
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ T-СИСТЕМЫ КАРДИОМИОЦИТОВ КРЫС
ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

© 2025 г. А. В. Степанов^{1,*}, Ю. А. Филиппов¹, Л. И. Пестрякова^{1,2},
О. Ю. Карнишкина¹, А. А. Панов¹, М. Г. Добрецов¹

¹*Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН,
Санкт-Петербург, Россия*

²*Санкт-Петербургский политехнический университет Петра Великого,
Санкт-Петербург, Россия*

**E-mail: botanik2407@gmail.com*

Поступила в редакцию 15.11.2024 г.

После доработки 28.11.2024 г.

Принята к публикации 02.12.2024 г.

Сердечная недостаточность различной этиологии, включая диабетическую кардиомиопатию, является общемировой проблемой. Однако особенности патогенеза диабетической кардиомиопатии, включая роль t-трубочек в этом процессе, не до конца изучены. Имеющиеся литературные данные, касающиеся ремоделирования T-системы в моделях сахарного диабета, порой противоречивы, а изменения t-трубочек в некоторых из них были показаны уже на стадии преддиабета. В связи с этим цель данной работы заключалась в оценке изменений в системе t-трубочек в модели метаболического синдрома. Эксперименты проводились на самцах крыс линии Вистар. Индукция метаболического синдрома у животных экспериментальных групп осуществлялась с использованием высокоуглеводной (ВУ) и комбинированной высокоуглеводной и высокожировой (ВУВЖ) диет длительностью 10 недель. По окончании эксперимента оценивалась масса животных, масса абдоминального жира и масса сердца, также проводили глюкозотолерантный тест. Структура T-системы исследовалась с применением конфокальной микроскопии на изолированных сердцах, окрашенных DI-8-ANEPPS. Крысы на ВУВЖ-диете развивали более тяжелый метаболический синдром: масса тела, абдоминального жира, уровень глюкозы в крови натощак были достоверно выше у этих животных, чем у контрольных. Также были выявлены признаки глюкозотолерантности в глюкозотолерантном тесте. Крысы на ВУ-диете характеризовались развитием умеренного метаболического синдрома, проявлявшегося лишь в увеличении массы абдоминального жира. Признаки ремоделирования системы t-трубочек также были выявлены лишь в группе на ВУВЖ-диете: они проявлялись достоверным повышением величины среднего интервала между рядами t-трубочек. Это отличается от результатов, полученных ранее на модели диабета и преддиабета 1-го типа. Таким образом, можно заключить, что изменения T-системы в кардиомиоцитах крыс появляются уже на стадии метаболического синдрома, вызванного ВУВЖ-диетой, и аналогичны изменениям, описанным для диабета 2-го типа, но отличаются от изменений при диабете и преддиабете 1-го типа, что может указывать на различные пути патогенеза диабетической кардиомиопатии в различных типах диабета.

Ключевые слова: метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа, крыса, t-трубочки, конфокальная микроскопия

DOI: 10.31857/S0869813925030037, **EDN:** UGZOGP

ВВЕДЕНИЕ

Нормальная работа сердца невозможна без скоординированного сокращения клеток миокарда. Сокращение кардиомиоцитов инициируется высвобождением ионов Ca^{2+} из саркоплазматического ретикула в ответ на распространяющуюся волну деполяризации по сарколемме. Обеспечение синхронности работы сократительного аппарата во всем объеме относительно крупных кардиомиоцитов желудочков сердца осуществляется за счет плотной системы поперечных инвагинаций сарколеммы внутрь клетки, называемых t-трубочками. Т-система кардиомиоцитов, через мембрану которой проходит до 90% от общего Ca^{2+} -тока клетки, играет ключевую роль в процессе сопряжения возбуждения и сокращения (EC-coupling), позиционируя потенциал-зависимые Ca^{2+} -каналы L-типа в непосредственной близости от рианодинных рецепторов (RyR) (каналов восприятия и высвобождения кальция), расположенных на мембране саркоплазматического ретикула [1–3]. Ключевая роль t-трубочек в обеспечении синхронного выброса Ca^{2+} и сокращения кардиомиоцитов крыс была также показана в экспериментах с применением детубулирующего агента формамида, в которых время достижения пикового значения кальциевым транзитом в детубулированных кардиомиоцитах было примерно в два раза выше, чем в интактных клетках [4]. В связи с этим особый интерес представляет изучение изменений Т-системы в патологических условиях. Так, многочисленные исследования сердечной недостаточности различной этиологии у человека и в животных моделях связывают прогрессирование заболевания с изменениями в структуре t-трубочек, к числу которых относят снижение плотности системы t-трубочек, увеличение доли продольно ориентированных элементов, дилатацию t-трубочек и потерю устьев t-трубочек на поверхности клеток (см. обзор [3]). Подобные перестройки Т-системы приводят к появлению “орфанных” RyR, теряющих связь с Ca^{2+} -каналами t-трубочек, десинхронизации кальциевого оборота в клетке и нарушению сократимости [5–7].

