов. Показаны кардиопротекторные свойства миокардиальных α_2 -АР. Однако мало что известно о конкретном вкладе α_2 -АР в реакции сердечной мышцы при инфаркте.

Цель — изучить влияние стимуляции α_2 -АР на параметры работы изолированного сердца крыс с моделью острого инфаркта миокарда.

Методы. В эксперименте использовались 48 беспородных крыс в возрасте 100–120 дней, средняя масса тела которых составила 200–250 г. Инфаркт миокарда формировали путём наложения лигатуры на левую нисходящую коронарную артерию. Эксперименты *ex vivo* проводили на изолированном сердце. Для изучения влияния стимуляции α_2 -АР использовали клонидин гидрохлорид в концентрациях 10^{-9} М и 10^{-6} М.

Результаты. Активация α_2 -АР (10^{-9} М, 10^{-6} М) выявила противоположные эффекты в параметрах работы изолированного сердца: увеличение давления, развиваемого левым желудочком, и коронарного потока у ложнооперированных и крыс с острым инфарктом миокарда, и уменьшение — у здоровых животных. Частота сердечных сокращений при стимуляции α_2 -АР уменьшалась во всех группах, тогда как у здоровых крыс агонист α_2 -АР (10^{-6} М) оказывал разнонаправленное изменение. Стимуляция α_2 -АР (10^{-9} М) уменьшала длительность сокращения, увеличение длительности расслабления и длительности цикла сокращения миокарда левого желудочка у здоровых и ложнооперированных крыс и оказывала разнонаправленные изменения у крыс с острым инфарктом миокарда. Активация α_2 -АР (10^{-6} М) изменяла разнонаправленно длительность сокращения, расслабления и длительность цикла сокращения миокарда левого желудочка у здоровых крыс. Клонидин гидрохлорид (10^{-6} М) не изменял длительность сокращения и увеличивал длительность расслабления и длительность цикла сокращения у ложнооперированных крыс и крыс с острым инфарктом миокарда.

Заключение. Активация α_2 -АР в группе крыс с острым инфарктом миокарда изменяет направленность динамики давления, развиваемого левым желудочком, и коронарного потока, уменьшает частоту сердечных сокращений и оказывает разнонаправленное влияние на скоростно-временные характеристики миокарда левого желудочка.

Ключевые слова: α_2 -адренорецепторы; острый инфаркт миокарда; изолированное сердце; животные.

Как цитировать:

Купцова А.М., Зиятдинова Н.И., Садыков А.М., Зефирова Т.Л. Влияние стимуляции α_2 -адренорецепторов на изолированное сердце крыс после острого инфаркта миокарда // CardioСоматика. 2025. Т. 16, № 3. С. 219–229. DOI: 10.17816/CS678242 EDN: DFXJXU

DOI: <https://doi.org/10.17816/CS678242>

EDN: DFXJXU

Effect of α_2 -Adrenoceptor Stimulation on the Isolated Rat Heart After Acute Myocardial Infarction

Anna M. Kuptsova, Nafisa I. Ziyatdinova, Aiziriak M. Sadykov, Timut L. Zefirov

Kazan (Volga Region) Federal University, Kazan, Russia

ABSTRACT

BACKGROUND: α_2 -Adrenoceptors (α_2 -ARs) are a family of G protein-coupled receptors. They are located on presynaptic membranes of adrenergic fibers, postsynaptic membranes of cardiomyocytes and vascular smooth muscle cells, as well as in the peripheral and central nervous systems, intestinal and renal epithelium, and the sarcolemma of cardiomyocytes. The cardioprotective properties of myocardial α_2 -ARs have been demonstrated. However, the specific contribution of α_2 -ARs to myocardial responses after infarction remains insufficiently understood.

AIM: The work aimed to investigate the effect of α_2 -AR stimulation on functional parameters of the isolated rat heart in a model of acute myocardial infarction.

METHODS: The experiment involved 48 outbred rats aged 100–120 days with a mean body weight of 200–250 g. Myocardial infarction was induced by ligation of the left anterior descending coronary artery. *Ex vivo* experiments were performed on isolated hearts. To evaluate the effects of α_2 -AR stimulation, clonidine hydrochloride was administered at concentrations of 10^{-9} M and 10^{-6} M.

RESULTS: Activation of α_2 -ARs (10^{-9} M, 10^{-6} M) produced opposite effects on the functional parameters of the isolated heart: it increased left ventricular developed pressure and coronary flow in sham-operated rats and those with acute myocardial infarction, whereas it decreased these parameters in healthy animals. Heart rate decreased in all groups during α_2 -AR stimulation, whereas in healthy rats the α_2 -AR agonist (10^{-6} M) induced bidirectional changes. Stimulation of α_2 -ARs (10^{-9} M) reduced contraction duration and increased relaxation and total contraction cycle duration of the left ventricular myocardium in healthy and sham-operated rats, whereas bidirectional effects were observed in rats with acute myocardial infarction. Activation of α_2 -ARs (10^{-6} M) induced bidirectional changes in contraction, relaxation, and contraction cycle duration of the left ventricular myocardium in healthy rats. Clonidine hydrochloride (10^{-6} M) did not affect contraction duration but increased relaxation and total contraction cycle duration in sham-operated rats and in those with acute myocardial infarction.

CONCLUSION: Activation of α_2 -ARs in rats with acute myocardial infarction alters the parameters of left ventricular developed pressure and coronary flow, decreases heart rate, and exerts bidirectional effects on the time-velocity characteristics of the left ventricular myocardium.

Keywords: α_2 -adrenoceptors; acute myocardial infarction; isolated heart preparation; animals.

To cite this article:

Kuptsova AM, Ziyatdinova NI, Sadykov AM, Zefirov TL. Effect of α_2 -Adrenoceptor Stimulation on the Isolated Rat Heart After Acute Myocardial Infarction. *CardioSomatics*. 2025;16(3):219–229. DOI: 10.17816/CS678242 EDN: DFXJXU

ОБОСНОВАНИЕ

α_2 -Адренорецепторы (α_2 -АР) представляют семейство рецепторов, связанных с G-белком, и подразделяются на три подтипа: α_2A -, α_2B - и α_2C -АР [1]. Они располагаются на пресинаптических мембранах адренергических волокон, на постсинаптических мембранах кардиомиоцитов, в гладких мышцах сосудов, в периферической и центральной нервной системе, кишечном и почечном эпителии, кровеносных сосудах, в сарколемме кардиомиоцитов [2].

Активация α_2 -АР может приводить к ингибированию циклического аденозинмонофосфата и потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов, открытию K^+ -каналов, NO-цГМФ пути [3]. Агонисты α_2 -АР:

- широко используются в качестве адъюванта для премедикации в предоперационный период [4];
- обладают седативным действием [5];
- участвуют в регуляции спонтанной двигательной активности в ночное время;
- повышают продолжительность фазы медленного сна и уменьшают длительность парадоксального сна;
- вызывают брадикардию, гипотонию, гипотермию;
- повышают чувствительность барорецепторного рефлекса;
- имеют гипногенный эффект;
- снижают внутриглазное давление [6].

