

С. А. НОВАКОВСКАЯ, Е. В. ФЁДОРОВА, А.-М. В. ЕРОФЕЕВА, М. В. СИМОНЧИК,
А. А. БАСАЛАЙ

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ МИОКАРДА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ ИЗОПРОТЕРЕНОЛ- ИНДУЦИРОВАННОЙ ИШЕМИИ СЕРДЦА

*Государственное научное учреждение «Институт физиологии Национальной академии наук
Беларуси», г. Минск, Республика Беларусь*

Получены морфологические данные, иллюстрирующие динамику развития морфо-функциональных изменений в сердечной мышце и сосудах микроциркуляторного русла сердца крыс при моделировании хронической ишемии миокарда на поздних этапах ее развития, которая сопровождается расширением полей внеклеточного матрикса и уменьшением площади неповрежденного миокарда. Разрастания волокнистой соединительной ткани значительно повышают жесткость сердечной мышцы и являются причиной нарушения сократительной функции сердца.

Ключевые слова: миокард, кардиомиоциты, микроциркуляторное русло, ишемия, фиброз.

Введение. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) занимает ведущее место среди других заболеваний по своей медико-социальной значимости, распространенности, влиянию на общую заболеваемость и нарушению трудоспособности во всех странах мира. Актуальность проблемы ИБС обусловлена значительными экономическими затратами в связи с прогрессирующим течением заболевания, ранней инвалидизацией и высоким уровнем смертности. Важное значение в лечении пациентов с ИБС, улучшении качества их жизни и снижении смертности имеет изучение данной патологии и раннее ее выявление.

ИБС – это поражение миокарда, обусловленное расстройством коронарного кровообращения, при котором отмечается нарушение соответствия между коронарным кровотоком и метаболическими потребностями сердечной мышцы. Причиной снижения коронарного кровотока является уменьшение доставки кислорода к миокарду вследствие окклюзирующего коронарного тромбоза, спазма, гипотензии, микроваскулярной дисфункции. Основными патогенетическими факторами развития ишемии миокарда являются атеросклеротическое поражение коронарных артерий, формирование атеросклеротических бляшек с последующим стенозированием сосудов, а также динамическая обструкция атеросклеротически измененных коронарных артерий. К факторам риска развития ИБС относятся гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия, сахарный диабет, ожирение.

В прогрессировании ишемии миокарда большую роль отводят эндотелиальной дисфункции (ЭД), на фоне которой отмечается избыточная продукция эндотелиальных факторов, обладающих прокоагулянтным и проагрегантным действием, а также тромбоцитарно-сосудистому гемостазу, который участвует в развитии тромбоза и спазма коронарных артерий. Одним из важных механизмов возникновения ЭД является гиперактивность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с повышенной выработкой ангиотензинпревращающего фермента, способствующего образованию ангиотензина II поколения, который является мощным активатором сердечных фибробластов [1]. Нарушение синтеза оксида азота способствует снижению локального сосудистого кровотока, дисбалансу синтеза цитокинов и вазоконстрикторов эндотелия, пролиферации гладкомышечных клеток [2]. Прогрессирование ЭД сопровождается повышением образования эндотелина I,

фактора ремоделирования сосудистой стенки, уровень экспрессии которого повышается в атеросклеротически измененных артериях.

В основе процесса ишемического ремоделирования миокарда лежит гибель кардиомиоцитов (КМЦ), которая происходит путем некроза и апоптоза. Основным процессом, определяющим потерю клеточной массы сердца, является некроз КМЦ, приводящий к возникновению воспалительной реакции, пролиферации сосудистых клеток, макрофагальной инфильтрации, активации фибробластов, формированию рубца. Апоптоз КМЦ оканчивается образованием апоптотических тел без активации воспалительной реакции. В плазме крови повышается содержание проапоптотических лигандов (Fas-L, TNF- α), а также количество рецепторов к соответствующим факторам на поверхности КМЦ (Fas-R, TNF-R1) [3].

Длительно протекающая ИБС заканчивается формированием хронической сердечной недостаточности (ХСН), сопровождающейся функциональным и морфологическим ремоделированием миокарда, интенсивность которого в значительной степени определяется реактивными изменениями внеклеточного матрикса, основу которого формируют структурные белки – эластин, фибронектин, ламинин, коллагены I и III типов [4]. Аккумуляция коллагена в миокарде осуществляется путем формирования очагового заместительного фиброза, при котором погибшие КМЦ замещаются рубцовой тканью, и диффузного фиброза, при котором патологический процесс сопровождается избыточным отложением коллагена в интерстициальном и периваскулярном пространствах миокарда за счет преобладания процессов его синтеза над распадом. От соотношения количества коллагенов I и III типов в зоне повреждения сердечной мышцы, от их биофизических свойств зависит жесткость миокарда.

