

*На правах рукописи*

КОТИХИНА ЕЛЕНА ЕВГЕНЬЕВНА

**ИССЛЕДОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННО-ВРЕМЕННЫХ  
ХАРАКТЕРИСТИК БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ  
МИОКАРДА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭПИКАРДИАЛЬНЫХ  
МИКРОЭЛЕКТРОДНЫХ МАТРИЦ**

1.5.5 – физиология человека и животных

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Нижний Новгород – 2023

Работа выполнена на базе кафедры теории управления и динамики систем Института информационных технологий, математики и механики ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского»

Научный руководитель: **Мухина Ирина Васильевна**,  
доктор биологических наук, профессор,  
профессор кафедры нейротехнологий ИББМ  
ННГУ им. Н.И. Лобачевского

Официальные оппоненты: **Рощевская Ирина Михайловна**,  
доктор биологических наук, профессор, член-  
корреспондент РАН, главный научный  
сотрудник лаборатории фармакологического  
скрининга НИИ фармакологии имени  
В.В. Закусова

**Абрамочкин Денис Валерьевич**,  
доктор биологических наук, доцент, ведущий  
научный сотрудник кафедры физиологии  
человека и животных биологического  
факультета МГУ имени М.В.Ломоносова»

Ведущая организация: ФГБУН Институт иммунологии и  
физиологии УрО РАН

Защита состоится: 27 апреля 2023 года в 15 00 часов на заседании диссертационного совета 24.2.340.06 при ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского» по адресу: 603950, г. Нижний Новгород, пр. Гагарина, д. 23, корп. 1.

С диссертацией можно ознакомиться в Фундаментальной библиотеке Нижегородского государственного университета им. Н.И. Лобачевского и на сайте: <https://diss.unn.ru/files/2023/1332/diss-Kotikhina-1332.pdf>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
кандидат биологических наук

Акинчиц Е.К.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность исследования

Сердце является центральным органом системы кровообращения, сохранение функциональных характеристик которого влияет на жизнеспособность организма в целом. Одними из важных свойств сердца, координирующих работу как самого органа, так и всей системы кровообращения, являются автоматия и проводимость. Нарушение распространения электрического фронта в миокарде и формирование петли *re-entry* лежат в основе механизма фибрилляции желудочков, которая является наиболее частой причиной внезапной сердечной смерти (Parrone, Negro, Ciconte, 2021). В клинической практике обнаружение очагов фибрилляции проводится методом многоканального картирования (Бокерия, Шалов, 2019; Артюхина и др., 2022).

В научных исследованиях наиболее информативными в изучении пространственно-временных характеристик биоэлектрической активности миокарда являются метод оптического картирования (George, Lin, Efimov, 2022) и метод интрамуральных игольчатых электродов (Taccardi et al., 2008; Рощевская, Гуляева, Рощевский, 2013; Нужный, Киблер, Шмаков, 2018; Anderson et al., 2022).

Благодаря развитию высокотехнологичных методов в области создания микроэлектродов большие перспективы открываются в использовании микроэлектродных матриц (МЕА, *microelectrode arrays*) для картирования биоэлектрической активности сердца с небольшого участка поверхности эпикарда (Martin et al., 2018; Campos et al., 2019; Ladas et al., 2019).

Волны возбуждения в миокарде распространяются интрамурально и прорываются на поверхность эпикарда в виде вспышек (Taccardi et al., 2008; Рощевская, Гуляева, Рощевский, 2013). Поэтому для исследования биоэлектрической активности с поверхности эпикарда при помощи МЕА необходимо, чтобы расстояние между регистрирующими электродами было соразмерно нескольким кардиомиоцитам (Johnston, Johnston, 2020), между которыми передается возбуждение. Внеклеточные локальные полевые потенциалы (ЛПП), зарегистрированные МЕА с поверхности миокарда, близки по форме к потенциалу действия мембраны кардиомиоцита (Melle et al., 2020). Применение метода микроэлектродного картирования с клеточным разрешением позволило бы выявить многие особенности механизма проведения возбуждения в миокарде в норме и при воздействии регулирующих факторов, таких как ионная проницаемость, гипоксия/реоксигенация, а также механическое воздействие (Salameh et al., 2020; Wang, Shi, Tong, 2021).

Биоэлектрические свойства сердца зависят от работы ионных каналов, в том числе, каналов для кальция. На сегодняшний день достаточно глубоко описана роль потенциал-зависимых кальциевых каналов в регуляции биоэлектрической активности сердца (Chen et al., 2021). Однако известно, что кроме потенциал-зависимых ионных каналов в обмене кальция принимают участие «потенциал-независимые» каналы (Eisner, 2018). Среди них интересной и малоизученной является группа каналов, обеспечивающих депо-зависимый входящий ток ионов кальция (SOCE, store-operated calcium entry). Было показано, что SOCE принимает участие в развитии аритмий (Wen et al., 2018; Bonilla et al., 2019; Njegic, Wilson, Cartwright, 2020; Rosenberg et al., 2021), изменении активности синоатриального узла (Rosenberg, Katz, Bryson, 2019), в возникновении спонтанных кальциевых токов, аритмогенных кальциевых волн, перегрузки цитоплазмы и саркоплазматического ретикулума ионами кальция и триггерной активности (Wen et al., 2018; Cacheux et al., 2019). Депо-зависимый кальциевый ток вносит вклад в развитие характерной для гипоксии и реоксигенации кальциевой перегрузки клеток миокарда (Collins et al., 2019; Nan et al., 2021). Представители ионных каналов Transient receptor potential canonical (TRPC), участвующие в регуляции депо-зависимого кальциевого тока, также являются механочувствительными (Wang, Shi, Tong, 2021; Barbeau et al., 2021).

Гипоксия – фактор, вызывающий существенные перестройки метаболических путей, в том числе изменение ионных токов (Li et al., 2020). Необходимая с точки зрения сохранения жизнедеятельности кардиомиоцитов реоксигенация не только не способствуют снижению уровня окислительного стресса, а, наоборот, провоцирует его усугубление (Heusch, 2020). Возникающий при гипоксии/реоксигенации электролитный дисбаланс отражается на электрофизиологических свойствах миокарда и приводит к нарушению работы сердца (Zhang et al., 2020b; Yoo, Kim, 2021).

Механоэлектрическая обратная связь в миокарде – это последовательность реакций, в результате которой механическая стимуляция провоцирует возникновение электрических потенциалов (Lab, 1996; Izu et al., 2020; Quinn, Kohl, 2021; Peyronnet et al., 2021). Механо-индуцированные изменения электрофизиологических процессов в сердце могут иметь важные клинические последствия (Han, Trew, Zgierski-Johnston, 2021; Quinn, Kohl, 2021). Особая роль в формировании механоэлектрической обратной связи в сердце отводится механочувствительным каналам (Kamkin, Kiseleva, Isenberg, 2000; Zhang, Walcott, Rogers, 2018; Quinn, Kohl, 2021). Открытым является вопрос, какую роль играют данные ионные каналы в ответе сердца на механическое воздействие.

Таким образом, с помощью МЭА в изолированном активно сокращающемся сердце можно исследовать механизмы изменения биоэлектрической активности миокарда в ответ на нарушение нормальной ионной проводимости, кислородной регуляции и механической нагрузки на предсердия без влияния регуляторных систем организма.

### **Цель работы**

Исследовать пространственно-временные параметры биоэлектрической активности миокарда перфузируемого изолированного сердца крыс в норме и при воздействии физико-химических факторов регуляции его электрофизиологических свойств методом микроэлектродного картирования эпикарда.

### **Задачи исследования:**

1. изучить с помощью микроэлектродных матриц пространственно-временные характеристики биоэлектрической проводимости миокарда левого желудочка изолированного сердца крысы в условиях нормальной перфузии крысы и при блокаде депо-зависимых кальциевых каналов;
2. проанализировать с использованием микроэлектродных матриц изменения параметров биоэлектрической активности левого желудочка изолированного перфузируемого сердца крысы при блокаде депо-зависимых кальциевых каналов в условиях гипоксии/реоксигенации;
3. исследовать с применением микроэлектродных матриц изменения пространственно-временных характеристик биоэлектрической активности левого желудочка изолированного перфузируемого сердца крысы в ответ на растяжение правого предсердия при блокаде депо-зависимых кальциевых каналов в условиях нормоксии и гипоксии/реоксигенации.