Обзор литературных данных выявил разнонаправленные эффекты влияния стимуляции и блокады α_2 -АР на сердечно-сосудистую систему [6–12]. R. Gilsbach и соавт. показали, что стимуляция α_2 -АР уменьшает частоту сердечных сокращений (ЧСС), обуславливая торможение выделения норадреналина из симпатических нервов [7]. В экспериментах на изолированном сердце активация α_2 -АР вызывала снижение ЧСС и лишь в концентрации 10^{-6} М оказывала разнонаправленные эффекты [8]. В исследованиях *in vivo* блокада α_2 -АР йохимбина гидрохлоридом не изменяла ЧСС у взрослых крыс и вызывала брадикардию у крыс на ранних этапах постнатального онтогенеза [9]. Выявлены возрастные особенности влияния блокады α_2 -АР на ЧСС крыс в исследованиях *in vitro* [10]. Работы по изучению инотропной функции сердца животных также неоднозначны [6, 10]. Ранее показано, что стимуляция α_2 -АР *ex vivo* в изолированном сердце снижала амплитуду давления, развиваемого левым желудочком (ДРЛЖ) [8], а *in vitro* на полосках миокарда предсердий и желудочков вызывала разнонаправленные инотропные эффекты [11]. При блокаде α_2 -АР выявлено двухфазное изменение сократительной активности у крыс, не имеющих симпатическую иннервацию сердца [12].

В работах ряда авторов показаны кардиопротекторные свойства миокардиальных α_2 -АР [6, 13]. Выявлено, что стимуляция α_2 -АР способна противодействовать развитию гипертрофии у трансгенных крыс с повышенным содержанием ангиотензина II в сердечной ткани [14]. Стимуляция

α_2 -АР селективным агонистом UK-14304 во время желудочковой тахикардии/фибрилляции, вызванной ишемией с последующей реперфузией, оказывает антиаритмическое действие на миокард крысы [15]. Дексмететомидин, высокоселективный агонист α_2 -АР, оказывает прямое защитное действие против ишемии/реперфузионного повреждения в различных органах, включая сердце [16]. Предварительная обработка агонистом α_2 -АР защищает сердце посредством активации фосфоинозитид-3 киназы, протеинкиназы B и киназы, регулируемой внеклеточными сигналами, в моделях ишемии/реперфузионного повреждения у крыс *in vivo* и *ex vivo* [17]. Кроме того, многочисленные исследования показали, что сигнальный путь синтазы оксида азота/оксида азота эндотелиального типа играет решающую роль в кардиопротекторном эффекте предварительного лечения дексмететомидином при ишемии/реперфузионном повреждении [16]. В исследованиях *ex vivo* с экспериментальной моделью инфаркта миокарда (ИМ) на стадии рубцовых изменений агонист α_2 -АР клонидин оказывал положительный инотропный ответ, брадикардию [12].

Таким образом, исследования по изучению стимуляции α_2 -АР в изолированном сердце с моделью острого инфаркта миокарда (ОИМ) представляют безусловный интерес, поскольку известно, что ИМ является одной из ведущих причин смертности людей в мире (около 12% общего числа смертей). Кроме того, в литературе подчёркивается кардиопротекторный потенциал α_2 -АР, однако мало что известно о конкретном вкладе α_2 -АР в реакции сердечной мышцы при ИМ.

ЦЕЛЬ

Изучить влияние стимуляции α_2 -АР на параметры работы изолированного сердца крыс с моделью ОИМ.

МЕТОДЫ

В эксперименте использовались 48 беспородных крыс в возрасте 100–120 дней, средняя масса тела которых составила 200–250 г. Животные были разведены и выращены в условиях вивария Института фундаментальной медицины и биологии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет». Животные размещались в стандартных клетках, предназначенных для содержания и разведения лабораторных грызунов, по 3–4 однополых особи. В качестве корма были использованы крупяные и зерновые смеси и специализированный корм (Дельта Фидс, Россия) для содержания лабораторных животных. Крысы имели свободный доступ к пище и воде, соблюдался режим «12 часов свет — 12 часов темнота», при постоянной температуре 22 °C и влажности 60%.

Крысы были разделены на 3 группы:

- 1-я (контроль) — здоровые ($n=12$);
- 2-я (контроль) — ложноперитонизированные (ЛО) ($n=12$), сформирована для исключения факторов оперативного вмешательства;
- 3-я — с моделью ОИМ, через 24 часа после окклюзии коронарной артерии ($n=20$).

Методика воспроизведения модели инфаркта миокарда

Формирование модели ИМ проводили под наркозом (3% раствор изофлурана). После этого животное фиксировалось за лапки к операционному столу резиновыми лентами. На левой стороне груди крысы состригали шерстный покров, дезинфицировали и делали разрез кожи. При помощи ранорасширителей разводили грудные мышцы, и между V и VI рёбрами производили разрез длиной около 10–15 мм. Затем надавливанием пальцами на грудную клетку с обеих сторон выводили сердце из грудной полости. Сердце удерживали за желудочки, на переднюю ветвь левой коронарной артерии накладывали лигатуру (Prolene 6/0, Ethicon, США) на 0,5–1 мм ниже её выхода из-под ушка сердца и втроекратно перевязывали, затем сердце возвращали в грудную полость. Мышцы сдвигали, кожу зашивали и обрабатывали антисептическим препаратом. Сразу после сдвигания мышц и кожи животное начинало дышать. В послеоперационный период животные содержались в условиях вивария.

Методика приготовления препарата изолированного сердца

Эксперименты *ex vivo* проведены на установке Лангендорфа (ADInstruments, Австралия). Животным внутрибрюшинно вводили 25% раствор уретана (в дозе 800 мг/кг массы). Сердце извлекали, промывали и помещали в холодный раствор Кребса–Гензелейта (2–5 °C). Изолированное сердце фиксировали за аорту на канюле и ретроградно подавали оксигенированный (95% O₂, 5% CO₂) раствор, под постоянным гидростатическим давлением 75 мм рт. ст. и температуре 37 °C. Сократительную активность миокарда изучали в изоволюмическом режиме при помощи датчика давления модели MLT844 (ADInstruments, Австралия) и латексного баллончика, заполненного водой и введённого в полость левого желудочка. По кривой подсчитывали ЧСС, ДРЛЖ, коронарный поток (КП), время сокращения и расслабления левого желудочка, время цикла сокращения левого желудочка. Запись регистрировали на установке Power Lab 8/35 (ADInstruments, Австралия) при помощи программы LabChart Pro.

Для изучения влияния стимуляции α_2 -АР в перфузионный раствор добавляли клонидин гидрохлорид (Sigma-Aldrich, США) в концентрациях 10^{-9} М и 10^{-6} М. После стабилизации параметров работы изолированного

сердца добавляли в перфузируемый раствор агонист α_2 -АР. Перфузию изолированного сердца записывали в течение 20 минут.

Этическая экспертиза

Экспериментальное исследование проведено с соблюдением Европейских конвенций о защите животных, используемых в научных целях (Страсбург, 1986 г.), и одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Протокол № 39 от 22.12.2022).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных результатов проводили в программе MS Excel 2010 (Microsoft Corp., США) и с использованием однофакторного дисперсного анализа (ANOVA) с последующим применением *t*-критерия для независимых переменных и *t*-критерия для зависимых выборок в программе Statistica 13.0 (TIBCO Software, США). Данные представлены в виде среднего значения (M) $\pm$ ошибка среднего (m). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В экспериментах *ex vivo* через 24 часа после окклюзии коронарного сосуда на изолированное сердце крыс накладывали электроды и регистрировали электрограмму, на которой регистрировался подъём сегмента ST, свидетельствующий о развитии острой стадии ИМ [13] (рис. 1, *d*).