В терапевтической коррекции ИБС широкое применение получил бета-адреноблокатор карведилол, основным фармакологическим эффектом которого является снижение потребления миокардом кислорода за счет уменьшения частоты сердечных сокращений, увеличения доставки кислорода к миокарду вследствие увеличения коллатерального и усиления коронарного кровотока в ишемизированных участках сердечной мышцы, уменьшения дисфункции и гибели КМЦ путем некроза и апоптоза. Важное значение имеет сочетание карведилола с ингибитором рецепторов ангиотензина-неприлизина, сформированного комбинированной молекулой сакубитрил/валсартана, который подавляет сигнальные пути, участвующие в сердечном фиброзе, ремоделировании матрикса и апоптозе. Сочетанное применение карведилола и валсартан/сакубитрила значительно повышает выживаемость пациентов, снижает смертность от сердечно-сосудистых осложнений.

В целях изучения клеточных механизмов патогенеза хронической сердечно-сосудистой недостаточности на поздних этапах ишемического поражения миокарда была поставлена задача – изучить характер и последовательность развития патоморфологических процессов в сердечной мышце на разных этапах моделирования хронической ишемии сердца, а также после комплексного действия препаратов карведилол и валсартан/сакубитрила.

Материалы и методы исследования. Исследования проведены на 40 половозрелых крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г с соблюдением правовых и этических норм обращения с животными в соответствии с национальными и международными стандартами качества планирования и проведения исследований на животных [5]. На данное исследование получено разрешение комитета по биоэтике Института физиологии НАН Беларуси (протокол № 1 от 24.01.2024 г.).

Для создания модели хронического ишемического поражения миокарда и развития ХСН ишемического генеза экспериментальным животным вводился β -адреномиметик изопротеренол подкожно в дозе 10 мг/кг/сут в течение 14 суток [6]. Комплекс препаратов – карведилол и валсартан/сакубитрил из расчета 4,5 мг/кг и 68 мг/кг, соответственно, вводился крысам с моделированной хронической ишемией миокарда *per os* на протяжении 21 суток [7, 8].

Экспериментальные животные были разделены на группы: 1 группа – интактные крысы ($n = 10$); 2 группа – крысы с моделированной хронической ишемией миокарда (3 недели) + 4 недели / срок мониторинга 7 недель ($n = 10$); 3 группа – крысы с моделированной хронической ишемией миокарда (3 недели) + 8 недель / срок мониторинга 11 недель ($n = 10$); 4 группа – крысы с моделированной хронической ишемией миокарда (3 недели) + карведилол и валсартан/сакубитрил (3 недели) + 7 суток / срок мониторинга 7 недель ($n = 10$).

В работе использованы гистологические и иммуногистохимические методы исследования. Биоптаты сердца подвергались парафиновой заливке. Парафиновые срезы толщиной 4 мкм готовились с помощью ротационного микротомы CUT 5062 (SLEE Medical, Германия), наносились на стекла и окрашивались гематоксилином и эозином. Часть парафиновых срезов подвергалась окраске по Массону с целью дифференцировки и выявления элементов соединительной ткани, которые окрашивались в синий цвет. Исследование материала проводилось на световом микроскопе Altami LUM-1 (Россия), оснащенного цифровой камерой. Площадь фиброза миокарда определялась при помощи программы Image J (1.49k, США).

Иммуногистохимические исследования выполнялись на парафиновых срезах с применением поликлональных кроличьих антител к саркомерному α -актину-2 (ACTN2, alpha actinin 2, FNab00121, «FineTest», КНР), к сердечному тропонину Т (TNNT2, cardiac troponin T, E-AB-70232, «Elabscience», КНР) в рабочем разведении 1 : 300, к коллагену I типа (Col I, collagen Type I, E-AB-70322, «Elabscience», КНР) в рабочем разведении 1 : 400, к коллагену III типа (Col III, collagen Type III, FNab01838, «FineTest», КНР) в рабочем разведении 1 : 500. Все этапы исследования выполнялись согласно предложенному протоколу фирмы-производителя. Для визуализации иммуногистохимической реакции была использована система детекции с применением набора 2-step plus Poly-HRP Anti Rabbit IgG Detection System (E-IR-R217, «Elabscience», КНР).

Для количественной оценки результатов иммуногистохимического исследования микрофотографии гистологических срезов импортировали в среду компьютерной программы анализа изображений Aperio Image Scope (v 9.0.1.1506, США). Показатели анализировали по стандартному алгоритму подсчёта позитивных пикселей «PositivePixelCount v9». Позитивность рассчитывали, как отношение общего количества позитивных пикселей к общему количеству пикселей. Полученные результаты обрабатывали методами непараметрической статистики с помощью пакета прикладных программ Statistica 12.0 (Statsoft Inc., USA). Достоверными считали различия между контрольной и опытными группами при значениях $p < 0,05$ (Mann–Whitney U-test). Данные представлены в виде Me [Q1; Q3], где Me – медиана, Q1 – первый квартиль или 25-й процентиль, Q3 – третий квартиль или 75-й процентиль.