### **Научная новизна работы**

Впервые благодаря использованию многоканального картирования микроэлектродными матрицами было продемонстрировано, что совокупность таких изменений биоэлектрической активности сердца как учащение ритма сердечных сокращений, увеличение задержки распространения волны возбуждения и увеличение длительности начальной фазы и дисперсии реполяризации локальных внеклеточных потенциалов, предшествовали возникновению фибрилляции желудочков при блокировании депо-зависимого кальциевого тока.

Впервые с помощью многоканального картирования микроэлектродными матрицами оказалось возможным изучить изменения пространственно-временных и частотных параметров биоэлектрической активности сердца и установить, что присутствие таких факторов регуляции электрофизиологических свойств миокарда, как гипоксия и растяжение правого предсердия способны предотвращать или задерживать во времени

развитие фибрилляции желудочков, спровоцированной блокировкой каналов депо-зависимого кальциевого тока. Было показано, что данное явление может быть объяснено отсутствием или задержкой во времени моментов одновременного сокращения интервалов сердечных сокращений и увеличения задержки распространения волны возбуждения, а также сокращением начальной фазы реполяризации локальных внеклеточных потенциалов при гипоксии.

Благодаря использованию гибких микроэлектродных матриц для картирования биоэлектрической активности миокарда изолированного перфузируемого сердца крысы впервые было выявлено, что положительный хронотропный эффект от растяжения правого предсердия сопровождается сокращением задержки проведения электрического сигнала в миокарде левого желудочка, а блокада механочувствительных депо-зависимых кальциевых каналов отменяет снижение интервала между сердечными сокращениями и предотвращает сопутствующее этому ускорение распространения волны возбуждения.

#### **Научно-практическая значимость**

Научно-практическая значимость проведенного исследования заключается в разработке метода анализа распространения волны возбуждения в миокарде с использованием эпикардимального картирования гибкими микроэлектродными матрицами.

Апробированный на изолированных сердцах животных метод в дальнейшем может быть внедрен в практическую медицину для оценки проводимости миокарда при операциях на сердце за счет локального наложения МЕА. Особыми преимуществами перед современными системами картирования сердца является исключительная компактность и мобильность гибких МЕА (РИД «Технология мультиэлектродного картирования биопотенциалов изолированного сердца крысы в условиях аритмии» (ННГУ им. Н.И. Лобачевского, Приказ № 117-ОД от 11.04.2013).

Представленные в диссертационной работе фундаментальные данные о роли депо-зависимого кальциевого тока в поддержании биоэлектрической активности сердца, полученные с использованием МЕА, расширяют теоретические представления о регуляции таких свойств сердца как проводимость и автоматия, позволяют выявить новые мишени терапевтического воздействия при повреждениях, вызванных гипоксией/реоксигенацией и механическим растяжением миокарда правого предсердия. Полученные данные являются фундаментальной базой для разработки инновационных терапевтических подходов к коррекции функционирования сердечной мышцы при сердечно-сосудистых патологиях с учетом роли депо-зависимого кальциевого тока.

## **Методология и методы исследования**

Исследование выполнено на экспериментальной модели изолированного сердца крысы, перфузируемого по Лангендорфу. Анализ пространственно-временных и частотных характеристик биоэлектрической активности сердца осуществлялся методом мультиэлектродного картирования эпикарда гибкими МЕА. В том числе, в условиях, регулирующих биоэлектрическую активность миокарда (неспецифический блокатор депо-управляемых  $Ca^{2+}$ -каналов - 2-аминоэтоксидифенил борат (2-arb), гипоксия/реоксигенация, механическое растяжение правого предсердия). Для соотношения распространения возбуждения и ориентации миокардиальных волокон, был проведен гистологический анализ миокарда левых желудочков сердец. Для подтверждения адекватности регистрации ЛПП в клеточном разрешении с поверхности сердца использовался метод регистрации биоэлектрической активности кардиомиоцитов крысы в первичных культурах. Для оценки степени гипоксии миокарда использовали биохимический метод определения в ткани сердца содержания лактата/пирувата.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Учащение ритма сердечных сокращений, увеличение задержки распространения волны возбуждения и увеличение длительности начальной фазы и дисперсии реполяризации локальных полевых потенциалов предшествуют возникновению фибрилляции желудочков изолированного сердца крысы при блокировании депо-зависимого кальциевого тока.

2. Условия гипоксии предупреждают вызванную блокировкой депо-зависимого кальциевого тока фибрилляцию желудочков изолированного сердца крысы за счет отсутствия одновременно возникающих явлений увеличения частоты сердечных сокращений и задержки электрического проведения в миокарде, а также сокращения длительности начальной фазы реполяризации локального полевого потенциала.

3. Положительный хронотропный эффект при растяжении правого предсердия не зависит от иннервации *n.vagus* и сопровождается более продолжительным положительным дромотропным эффектом (снижение значений латентности электрических сигналов), и оба эффекта отменяются при блокаде механочувствительных ионных каналов, участвующих в формировании депо-зависимого кальциевого тока, а также гипоксии/реоксигенации.

### **Личный вклад автора**

При непосредственном участии автора были проведены эксперименты, обработка и интерпретация исходных данных, были выполнены статистический анализ и сравнительное описание результатов. Также

автором была проведена подготовка публикаций результатов проведенного исследования и их представление на научных конференциях. Выбор темы исследования, постановка задач и обсуждение полученных результатов проводились совместно с научным руководителем.

### **Достоверность научных результатов**

Достоверность научных результатов подтверждается воспроизводимостью экспериментальных данных и обусловлена надёжностью использования комплекса современных экспериментальных методов исследования, а также согласованностью с результатами независимых исследований других авторов.

### **Апробация работы**

Основные положения диссертации доложены на: 10-й международной конференции, посвященной субстрат-интегрированным электродным матрицам (г. Ройтлинген, Германия, 2016 г.), VII Всероссийской школеконференции по физиологии и патологии кровообращения (г. Москва, 2020 г.), Российских конференциях с международным участием «Экспериментальная и компьютерная биомедицина» памяти члена-корреспондента РАН В.С. Мархасина (г. Екатеринбург, 2016 г., 2021 г.), III Всероссийской (XVIII) молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере» (г. Сыктывкар, 2018 г.), 68-ой ежегодной областной научной конференции студентов и аспирантов «Биосистемы: организация, поведение, управление» (г. Н.Новгород, 2015 г.), 20-ой сессии молодых ученых (г. Н. Новгород, 2015 г.).

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 16 работ, из них 3 статьи в рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК, 13 тезисов в сборниках всероссийских и международных конференций.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, главы, посвященной материалам и методам исследования, главы описания и обсуждения полученных результатов, заключения и выводов. Работа изложена на 164 страницах, содержит 1 таблицу и 42 рисунка. Список литературы содержит 225 источников.

### **Благодарность**

Автор благодарит д.ф.-м.н. Осипова Г.В. (зав. каф. ТУиДС ИИТММ ННГУ им. Н.И. Лобачевского) за консультации и сотрудничество на этапе обработки экспериментальных данных. Проведенные исследования поддержаны национальным проектом "Наука и университеты" №0729-2021-013.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### Материалы и методы исследования

**Схема исследования.** Исследование проводилось на базе лаборатории "Электрофизиология и моделирование живых систем" каф. ТУ и ДС ИИТММ ННГУ им. Н.И. Лобачевского. Содержание, уход и обращение с животными были одобрены этической комиссией ННГУ им. Н.И. Лобачевского и соответствовали руководству «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals (ILAR publication, 1996, National Academy Press)», межгосударственному стандарту ГОСТ 33216-2014 «Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила содержания и ухода за лабораторными грызунами и кроликами», санитарно-эпидемиологическим правилам СП 2.2.1.3218-14.

С целью исследования параметров биоэлектрической активности изолированного сердца крысы с использованием МЭА в зависимости от факторов влияния на ионную проводимость миокарда (подавление SOCE, гипоксия/реоксигенация, механическое воздействие на сердце) кроме стандартных условий перфузии были смоделированы следующие условия: (1) в перфузионный раствор добавлялся неспецифический блокатор SOCE - 2-аминоэтоксидифенил борат (2-арб, 2-aminoethoxydiphenyl borate), (2) отменялось насыщение перфузионного раствора кислородной смесью с последующим возобновлением, (3) осуществлялось растяжение правого предсердия.

После периода адаптации к условиям перфузии изолированного сердца и стабилизации физиологических параметров эксперименты проводились в три этапа по 10 минут: I (исходные условия перфузии), II (изменение условий перфузии), III (восстановительный). На II этапе моделировались условия эксперимента: блокада депо-зависимых кальциевых каналов, гипоксия и растяжение правого предсердия, и сочетания перечисленных условий. На III этапе условия перфузии возвращались к нормальным (перфузия без добавления 2-арб, реоксигенация) за исключением сохранения правого предсердия в состоянии растяжения.