Давление, развиваемое левым желудочком

Динамика изменения ДРЛЖ в исследуемых экспериментальных группах была неодинакова. ДРЛЖ в группе здоровых крыс после добавления в перфузируемый раствор агониста α_2 -АР (10^{-9} М) уменьшилось с $67,8 \pm 4,4$ мм рт. ст. до $44,9 \pm 3,6$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), на 33% исходного значения. В группе ЛО клонидин гидрохлорид увеличивал ДРЛЖ на 9%: с $69,0 \pm 6,5$ мм рт. ст. до $74,3 \pm 4,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). На стадии развития ОИМ ДРЛЖ увеличивалось на 39% исходного значения: с $43,1 \pm 8,1$ до $59,8 \pm 10,7$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) (рис. 1, *c*; рис. 2, *a*). После введения агониста α_2 -АР в концентрации 10^{-6} М ДРЛЖ в группе здоровых животных уменьшилось с $73,5 \pm 4,5$ мм рт. ст. до $42,9 \pm 7,1$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), на 44% исходного значения. В группе ЛО клонидин гидрохлорид увеличивал ДРЛЖ с $80,7 \pm 4,5$ мм рт. ст. до $102,5 \pm 0,4$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) к 15-й минуте эксперимента, увеличение составило 28%. Затем наблюдали снижение ДРЛЖ до $95,6 \pm 1$ мм рт. ст. ($p < 0,05$) к 20 минуте, от исходного значения. В группе ОИМ ДРЛЖ при стимуляции α_2 -АР увеличивалось на 30% с $68,2 \pm 8,8$ мм рт. ст. до $88,2 \pm 10,3$ мм рт. ст. ($p < 0,01$) (рис. 1, *a*; рис. 2, *b*).

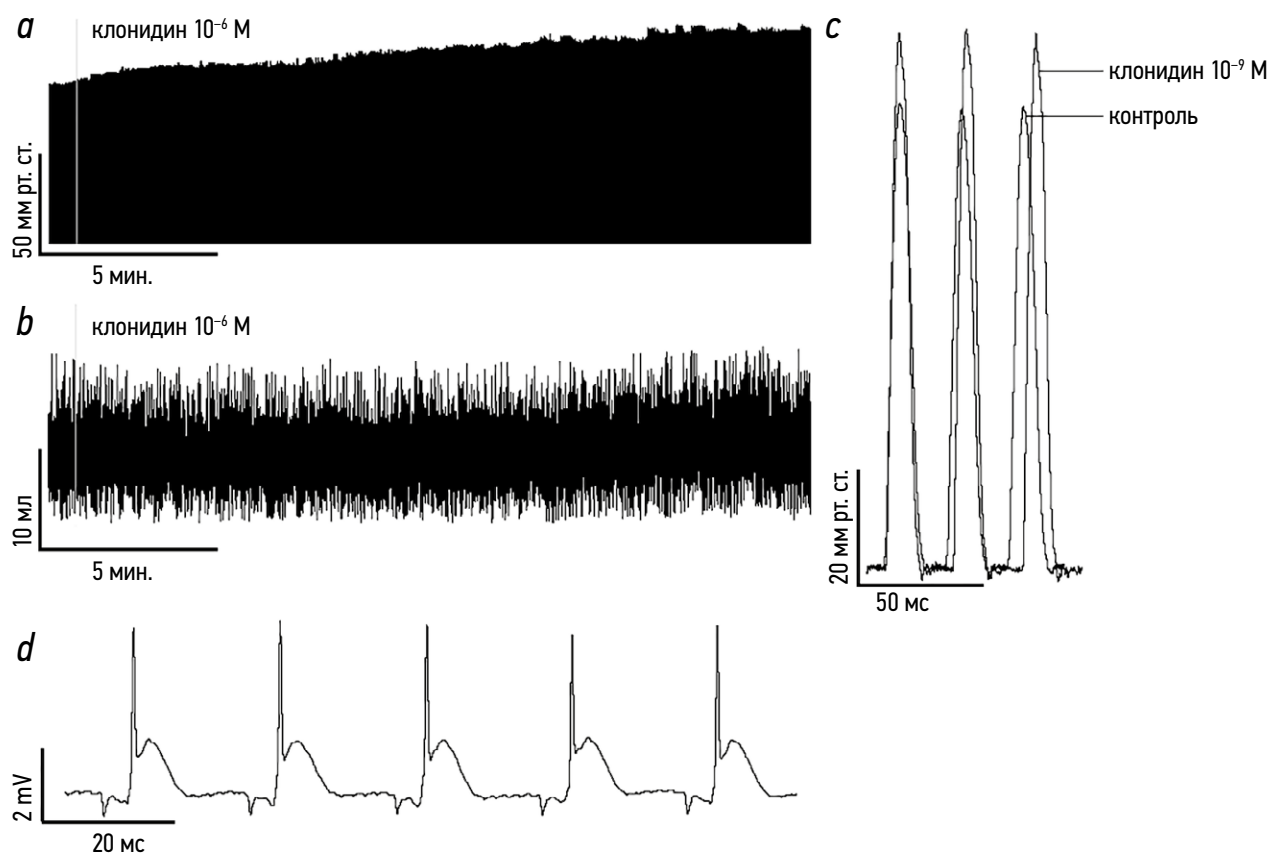


Рис. 1. Оригинальные записи экспериментального исследования крыс с моделью острого инфаркта миокарда: *a* — динамика давления, развиваемого левым желудочком, при стимуляции α_2 -адренорецепторов (10^{-6} М); *b* — динамика коронарного потока при стимуляции α_2 -адренорецепторов (10^{-6} М); *c* — значения давления, развиваемого левым желудочком изолированного сердца, при стимуляции α_2 -адренорецепторов (10^{-9} М), оригинальная запись; *d* — электрограмма, оригинальная запись.

Fig. 1. Original recordings of an experimental study of rats with an acute myocardial infarction model: *a*, the dynamics of left ventricular pressure α_2 -AR stimulation (10^{-6} M); *b*, the dynamics of coronary flow during α_2 -AR stimulation (10^{-6} M); *c*, the values of left ventricular pressure of an isolated heart during α_2 -AR stimulation (10^{-9} M), original recording; *d*, electrogram, original recording.