Результаты и их обсуждение. Гистологическое исследование миокарда экспериментальных крыс через 4 недели после моделирования хронической изопротеренол-индуцированной ишемии сердца выявило картину реорганизации сердечной мышцы с изменением ее архитектоники. В миокарде формируются многочисленные очаги пересокращения КМЦ и беспорядочно направленных волнообразно деформированных пучков мышечных волокон. Часть волокон истончена за счет их разволокнения и частичного разрушения, другие волокна гипертрофированы и отечны. Наблюдаются фрагментированные участки мышечных волокон миокарда с очагами их пересокращения, зернисто-глыбчатым распадом цитоплазмы КМЦ и разрушением ядер (рисунок 1а). Отмечаются участки миокарда с отечными КМЦ, имеющие просветленную цитоплазму и крупные округлые ядра со светлой нуклеоплазмой и нечетко выраженной нуклеолеммой, которые претерпевают некробиотические изменения и разрушаются. В толще миокарда выявляются многочисленные очаги некроза, где разрушенные КМЦ полностью замещаются волокнами соединительной ткани различной степени зрелости, между которыми определяются скопления дифференцированных функционально активных фибробластов с крупными

темными ядрами и фиброциты (рисунок 1б). Разрастание соединительной ткани между пучками мышечных волокон миокарда указывает на прогрессирование процесса коллагенообразования и формирование интерстициального фиброза.

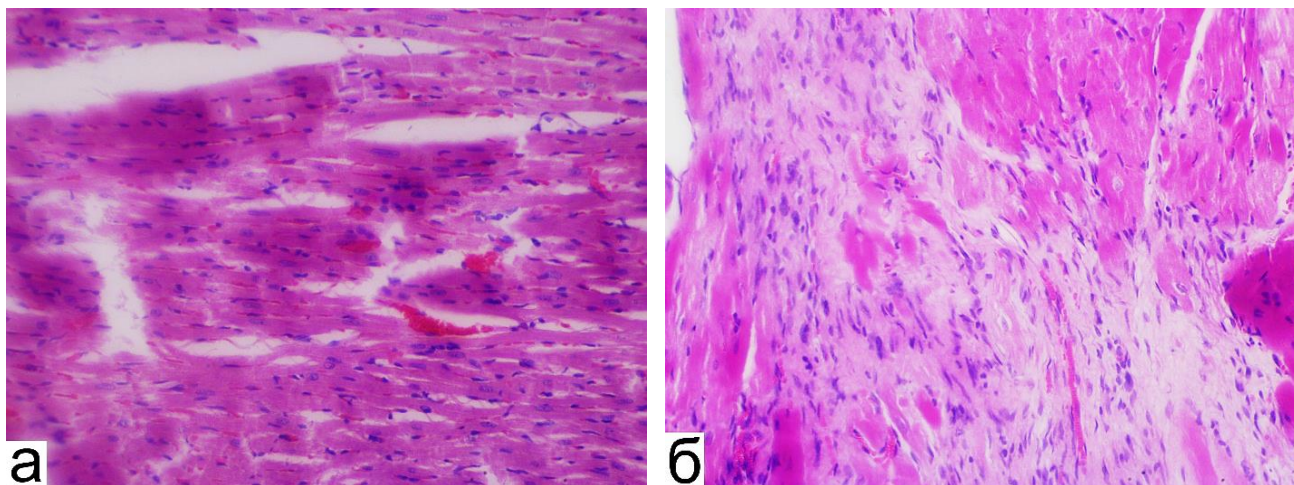


Рисунок 1. Структурная организация миокарда через 4 недели после моделирования хронической ишемии сердца. Фрагментированные участки миокарда (а); очаги некроза сердечной мышцы (б) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$)

Исследование сосудов микроциркуляторного русла миокарда показало развитие микроангиопатий на фоне прогрессирования ЭД. В сосудистых просветах отмечается стаз и агрегация эритроцитов, их адгезия к эндотелию, что обуславливает сладж-феномен. Перикапиллярные пространства умеренно расширены, заполнены рыхлой аморфной массой, содержат тонкие прослойки соединительной ткани и скопления фибробластов. Повышение проницаемости сосудистой стенки способствует образованию множественных диапедезных очагов кровоизлияния в сердечной мышце и внутрикардиальных тромбов (рисунок 2а).