Таким образом, в зависимости от условий эксперимента было выделено 8 групп (n=10): «Контроль», «2-арб», «Гипоксия/реоксигенация», «2-арб+гипоксия/реоксигенация», «рПП», «2-арб+рПП», «Гипоксия/реоксигенация+рПП», «2-арб+гипоксия/реоксигенация+рПП».

**Перфузия изолированного сердца крысы методом Лангендорфа.** Исследование проводилось на изолированных сердцах аутбредных белых крыс стока Wistar обоих полов массой 200 – 350 г возраста от двух до шести месяцев. Животных наркотизировали (Золетил 100, Virbac Sante Animale, 35 мг/кг, в/б), затем изолированные сердца подвергались ретроградной

перфузии раствором Кребса — Хензелейта (37 С°, 80 см водного столба, рН 7,3 – 7,4), насыщенным карбогеном (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>).

Для исследования роли SOCE в работе сердца в раствор добавлялся 2-арб (Sigma, США, С=10 мкМоль). Режимы гипоксии и реоксигенации моделировались путем перфузии сердца раствором, который не подвергался барботированию карбогеном (95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub>), с последующим переключением тока перфузии на насыщаемый карбогеном раствор. Механическое растяжение правого предсердия осуществлялось с помощью латексного баллончика, наполняемого водой.

### **Получение первичных культур кардиомиоцитов крысы**

Для сравнительного анализа характеристик полевых потенциалов в условиях органа и клетки осуществлялась регистрация биоэлектрической активности первичных культур желудочковых кардиомиоцитов крысы с помощью МЕА. Сердца 1-3-дневных крыс подвергались механическому измельчению, ферментации (коллагеназа II типа, панкреатин), полученная суспензия центрифугировалась с поэтапным разбавлением охлажденной питательной средой. Культуры кардиомиоцитов высаживались на МЕА60 (Multichannel Systems, Германия) с плотностью  $4 \times 10^5$  клеток/см<sup>2</sup> и содержались в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при температуре 37С° и газовой смеси, содержащей 5% CO<sub>2</sub>. Для регистрации и анализа биоэлектрической активности культур кардиомиоцитов использовалось программное приложение MC Rack (Multichannel systems, Германия).

### **Окрашивание гистологических срезов желудочков сердец крыс гемалауном Майера и эозином**

Для сопоставления регистрируемого электродами матриц фронта возбуждения с расположением мышечных волокон проводилось окрашивание гистологических препаратов миокарда сердец. Зафиксированные в 10% формалине сердца (n=10) промывались водой и обезвоживались в спиртах восходящей концентрации: 50%, 60%, 70%, 80%, 96%, 100%, термостатировались в 10% хлороформе и в смеси хлороформ:формалин (1:1). Изготовленные на микротоме срезы (7 мкм) миокарда после депарафинирования ксилолом и 96% спиртом окрашивались гемалауном Майера и эозином на предметных стеклах. После выдерживания в спиртах (70% и 96%) и в ксилоле покрывались стеклом.

### **Оценка влияния гипоксии на миокард методом энзиматического определения соотношения концентраций лактат/пироват**

Состояние гипоксии миокарда при снижении снабжения перфузируемых сердец кислородом подтверждалось биохимическим методом оценки по соотношению концентраций молочной и пировиноградной кислот в гомогенате ткани сердца крыс.

## **Мультиэлектродное картирование биоэлектрической активности изолированного сердца крысы**

Принцип метода заключается в многоканальной регистрации биоэлектрической активности сердца с помощью МЕА. Большое количество электродов позволяет анализировать не только частотные, но пространственно-временные параметры распространения возбуждения в сердце.

В миокарде формируется сложная картина распространения фронта волны возбуждения со "вспышечным" характером прорыва на поверхность эпикарда. Поэтому расстояние между электродами матрицы имеет ограничения для достоверности результатов мультиэлектродного картирования. Считается приемлемым сопоставимое с размером нескольких кардиомиоцитов значение порядка 500 мкм (Taccardi et al., 2008; Johnston, Johnston, 2020). Расстояние между электродами в использованных в проведенном исследовании матрицах FlexMEA72 и EcoFlexMEA36 (Multichannel systems, Германия) составляло 300-750 мкм. В ходе эксперимента и на этапе обработки для регистрации и визуализации электрических сигналов использовались программные приложения Cardio2D/2D+ (Multichannel systems, Германия).

Интерпретация регистрируемых во внеклеточном пространстве ЛПП несет информацию о пиковой активности кардиомиоцитов в области фиксации электрода (Sinha, Narayanan, 2022). Моменты активации на электродах определялись по максимальной крутизне спада производной напряжения по времени ЛПП (Ng et al., 2019). По значениям моментов активации рассчитывались параметры биоэлектрической активности миокарда.

В качестве параметров частоты и стабильности ритма сердечных сокращений анализировались значения и коэффициент вариации (CV, coefficient of variation) временных интервалов между потенциалами (ИМП), зарегистрированными на одном электроде МЕА.

По временной задержке во время одного сердечного сокращения между моментами активации на двух разных электродах МЕА оценивалась латентность электрического сигнала (ЛЭС). Данный параметр рассчитывался с помощью картирования с поверхности эпикарда при условии, что для расчета выбирались два электрода матрицы в пределах одной «вспышки прорыва» волны возбуждения на эпикарде. Длительность реполяризации ЛПП, соответствующая девяноста процентам времени реполяризации мембранного потенциала действия (ПД90%), определялась как временной интервал между минимумом ЛПП и зубцом ЛПП, который находился в соответствии с ожидаемым для окончания потенциала действия временем

(Halbach et al., 2003). Время окончания реполяризации предполагалось исходя из литературных данных о длительности потенциала действия крысы 100-150 мс в норме (Рощевская, 2008; Varró et al., 2021). Дисперсия реполяризации (ДР) на поверхности миокарда левого желудочка оценивалась на шести выбранных электродах МЕА.

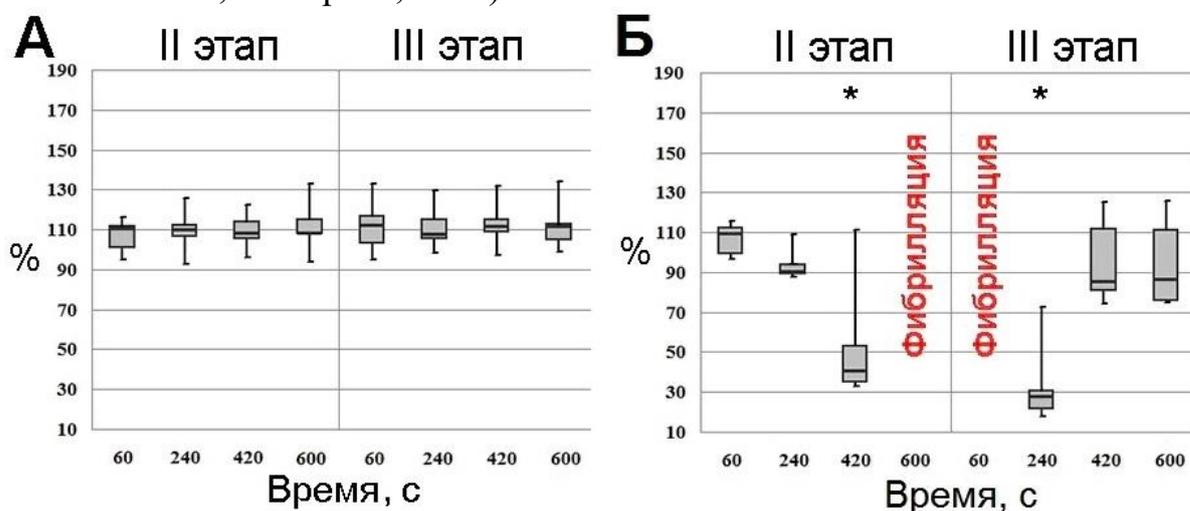
### Методы статистической обработки результатов исследования

Статистическая обработка данных осуществлялась в программе GraphPadPrism 6 с использованием критерия Шапиро-Уилка и критерия Фридмана для повторных измерений, W-критерия Вилкоксона, критерия Манна-Уитни. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ . При графическом представлении данных «усами» боксплотов показан размах вариации, границами - межквартильный размах (нижний и верхний квартили), поперечной полосой - медиана выборки.