Сердечная недостаточность (СН) является мировой пандемией с общим числом пациентов более 60 млн [8]. Особую группу риска составляют пациенты с сахарным диабетом (СД) и метаболическим синдромом (МС), вероятность развития СН у которых в 2–4 раза выше из-за накопления продуктов гликирования, окислительного стресса, снижения концентрации внутриклеточного кальция, изменений в экспрессии микроРНК и др. [9, 10]. Для определения систолической или диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ) у людей с диабетом при отсутствии клинически значимых коронарных, клапанных или гипертонических заболеваний используется термин диабетическая кардиомиопатия (ДКМ) [11]. Однако причины и патогенез ДКМ не до конца изучены. В частности, остается открытым вопрос о роли t-трубочек как потенциально универсального и раннего механизма развития СН при СД. Именующиеся в литературе данные, касающиеся изменений Т-системы при диабете, разнообразны и порой противоречивы. Так, в модели сахарного диабета 2-го типа (СД2) у мышей было показано снижение плотности t-трубочек по сравнению с контролем, что также обуславливало менее синхронное высвобождение Ca^{2+} [12]. В то же время некоторые авторы указывают на увеличение диаметра t-трубочек без изменений их плотности при СД2 у крыс [3, 13]. В другом исследовании анализ Т-системы кардиомиоцитов крыс в стрептозотоциновой модели СД 1-го типа (СТЗ-СД1) показал достоверное, хотя и незначительное изменение в системе t-трубочек [14].

В ранее опубликованном нами исследовании, выполненном на модели СТЗ-СД1 крыс, были показаны изменения Т-системы, характеризовавшиеся исчезновением устьев t-трубочек на поверхности сарколеммы и увеличением числа клеток с высокой долей длинных интервалов между трубочками (или увеличением количества саркомеров без ассоциированных t-трубочек) [15]. Важно отметить, что характерные изменения в системе t-трубочек наблюдались не только у крыс с диабетом, но и у животных уже на стадии преддиабета (СТЗ-ПД1) без выраженной гипергликемии. В связи с этим

особую важность представляет исследование структурно-функциональных особенностей кардиомиоцитов не только на стадии СД, но и при МС, являющемся основным фактором риска развития СД2.

Таким образом, поскольку имеющиеся литературные данные, касающиеся изменений t-трубочек в модели СД2, противоречивы, а изменения Т-системы в модели СД1 были показаны нами уже на стадии преддиабета, в данном исследовании была поставлена цель: оценить изменения в системе t-трубочек в модели МС, предшествующего развитию СД2, у крыс на высокоуглеводной (ВУ) и на высокоуглеводной и высокожировой диетах (ВУВЖ).

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Крысиная модель МС. Исследование проводили на самцах крыс линии Вистар ($n = 40$) в возрасте 3 месяцев и массой тела в диапазоне от 250 до 400 г. Во время эксперимента животные содержались в виварии Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН в индивидуальных клетках, в которые помещались за 5–7 дней до начала эксперимента для адаптации. В начале исследования животные были случайным образом разделены на три группы: контрольные ($n = 19$) крысы, крысы на ВУ-диете ($n = 9$) и крысы на ВУВЖ-диете ($n = 12$). Животные контрольной группы имели свободный доступ к сухому корму (2.7 ккал/г; ЛБК-120, Тосненский комбикормовый завод, Россия) и питьевой воде; животные ВУ-группы также имели свободный доступ к сухому корму и свободный выбор между поилкой с питьевой водой и поилкой с 30%-ным раствором сахарозы (3.7 ккал/г сухой массы). Крысы ВУВЖ-группы, помимо свободного выбора между аналогичными поилками с питьевой и подслащенной водой и свободного доступа к сухому корму, имели также доступ к кормушке с топленным свиным жиром (8.96 ккал/г). Измерение массы тела крыс, а также количества потребляемой пищи, жира и воды осуществлялось каждые 2–3 дня в течение всего эксперимента. На 10-й неделе эксперимента проводили тест на толерантность к глюкозе (ГТТ).

ГТТ проводили после ~ 16 ч голодания. Вначале измерялся уровень глюкозы натощак (0 мин). Затем крысам внутрибрюшинно вводили 40%-ный раствор глюкозы (2 г/кг массы тела животного), измеряли уровень глюкозы через 15, 30, 60 и 120 мин после введения раствора. Содержание глюкозы определяли в крови, взятой из хвостовой вены, с помощью тест-полосок и глюкометра Accu-Chek Performa (Швейцария).

Терминальные эксперименты. Животных выводили из эксперимента по истечении 11–12 недель. Перед этим измеряли уровень случайной глюкозы в пробах крови из хвостовой вены. Далее измеряли массу тела, длину тела (от носа до основания хвоста) и окружность талии анестезированных смесью золетила (40 мг/кг массы тела; Virbac, Франция) и ксилазина (10 мг/кг массы тела; “Нита-Фарм”, Россия) крыс, после чего извлекали и определяли массу сердца и абдоминального жира.