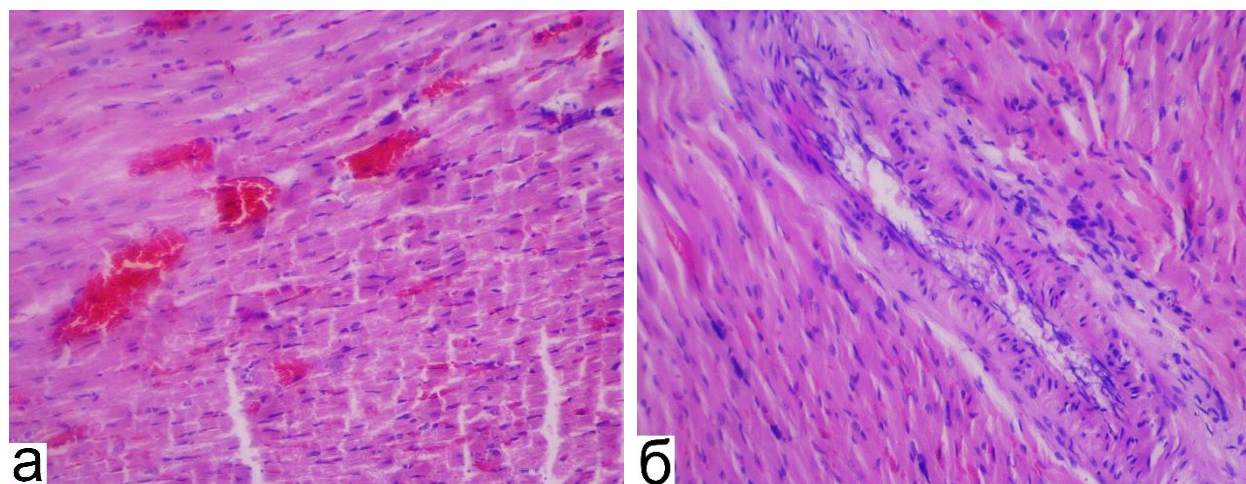


Рисунок 2. Структурная организация миокарда через 4 недели после моделирования хронической ишемии сердца. Очаги диапедезных кровоизлияний и внутрикардиальные тромбы (а); повреждение эндотелиальной выстилки, класматоз некротически поврежденных клеток эндотелия в просвет сосуда (б) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$)

В очагах заместительного фиброза миокарда, в толще соединительнотканых волокон, выявляются новообразованные полнокровные капилляры с очагами диапедезных кровоизлияний. Повышение сосудистой проницаемости приводит к накоплению в стенке артериол белков, фибрина, гликозамингликанов, что способствует их плазматическому

пропитыванию и отеку. В интима стенок артериол выявляются липидные включения (полоски), указывающие на начальные признаки атеросклеротического поражения сосудов. Эндотелиальный слой сосудов деформирован за счет многочисленных выступов и складок, выбухания клеток эндотелия в просвет сосудов, мукоидного отека и липидной инфильтрации. На некотором протяжении эндотелиальная выстилка артериол повреждена вследствие некротического распада выстилающих ее эндотелиоцитов, деструкции базальной мембраны, формирования очагов подэндотелиального отека (рисунок 2б). Периваскулярные пространства артериол умеренно отечны. В их толще выявляются множественные скопления фибробластов, которые являются источником синтеза молодой соединительной ткани и формирования очагов периваскулярного фиброза.

Гистологическое исследование миокарда экспериментальных крыс через 8 недель после моделирования хронической изопроterenол-индуцированной ишемии сердца показало дальнейшее прогрессирование процессов коллагенообразования, расширение полей внеклеточного матрикса, уменьшение площади неповрежденного миокарда. Мышечные волокна сердечной мышцы разобщены, имеют разнонаправленный волнообразный ход. Многочисленные очаги пересокращения и разволокнения миофибрилл создают картину неоднородного миокарда (рисунок 3а). Сердечные миоциты, прилежащие к очагам фиброза, претерпевают изменения дистрофического характера и имеют отечную цитоплазму с очагами лизиса миофибрилл, содержат мелкие вакуоли, сконцентрированные преимущественно в перинуклеарной области, крупные просветленные ядра. Большая часть мышечных волокон сердечной мышцы истончена и фрагментирована. Множественные очаги некроза КМЦ подвергаются протеолизу, распаду и резорбции макрофагами, а затем полностью замещаются волокнистой соединительной тканью, источником синтеза которой являются многочисленные фибробласты. Разрастания коллагеновых волокон имеют четкие границы, распространяются в толщу неповрежденного миокарда и образуют плотный каркас вокруг сохранившихся пучков мышечных волокон (рисунок 3б), который значительно повышает жесткость миокарда и является причиной нарушения сократительной функции сердца.