### Результаты и обсуждение

#### 1. Исследование методом МЕА пространственно-временных и частотных характеристик электрической активности изолированного перфузируемого сердца крысы в условиях нормоксии при блокировке депо-управляемого кальциевого тока

Присутствие 2-арб в перфузионном растворе в отличие от нормальных условий, при которых ритм сердечных сокращений был стабильным, в среднем  $246,2 \pm 20,1$  мс (рис. 1, А), вызывало снижение ИМП до 33,0% от нормы (рис. 1, Б) и увеличение  $CV_{ИМП}$  до 34,1% (при  $CV_{ИМП}$   $1,9 \pm 1,2\%$  в норме) в 10% сердец ( $p < 0,05$ ). Наблюдалась фибрилляция желудочков по признакам на электрограммах, основанным на принятых в клинической электрокардиографии: беспорядочные, разной формы, амплитуды и продолжительности волны с частотой, превышающей норму в 4-5 раз; отсутствие дифференцируемых комплексов, сегментов и зубцов (Латфуллин, Богоявленская, Ахмерова, 2002).



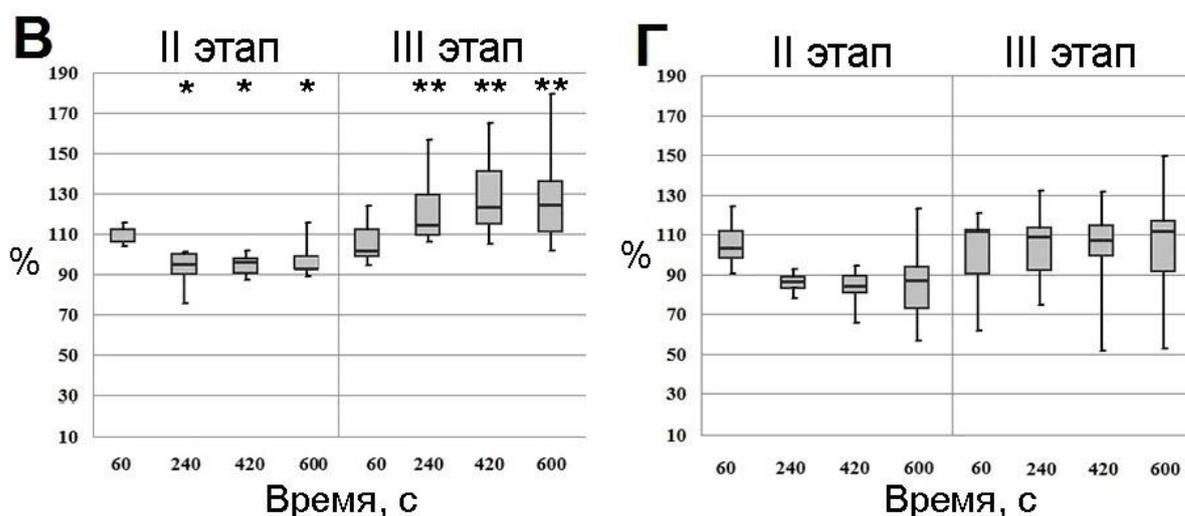
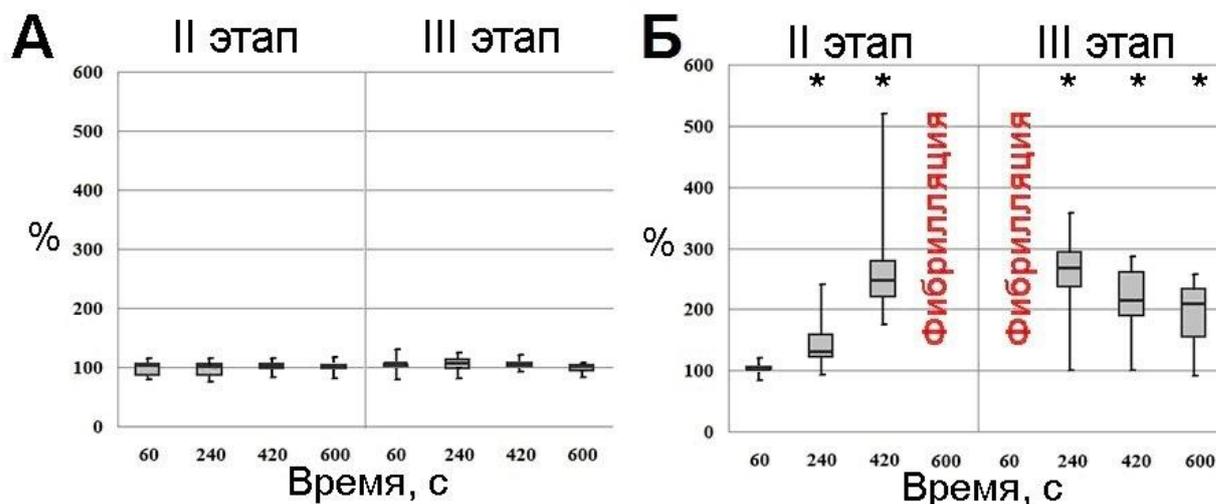


Рисунок 1 - Изменение длительности ИМП (ось Y) относительно времени (ось X) в процентном отношении от значения данного параметра при нормальных условиях на первом этапе эксперимента в группах: А – «Контроль»; Б - «2-арб»; В – «Гипоксия/реоксигенация»; Г - «2-арб+гипоксия/реоксигенация»; «усы» и границы боксплотов - размах вариации, и межквартильный размах, разделенный медианой, соответственно; \*, \*\* - наличие статистически значимых различий по критерию Фридмана для повторных измерений ( $p < 0,05$ )

Депо-зависимый кальциевый ток может иметь существенное значение в регуляции ритма сердечных сокращений, что подтверждается результатами исследований (Cacheux et al., 2019; Rosenberg et al., 2021), по причине важной роли СПР в механизмах пейсмейкерной активности (Yang et al., 2021).

В нормальных условиях перфузии значение ЛЭС оставалось стабильным и составляло  $0,4 \pm 0,1$  мс и  $1,2 \pm 0,3$  мс при межэлектродных расстояниях 300 мкм (для EcoFlexMEA36) и 625-750 мкм (для FlexMEA72) соответственно (рис. 2, А). При подавлении SOCE значение ЛЭС увеличивалось в 2-5,5 раза перед фибрилляцией ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, Б). Фибрилляция желудочков наблюдалась в случае одновременного уменьшения и увеличения показателей ИМП и ЛЭС соответственно.