Флуоресцентное исследование t-трубочек кардиомиоцитов ЛЖ изолированного сердца с использованием конфокальной микроскопии осуществлялось в соответствии с ранее описанным методом [15, 16]. Коротко, извлеченные сердца посредством перфузии промывались от крови раствором Тироде и далее окрашивались также перфузией флуоресцентным красителем DI-8-ANEPPS (10 мкМ, Santa Cruz Biotechnology, США) в растворе Тироде. Флуоресцентное исследование проводилось с использованием сканирующего конфокального микроскопа Leica TCS SP5, оборудованного резонансным сканером (8000 Гц) и объективами 20–60X (NA = 1.3) (Leica, Wetzlar, Германия). Сердце, обращенное ЛЖ к объективу, располагалось на столике микроскопа в чашке Петри с тонким (60 мкм) стеклянным дном. В каждом эксперименте получали снимки 7–15 случайно выбранных на поверхности миокарда полей (205 × 205 мкм). Регистрация флуоресцентных сигналов велась с использованием 600–690 нм оптических фильтров.

Диаметр точечной диафрагмы (pinhole) составлял 100 мкм. Анализ полученных в этих исследованиях микрофотографий производился с помощью программного обеспечения Fiji-ImageJ (НИН, США). Для каждого исследованного кардиомиоцита анализировались распределение интервалов между соседними t-трубочками в пределах узкого (1 мкм шириной) района интереса, параллельного длинной оси клетки, и рассчитывались средняя длина интервалов между t-трубочками и доля интервалов, длина которых превышает 3 мкм (т. е. доля интервалов с выпадающими t-трубочками).

Статистическая обработка данных. Проверка выборки данных на нормальность распределения осуществлялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. В соответствии с результатами этой проверки различия между значениями в контрольной и экспериментальных группах оценивали как достоверные при $p < 0.05$ с применением соответствующего параметрического или непараметрического теста. Данные представлены как среднее значение \pm стандартная ошибка (Mean \pm SEM). Статистическая обработка данных проводилась с помощью программного обеспечения Prism (GraphPad Software, США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Характеристика модели МС. На начало эксперимента средние значения массы тела крыс не различались во всех трех группах: 307.3 ± 6.9 г в К-группе, 329.7 ± 6.9 г в ВУ-группе, 327.1 ± 9.5 г в ВУВЖ-группе (однофакторный дисперсионный анализ, $p > 0.05$). По прошествии 10–12 недель эксперимента средняя масса крыс ВУ-группы достоверно не отличалась от массы контрольных животных, в то же время средняя масса ВУВЖ-крыс была достоверно выше значения массы в контрольной группе (рис. 1а). Расчет средней калорийности потребляемой пищи (ккал в день на 100 г массы животного) показал, что за время эксперимента животные ВУВЖ-группы также потребляли достоверно больше калорий, чем контрольные крысы (рис. 1б). Статистически значимых различий в потреблении калорий контрольными крысами и животными ВУ-группы не было.

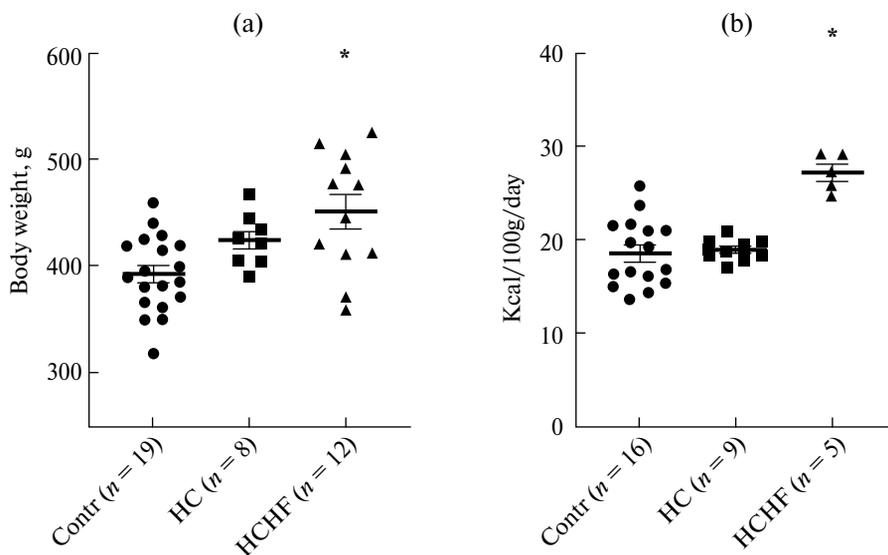


Рис. 1. Среднее значение массы крыс в конце эксперимента (а) и среднее значение калорийности потребляемой пищи (б). Contr – группа контрольных животных; HC – группа ВУ-крыс; HCHF – группа ВУВЖ-крыс. * – статистически значимые отличия от контроля (однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки, $p < 0.05$).

Результаты исследования морфометрических параметров крыс трех групп представлены в табл. 1. Длина тела, как и окружность талии, не отличались от среднего значения в контроле ни в группе ВУ-крыс, ни в группе ВУВЖ-крыс (однофакторный дисперсионный анализ, $p > 0.05$). Нормированная к массе тела масса абдоминального жира была достоверно выше в обеих экспериментальных группах по сравнению с контролем. Однако среднее значение нормированной массы сердца достоверно отличалось от контрольного лишь в группе ВУВЖ-крыс.