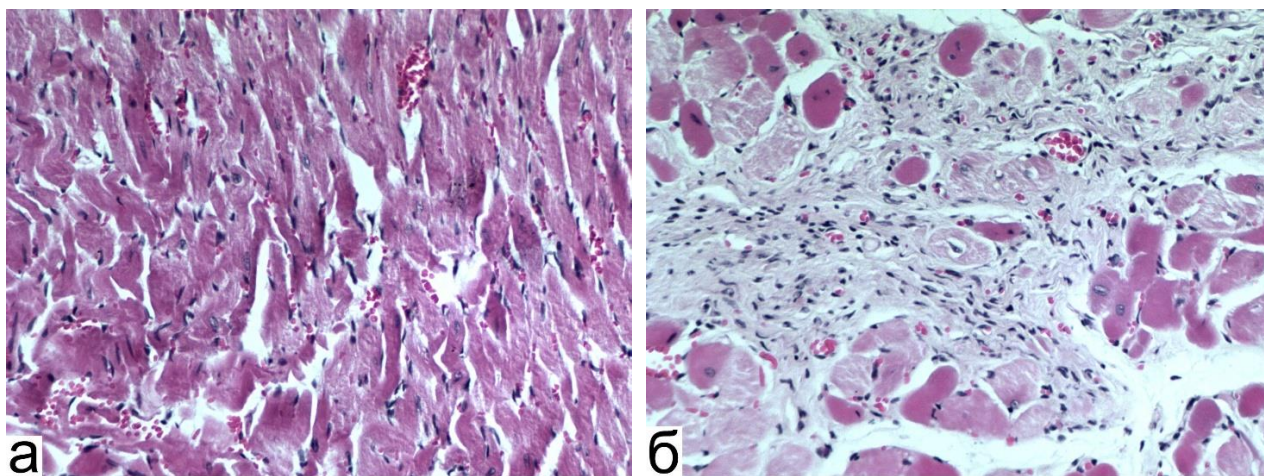


Рисунок 3. Структурная организация миокарда через 8 недель после моделирования хронической ишемии сердца. Многочисленные очаги пересокращения и разволокнения миофибрилл (а); разрастания соединительной ткани на месте разрушенных КМЦ и между пучками мышечных волокон (б) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$)

Структурная реорганизация сердечной мышцы сопровождается апоптозом КМЦ. На участках миокарда, прилежащих к очагам заместительного фиброза, выявляются апоптотически измененные КМЦ и апоптотические тельца с темными фрагментированными ядрами, узким ободком цитоплазмы и распавшимися миофиламентами. Характерно

появление очагов миоцитолита, формирующихся в результате распада пучков мышечных волокон и активизации процессов аутофагии.

Капилляры микроциркуляторного русла миокарда полнокровны, отмечается стаз эритроцитов в их просветах, скопления жидкой части плазмы крови, а повышенная проницаемость сосудистых стенок способствует образованию множественных паренхиматозных диапедезных кровоизлияний и тромбов. В зонах заместительного фиброза миокарда, в толще пролиферирующих волокон соединительной ткани, выявляются новообразованные полнокровные капилляры, которые к данному сроку ишемии достигают дифференцировки на артериальные и венозные. Просветы артериол спазмированы вследствие мукоидного набухания и плазматического пропитывания их стенок. Эндотелиальная выстилка истончена, имеет множество выростов и фрагментирована в местах десквамации некротически поврежденных эндотелиоцитов в просвет сосудов, часть гипертрофированных эндотелиоцитов выбухает в сосудистые просветы в виде частокола. На некоторых участках эндотелий имеет выраженные деструктивные изменения вплоть до оголения внутренней эластической мембраны. Между сохраненными клетками эндотелия выявляются крупные липидные капли, отмечается диапедез эритроцитов в толщу мышечного слоя. Мышечная оболочка артериол неоднородна за счет гипертрофии и отека мышечных клеток, инфильтрации ее жировыми каплями и вакуолями (рисунок 4а).