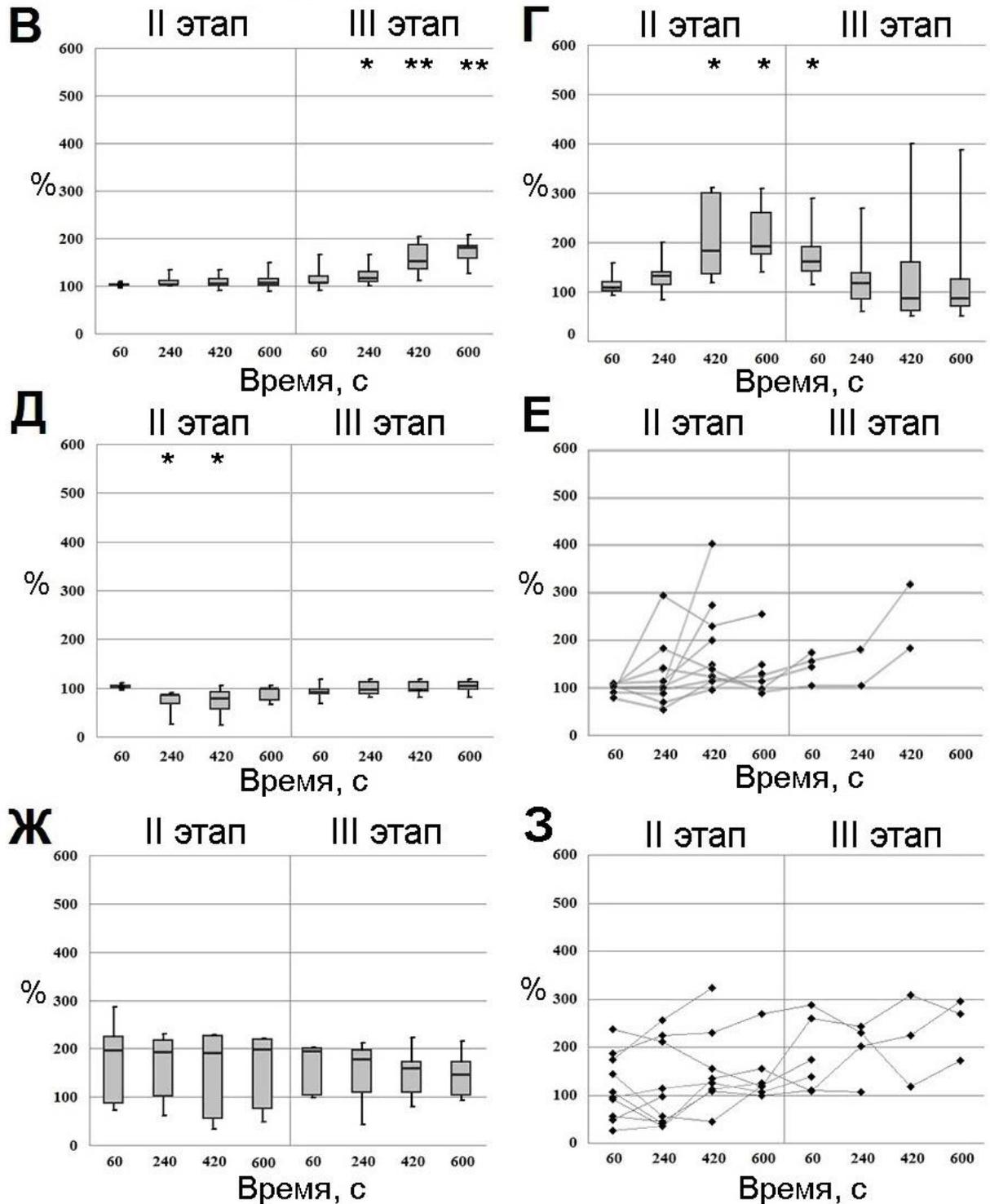
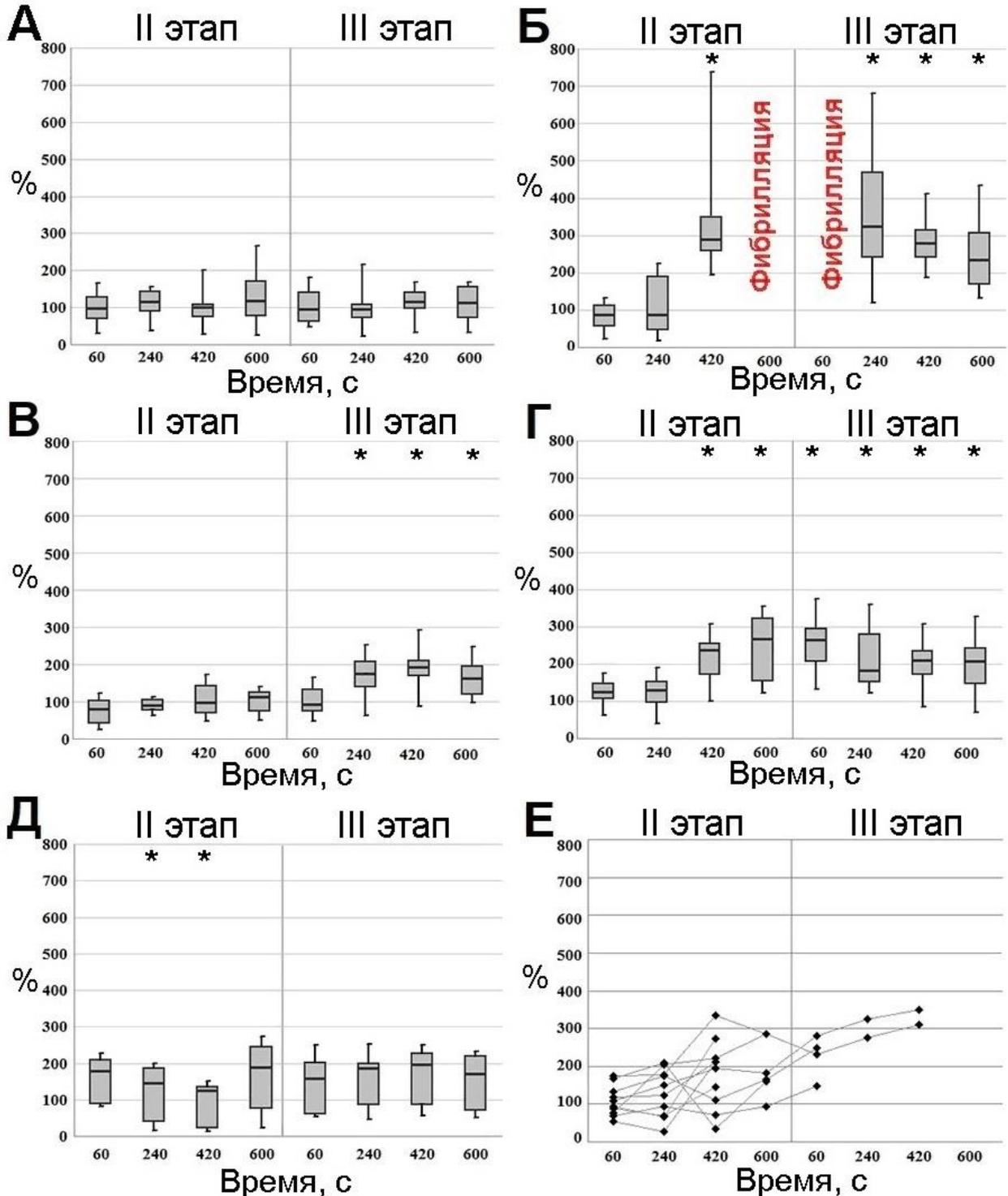


Рисунок 2 - Изменение значения ЛЭС (ось Y) относительно времени (ось X) в процентном отношении от значения данного параметра при нормальных условиях на первом этапе эксперимента в группах: А – «Контроль»; Б - «2-арб»; В – «Гипоксия/реоксигенация»; Г - «2-арб+гипоксия/реоксигенация»; Д – «рПП»; Е – «2-арб+рПП»; Ж - «Гипоксия/реоксигенация+рПП»; З - «2-арб+гипоксия/реоксигенация +рПП»; «усы» и границы боксплотов - размах вариации и межквартильный размах, разделенный медианой, соответственно; \*, \*\* - наличие статистически значимых различий по критерию Фридмана для повторных измерений ( $p < 0,05$ )

Для SOCE была показана преимущественная локализация в интеркалярных дисках (Bonilla et al., 2019). Также 2-арб способен ингибировать характерные для сердца изоформы коннексинов и вызывать разобщение щелевых контактов, что могло стать причиной увеличения значений ЛЭС (Desplantez, 2017; Dhein, Salameh, 2021).

В норме значение ДР статистически значимо не изменялось ( $p > 0,05$ ) и в среднем составляло  $4,9 \pm 2,6\%$  (рис. 3, А). Подавление SOCE вызывало повышение значения ДР до 7 раз в 10% сердец (рис. 3, Б). Повышение ДР может участвовать в формировании *re-entry* и стать причиной фибрилляции (Han, Trew, Zgierski-Johnston, 2021; Tse, Yan, 2017).



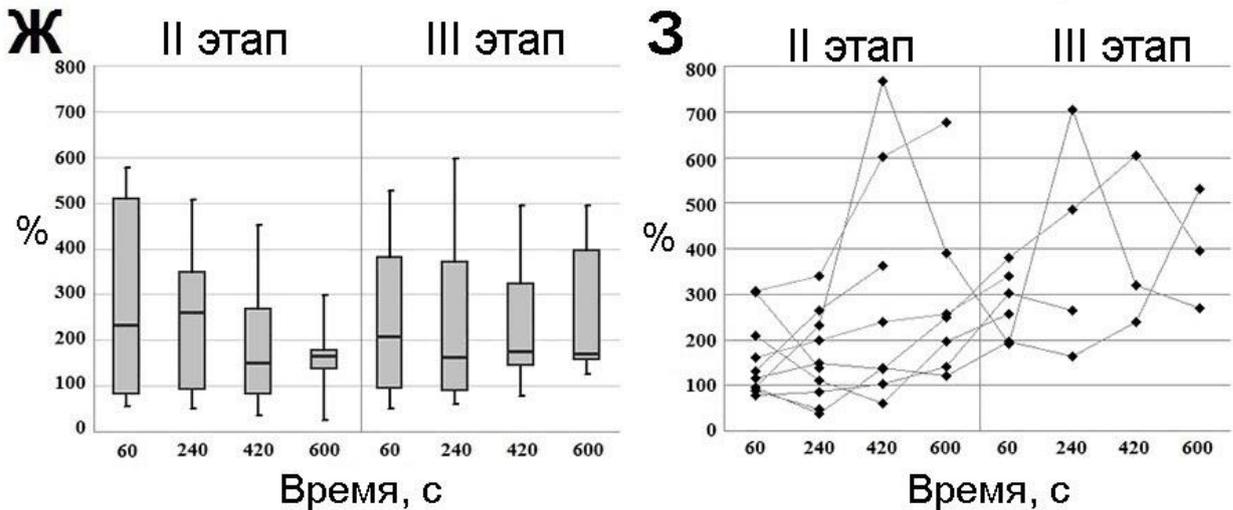


Рисунок 3 - Изменение значения ДР (ось Y) относительно времени (ось X) в процентном отношении от значения данного параметра при нормальных условиях на первом этапе эксперимента в группах: А – «Контроль»; Б – «2-арб»; В – «Гипоксия/реоксигенация»; Г – «2-арб+гипоксия/реоксигенация»; Д – «рПП»; Е – «2-арб+рПП»; Ж - «Гипоксия/реоксигенация+рПП»; З - «2-арб+гипоксия/реоксигенация +рПП»; «усы» и границы боксплотов - размах вариации и межквартильный размах, разделенный медианой, соответственно; \* - наличие статистически значимых различий по критерию Фридмана для повторных измерений ( $p < 0,05$ )