Таблица 1. Основные морфометрические параметры исследуемых крыс

Параметр	Контроль ($n = 18-19$)	ВУ-группа ($n = 8-9$)	ВУВЖ-группа ($n = 12$)
Длина тела, см	25.4 ± 0.3	25.9 ± 0.3	25.7 ± 0.3
Окружность талии, см	16.0 ± 0.2	16.8 ± 0.2	16.3 ± 0.3
Абдоминальный жир, % (нормировано к массе тела)	1.0 ± 0.1	$1.9 \pm 0.2^{\#}$	$2.4 \pm 0.2^{\#}$
Сердце, % (нормировано к массе тела)	0.37 ± 0.01	0.36 ± 0.01	$0.33 \pm 0.01^*$

Примечание. # – статистически значимые отличия от контроля (критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна, $p < 0.05$). * – статистически значимые отличия от контроля (однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки, $p < 0.05$).

Уровень случайной глюкозы определяли в пробах крови из хвостовой вены. Несмотря на тенденцию к увеличению данного параметра у животных ВУ- и ВУВЖ-групп (6.4 ± 0.1 мМ и 6.5 ± 0.2 мМ соответственно), статистически значимого отличия от контроля (5.9 ± 0.1 мМ) показано не было (критерий Краскела–Уоллиса, $p > 0.05$). В то же время достоверные отличия в уровне глюкозы были показаны в ГТТ: уровень глюкозы как натощак (после ~ 16 ч голодания), так и через 120 мин после введения раствора глюкозы у крыс ВУВЖ-группы был достоверно выше уровня глюкозы контрольных животных. Уровень глюкозы ВУ-крыс достоверно не отличался от уровня глюкозы в контроле ни натощак, ни через 120 мин после введения раствора глюкозы (рис. 2).

Анализ Т-системы. Исследование с использованием конфокальной микроскопии изолированных сердец крыс на ВУ- и ВУВЖ-диетах выявило некоторые особенности организации t-трубочек по сравнению с контролем. Регулярная Т-система, образующая характерную “решетку”, отчетливо наблюдалась в кардиомиоцитах контрольных животных (рис. 3а). Однако в сердцах крыс ВУ- и ВУВЖ-групп порой встречались клетки с нарушением регулярного расположения t-трубочек; встречались участки у сарколеммы, лишенные устьев трубочек (рис. 3б, с). Для оценки степени плотности и регулярности Т-системы были проанализированы средняя длина интервала между соседними t-трубочками и доля интервалов длиной более 3 мкм от их общего числа в исследуемом участке кардиомиоцита. Средняя длина интервалов была достоверно выше в клетках крыс ВУВЖ-группы по сравнению с контрольными значениями; статистически значимых различий в длине интервалов у животных ВУ-группы и у контрольных крыс показано не было (рис. 4а). Однако оценка доли длинных интервалов

показала, что и у животных ВУ-группы, и у животных ВУВЖ-группы такие интервалы встречались не чаще, чем в контроле: и у контрольных, и у экспериментальных крыс доля длинных интервалов составляла ~ 20% (рис. 4b).

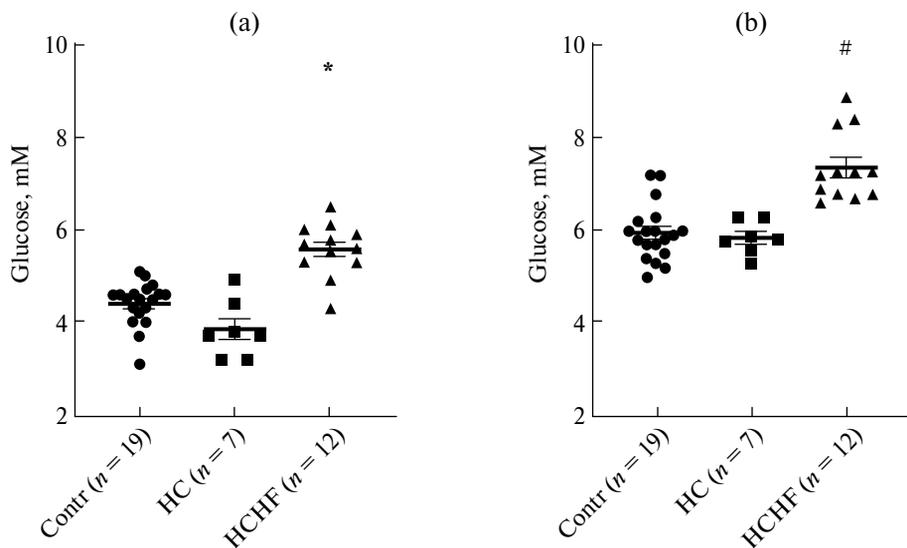


Рис. 2. Уровень глюкозы натощак (а) и через 120 мин после введения раствора глюкозы (б) в ГТТ. Contr – группа контрольных животных; HC – группа ВУ-крыс; HCHF – группа ВУВЖ-крыс. * – статистически значимые отличия от контроля (однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки, $p < 0.05$). # – статистически значимые отличия от контроля (критерий Краскела–Уоллиса с апостериорным тестом Данна, $p < 0.05$).