Частота сердечных сокращений

ЧСС изолированного сердца здоровых крыс при стимуляции α_2 -АР (10^{-9} М) уменьшалась на 21% исходного значения: с $211,7 \pm 7,3$ в минуту до $165,5 \pm 11,4$ в минуту ($p < 0,05$). В группе ЛО ЧСС при стимуляции α_2 -АР уменьшалась на 18%: с $227,0 \pm 11,3$ в минуту до $183,2 \pm 3,2$ в минуту ($p < 0,05$). В группе ОИМ ЧСС при активации α_2 -АР уменьшалась на 20%: с $217,3 \pm 15$ в минуту до $191,9 \pm 17$ в минуту ($p < 0,05$) (рис. 2, *c*). При использовании агониста α_2 -АР в большей концентрации (10^{-6} М) данный показатель у здоровых животных изменялся разнонаправленно. У части животных ЧСС уменьшалась на 26% исходного значения: с $219,7 \pm 7,7$ в минуту до $161,5 \pm 4,7$ в минуту ($p < 0,01$). У другой части животных наблюдали увеличение ЧСС на 16% исходного значения: с $202,3 \pm 10,5$ в минуту до $233,8 \pm 8$ в минуту ($p < 0,05$). В группе ЛО крыс стимуляция α_2 -АР (10^{-6} М) уменьшала ЧСС на 28%: с $270,9 \pm 17,6$ в минуту до $190,9 \pm 5,2$ в минуту ($p < 0,01$). В группе ОИМ стимуляция α_2 -АР уменьшала ЧСС на 30% исходного значения: с $221,1 \pm 9,1$ в минуту до $154,0 \pm 7,9$ в минуту ($p < 0,01$) (рис. 2, *d*).

Коронарный поток

При стимуляции α_2 -АР КП изолированного сердца крыс разных экспериментальных групп изменялся разнонаправленно. Активация α_2 -АР (10^{-9} М) в экспериментальной группе здоровых животных уменьшала КП на 29% исходного значения: с $13,4 \pm 0,3$ мл/мин до $9,6 \pm 0,6$ мл/мин ($p < 0,05$). В группе ЛО крыс стимуляция клонидином увеличивала КП на 19% исходного значения: с $6,9 \pm 0,3$ мл/мин до $8,2 \pm 0,3$ мл/мин ($p < 0,05$). В группе с моделью ОИМ активация α_2 -АР увеличивала КП на 28% исходного значения: с $8,3 \pm 1,3$ мл/мин до $10,6 \pm 1,7$ мл/мин ($p < 0,01$) (рис. 2, *e*). Стимуляция клонидином гидрохлоридом в концентрации 10^{-6} М в группе здоровых животных уменьшала КП с $11,5 \pm 0,4$ мл/мин до $6,3 \pm 0,2$ мл/мин ($p < 0,01$), то есть на 45% исходного значения. У ЛО крыс активация α_2 -АР оказывала двухфазное действие: до 10-й минуты эксперимента наблюдали уменьшение КП с $11,8 \pm 0,5$ мл/мин до $10,8 \pm 0,2$ мл/мин ($p < 0,05$) — на 8% — а затем увеличение до $12,0 \pm 0,3$ мл/мин — на 3%. В группе крыс с ОИМ при активации α_2 -АР КП увеличивался на 11%: с $11,5 \pm 1,5$ мл/мин до $12,8 \pm 1,4$ мл/мин ($p < 0,01$) (рис. 1, *b*; рис. 2, *f*).

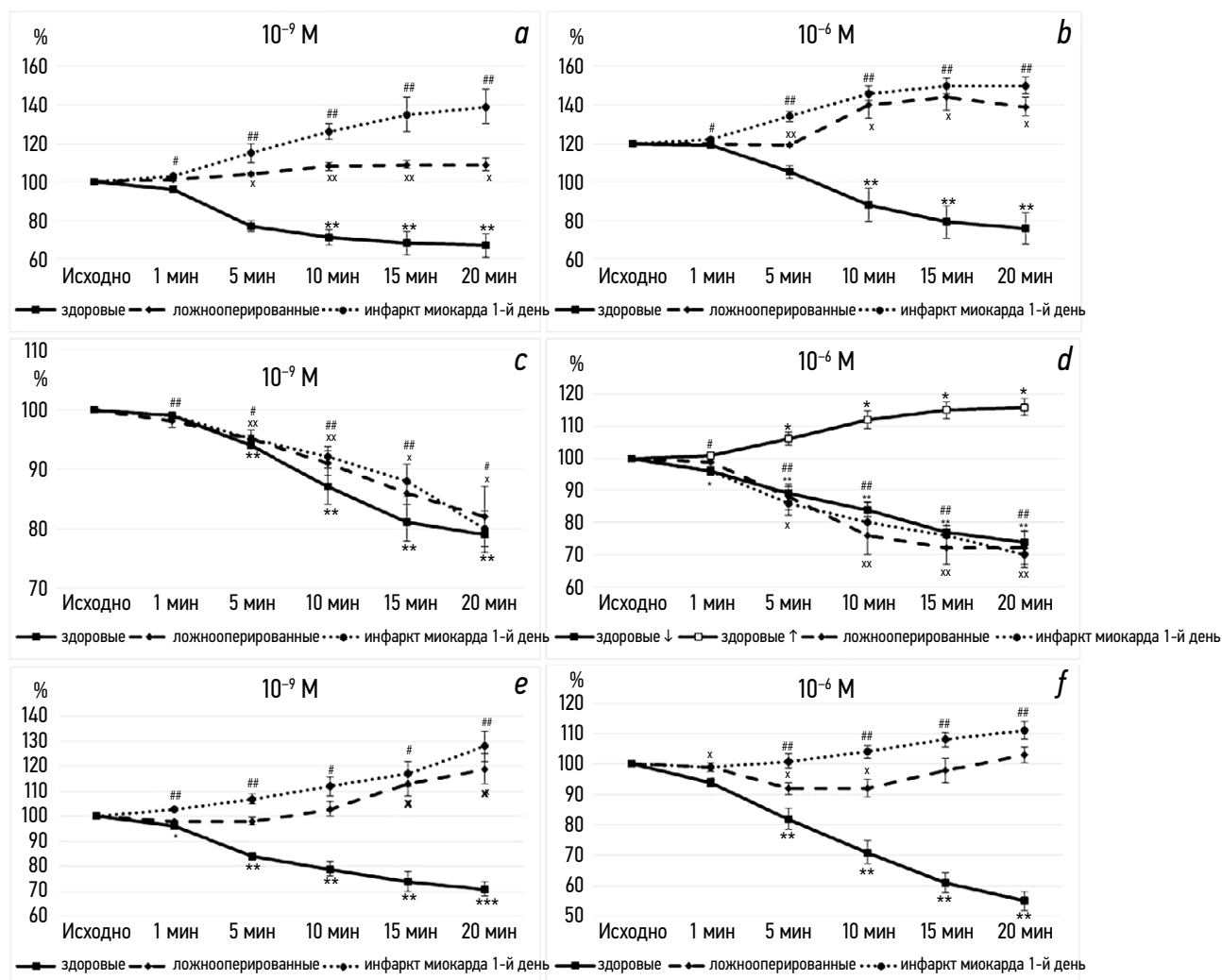


Рис. 2. Влияние стимуляции α_2 -адренорецепторов (10^{-9} M и 10^{-6} M) на здоровых крыс, ложнооперированных крыс и крыс с острым инфарктом миокарда: *a, b* — давление, развиваемое левым желудочком; *c, d* — частота сердечных сокращений; *e, f* — коронарный поток. Достоверность указана по сравнению с исходными значениями: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (здоровые); x — $p < 0,05$, xx — $p < 0,01$ (ложнооперированные крысы); # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$ (крысы с моделью острого инфаркта миокарда).
Fig. 2. The effect of α_2 -AR stimulation (10^{-9} M and 10^{-6} M) on left ventricular pressure (*a, b*), heart rate (*c, d*), and coronary flow (*e, f*) in healthy rats, sham-operated rats, and rats with acute myocardial infarction. The reliability is indicated in comparison with the initial values: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$, *** — $p < 0,001$ (healthy); x — $p < 0,05$, xx — $p < 0,01$ (sham-operated rats); # — $p < 0,05$, ## — $p < 0,01$ (rats with an acute myocardial infarction model).