Начальная фаза реполяризации ЛПП, зарегистрированных МЭА с эпикарда изолированного сердца крысы, увеличивалась на фоне подавление SOCE до 16,7 раз ( $p < 0,05$ ) (рис. 4). На внеклеточных потенциалах, зарегистрированных МЭА в культурах желудочковых кардиомиоцитов крысы в рамках данного исследования, блокатор 2-арб также вызывал увеличение начальной фазы реполяризации.

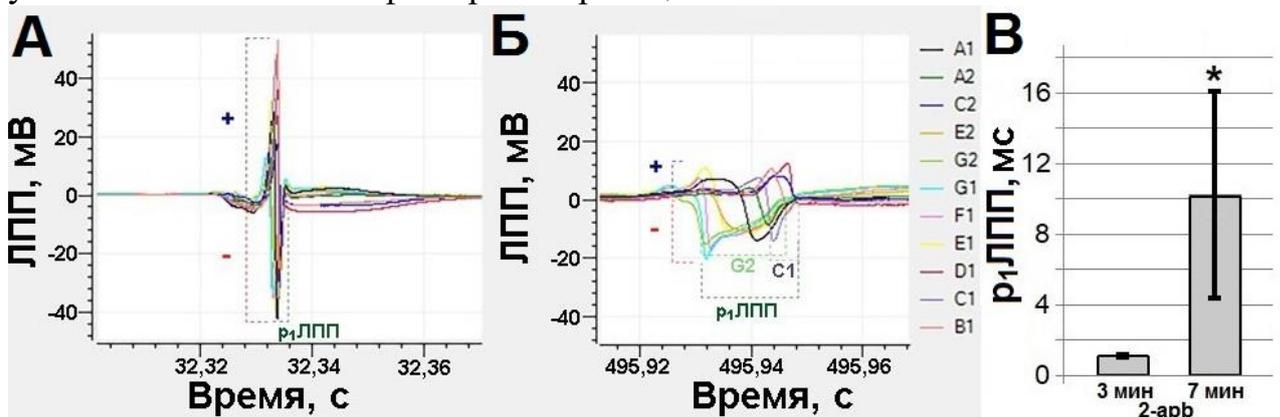


Рисунок 4 – Изменения значений длительности начальной фазы реполяризации ЛПП,  $p_1$ ЛПП, зарегистрированных с одиннадцати электродов МЭА с миокарда одного сердца при воздействии неспецифическим блокатором депо-зависимого входящего кальциевого тока (2-арб), представленные: А – электрограммой первой минуты; Б - электрограммой седьмой минуты; В – графически; плюсом и минусом обозначены позитивная и негативная фазы амплитуды ЛПП соответственно; \* - наличие статистически значимых различий по W-критерию Вилкоксона ( $p < 0,05$ )

Фибрилляция желудочков возникала при концентрации 2-арб в растворе 10 мкМоль. Было показано, что в данной концентрации 2-арб блокирует TRPC1 каналы (Kojima et al., 2010) и SOCE (Dale et al., 2018). Фибрилляция изолированного сердца крысы при использовании блокатора 2-арб в концентрации 22 мкМоль наблюдалась в исследованиях Wang P. с соавторами (Wang et al., 2012).

Таким образом, с помощью МЕА было обнаружено, что в результате подавления SOCE одновременное снижение ИМП и увеличение задержки проведения возбуждения в миокарде, а также увеличение начальной фазы реполяризации и значения ДР могли стать причинами фибрилляции изолированного сердца крысы (Kharkovskaya, Osipov, Mukhina, 2020).

## **2. Изучение с помощью МЕА роли депо-управляемых кальциевых токов в регуляции электрической активности изолированного перфузируемого сердца крысы при гипоксии/реоксигенации**

Через 100-200 секунд перфузии сердец в условиях гипоксии продолжительность ИМП снижалась до 75,5%, а к концу этапа реоксигенации увеличивалась максимум до 179,6% от нормы ( $p < 0,05$ ) (рис. 1, В). Значения  $CV_{ИМП}$  достигали 5,8% на этапе гипоксии и 12,7% на этапе реоксигенации. Подавление SOCE вызывало фибрилляцию желудочков при нормоксии, но не при гипоксии. Отсутствие наблюдаемых при гипоксии изменений ИМП в группе «2-арб+гипоксия/реоксигенация» ( $p > 0,05$ ) (рис. 1, Г) может объясняться тем, что фармакологическое подавление SOCE предотвращает возникновение кальциевой перегрузки при гипоксии/реоксигенации (Avila-Medina et al., 2018).

В группе «Гипоксия/реоксигенация» к концу второго этапа значение ЛЭС увеличивалось более, чем до двух раз по сравнению с начальными значениями (рис. 2, В). Несмотря на отсутствие фибрилляции желудочков в группе «2-арб+гипоксия/реоксигенация» ЛЭС увеличивалась до 310,5% в 10% сердец ( $p < 0,05$ ) (рис. 2, Г).

Значение ДР на этапе реоксигенации повышалось до 292,8% от нормы ( $p < 0,05$ ) (рис. 3, В). В группе «2-арб+гипоксия/реоксигенация» значение ДР увеличивалось до 353,9% от нормы в 10% сердец ( $p < 0,05$ ) на первом этапе и оставалось повышенным на втором этапе эксперимента (рис. 3, Г).

Продолжительность начальной фазы реполяризации ЛПП при гипоксии сокращалась, а в группе «2-арб+гипоксия/реоксигенация» не изменялась ( $p > 0,05$ ). Для реполяризации потенциала действия характерно укорочение в условиях гипоксии (Macdonald, Hool, 2008).

Таким образом, было продемонстрировано, что фибрилляция желудочков, вызванная блокировкой SOCE при нормоксии, не развивалась при гипоксии (Kharkovskaya, Osipov, Mukhina, 2020). Отсутствовали эпизоды

одновременного снижения ИМП и роста ЛЭС, а также увеличения продолжительности начальной фазы и дисперсии реполяризации ЛПП, как это наблюдалось при развитии фибрилляции в результате блокировки SOCE в условиях нормоксии.

### 3. Применение МЕА для изучения особенностей хронотропного эффекта, вызванного растяжением правого предсердия, при блокаде депо-управляемого кальциевого тока на фоне нормоксии и гипоксии/реоксигенации

Механическое растяжение правого предсердия через минуту вызывало сокращение длительности ИМП в группе до 72,4% от нормы в 10% сердец ( $p < 0,05$ ) (рис. 5, А),  $CV_{ИМП}$  достигал 41,4%. Но в условиях подавления SOCE, при которых происходило снижение ИМП перед фибрилляцией в группе «2-арб» (рис. 5, Б), растяжение правого предсердия не приводило к изменениям ИМП в первые пять минут ( $p > 0,05$ ) (рис. 5, В). Фибрилляция желудочков возникала в группе «2-арб+рПП» позже, чем в группе «2-арб», и не прекращалась до конца эксперимента. Значение  $CV_{ИМП}$  повышалось максимум до 40,2%.