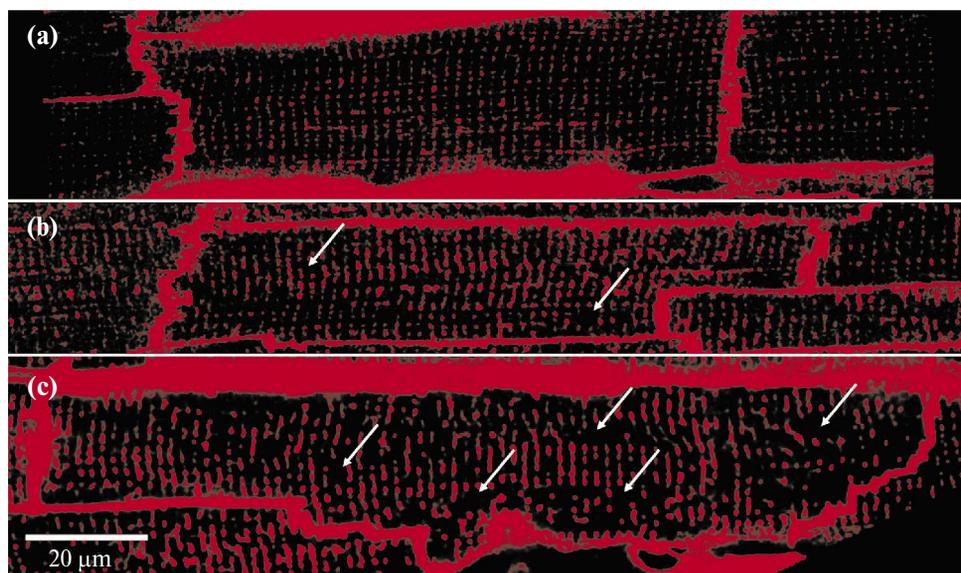


Рис. 3. Микрофотографии кардиомиоцитов изолированных сердец контрольной крысы (а), ВУ-крысы (б) и ВУВЖ-крысы (с), окрашенных DI-8-ANEPPS. Стрелками отмечены участки, лишённые т-трубочек.