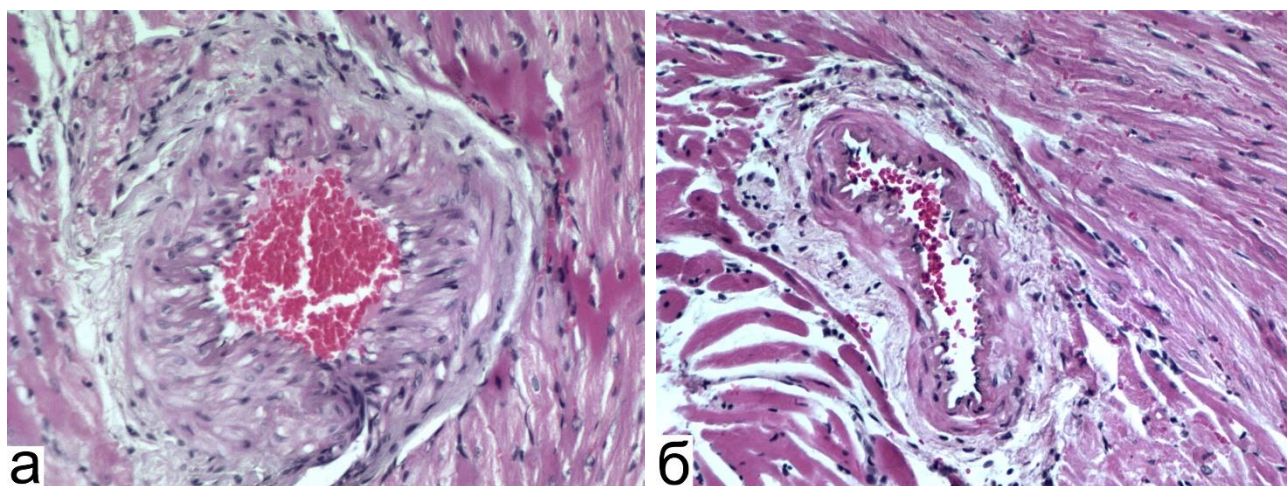


Рисунок 4. Структурная организация миокарда через 8 недель после моделирования хронической ишемии сердца. Гипертрофия, отек и липидная инфильтрация мышечных клеток стенки сосуда (а); периваскулярный фиброз (б) (окраска гематоксилином и эозином, увеличение $\times 200$)

Наблюдается расширение периваскулярных пространств миокарда вследствие их отека и разрастания плотной сети коллагеновых волокон, формирующих вокруг артериол плотный соединительнотканый каркас (рисунок 4б). Отмечается прогрессирование периваскулярного фиброза, который охватывает широкую сеть сосудов микроциркуляторного русла миокарда, способствует повышению жесткости миокарда и развитию недостаточности кровообращения.

Гистологическое исследование миокарда экспериментальных крыс после моделирования хронической изопротеренол-индуцированной ишемии сердца и последующего комплексного введения препаратов карведилол и валсартан/сакубитрила выявило кардиопротекторный эффект последних, которые, воздействуя на разные звенья патогенеза ишемии сердечной мышцы, оказывают антиишемическое действие и способствуют дилатации коронарных сосудов. Структурная реорганизация миокарда экспериментальных животных с индуцированной хронической ишемией сердца на фоне действия препаратов протекает менее интенсивно, наблюдается тенденция к восстановлению его архитектоники и функциональной активности.

Исследование микроциркуляторного русла миокарда выявило ангиопротекторный эффект вводимых препаратов и восстановление структурно-функциональной организации сосудов. Эндотелиальная выстилка на большем протяжении сохраняет свою целостность. Наблюдается незначительная складчатость внутренней эластической мембраны, умеренное выбухание эндотелиальных клеток в просвет сосудов при отсутствии их некротического повреждения и клазматоза. В мышечной оболочке стенки артериол значительно сокращается количество очагов плазматического пропитывания и мукоидного набухания в результате ингибирования препаратами процессов воспаления, уменьшения выработки внутриклеточных активных форм кислорода и продуктов окисления. Отсутствие липидной инфильтрации сосудистых стенок свидетельствует об угнетении процессов их атеросклеротического повреждения. На фоне введения препаратов отмечается сокращение площадей фиброза периваскулярных пространств, что обусловлено снижением избыточного синтеза матриксных металлопротеиназ и коллагена [9].

Визуализация очагов разрастания соединительной ткани в сердечной мышце при помощи окраски срезов миокарда по Массону позволила морфометрически оценить площадь фиброза сердца экспериментальных крыс на поздних этапах развития хронической ишемии сердца (рисунок 5а, б) и после комплексного действия препаратов карведилола и валсартан/сакубитрила. Через 4 недели после индукции хронической ишемии сердца выявлено достоверное увеличение площади фиброза миокарда относительно контрольных значений на 13,0 % [10,2; 15,8], а через 8 недель площадь фиброза миокарда увеличилась до 25,0 % [22,5; 29,1] ($p = 0,001$ для всех групп). После проведения крысам с моделированной хронической ишемией сердца сочетанной терапии (карведилол и валсартан/сакубитрил) площадь фиброза миокарда сократилась на 18,3 % и 6,3 %, соответственно, относительно площади фиброза миокарда у животных с 8-ми недельной и 4-х недельной хронической ишемией, и составила 6,7 % [4,0; 9,0].

