

DOI: 10.25205/978-5-4437-1691-6-143

**ВЛИЯНИЕ ОТЕКА КЛЕТОК НА ИЗМЕНЕНИЕ ДИНАМИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ РАСПРОСТРАНЕНИЯ КАЛЬЦИЕВОЙ ВОЛНЫ В МОНОСЛОЕ НЕОНАТАЛЬНЫХ КРЫСИНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ\*****EFFECT OF CELLULAR EDEMA ON CALCIUM WAVE PROPAGATION IN A MONOLAYER OF NEONATAL RAT CARDIOMYOCYTES**Д. Г. Киселева<sup>1,2</sup>, В. Д. Джабраилов<sup>3</sup>, А. А. Аитова<sup>3</sup>, Е. А. Турчанинова<sup>3</sup>,  
В. А. Цвеляя<sup>3</sup>, Т. Ю. Плюснина<sup>2</sup>, А. М. Маркин<sup>1,4</sup><sup>1</sup>Российский научный центр хирургии им. Б. В. Петровского, Москва<sup>2</sup>Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова<sup>3</sup>Московский физико-технический институт, Долгопрудный<sup>4</sup>Российский университет дружбы народов, МоскваD. G. Kiseleva<sup>1,2</sup>, V. D. Dzhabrailov<sup>3</sup>, A. A. Aitova<sup>3</sup>, E. A. Turchaninova<sup>3</sup>,  
V. A. Tsvelaya<sup>3</sup>, T. Yu. Plyusnina<sup>2</sup>, A. M. Markin<sup>1,4</sup><sup>1</sup>Petrovsky National Research Center of Surgery, Moscow<sup>2</sup>Lomonosov Moscow State University<sup>3</sup>Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny<sup>4</sup>Peoples' Friendship University of Russia (RUDN University), Moscow

✉ kiseleva.dg@gmail.com

**Аннотация**

В исследовании оценено влияние отеков клеток на кальциевую динамику монослоя кардиомиоцитов с помощью оптического картирования. Показано резкое снижение скорости распространения кальциевых волн при уменьшении осмоляльности раствора. Также продемонстрирован переход от нормального фронта к спиральной волне и множественным вейвлетам возбуждения, которые впервые были зарегистрированы на монослое клеток.

**Abstract**

We assessed the effect of cell edema on calcium dynamics in a cardiomyocyte monolayer with optical mapping. A sharp decrease in the calcium wave propagation speed was shown in hypoosmotic solutions. Moreover, we demonstrated transition from a normal wavefront to a spiral wave formation and multiple excitation wavelets, which were first recorded in a two-dimensional cellular model.

Отек миокарда является частым симптомом патологических процессов в сердечной мышце, а недавние исследования показывают, что ее отек не только самостоятельно вызывает ухудшение течения сердечно-сосудистых заболеваний, но и приводит к необратимому ремоделированию миокарда [1]. Также выявлено на базе данных пациентов, что отек миокарда выступает одним из механизмов, способствующим аритмическому фенотипу острого миокардита [2]. Кроме того, все больше клинических данных свидетельствуют о том, что острая фаза инфаркта характеризуется значительной отеком миокарда в совокупности с высокой подверженностью пациентов к фибрилляциям желудочков [3, 4]. Потенциальные механизмы, вызывающие нарушение ритма сердца, связаны с различными нелинейными режимами распространения волны потенциала действия и кальциевой волны по функциональному синцитию.

Несмотря на высокую распространенность отека миокарда, в настоящий момент нет исследований, где отражено его влияние на кальциевую динамику в функциональном синцитии. В данной работе проведено оптическое картирование образцов монослоя неонатальных желудочковых кардиомиоцитов крыс с помощью флуоресцентного кальциевого красителя Fluo-4 флуоресцентным микроскопом Olympus MVX 10 с EMCCD-камерой Andor iXon3. Длительность импульса — 20 мс, частота — 0.8 Гц, 7 В. Всего обработано 91 видео. Отек клеток моделировали с помощью снижения осмоляльности растворов за счет содержания NaCl. Исходный раствор Тироде содержал 140 мМ NaCl (1Т), а гипоосмотические растворы — 105 и 70 мМ NaCl (0.75 и 0.5Т соответственно). Далее значения изменения скорости указаны в виде средних значения (стандартные отклонения).

\* Работа выполнена при поддержке РНФ (проект № 23-75-10026).

© Д. Г. Киселева, В. Д. Джабраилов, А. А. Аитова, Е. А. Турчанинова, В. А. Цвеляя, Т. Ю. Плюснина, А. М. Маркин, 2024

Данное исследование продемонстрировало резкое снижение скорости распространения кальциевых волн при уменьшении осмоляльности раствора. В растворе 0.75T нормализованная скорость снизилась вдвое от исходной (1T) — до 0.483 (0.078), а при 0.5T — до 0.051 (0.012) и сокращения почти останавливались. При последовательном повышении осмоляльности раствора восстановление скорости до исходной не происходит спустя час инкубации в растворах 0.75 и 1T, составив 0.262 (0.175) и 0.496 (0.117) соответственно, что говорит о высокой чувствительности кардиомиоцитов к изменению объема. Последовательное снижение осмоляльности также показало переход от нормального волнового фронта к возникновению нескольких динамических режимов: к спиральной волне при 0.75T и фазовым сингулярностям в виде множественных вейвлетов (небольших волн) возбуждения с разрывами фронта при 0.5T, которые впервые были зарегистрированы в данной работе на двумерном монослое кардиомиоцитов. Спиральные волны потенциально соответствуют тахикардиям, вызванным риентри [5], и достаточно хорошо изучены. В настоящий момент считается, что множественные вейвлеты возбуждения вызывают фибрилляцию, которые являются наиболее опасным видом аритмий.

Оба типа режимов получены без дополнительного изменения протокола электростимуляции, который обычно используется для индуцирования аритмии *in vitro* и *ex vivo* за счет функциональной блокады проведения. Полученные в работе результаты соответствуют более нативному моделированию аритмий при органических изменениях миокарда, которые наиболее часто встречаются при сердечно-сосудистых заболеваниях.

### Литература

1. Nielsen N. R., Rangarajan K. V., Mao L. et al. A murine model of increased coronary sinus pressure induces myocardial edema with cardiac lymphatic dilation and fibrosis // *American Journal of Physiology — Heart and Circulatory Physiology*. 2020. Vol. 318(4). P. H895–H907.
2. Kragholm K. H., Lindgren F. L., Zaremba T. et al. Mortality and ventricular arrhythmia after acute myocarditis: a nationwide registry-based follow-up study // *Open Heart*. 2021. Vol. 8(2): e001806.
3. Amano Y., Tachi M., Tani H. et al. T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging of edema in myocardial diseases // *The Scientific World Journal*. September 2012.
4. Sattler S. M., Skibsbjerg L., Linz D. et al. Ventricular arrhythmias in first acute myocardial infarction: Epidemiology, mechanisms, and interventions in large animal models // *Frontiers in Cardiovascular Medicine*. 2019. Vol. 6.
5. Woo S.-J., Hong J. H., Kim T. Y., Wook Bae B., Lee K. J. Spiral wave drift and complex-oscillatory spiral waves caused by heterogeneities in two-dimensional *in vitro* cardiac tissues // *New Journal of Physics*. 2008. Vol. 10(1). P. 015005.