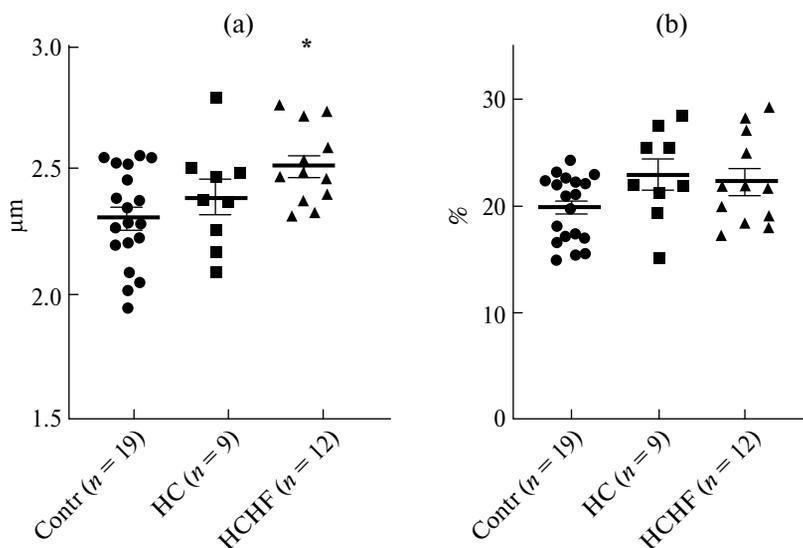


Рис. 4. Исследование регулярности Т-системы: средняя длина интервала между соседними t-трубочками (а) и доля длинных (> 3 мкм) интервалов от их общего числа (б). Contr – группа контрольных животных; HC – группа ВУ-крыс; HCHF – группа ВУВЖ-крыс. * – статистически значимые отличия от контроля (однофакторный дисперсионный анализ с апостериорным тестом Тьюки, $p < 0.05$).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, МС характеризуется развитием абдоминального ожирения, инсулинорезистентностью, дислипидемией и другими нарушениями, способствующими развитию СД2 и сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. Среди крысиных моделей вызванного диетой МС основными являются диеты с высоким содержанием углеводов, диеты с высоким содержанием жиров и диеты с высоким содержанием углеводов и высоким содержанием жиров. Причем высокоуглеводная диета приводит к развитию умеренного МС, тогда как высокожировая и комбинированная диеты применяются для воспроизводства более тяжелого МС [17]. Действительно, применяемая в нашем исследовании ВУВЖ-диета привела к развитию более тяжелого МС, характеризовавшегося достоверно увеличенной массой тела (на ~ 15% больше средней массы тела в контроле, рис. 1а), абдоминальным ожирением (на ~ 140% увеличена масса абдоминальной жировой ткани, табл. 1), повышенным уровнем глюкозы натощак (на ~ 30%, рис. 2а) и нарушением толерантности к глюкозе (на ~ 25% выше уровень глюкозы на 120-й минуте ГТТ, рис. 2б). При этом повышенный уровень глюкозы натощак и нарушение толерантности к глюкозе (вместе или по отдельности) являются одними из основных маркеров развития преддиабета/МС [18, 19]. А повышенный уровень глюкозы натощак даже в пределах диапазона нормы ассоциирован с развитием нарушений метаболизма (например, дислипидемией) [20]. В свою очередь, ВУ-диета в нашем исследовании приводила к развитию лишь абдоминального ожирения (на ~ 90% увеличена масса абдоминальной жировой ткани, табл. 1), но без достоверных признаков нарушения толерантности к глюкозе и повышения уровня глюкозы натощак (рис. 2). Описанная разница в степени развития МС в разных моделях нашего исследования обусловлена, по-видимому, избыточной калорийностью потребляемой пищи крысами в модели ВУВЖ (на ~ 40% в среднем по сравнению с контролем и ВУ-группой, рис. 1б). Показанное достоверное снижение относительной массы сердца в группе

ВУВЖ (табл. 1) было обусловлено, вероятнее всего, увеличенной массой тела, по которой производилось нормирование.

В ранее опубликованном нами исследовании на крысиной модели СТЗ-СД1 были показаны изменения в системе t-трубочек уже на стадии СТЗ-ПД1 [15]. В нем, несмотря на отсутствие достоверных различий в длине среднего интервала между соседними рядами t-трубочек, было показано, что возрастало число клеток с большой долей длинных (> 3 мкм) интервалов. Поскольку средняя длина саркомера (как и расстояние между рядами t-трубочек) в крысином миокарде составляет ~ 2 мкм [21], в норме большинство интервалов между соседними t-трубочками достигает ~ 2 мкм, а в случае выпадения одной или нескольких t-трубочек длина этого интервала увеличивается кратно 2 (до ~ 4 мкм, ~ 6 мкм и т. д.). Поэтому порог длины интервала в 3 мкм позволяет разделить нормальные и патологически длинные интервалы, что дает возможность оценить регулярность Т-системы в тех или иных экспериментальных моделях независимо от определения величины среднего интервала между соседними t-трубочками [15].

В данной работе в моделях МС также была произведена оценка процента длинных интервалов. Несмотря на то, что в кардиомиоцитах ВУ- и ВУВЖ-крыс встречались видимые участки, свободные от t-трубочек (рис. 3b, c), статистически значимый вклад в увеличение доли длинных интервалов по сравнению с контролем они не внесли (рис. 4b). Однако длина среднего интервала между t-трубочками была достоверно выше в модели ВУВЖ по сравнению с контролем. На основании этого можно предположить, что ремоделирование Т-системы при МС в модели ВУВЖ, в отличие от модели СТЗ-СД1, ассоциировано не с исчезновением устьев t-трубочек и появлением “пустых” участков в кардиомиоцитах, а с расхождением рядов трубочек без существенного снижения их числа и регулярности системы в целом.

Известно, что у $\sim 25\%$ пациентов с СД2 развиваются различные формы сердечной недостаточности [22]. Примерно половина из них приходится на сердечную недостаточность с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) [23]. Данная форма недостаточности характеризуется концентрическим ремоделированием ЛЖ и диастолической дисфункцией. СНсФВ недиабетического генеза демонстрирует, как правило, повышенную плотность системы t-трубочек, что обуславливается их дилатацией и увеличением числа и носит адаптивный характер. В свою очередь, для СНсФВ диабетического генеза не характерно увеличение плотности t-трубочек. Вероятно, сниженная способность к адаптивному ремоделированию может быть связана с аномальной экспрессией и активностью кавеолина-3 и/или фосфоинозитол-3-киназы, поскольку состав сарколеммной мембраны изменяется при диабете [3, 13, 24]. Похожая картина наблюдалась и в нашей модели МС у ВУВЖ-крыс: увеличенный средний интервал между трубочками был обусловлен, вероятнее всего, началом процесса гипертрофии, также характерной для СНсФВ [25], в отсутствие пролиферации t-трубочек; регулярность же Т-системы достоверно не менялась. Отсутствие изменений в кардиомиоцитах в ВУ-модели объясняется, по-видимому, крайне слабой степенью развития метаболических нарушений.