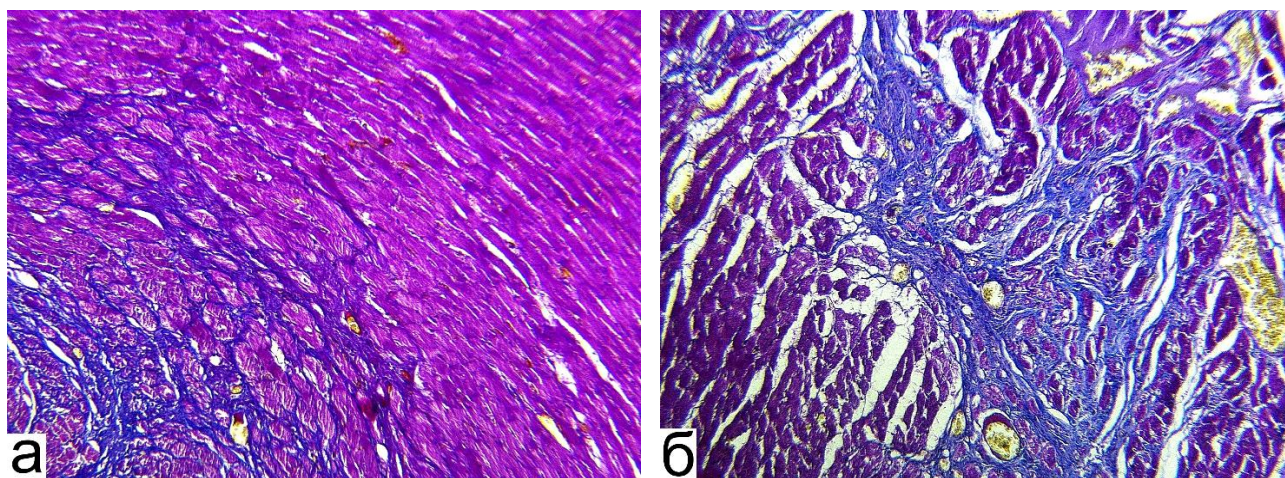


Рисунок 5. Очаги фиброза миокарда крыс после моделирования хронической ишемии сердца. А – через 4 недели после индукции ишемии, б – через 8 недель после индукции ишемии (окраска по Массону, увеличение $\times 100$)

Оценка иммуногистохимических маркеров повреждения миокарда сердечного тропонина (TNNT2) и саркомерного α -актинина-2 (ACTN2) показала достоверное снижение позитивности экспрессии сердечного тропонина в КМЦ экспериментальных крыс с 0,98 [0,96; 0,98] усл. ед. в контрольной группе животных до 0,87 [0,71; 0,89] усл. ед. ($p < 0,001$) во второй экспериментальной группе, и достоверное снижение позитивности экспрессии саркомерного α -актинина-2 с 0,96 [0,94; 0,97] усл. ед. в контроле до 0,86 [0,835; 0,905] усл. ед. ($p < 0,001$) спустя 4 недели после моделирования хронической ишемии сердца. Через 8 недель после индукции хронической ишемии сердца позитивность экспрессии TNNT2 и

ACTN2 снижалась до 0,74 [0,71; 0,79] усл. ед. и 0,80 [0,74; 0,81] усл. ед. ($p < 0,001$), соответственно. Сочетанное введение животным с моделированной хронической ишемией сердца карведилола и валсартан/сакубитрила способствовало достоверному повышению экспрессии TNNT2 и ACTN2 в КМЦ, соответственно, до 0,91 [0,91; 0,93] усл. ед. и до 0,93 [0,92; 0,97] усл. ед. ($p < 0,001$). Применение комплекса препаратов сопровождалось увеличением позитивности экспрессии TNNT2 в 1,05 и 1,23 раза в сравнении со второй и третьей экспериментальными группами, и увеличением позитивности экспрессии ACTN2 относительно групп сравнения в 1,08 и 1,16 раза.

Оценка иммуногистохимических маркеров, отражающих состояние экстрацеллюлярного матрикса миокарда, коллагена I и коллагена III (Col I и Col III) после моделирования хронической ишемии сердца показала достоверное увеличение позитивности экспрессии Col I от 0,13 [0,09; 0,175] усл. ед. у контрольных животных до 0,22 [0,17; 0,265] усл. ед. ($p < 0,001$) у животных через 4 недели после индукции хронической ишемии, значения которой оставались на данном уровне и через 8 недель после моделирования хронической ишемии миокарда. Позитивность экспрессии Col III достоверно повышалась на всех этапах моделирования хронической ишемии сердца – от 0,04 [0,03; 0,08] усл. ед. у контрольных животных до 0,10 [0,06; 0,14] усл. ед. ($p = 0,011$) у животных через 4 недели после индукции хронической ишемии сердца, до 0,17 [0,11; 0,20] усл. ед. ($p = 0,001$) – через 8 недель после индукции хронической ишемии. Сочетанное введение карведилола и валсартан/сакубитрила крысам с хронической ишемией миокарда сопровождалось статистически значимым снижением позитивности экспрессии Col I и Col III до 0,14 [0,115; 0,205] усл. ед. и 0,07 [0,05; 0,10] усл. ед. ($p < 0,001$), соответственно.

При прогрессировании ХСН важное значение имеет определение показателя соотношения позитивности экспрессии коллагенов I и III типов. После моделирования 8 недельной хронической ишемии сердца выявлено достоверно значимое снижение показателя соотношения позитивности экспрессии коллагенов I и III типов до 1,41 [1,02; 1,97] усл. ед. по сравнению с контрольными значениями, где показатель соотношения позитивности экспрессии коллагенов I и III типов составлял 2,25 [1,83; 3,75] усл. ед. ($p = 0,009$).