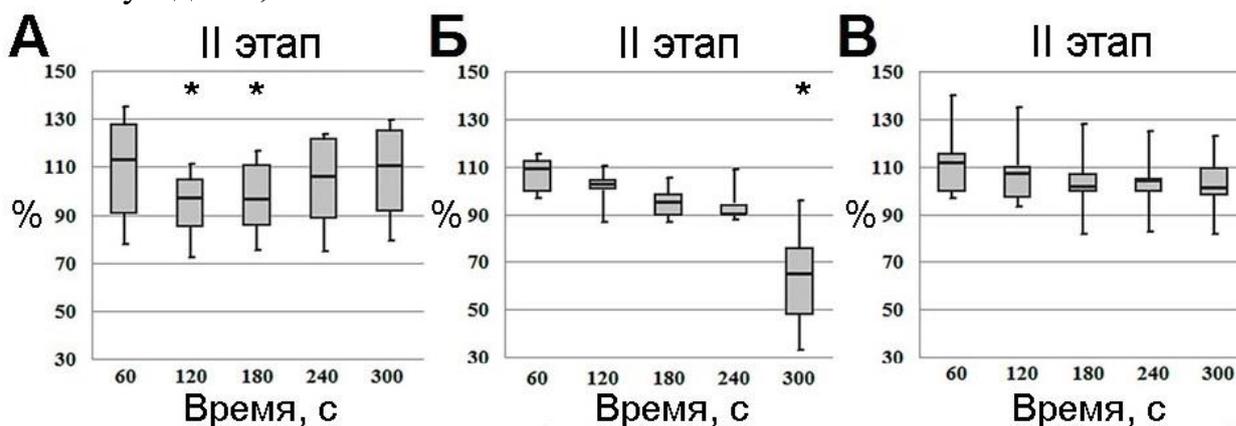


Рисунок 5 - Изменение длительности ИМП (ось Y) относительно времени (ось X) в процентном отношении от значения данного параметра при нормальных условиях на первом этапе эксперимента в группах: А – «рПП»; Б - «2-арб»; В – «2-арб+рПП»; «усы» и границы боксплотов - размах вариации, и межквартильный размах, разделенный медианой, соответственно; \* - наличие статистически значимых различий по критерию Фридмана для повторных измерений ( $p < 0,05$ )

Стимулирующий эффект механического воздействия на сердце и связанные с ним кардиальные рефлексy хорошо известны, при этом их механизм остается до конца не выясненным (Kuhtz-Buschbeck, Schaefer, Wilder, 2017; Quinn, Kohl, 2021). Для каналов TRPC1, представляющих интерес в данной работе в рамках изучения SOCE, показана механочувствительность (Wang, Shi, Tong, 2021). Следовательно, в группе «2-арб+рПП» подавление наблюдаемого позитивного хронотропного эффекта в начале эксперимента, вызванного растяжением правого

предсердия, может быть объяснено блокировкой механочувствительных каналов из подсемейства TRPC1. Способность к подавлению кальциевых механочувствительных токов и изменению за счет этого ритма сердечных сокращений была показана для 2-arb и других блокаторов механочувствительных каналов (Sachs, 2018; Takahashi et al., 2019).

За счет выраженного эпизодического характера изменения ИМП при сочетанном воздействии гипоксии/реоксигенации и растяжения правого предсердия статистически значимых изменений ИМП не наблюдалось ( $p > 0,05$ ). Несмотря на то, что при гипоксии блокировка SOCE не вызывала фибрилляцию желудочков, добавление к условиям эксперимента механического воздействия способствовало развитию данного явления в 70% случаев. Разброс значений ИМП интервалов у разных сердец в группе «2-arb+гипоксия/реоксигенация+pПП» составлял 77,7%-188,4% от начальных значений. CV<sub>ИМП</sub> варьировал от 19% до 40,4%.

Тогда как после механического растяжения правого предсердия значения ЛЭС и ДР уменьшались (рис. 2, Д; рис. 3, Д), а при подавлении SOCE увеличивались (рис. 2, Б; рис. 3, Б), одновременное воздействие данных факторов не вызывало статистически значимых изменений обоих параметров в группе «2-arb+pПП» ( $p > 0,05$ ) (рис. 2, Е; рис. 3, Е). Значения ЛЭС и ДР в группах «Гипоксия/реоксигенация+pПП» и «2-arb+гипоксия/реоксигенация+pПП» статистически значимо не изменялись ( $p > 0,05$ ) (рис. 2, Ж, З; рис. 3, Ж, З). Фибрилляция желудочков в группе «2-arb+гипоксия/реоксигенация+pПП» могла возникнуть уже к четвертой минуте перфузии рКХ, содержащим 2-arb, и не завершалась до конца эксперимента.

Фибрилляция желудочков возникала в том случае, когда эпизоды сокращения ИМП и увеличения ЛЭС в сердцах из групп, в которых блокировался SOCE, совпадали. Изменение электрической проводимости миокарда левого желудочка, о котором свидетельствуют изменения параметров ЛЭС и ДР в результате растяжения правого предсердия, может быть обусловлено интракардиальными механизмами регуляции (Fedele, Brand, 2020).

Таким образом, проведенные исследования методом мультиэлектродного картирования с клеточным разрешением показали, что эффект растяжения правого предсердия проявляется в изменении не только активности водителей ритма сердца, но и биоэлектрической проводимости миокарда левого желудочка (Kharkovskaia et al., 2018). Было обнаружено, что блокировка механочувствительных ионных каналов, участвующих в регуляции депо-зависимых кальциевых токов, отменяет позитивные хронотропный и дромотропный эффекты, и снижение ДР, вызванные

растяжением правого предсердия (Kharkovskaia et al., 2020). Также было показано, что в результате сочетанного воздействия на сердце блокады депо-управляемых кальциевых каналов и растяжения правого предсердия на фоне гипоксии/реоксигенации развивается фибрилляция желудочков. Данное состояние при этом возникает при одновременном учащении ритма сердечных сокращений и нарушении электрического проведения в миокарде.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной работе методом многоканального картирования эпикарда изолированного перфузируемого сердца крысы микроэлектродными матрицами на клеточном уровне был проведен анализ параметров биоэлектрической активности сердца в условиях нормальной перфузии, а также под влиянием факторов изменения ионной проводимости клеток миокарда: подавления депо-зависимого кальциевого тока, гипоксии/реоксигенации и растяжения правого предсердия.

Было продемонстрировано, как данные факторы регуляции электрофизиологических свойств сердца способны провоцировать изменения не только параметров ритма сокращений, но и латентности электрического сигнала, дисперсии реполяризации. Изучение изменений данных характеристик при использовании МЭА позволило обнаружить события, предшествующие возникновению жизнеугрожающих аритмий. А именно, было показано, что вызванное блокировкой SOCE учащение ритма сердечных сокращений при одновременном увеличении задержки распространения волны возбуждения и увеличении длительности начальной фазы ЛПП и дисперсии реполяризации миокарда, предшествовало возникновению фибрилляции желудочков.

Также было показано, что присутствие дополнительных факторов регуляции электрофизиологических свойств миокарда, таких как гипоксия/реоксигенация и механическое растяжение правого предсердия способно влиять на возможность развития фибрилляции. Предполагаемой причиной являлось отсутствие эпизодов одновременно возникающих и достаточно интенсивных для запуска фибрилляции снижения ИМП и роста ЛЭС, как это наблюдалось при развитии фибрилляции в результате блокировки SOCE в условиях нормоксии, а также сокращение длительности начальной фазы реполяризации ЛПП, наблюдаемое при гипоксии, могло предотвращать увеличение длительности данной фазы при блокировке SOCE в условиях нормоксии, которое предшествовало развитию фибрилляции желудочков.

Было установлено, что блокада механочувствительных ионных каналов, участвующих в формировании депо-зависимого кальциевого тока,

отменяет позитивные хронотропный и дромотропный эффекты, вызванные растяжением правого предсердия. Предполагаемым механизмом является вызванное подавлением каналов SOCE нарушение перестройки кальциевой динамики, которая, вероятно, необходима для формирования ответной реакции сердца на механическое воздействие.

Было установлено, что характеристики регистрации биоэлектрической активности с поверхности эпикарда при межэлектродном расстоянии в матрице 300-750 мкм адекватно описывают характер распространения волн возбуждения в миокарде, что подтверждалось результатами сравнения активационной карты распространения волны возбуждения с гистологическими срезами миокарда, взятыми с участка наложения МЕА. Кроме этого, подтверждением правильности интерпретации ЛПП на клеточном уровне, зарегистрированных с поверхности эпикарда, являлись результаты сравнения изменений данных ЛПП с изменениями ЛПП, зарегистрированных в культуре кардиомиоцитов крысы. Наблюдаемые изменения были вызваны использованием неспецифического блокатора депо-зависимого кальциевого тока.

Таким образом, методом микроэлектродного картирования эпикарда были исследованы пространственно-временные параметры биоэлектрической активности миокарда перфузируемого изолированного сердца крыс в норме и выяснены новые механизмы изменения при воздействии физико-химических факторов регуляции его электрофизиологических свойств.