Таким образом, можно заключить, что изменения Т-системы в кардиомиоцитах крыс уже на стадии МС, вызванного ВУВЖ-диетой, аналогичны изменениям, описанным для СНсФВ при СД2, но отличаются от изменений при СТЗ-ПД1 и СТЗ-СД1, что может указывать на различные пути патогенеза ДКМ в различных типах диабета.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Выражаем благодарность Центру коллективного пользования Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН за техническую помощь в конфокальной микроскопии.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы, планирование эксперимента (А. В. С., Ю. А. Ф., М. Г. Д.), сбор данных (А. В. С., Ю. А. Ф., О. Ю. К., А. А. П.), обработка данных (А. В. С., Ю. А. Ф., Л. И. П.), написание и редактирование манускрипта (А. В. С., Ю. А. Ф., М. Г. Д.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование и публикация осуществлены при поддержке Российского научного фонда (грант РНФ № 23-25-00260).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Pásek M, Brette F, Nelson A, Pearce C, Qaiser A, Christie G, Orchard CH* (2008) Quantification of t-tubule area and protein distribution in rat cardiac ventricular myocytes. *Prog Biophys Mol Biol* 96: 244–257.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2007.07.016>
2. *Hong T, Shaw RM* (2017) Cardiac T-Tubule Microanatomy and Function. *Physiol Rev* 97: 227–252.
<https://doi.org/10.1152/physrev.00037.2015>
3. *Setterberg IE, Le C, Frisk M, Perdreau-Dahl H, Li J, Louch WE* (2021) The Physiology and Pathophysiology of T-Tubules in the Heart. *Front Physiol* 12: 718404.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2021.718404>
4. *Crocini C, Coppini R, Ferrantini C, Yan P, Loew LM, Tesi C, Cerbai E, Poggesi C, Pavone FS, Sacconi L* (2014) Defects in T-tubular electrical activity underlie local alterations of calcium release in heart failure. *Proc Natl Acad Sci USA* 111: 15196–15201.
<https://doi.org/10.1073/pnas.1411557111>
5. *Song L-S, Sobie EA, McCulle S, Lederer WJ, Balke CW, Cheng H* (2006) Orphaned ryanodine receptors in the failing heart. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 4305–4310.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0509324103>
6. *Louch WE, Mørk HK, Sexton J, Strømme TA, Laake P, Sjaastad I, Sejersted OM* (2006) T-tubule disorganization and reduced synchrony of Ca²⁺ release in murine cardiomyocytes following myocardial infarction. *J Physiol* 574: 519–533.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.107227>
7. *Heinzel FR, Bito V, Biesmans L, Wu M, Detre E, von Wegner F, Claus P, Dymarkowski S, Maes F, Bogaert J, Rademakers F, D'hooge J, Sipido K* (2008) Remodeling of T-tubules and reduced synchrony of Ca²⁺ release in myocytes from chronically ischemic myocardium. *Circ Res* 102: 338–346.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.160085>
8. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 – PubMed.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30496104/>. Accessed 15 Oct 2024
9. *Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP* (1974) Role of diabetes in congestive heart failure: The Framingham study. *Am J Cardiol* 34: 29–34.
[https://doi.org/10.1016/0002-9149\(74\)90089-7](https://doi.org/10.1016/0002-9149(74)90089-7)
10. *Tousoulis D, Oikonomou E, Siasos G, Stefanadis C* (2014) Diabetes Mellitus and Heart Failure. *Eur Cardiol Rev* 9: 37–42.
<https://doi.org/10.15420/ocr.2014.9.1.37>
11. *Rutter MK, Parise H, Benjamin EJ, Levy D, Larson MG, Meigs JB, Nesto RW, Wilson PWF, Vasan RS* (2003) Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: Sex-related differences in the Framingham Heart Study. *Circulation* 107: 448–454.
<https://doi.org/10.1161/01.cir.0000045671.62860.98>