Время сокращения миокарда левого желудочка

Добавление в рабочий раствор агониста α_2 -АР (10^{-9} M) уменьшало время сокращения миокарда левого желудочка в группе здоровых крыс с $0,122 \pm 0,007$ с до $0,114 \pm 0,004$ с — на 9% исходного значения. В группе ЛО животных время сокращения при стимуляции α_2 -АР не изменилось. В экспериментальной группе с ОИМ наблюдалась разнонаправленная динамика изменения изучаемого показателя: у части крыс наблюдали увеличение длительности сокращения на 7% исходного значения: с $0,11 \pm 0,006$ с до $0,117 \pm 0,004$ с ($p < 0,05$); у другой части крыс

наблюдали уменьшение времени сокращения на 17% исходного значения: с $0,109 \pm 0,01$ с до $0,089 \pm 0,006$ с (рис. 3, *a*). Введение в рабочий раствор клонидина гидрохлорида в концентрации 10^{-6} M оказывало разнонаправленное влияние на длительность сокращения миокарда левого желудочка в группе контрольных животных: у части крыс длительность сокращения уменьшалась на 33%: с $0,133 \pm 0,018$ с до $0,09 \pm 0,016$ с ($p < 0,05$); у других — увеличивалась на 17%: с $0,109 \pm 0,049$ с до $0,128 \pm 0,056$ с на 15-й минуте эксперимента. Стимуляция α_2 -АР увеличивала длительность сокращения миокарда левого желудочка у ЛО крыс на 6%: с $0,109 \pm 0,005$ с до $0,115 \pm 0,001$ с. В группе с экспериментальной моделью ОИМ длительность сокращения увеличилась на 4%: с $0,112 \pm 0,004$ с до $0,116 \pm 0,004$ с (рис. 3, *b*).

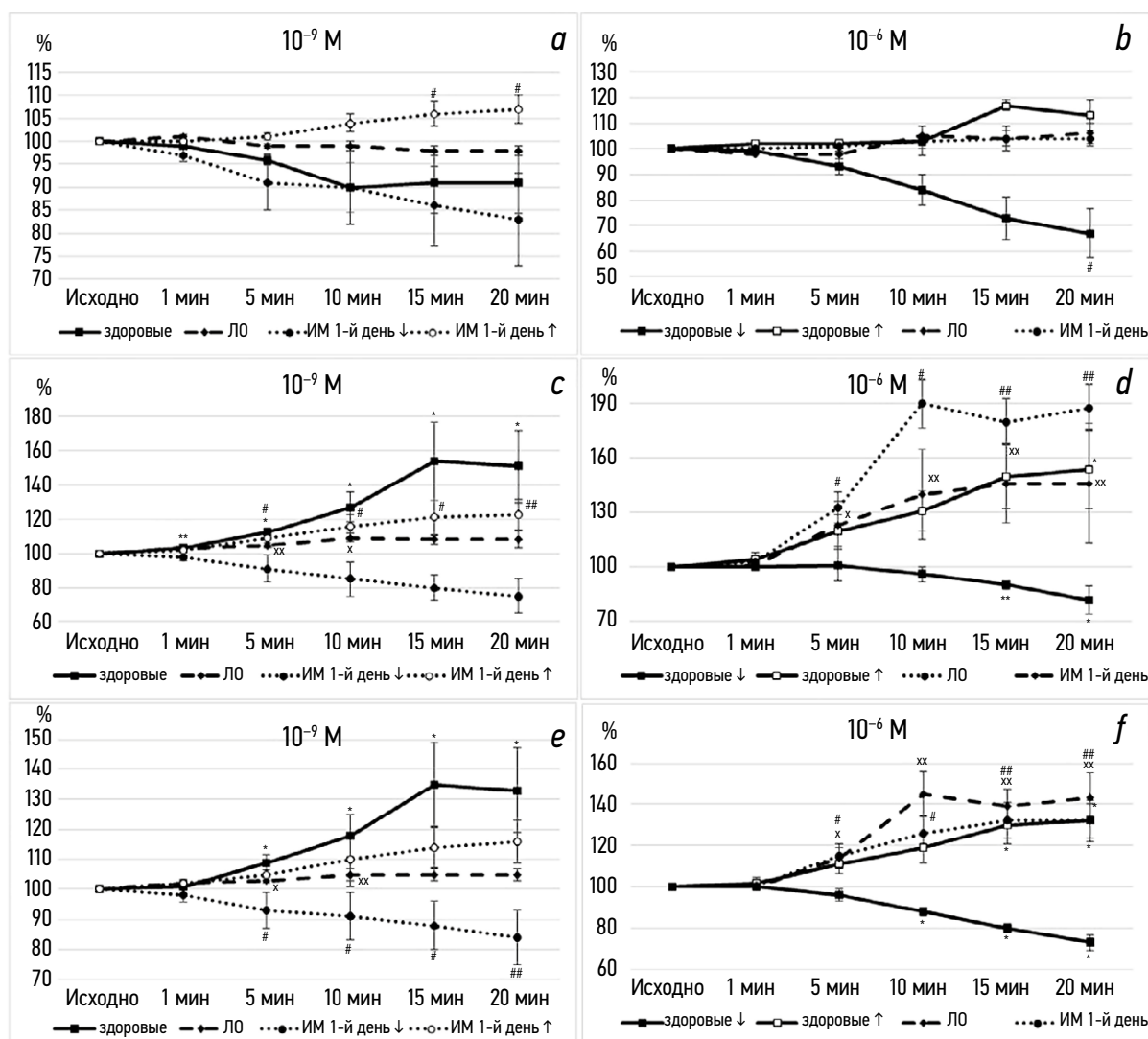


Рис. 3. Влияние стимуляции α_2 -адренорецепторов (10^{-9} М и 10^{-6} М) на миокард левого желудочка здоровых крыс, ложнооперированных крыс и крыс с острым инфарктом миокарда: *a, b* — время сокращения; *c, d* — время расслабления; *e, f* — время цикла сокращения. Достоверность указана по сравнению с исходными значениями: * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$ (здоровые); x — $p < 0,05$, xx — $p < 0,01$ (ложнооперированные крысы); $^\#$ — $p < 0,05$, $^{##}$ — $p < 0,01$ (крысы с моделью острого инфаркта миокарда). ЛО — ложнооперированные, ИМ — инфаркт миокарда.

Fig. 3. The effect of α_2 -AR stimulation (10^{-9} M and 10^{-6} M) on the contraction time (*a, b*), relaxation time (*c, d*) and the contraction cycle time (*e, f*) of the left ventricular myocardium in healthy rats, sham-operated rats and rats with acute myocardial infarction. The reliability is indicated in comparison with the initial values: * — $p < 0.05$, ** — $p < 0.01$ (healthy); x — $p < 0.05$, xx — $p < 0.01$ (sham-operated rats), $^\#$ — $p < 0.05$; $^{##}$ — $p < 0.01$ (rats with acute myocardial infarction model). ЛО — sham-operated, ИМ — myocardial infarction.

