

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-134

**ИССЛЕДОВАНИЕ РОЛИ ЭФАПТИЧЕСКОЙ СВЯЗИ КАРДИОМИОЦИТОВ
В ФОРМИРОВАНИИ ОДНОНАПРАВЛЕННОГО БЛОКА ПРОВЕДЕНИЯ****STUDY OF THE ROLE OF EPHARTIC COUPLING OF CARDIOMYOCYTES
IN THE FORMATION OF UNIDIRECTIONAL CONDUCTION BLOCK**С. С. Бакуменко^{1,3}, С. А. Романова^{1,2}, А. А. Аитова¹, В. Д. Наумов¹, И. С. Семидетнов¹,
А. К. Бережной¹⁻³, М. М. Слотвицкий^{1,2}, В. А. Цвелая¹⁻³, К. И. Агладзе^{1,2}¹Московский физико-технический институт, Долгопрудный²Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского³Университет ИТМО, Санкт-ПетербургS. S. Bakumenko^{1,3}, S. A. Romanova^{1,2}, A. A. Aitova¹, V. D. Naumov¹, I. S. Semidetnov¹,
A. K. Berezhnoi¹⁻³, M. M. Slotvitsky^{1,2}, V. A. Tsvelaya¹⁻³, K. I. Agladze^{1,2}¹Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny²Moscow Regional Research Clinical Institute named after M. F. Vladimirovsky³ITMO University, Saint Petersburg

✉ bakumenko.ss@phystech.edu

Аннотация

Сердечные аритмии представляют собой одну из главных причин смертности, связанной с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В работе исследуется влияние функциональной неоднородности сердечной ткани на возникновение аритмий и представлены системы скрининга на кардиотоксичность, учитывающие эти неоднородности. Основной целью исследования является разработка *in vitro* и *in silico* систем скрининга на кардиотоксичность, учитывающих неоднородность сердечной ткани. Экспериментальная часть исследования включает в себя культивирование кардиомиоцитов, выделенных из предсердной ткани человека, изучение упругости их мембран с помощью атомно-силовой микроскопии, иммуноцитохимическое окрашивание клеток и анализ морфологии клеток с использованием конфокальной микроскопии. *In silico* заключается в создании гетерогенной модели сердечной ткани, которая используется для исследования влияния межклеточных неоднородностей на условия формирования первичных волн-реентри. Для этого применяются методы компьютерного зрения и моделирования трансмембранных токов. Исследование вносит значительный вклад в понимание механизмов возникновения сердечных аритмий и предлагает новые подходы к оценке кардиотоксичности препаратов. Разработанные системы скрининга могут быть полезны для предсказания кардиотоксичности новых лекарственных средств, что имеет большое значение для медицины и фармакологии.

Abstract

Cardiac arrhythmias represent a major cause of cardiovascular-related mortality. This work investigates the influence of functional heterogeneity of cardiac tissue on the occurrence of arrhythmias and develops cardiotoxicity screening systems that take these heterogeneities into account. The main goal of the study is to develop *in vitro* and *in silico* screening systems for cardiotoxicity that take into account the heterogeneity of cardiac tissue. The experimental part of the study includes culturing cardiomyocytes isolated from human atrial tissue, studying the elasticity of their membranes using atomic force microscopy, immunocytochemical staining of cells and analyzing cell morphology using confocal microscopy. The *in silico* approach is to create a heterogeneous model of cardiac tissue, which is used to study the influence of intercellular heterogeneities on the conditions for the formation of primary reentry waves. For this purpose, computer vision and transmembrane current modeling techniques are applied. The study makes a significant contribution to the understanding of the mechanisms of cardiac arrhythmias and offers new approaches to the assessment of cardiotoxicity of drugs. The developed screening systems may be useful for predicting the cardiotoxicity of new drugs, which is of great importance for medicine and pharmacology.

Сердечная ткань очень неоднородна по своей структуре, что существенно влияет на устойчивость проведения волны возбуждения. Важнейшим следствием гетерогенности данной ткани является возможное развитие функциональных блоков с последующим формированием спиральных волн-реентри. В большинстве случаев гомогенная модель сердечной ткани достаточна для исследования динамики и взаимодействия спиральных волн [1],

поскольку характерный размер ядра реентри значительно превышает характерный размер межклеточных неоднородностей в сердечной ткани, которые могут быть представлены в виде межклеточных связей с различной проводимостью (щелевые контакты и регионы с эфаптической связью). Однако механизм формирования первичных спиральных волн в ткани сердца до сих пор не изучен [2] и может не иметь полного объяснения в гомогенной модели. Влияние межклеточных неоднородностей на формирование первичных реентри может быть значительно более значимым, чем воздействие на динамику спиральных волн: критический радиус кривизны волнового фронта имеет размеры, сопоставимые с размерами межклеточных неоднородностей [3], и, следовательно, такие неоднородности могут влиять на формирование однонаправленного блока, необходимого для возникновения реентри.

Целью работы является создание гетерогенной модели сердечной ткани для исследования влияния межклеточных неоднородностей на условия формирования первичных волн-реентри. В компьютерной модели распределение участков с различной проводимостью (щелевые контакты, регионы с эфаптической связью, непроводящие участки) достигнуто при помощи клеточной модели Поттса, распределяющей неоднородности соответственно минимуму гамильтониана системы [4]. При помощи экспериментов *in silico* в данной модели предложен механизм повышенной аритмогенности, связанный с подавлением эфаптической межклеточной связи. Реализация такой гипотезы через изменение свойств мембраны кардиомиоцитов может объяснить повышение аритмогенности без влияния на работу ионных каналов [5]. Для проверки данного механизма разработана экспериментальная система, включающая в себя протокол выделения человеческих сердечных клеток из биоптата предсердий (ушко предсердия), их дальнейшую культивацию и исследование свойств мембраны при совмещении флуоресцентной и атомно-силовой микроскопии (методом *force-modulation*) после добавления исследуемых веществ. Подтверждено изменение свойств мембраны для двух препаратов (противораковой препарат циклофосфамид и фотосенсибилизатор), коррелирующее с повышенной вероятностью возникновения волн-реентри, обнаруженной в экспериментах по оптическому картированию волны возбуждения. Исследование данного механизма позволит повысить эффективность доклинического тестирования лекарственных средств на кардиотоксичность, а также найти способы минимизации побочных эффектов, связанных с подавлением эфаптической межклеточной связи.

Литература

1. Ten Tusscher K. H. W. J., Panfilov A. V. Alternans and spiral breakup in a human ventricular tissue model // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2006. Vol. 291(3). P. 1088–1100.
2. Majumder R., Pandit R., Panfilov A. V. Turbulent electrical activity at sharp-edged inexcitable obstacles in a model for human cardiac tissue // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2014. Vol. 307(7). P. 1024–1035.
3. Kadota S. et al. Curvature-dependent excitation propagation in cultured cardiac tissue // *Journal of Experimental and Theoretical Physics Letters*. 2012. Vol. 94. P. 824–830.
4. Kalinin A. et al. Modeling the functional heterogeneity and conditions for the occurrence of microreentry in procedurally created atrial fibrous tissue // *Journal of Applied Physics*. 2023. Vol. 134(5): e054702.
5. Podgurskaya A. D. et al. Cyclophosphamide arrhythmogenicity testing using human-induced pluripotent stem cell-derived cardiomyocytes // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11(1). P. 1–13.