## **ВЫВОДЫ**

1. Метод эпикардального многоканального картирования биоэлектрических потенциалов высокого разрешения с помощью гибких микроэлектродных матриц при расстоянии между электродами 300-750 мкм позволяет исследовать пространственно-временные параметры биоэлектрической проводимости миокарда изолированного перфузируемого сердца крысы (латентность электрических сигналов и дисперсия реполяризации миокарда) и форму локального полевого потенциала на клеточном уровне;

2. Блокада депо-зависимых кальциевых каналов в условиях нормоксии вызывает тахикардию, увеличение начальной фазы реполяризации локального полевого потенциала, зарегистрированного при использовании микроэлектродных матриц, увеличение латентности электрических сигналов и дисперсии реполяризации, что способствует развитию фибрилляции желудочков изолированного перфузируемого сердца крысы;

3. Гипоксия предупреждает фибрилляцию желудочков изолированного перфузируемого сердца крысы, вызванную блокадой депо-зависимых

кальциевых каналов, за счет отсутствия одновременно возникающих явлений увеличения частоты сокращений и задержки электрического проведения в миокарде, сокращения длительности начальной фазы реполяризации локального полевого потенциала;

4. Методом мультиэлектродного картирования изолированного перфузируемого сердца доказано, что известный положительный хронотропный эффект при растяжении правого предсердия не зависит от иннервации *n.vagus* и сопровождается более продолжительным положительным дромотропным эффектом (снижение значений латентности электрических сигналов), и оба эффекта отменяются при блокаде механочувствительных ионных каналов, участвующих в формировании деполяризованного кальциевого тока, а также гипоксии/реоксигенации.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

### Публикации в журналах, включенных в перечень ВАК:

#### Статьи в журналах, индексируемые в Scopus и WoS:

1. **Kharkovskaia, E.E. (Kotikhina, E.E.)** Application of Multielectrode Mapping to Assess the Effect of Mechanical Right Atrium Distension on the Work of the Isolated Rat Heart / E.E. Kharkovskaia, A.A. Kulikova, R.D. Kataev, O.V. Drugova, V.A. Kostin, I.V. Mukhina, G.V. Osipov // *Modern Technologies in Medicine*. – 2018. – Vol. 10, № 4. – P. 113-121.

2. **Kharkovskaya, E.E. (Kotikhina, E.E.)** Effect of Mechanical Stretching of the Right Atrium of Isolated Rat Heart on Dispersion of Repolarization before Fibrillation / E.E. Kharkovskaya, O.V. Drugova, G.V. Osipov, I.V. Mukhina // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2020. – Vol. 169, № 4. – P. 438-440.

3. **Kharkovskaya, E.E. (Kotikhina, E.E.)** Ventricular fibrillation induced by 2-aminoethoxydiphenyl borate under conditions of hypoxia/reoxygenation / E.E. Kharkovskaya, G.V. Osipov, I.V. Mukhina // *Minerva Cardioangiol.* – 2020. – Vol. 68, № 6. – P. 619-628.

#### Тезисы:

1. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Изменение variability сердечного ритма у крыс под воздействием блокатора каналов TRPC в условиях гипоксии / Е.Е. Харьковская, Н.М. Жидкова, И.В. Мухина // *Материалы 19-ой Международной Пуштинской школы-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века»*. Пушино, 20-24 апреля, 2015. – С. 378.

2. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Изменение скорости распространения волны сокращения изолированного сердца крысы на фоне блокатора ионных каналов TRPC1 / Е.Е. Харьковская, Н.М. Жидкова, И.В.

Мухина // Материалы 20-ой сессии молодых ученых. Нижний Новгород, 17-20 марта, 2015. – С. 150-152.

3. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Скорость распространения волны сокращения миокарда желудочков изолированного сердца крысы в норме и при гипоксии / **Е.Е. Харьковская**, Н.М. Жидкова, М.В. Максимова, Е.В. Солодянникова, И.В. Мухина // Материалы 68-ой ежегодной областной научной конференции студентов и аспирантов «Биосистемы: организация, поведение, управление». Нижний Новгород, 28-29 апреля, 2015. – С. 63.

4. **Kharkovskaia, E. (Kotikhina, E.)** Role of TRPC1 channels in the propagation of electrical excitation in the isolated rat heart / **E. Kharkovskaia**, N. Zhidkova, I.V. Mukhina, G.V. Osipov // Experimental and computational biomedicine Russian Conference with International Participation in memory of Professor Vladimir S. Markhasin. Ekaterinburg, 10-12 April, 2016. – P. 42.

5. **Kharkovskaia, E. (Kotikhina, E.E.)** Effect Of Verapamil On a Speed Of The Excitation Wave Conduction In The Isolated Rat Heart Myocardium / **E. Kharkovskaia**, N. Zhidkova, E. Arkhipova, N. Shchelchkova, G.V. Osipov, I. Mukhina // MEA Meeting 2016 10th International Meeting on Substrate-Integrated Electrode Arrays. Reutlingen, Germany, 28 June - 1 July, 2016.

6. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Вариабельность ритма сокращений изолированного сердца в условиях механического растяжения правого предсердия / **Е.Е. Харьковская**, А.А. Куликова, Р.Д. Катаев, В.Э. Малков, О.В. Другова, В.А. Костин, Г.В. Осипов // материалы III Всероссийской (XVIII) молодежной научной конференции «Молодежь и наука на Севере». Сыктывкар, 12-14 марта, 2018. – С. 179.

7. Малков, В.Э. Роль механического воздействия на миокард в интракардиальной регуляции работы сердца / В.Э. Малков, **Е.Е. Харьковская (Е.Е. Котихина)**, О.В. Другова, В.А. Костин, И.В. Мухина, Г.В. Осипов // Биосистемы: организация, поведение, управление: Тезисы докладов 71-й Всероссийской с международным участием школы-конференции молодых ученых. Н. Новгород, 17–20 апреля, 2018. – С.149.

8. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Мультиэлектродное исследование электрической активности изолированного сердца в условиях механического растяжения и блокирования механочувствительных каналов / **Е.Е. Харьковская**, Г.В. Осипов, И.В. Мухина // VI Международная конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов — 2019. Кольцово, 22-24 октября, 2019. — С. 308-310.

9. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Дисперсия реполяризации миокарда при растяжении правого предсердия / **Е.Е. Харьковская**, О.В. Другова, Г.В. Осипов, И.В. Мухина // Региональная конференция

«Fundamental Science for Medicine». Нижний Новгород, 23 декабря, 2019. – С. 38.

10. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Влияние 2-aminoethoxydiphenyl borate на работу изолированного сердца крысы в норме и при гипоксии/реоксигенации / **Е.Е. Харьковская, Г.В. Осипов, И.В. Мухина** // VII Всероссийская школа-конференция по физиологии и патологии кровообращения. Москва, 3-6 февраля, 2020. – С.145.

11. **Kharkovskaya, E.E. (Kotikhina, E.E.)** The role of store-operated calcium entry in the electrical activity of the heart under conditions of hypoxia/reoxygenation / **Е.Е. Kharkovskaya, G.V. Osipov, I.V. Mukhina** // Российская конференция с международным участием «Экспериментальная и компьютерная биомедицина» памяти члена-корреспондента РАН В.С. Мархасина, Екатеринбург, 26-28 мая, 2021.

12. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Влияние механического растяжения предсердий на развитие фибрилляции в условиях гипоксии / **Е.Е. Харьковская, Г.В. Осипов, И.В. Мухина** // Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше 2021" и 61-я сессия ФГБУ "НМИ. Москва, 7-9 сентября, 2021. – Т. 16, №: 2-2. – С. 46-47.

13. **Харьковская, Е.Е. (Котихина Е.Е.)** Изучение механизма развития фибрилляции сердца крысы методом мультиэлектродного картирования / **Е.Е. Харьковская, Г.В. Осипов, И.В. Мухина** // Ежегодная всероссийская научно-практическая конференция "Кардиология на марше 2022" и 62-я сессия ФГБУ "НМИЦ Кардиологии" Минздрава России. Москва, 7-9 июня, 2022. – С. 34.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДР – дисперсия реполяризации

ИМП – интервал между потенциалами

ЛПП – локальный полевой потенциал

ЛЭС – латентность электрического сигнала

2-arb – 2-aminoethoxydiphenyl borate, 2-аминоэтоксидифенил борат

CV – coefficient of variation, коэффициент вариации

MEA – microelectrode arrays, микроэлектродные матрицы

SOCE – store-operated calcium entry, депо-управляемый входящий ток  $Ca^{2+}$

TRPC – Transient receptor potential canonical