Длительность расслабления миокарда левого желудочка

Длительность расслабления миокарда левого желудочка при активации α_2 -АР (10^{-9} М) увеличилась в группе здоровых крыс на 51% исходного значения с $0,186 \pm 0,021$ с до $0,274 \pm 0,037$ с ($p < 0,05$). В группе ЛО крыс стимуляция α_2 -АР увеличивала длительность расслабления с $0,164 \pm 0,014$ с до $0,178 \pm 0,02$ с, на 8% исходного значения. У крыс с ОИМ активация клонидином гидрохлоридом оказывала разнонаправленное влияние: у части крыс увеличивала длительность расслабления миокарда левого желудочка на 23% с $0,181 \pm 0,035$ с до $0,223 \pm 0,033$ с

($p < 0,01$), а у другой части крыс — уменьшала на 25% с $0,24 \pm 0,04$ с до $0,176 \pm 0,03$ с (рис. 3, *c*). Добавление в раствор агониста α_2 -АР (10^{-6} М) оказывало разнонаправленное влияние на длительность расслабления миокарда левого желудочка в группе здоровых крыс: у части крыс наблюдали уменьшение на 18% — с $0,157 \pm 0,051$ с до $0,134 \pm 0,057$ с ($p < 0,05$), у другой части крыс наблюдали увеличение с $0,231 \pm 0,061$ с до $0,342 \pm 0,08$ с ($p < 0,05$) — на 54% исходного значения. У ЛО крыс изучаемый показатель увеличился на 88% с $0,117 \pm 0,015$ с до $0,202 \pm 0,007$ с ($p < 0,01$). У крыс с моделью ОИМ длительность расслабления увеличилась на 46% исходного значения с $0,188 \pm 0,018$ с до $0,275 \pm 0,023$ с ($p < 0,01$) (рис. 3, *d*).

Длительность цикла сокращения миокарда левого желудочка

Добавление в раствор агониста α_2 -АР (10^{-9} М) увеличивало длительность цикла сокращения в группе здоровых крыс на 33%: с $0,320 \pm 0,025$ с до $0,417 \pm 0,034$ с ($p < 0,05$). В группе ЛО крыс длительность цикла сокращения увеличивалась на 5%: с $0,268 \pm 0,013$ с до $0,281 \pm 0,020$ с. У крыс с ОИМ активация клонидином гидрохлоридом оказывала разнонаправленное влияние на длительность цикла сокращения изолированного сердца: у части крыс она увеличивалась на 16%: с $0,301 \pm 0,046$ с до $0,349 \pm 0,041$ с ($p < 0,05$), а у другой части крыс — уменьшалась на 16%: с $0,329 \pm 0,040$ с до $0,277 \pm 0,027$ с (рис. 3, е). Активация α_2 -АР (10^{-6} М) вызывала разнонаправленное изменение длительности цикла сокращения миокарда левого желудочка в группе здоровых животных: у части крыс наблюдали уменьшение на 27%: с $0,300 \pm 0,083$ с до $0,222 \pm 0,073$ с ($p < 0,05$); у другой части крыс наблюдали увеличение на 32%: с $0,344 \pm 0,045$ с до $0,450 \pm 0,060$ с ($p < 0,05$). У ЛО крыс изучаемый показатель увеличился на 43% с $0,226 \pm 0,015$ с до $0,316 \pm 0,009$ с ($p < 0,01$). У крыс с моделью ОИМ длительность цикла сокращения увеличилась на 32% с $0,299 \pm 0,021$ с до $0,391 \pm 0,025$ с ($p < 0,01$; рис. 3, ф).

Таким образом, при активации α_2 -АР (10^{-9} М, 10^{-6} М) выявлены противоположные эффекты в параметрах работы изолированного сердца крыс: увеличение ДРЛЖ и КП изолированного сердца ЛО крыс и крыс с моделью ОИМ, и уменьшение — у здоровых животных. Динамика изменения ЧСС при стимуляции α_2 -АР (10^{-9} М) была однонаправленной во всех экспериментальных группах. При добавлении в перфузируемый раствор агониста α_2 -АР (10^{-6} М) в группе здоровых крыс наблюдали разнонаправленные изменения ЧСС, в то время как у ЛО крыс и крыс с ОИМ — уменьшение ЧСС. Динамика временных параметров сократимости миокарда левого желудочка при стимуляции α_2 -АР (10^{-9} М) была различна в группе с ОИМ, и при концентрации агониста α_2 -АР (10^{-6} М) наблюдали разнонаправленные изменения в группе здоровых животных. Стимуляция α_2 -АР (10^{-9} М) вызывала уменьшение длительности сокращения и увеличение длительности расслабления, также увеличивалась длительность цикла сокращения миокарда левого желудочка у здоровых и ЛО крыс. В группе крыс с ОИМ наблюдали разнонаправленные изменения данных параметров. Активация α_2 -АР (10^{-6} М) не изменяла длительность сокращения миокарда левого желудочка, при этом увеличивала длительность сокращения и длительность цикла сокращения у ЛО крыс и крыс с ОИМ. В группе здоровых животных наблюдали разнонаправленные эффекты.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОИМ приводит к значительному снижению сократительной функции миокарда желудочков, связанному с развивающейся ишемией в области окклюзии коронарного

сосуда, чувствительностью кардиомиоцитов к изменению транспорта ионов Ca^{2+} . Проведенное исследование выявило существенные особенности реакции функций изолированного сердца крыс на стимуляцию α_2 -АР при моделировании экспериментального ИМ в острой стадии. У здоровых животных агонист α_2 -АР вызывал уменьшение ДРЛЖ, а у ЛО крыс и крыс с моделью ОИМ оно увеличивалось, причём увеличение ДРЛЖ у крыс с ОИМ было максимальным. α_2 -АР могут взаимодействовать как с Gi- , так и Gs- белками, запуская различные каскады биохимических реакций. Возможно, что стимуляция α_2 -АР приводит к активации пресинаптических Gi- связанных α_2 -АР, приводящей, как следствие, к брадикардии и отрицательному инотропному эффекту в миокарде здоровых животных. Согласно литературным данным, в сердце с ИМ наблюдается адаптивное повышение адренергической регуляции, сопровождающееся повышением концентрации норадреналина в плазме и тканях, нарушается работа саркоплазматического ретикулума и механизмов регуляции уровня Ca^{2+} [19]. Вероятно, что при ИМ изменяется и количество активированных α_2 -АР в сердце, через которые происходит реализация положительного инотропного эффекта.