12. *Stølen TO, Høydal MA, Kemi OJ, Catalucci D, Ceci M, Aasum E, Larsen T, Rolim N, Condorelli G, Smith GL, Wisløff U* (2009) Interval training normalizes cardiomyocyte function, diastolic Ca²⁺ control, and SR Ca²⁺ release synchronicity in a mouse model of diabetic cardiomyopathy. *Circ Res* 105: 527–536.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.199810>
13. *Frisk M, Le C, Shen X, Røe ÅT, Hou Y, Manfra O, Silva GJJ, van Hout I, Norden ES, Aronsen JM, Laasmaa M, Espe EKS, Zouein FA, Lambert RR, Dahl CP, Sjaastad I, Lunde IG, Coffey S, Cataliotti A, Gullestad L, Tønnessen T, Jones PP, Altara R, Louch WE* (2021) Etiology-Dependent Impairment of Diastolic Cardiomyocyte Calcium Homeostasis in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol* 77: 405–419.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.044>
14. *Ward M-L, Crossman DJ* (2014) Mechanisms underlying the impaired contractility of diabetic cardiomyopathy. *World J Cardiol* 6: 577.
<https://doi.org/10.4330/wjc.v6.i7.577>
15. *Kubasov IV, Bobkov DE, Stepanov AV, Sukhov IB, Chistyakova OV, Dobretsov MG* (2020) Evaluation of the T-system of Rat Cardiomyocytes During Early Stages of Streptozotocin-Induced Diabetes. *Russ J Physiol* 106(9): 1098–1108.
<https://doi.org/10.31857/S0869813920090046>
16. *Stepanov AV, Dobretsov MG, Novikova EV, Filippov YuA, Kubasov IV* (2023) Remodeling of Extracellularly Recorded Action Potentials of Rat Heart Subepicardial Cardiomyocytes after Ischemia Reperfusion Injury. *J Evol Biochem Physiol* 59: 1497–1509.
<https://doi.org/10.1134/S0022093023050046>
17. *Rodríguez-Correa E, González-Pérez I, Clavel-Pérez PI, Contreras-Vargas Y, Carvajal K* (2020) Biochemical and nutritional overview of diet-induced metabolic syndrome models in rats: What is the best choice? *Nutr Diabetes* 10: 1–15.
<https://doi.org/10.1038/s41387-020-0127-4>
18. *Beulens J, Rutters F, Rydén L, Schnell O, Mellbin L, Hart HE, Vos RC* (2019) Risk and management of pre-diabetes. *Eur J Prev Cardiol* 26: 47–54.
<https://doi.org/10.1177/2047487319880041>
19. *Richter B, Hemmingsen B, Metzendorf M-I, Takwoingi Y* (2018) Development of type 2 diabetes mellitus in people with intermediate hyperglycaemia. *Cochrane Database Syst Rev* 10: CD012661.
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD012661.pub2>
20. *Kang SY, Kim YS* (2022) Relationships between fasting glucose levels, lifestyle factors, and metabolic parameters in Korean adults without diagnosis of diabetes mellitus. *J Diabetes* 14: 52–63.
<https://doi.org/10.1111/1753-0407.13238>
21. *Bub G, Camelliti P, Bollensdorff C, Stuckey DJ, Picton G, Burton RA, Clarke K, Kohl P* (2010) Measurement and analysis of sarcomere length in rat cardiomyocytes in situ and in vitro. *Am J Physiol – Heart Circ Physiol* 298: H1616.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00481.2009>
22. *Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC, ESC Scientific Document Group* (2020) 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 41: 255–323.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
23. *Abudureyimu M, Luo X, Wang X, Sowers JR, Wang W, Ge J, Ren J, Zhang Y* (2022) Heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in type 2 diabetes mellitus: From pathophysiology to therapeutics. *J Mol Cell Biol* 14: mjac028.
<https://doi.org/10.1093/jmcb/mjac028>
24. *Russell J, Du Toit EF, Peart JN, Patel HH, Headrick JP* (2017) Myocyte membrane and microdomain modifications in diabetes: Determinants of ischemic tolerance and cardioprotection. *Cardiovasc Diabetol* 16: 155.
<https://doi.org/10.1186/s12933-017-0638-z>
25. *Seferović PM, Paulus WJ* (2015) Clinical diabetic cardiomyopathy: A two-faced disease with restrictive and dilated phenotypes. *Eur Heart J* 36: 1718–1727, 1727a–1727c.
<https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv134>

T-System Remodeling of Rat Cardiomyocytes in Metabolic Syndrome

A. V. Stepanov^{a, #}, Yu. A. Filippov^a, L. I. Pestryakova^{a, b}, O. Yu. Karnishkina^a,
A. A. Panov^a, and M. G. Dobretsov^a

^a*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,
St. Petersburg, Russia*

^b*Peter the Great St. Petersburg Polytechnic University, St. Petersburg, Russia*

[#]*e-mail: botanik2407@gmail.com*

Heart failure of various etiologies, including diabetic cardiomyopathy (DCM), is a worldwide problem. However, the features of DCM pathogenesis, including the role of t-tubules in this process, are not fully understood. Available literature data on T-system remodeling in diabetes models are sometimes contradictory, and t-tubule changes in some of them have been shown already at the prediabetes stage. So, the aim of this work was to evaluate changes in the t-tubule system in a model of metabolic syndrome (MS), preceding the development of type II diabetes mellitus, in rats on high-carbohydrate and high-carbohydrate and high-fat diets. The experiments were performed on male Wistar rats. MS induction in the animals of the experimental groups was carried out using high-carbohydrate (HC) and combined high-carbohydrate and high-fat (HCHF) diets for 10 weeks. The weight of the animals, of the abdominal fat, and of the heart were also assessed, and a glucose tolerance test (GTT) was also performed. The structure of the T-system was studied using confocal microscopy on isolated hearts stained with DI-8-ANEPPS. Rats on the HCHF diet developed more severe MS: body weight, abdominal fat mass, and fasting blood glucose level were significantly higher in these animals than in the controls. Signs of glucose tolerance in the GTT were also revealed. Rats on the HC diet were characterized by the development of moderate MS, manifested only in an increase in abdominal fat mass. Signs of t-tubule system remodeling were also revealed only in the HCHF diet group: they were manifested by a reliable increase in the average interval between t-tubule rows. This differs from the results obtained in the model of type I diabetes and prediabetes. Thus, it can be concluded that changes in the T-system in rat cardiomyocytes appear already at the stage of MS induced by the HCHF diet and are similar to the changes described for type II diabetes, but differ from the changes in type I diabetes and prediabetes, which may indicate different pathogenesis pathways of DCM in different types of diabetes.

Keywords: metabolic syndrome, type II diabetes mellitus, rat, t-tubules, confocal microscopy