Заключение. В отдаленном периоде после моделирования хронической ишемии сердца в миокарде экспериментальных животных развиваются необратимые структурные изменения, сопровождающиеся расширением полей внеклеточного матрикса и уменьшением площади неповрежденного миокарда. Повышается жесткость сердечной мышцы за счет разрастания волокнистой соединительной ткани, которая образует плотный каркас вокруг пучков мышечных волокон и является причиной нарушения сократительной функции сердца. Структурные изменения сосудов микроциркуляторного русла, прогрессирование ЭД, мукоидное набухание, плазматическое пропитывание, липидная инфильтрация и отек сосудистых стенок указывают на развитие атеросклероза. Показано кардиопротекторное действие препаратов карведилола и валсартан/сакубитрила в восстановлении структурно-функциональной организации миокарда экспериментальных животных после моделирования у них хронической ишемии сердца на поздних этапах ее развития. Кардио- и ангиопротекторный эффекты данных препаратов направлены на уменьшение очагов заместительного фиброза миокарда и замедление структурного ремоделирования желудочков сердца, сокращение площадей отека и фиброза периваскулярных пространств миокарда.

Оценка иммуногистохимических маркеров повреждения сердечной мышцы TNNT2 и ACTN2 показала достоверное снижение позитивности их экспрессии у крыс с моделированной хронической ишемией сердца, что свидетельствует о разрушении белков сердечной мышцы и развитии структурно-функциональных нарушений миокарда. Хроническая ишемия сердца приводит к прогрессированию процесса заместительного фиброза миокарда, сопровождающегося повышением позитивности экспрессии коллагена I и коллагена III типов, снижением значения показателя соотношения позитивности экспрессии Col I и Col III относительно контрольных значений. Увеличение синтеза коллагена III типа в

интерстициальном пространстве миокарда у животных с хронической ишемией указывает на увеличение растяжимости внеклеточного матрикса и дилатацию камер сердца. Сочетанная терапия карведилолом и валсартан/сакубитрилом оказывает положительное влияние на восстановление структурной организации миокарда, способствует восстановлению позитивности экспрессии маркеров TNNT2 и ACTN2 в КМЦ сердечной мышцы, снижает выраженность позитивности экспрессии в миокарде маркера Col III.

Литература:

- [1]. Czubryt M.P., Hale T.M. Cardiac fibrosis: Pathobiology and therapeutic targets // *Cell Signal*. 2021. Vol. 85. P. 110066.
- [2]. Sverdlov A.L., Ngo D.T., Chan W.P. Aging of the nitric oxide system: are we as old as our NO? // *J. Am. Heart Assoc*. 2014. Vol. 3, N 4. P. e000973.
- [3]. Li M., Gao P., Zhang J. Crosstalk between Autophagy and Apoptosis: Potential and Emerging Therapeutic Targets for Cardiac Diseases // *Int. J. Mol. Sci*. 2016. V. 17. P. 332.
- [4]. Li L, Zhao Q, Kong W. Extracellular matrix remodeling and cardiac fibrosis // *Matrix Biol*. 2018. V. 68-69. P. 490–506.
- [5]. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimentation and other Scientific Purposes, N 123 of 18 March 1986; Protocol of Amendment to the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes, Strasbourg, 22 June 1998. URL: <https://rm.coe.int/168007a67b>
- [6]. Peng M., Yang M. et al. Huoxin Pill inhibits isoproterenol-induced transdifferentiation and collagen synthesis in cardiac fibroblasts through the TGF- β /Smads pathway // *Journal of Ethnopharmacology*. 2021. Vol. 275.
- [7]. Nordén E.S., Bendiksen B.A. et al. Sacubitril/valsartan ameliorates cardiac hypertrophy and preserves diastolic function in cardiac pressure overload // *ESC Heart Failure*. 2021. V. 8. P. 918–927.
- [8]. Watanabe K., Ohta Y. Low dose carvedilol inhibits progression of heart failure in rats with dilated cardiomyopathy // *British Journal of Pharmacology*. 2000. V. 130, P. 1489–1495.
- [9]. Леонова М.В. Эффективность применения сакубитрила/валсартана в лечении хронической сердечной недостаточности: обновленный обзор // *Медицинский совет*. 2023. Т. 17, № 16. С. 178–184.

S. A. NOVAKOVSKAYA, E. V. FEDOROVA, A.-M. V. YEROFEEVA, M. V. SIMONCHIK, A A. BASALAI

FEATURES OF THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF THE MYOCARDIUM IN MODELING CHRONIC ISOPROTERENOL-INDUCED CARDIAC ISCHEMIA

State Scientific Institution “Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus”, Minsk, Republic of Belarus

Summary

Morphological data illustrating the dynamics of development of morpho-functional changes in the cardiac muscle and vessels of the microcirculatory bed of the rat heart during modeling of chronic myocardial ischemia at late stages of its development, which is accompanied by expansion of the extracellular matrix fields and a decrease in the area of intact myocardium, were obtained. The growth of fibrous connective tissue significantly increases the rigidity of the cardiac muscle and causes disruption of the contractile function of the heart.

Keywords: myocardium, cardiomyocytes, microcirculatory bed, ischemia, fibrosis.