Ряд авторов показали высокий уровень хронотропного ответа на стресс у крыс с экспериментальным ИМ через неделю после операции, превышавший данный показатель у здоровых животных [20]. В ранее проведенном исследовании также выявлены существенные особенности исходных значений параметров изолированного сердца крыс с ОИМ: повышение ЧСС и снижение максимальных скоростей сокращения и расслабления, а также ДРЛЖ, по сравнению с контрольными группами [21]. В изолированном сердце с моделью ОИМ наблюдали уменьшение ЧСС в ответ на стимуляцию α_2 -АР. Возможно, вызываемая агонистом α_2 -АР брадикардия направлена на увеличение времени диастолического расслабления и уменьшение диастолического напряжения стенки левого желудочка, возникающих после ИМ. Отсутствие разнонаправленного изменения ЧСС при активации α_2 -АР в группе ОИМ предполагает адаптационные механизмы, необходимые в условиях ишемии и сниженной сократительной активности миокарда левого желудочка. Стимуляция α_2 -АР у здоровых крыс уменьшала КП в изолированном сердце, указывая на участие α_2 -АР, располагающихся в гладкомышечных клетках сосудов, и согласуется с данными литературных источников [23]. Однако у ЛО крыс и крыс с моделью ОИМ наблюдали увеличение КП, что свидетельствует о сосудорасширяющем действии α_2 -АР. Механизм вазодилатации, возникающий в сердце с ИМ, возможно, обусловлен активацией продукции эндотелиальных сосудорасширяющих факторов, прежде всего NO [23]. Длительность сокращения миокарда левого желудочка изменяется разнонаправленно при активации α_2 -АР у крыс с ОИМ. Возможно, наблюдаемый эффект возникает в результате острого нарушения коронарного кровоснабжения и уменьшения поступления кислорода и питательных

веществ в ишемизированный участок миокарда, а также нарастающих изменений в виде мелких рассеянных очагов коагуляционного некроза, дезорганизации клеток, кровоизлияний в миокарде крыс с ОИМ [24]. Увеличение длительности расслабления наблюдалось во всех экспериментальных группах, однако у крыс с ОИМ изучаемый показатель изменялся разнонаправленно. Увеличение длительности расслабления при стимуляции α_2 -АР, возможно, происходит из-за аномальной обработки Ca^{2+} с нарушенной транспортной активностью Ca^{2+} -АТФазы, приводящей к снижению поглощения Ca^{2+} в саркоплазматический ретикулум.

Ограничения исследования

Результаты настоящего исследования следует ограниченно экстраполировать на человека, так как регуляция сердечной деятельности грызунов имеет определённые особенности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активация α_2 -АР в группе крыс с ОИМ изменяет направленность динамики ДРЛЖ и КП, уменьшает ЧСС и оказывает разнонаправленное влияние на скоростно-временные характеристики миокарда левого желудочка. Таким образом, полученные результаты изменения функций миокарда левого желудочка у крыс с ОИМ предполагают, что α_2 -АР участвуют в регуляции инотропной и хронотропной функций и коронарного кровоснабжения, адаптируя деятельность сердца к условиям острой ишемии. Активация α_2 -АР может запускать различные каскады биохимических реакций, направленных на сохранение работоспособности сердечно-сосудистой системы.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. А.М. Купцова — проведение эксперимента, анализ и интерпретация результатов исследования, дизайн экспериментальной части исследования, написание текста статьи, статистическая обработка данных, редактирование рукописи; Н.И. Зиятдинова — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; А.М. Садыков — проведение эксперимента, анализ результатов экспериментального исследования; Т.Л. Зефилов — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста. Все авторы одобрили рукопись (версию для публикации), а также согласились нести ответственность за все аспекты настоящей работы, гарантируют надлежащее рассмотрение и решение вопросов, связанных с точностью и добросовестностью любой её части.

Этическая экспертиза. Экспериментальное исследование проведено с соблюдением Европейских конвенций о защите животных, используемых в научных целях (Страсбург, 1986 г.), и одобрено локальным этическим комитетом Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Казанский (Приволжский) федеральный университет» (Протокол № 39 от 22.12.2022).

Источники финансирования. Работа выполнена за счёт гранта Академии наук Республики Татарстан, предоставленного молодым кандидатам наук (постдокторантам) с целью защиты докторской диссертации, выполнения научно-исследовательских работ, а также выполнения трудовых функций в научных и образовательных организациях Республики Татарстан в рамках Государственной программы Республики Татарстан «Научно-технологическое развитие Республики Татарстан» (грант №25/2024-ПД).

Раскрытие интересов. Авторы заявляют об отсутствии отношений, деятельности и интересов за последние три года, связанных с третьими лицами (коммерческими и некоммерческими), интересы которых могут быть затронуты содержанием статьи.

Оригинальность. При создании настоящей работы авторы не использовали ранее опубликованные сведения (текст, иллюстрации, данные).

Доступ к данным. Все данные, полученные в настоящем исследовании, доступны в статье.

Генеративный искусственный интеллект. При создании настоящей статьи технологии генеративного искусственного интеллекта не использовались.

Рассмотрение и рецензирование. Настоящая работа подана в журнал в инициативном порядке и рассмотрена по обычной процедуре. В рецензировании участвовали два внешних рецензента, член редакционной коллегии и научный редактор издания.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contributions: A.M. Kuptsova: investigation, formal analysis, methodology, writing—original draft, data curation, statistical analysis, writing—review & editing; N.I. Ziyatdinova: conceptualization, methodology, formal analysis, writing—original draft; A.M. Sadykov: investigation, formal analysis; T.L. Zefirov: conceptualization, methodology, formal analysis, writing—original draft. All the authors approved the version of the manuscript to be published and agreed to be accountable for all aspects of the work, ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved.

Ethics approval: The experimental study was conducted in compliance with the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes (Strasbourg, 1986) and was approved by the Local Ethics Committee of Kazan (Volga Region) Federal University (Protocol No. 39, dated December 22, 2022).

Funding sources: This work was supported by a grant from the Academy of Sciences of the Republic of Tatarstan, awarded to young PhD holders (postdoctoral researchers) for the preparation of doctoral dissertations, scientific research, and fulfillment of professional duties within scientific and educational institutions of the Republic of Tatarstan under the State Program *Scientific and Technological Development of the Republic of Tatarstan* (Grant No. 25/2024-PD).

Disclosure of interests: The authors have no relationships, activities, or interests for the last three years related to for-profit or not-for-profit third parties whose interests may be affected by the content of the article.

Statement of originality: No previously published materials (text, images, or data) were used in this work.

Data availability statement: All data generated during this study are available in this article.

Generative AI: No generative artificial intelligence technologies were used to prepare this article.

Provenance and peer-review: This paper was submitted unsolicited and reviewed following the standard procedure. The peer-review process involved two external reviewers, a member of the editorial board, and the in-house scientific editor.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Brodde OE, Bruck H, Leineweber K, et al. Presence, distribution and physiological function of adrenergic and muscarinic receptor subtypes in the human heart. *Basic Res Cardiol*. 2001;96:528–538. doi: 10.1007/s003950170003 EDN: LJXFCM
2. Kokoz YM, Evdokimovskii EV, Maltsev AV. Upregulation of α_2 -adrenoceptor synthesis in SHR cardiomyocytes: Recompense without sense — Increased amounts, impaired commands. *Arch Biochem Biophys*. 2019;674:108109. doi: 10.1016/j.abb.2019.108109 EDN: ABCIEM
3. Schlicker E, Feuerstein T. Human presynaptic receptors. *Pharmacol Ther*. 2017;172:1–21. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.11.005
4. Kaye AD, Chernobylsky DJ, Thakur P, et al. Dexmedetomidine in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Protocols for Postoperative Pain. *Curr Pain Headache Rep*. 2020;24:21. doi: 10.1007/s11916-020-00853-z EDN: JFGQSV
5. Bilotta F, Pugliese F. The evolving clinical use of dexmedetomidine. *Lancet*. 2020;396(10245):145–147. doi: 10.1016/s0140-6736(20)30902-8
6. Gilsbach R, Hein L. Are the pharmacology and physiology of α_2 -adrenoceptors determined by α_2 -heteroreceptors and autoreceptors respectively? *Br J Pharmacol*. 2011;165(1):90–102. doi: 10.1111/j.1476-5381.2011.01533.x
7. Gilsbach R, Schneider J, Lothar A, et al. Sympathetic α_2 -adrenoceptors prevent cardiac hypertrophy and fibrosis in mice at baseline but not after chronic pressure overload. *Cardiovasc Res*. 2010;86(3):432–442. doi: 10.1093/cvr/cvq014 EDN: NZPRLX
8. Ziyatdinova NI, Kuptsova AM, Faskhutdinov LI, et al. Effect of α_2 -Adrenoceptor Stimulation on Functional Parameters of Langendorff-Isolated Rat Heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018;165(5):593–596. doi: 10.1007/s10517-018-4220-9 EDN: MAUZED
9. Zefirov TL, Ziatdinova NI, Khisamieva LI, Zefirov AL. Comparative Analysis of the Impact of α_1 - and α_2 -Adrenoreceptor Blockade on Cardiac Function in Rats during Postnatal Ontogeny. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2011;151(6):664–666. doi: 10.1007/s10517-011-1410-0 EDN: PEELUZ
10. Korotaeva YuV, Tsirkin VI. α_2 -adrenergic receptors of myocardium (Review). *Proceedings of THE Komi Science centre of the Ural division of the Russian Academy of Sciences*. 2015;2(22):57–64. EDN: TXJHMT
11. Zefirov TL, Ziyatdinova NI, Khisamieva LI, Zefirov AL. Effect of α_2 -Adrenoceptor Stimulation on Cardiac Activity in Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2014;157(2):194–197. doi: 10.1007/s10517-014-2523-z EDN: UEJENT
12. Kuptsova AM, Zaripova RI, Hisamieva LI, et al. Yohimbine influence on myocardium contractile activity among newborn rats. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research*. 2016;7(4):1305–1309.
13. Nahrendorf M, Wiesmann F, Hiller KH, et al. Serial cine-magnetic resonance imaging of left ventricular remodeling after myocardial infarction in rats. *J Magn Reson Imaging*. 2001;14(5):547–555. doi: 10.1002/jmri.1218
14. Pimenov OY, Galimova MH, Evdokimovskii EV, et al. Myocardial α_2 -Adrenoceptors as Therapeutic Targets to Prevent Cardiac Hypertrophy and Heart Failure. *Biophysics*. 2019;64(5):917–932. doi: 10.1134/S0006302919050120 EDN: THCLQM
15. Cai JJ, Morgan DA, Haynes WG, et al. α_2 -Adrenergic stimulation is protective against ischemia-reperfusion-induced ventricular arrhythmias in vivo. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;283(6):H2606–2611. doi: 10.1152/ajpheart.00156.2002
16. Yoshikawa Y, Hirata N, Kawaguchi R, et al. Dexmedetomidine maintains its direct cardioprotective effect against ischemia/reperfusion injury in hypertensive hypertrophied myocardium. *Anesthesia and Analgesia*. 2018;126(2):443–452. doi: 10.1213/ANE.0000000000002452 EDN: VIAJTN
17. Takahashi K, Yoshikawa Y, Kanda M, et al. Dexmedetomidine as a cardioprotective drug: a narrative review. *Journal of Anesthesia*. 2023;37:961–970. doi: 10.1007/s00540-023-03261-w EDN: ONEYNT
18. Kuptsova AM, Bugrov RK, Khabibrakhmanov II, et al. Role of α_2 -adrenoceptors in Rat Heart with the Model of myocardial Infarction. *J Chem Health Risks*. 2021;11(2):129–134. doi: 10.22034/jchr.2021.682031 EDN: GUPDYB
19. Mill JG, Stefanon I, Santos L, Baldo MP. Remodeling in the ischemic heart: the stepwise progression for heart failure. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2011;44(9):890–898. doi: 10.1590/S0100-879X2011007500096
20. Grin VK, Konoplyanko VA, Mikhailichenko VYu. Peculiarities of chronotropic response to the stress in rats with a model of myocardial infarction. *Vestnik neotlozhnoy i vosstanovitel'noy meditsiny*. 2006;7(1):102–104.
21. Kuptsova AM, Bugrov RK, Ziyatdinova NI, Zefirov TL. Langendorff-Isolated Rat Heart after Acute Experimental Myocardial Infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2022;173(6):719–722. doi: 10.1007/s10517-022-05623-y EDN: ANEHGK
22. Kuptsova AM, Bugrov RK, Ziyatdinova NI, Zefirov TL. Peracute Myocardial Infarction: Features of the Influence of α_2 -Adrenoreceptor Stimulation on the Isolated Heart. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;176(3):315–320. doi: 10.1007/s10517-024-06015-0 EDN: HFBNXC
23. Kozlovskiy VI. The role of endothelium in vasodilation mediated by different subtypes of adrenoceptors. *Journal of the Grodno state medical university*. 2010;1:32–35. EDN: QAVKED
24. Nikulina NA, Dotsenko EA, Nerovnya AM, et al. Experimental myocardial infarction in rats: features of modeling and course within the first 48 hours after coronary artery ligation. *Problems of health and ecology*. 2020;2(64):91–96. doi: 10.51523/2708-6011.2020-17-2-13 EDN: YFXOSR

ОБ АВТОРАХ

* **Купцова Анна Михайловна**, канд. биол. наук, доцент;
адрес: Россия, 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, корп. 1;
ORCID: 0000-0002-3592-6589;
eLibrary SPIN: 3695-6970;
e-mail: anuta0285@mail.ru

Зиятдинова Нафиса Ильгизовна, д-р биол. наук, профессор;
ORCID: 0000-0002-4503-7451;
eLibrary SPIN: 6539-5350;
e-mail: nafisaz@mail.ru

Садыков Айзирак Марселевич;
ORCID: 0009-0009-8302-3833;
eLibrary SPIN: 2136-1107;
e-mail: samow1995@mail.ru

AUTHORS' INFO

* **Anna M. Kuptsova**, Cand. Sci. (Biology), Assistant Professor;
address: 18 Kremlevskaya st, unit 1, Kazan, Russia, 420008;
ORCID: 0000-0002-3592-6589;
eLibrary SPIN: 3695-6970;
e-mail: anuta0285@mail.ru

Nafisa I. Ziyatdinova, Dr. Sci. (Biology), Professor;
ORCID: 0000-0002-4503-7451;
eLibrary SPIN: 6539-5350;
e-mail: nafisaz@mail.ru

Aiziriak M. Sadykov;
ORCID: 0009-0009-8302-3833;
eLibrary SPIN: 2136-1107;
e-mail: samow1995@mail.ru

Зефилов Тимур Львович, д-р мед. наук, профессор;
ORCID: 0000-0001-9557-1639;
eLibrary SPIN: 5267-1350;
e-mail: zefirovlt@mail.ru

Timur L. Zefirov, MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor;
ORCID: 0000-0001-9557-1639;
eLibrary SPIN: 5267-1350;
e-mail: zefirovlt@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author