
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ПРОАРИТМИЧЕСКАЯ МЕХАНОМОДУЛЯЦИЯ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ СТРУКТУР ПРАВОГО ПРЕДСЕРДИЯ У НОРМО-
И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС

© 2025 г. Ю. В. Егоров^{1,*}, В. С. Кузьмин^{1,2}

¹Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. академика Е.И. Чазова, Москва, Россия

²Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Москва, Россия

*E-mail: knowledge_spirit@mail.ru

Поступила в редакцию 11.07.2025 г.

После доработки 12.09.2025 г.

Принята к публикации 13.09.2025 г.

Артериальная гипертензия (АГ) является ведущим модифицирующим фактором риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Системная или легочная АГ также служит значимым фактором, стимулирующим возникновение фибрилляции предсердий (ФП). Патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимоусиливающей связи между АГ и ФП, многогранны, обусловлены структурным, биохимическим и электрическим ремоделированием предсердий. Около 20% случаев ФП обусловлены возникновением эктопической активности в структурах правого предсердия (ПП), включающего естественный доминантный ритмоводитель сердца – синоатриальный узел (САУ), а также аритмогенный миокард стенки полых вен. Механизмы, стимулирующие возникновение профибрилляторных очагов в правом предсердии, при механическом воздействии, вызванном АГ, остаются малоизученными. Целью данной работы стало исследование проаритмической механомодуляции электрофизиологических свойств уязвимых зон миокарда ПП, а также восприимчивости к холинергическим воздействиям. Эксперименты проводили с использованием изолированных тканевых препаратов ПП крыс стока Wistar (400 ± 50 г, $n = 16$), а также спонтанно-гипертензивных крыс стока SHR (САД: $180\text{--}220$ мм рт. ст., 300 ± 50 г, $n = 10$), включающих сино-атриальный узел (САУ), устье и дистальную часть верхней полой вены (ВПВ) и демонстрирующих автоматическую активность. С помощью техники многоканальных микроэлектродных отведений проводили одновременную регистрацию потенциала покоя и спонтанных потенциалов действия (ПД) в предсердной и дистальной части ВПВ в контрольных условиях, а также при механическом нагружении/растяжении, сопровождающем действием ацетилхолина (АЦХ). Длительность ПД в ВПВ гипертензивных крыс существенно меньше, чем у нормотензивных. Частота спонтанных ПД в САУ крыс SHR ниже, чем у Wistar. Отрицательный хронотропный эффект, вызываемый АЦХ у гипертензивных крыс, значительно больше, чем у нормотензивных. Механическое нагружение/растяжение вызывает деполяризацию (до -60 ± 5 мВ), снижение амплитуды ПД, подавление проведения возбуждения и блоки проведения возбуждения в ВПВ. Вышеуказанные эффекты в ВПВ крыс SHR развиваются при существенно меньшем механическом

воздействии, чем у крыс Wistar. Механическое нагружение/растяжение увеличивает синусовый ритм в препаратах нормотензивных крыс (длина цикла: $-14 \pm 3\%$, $n = 16$, $p < 0.01$), но вызывает его снижение в препаратах крыс SHR ($+20 \pm 9\%$, $p < 0.01$). Механомодуляция усиливает отрицательный хронотропный эффект АЦХ. Это усиление существенно более выражено у крыс SHR, чем у нормотензивных животных: при нагружении/растяжении АЦХ подавляет синусовый ритм в 100% экспериментов у SHR и только в 50% у нормотензивных крыс. В контрольных условиях миокард ПП нормотензивных крыс и крыс SHR демонстрирует различные биоэлектрические свойства и разную чувствительность к АЦХ. САУ и ВПВ у крыс SHR более чувствительны к механомодуляции. Механическое растяжение/нагружение усиливает чувствительность САУ к холинергической стимуляции.

Ключевые слова: механомодуляция, холинергическая регуляция, ацетилхолин, синоатриальный узел, пейсмекер, фибрилляция предсердий, тахиаритмии, крысы SHR

DOI: 10.7868/S2658655X25110094

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с пионерских работ 1990-х годов, считается, что миокардиальная ткань в стенке торакальных (т.е. легочных и полых) вен является основным источником предсердных тахиаритмий, включая фибрилляцию предсердий (ФП) [1]. Согласно ранним исследованиям, вероятность расположения источника ФП в области устьев легочных вен (УЛВ) достигает $\approx 95\%$, в то время как для верхней полой вены (ВПВ) эта величина составляет $\approx 4\%$. В настоящее время предполагается, что очаги, приводящие к ФП, расположены между структурами левого и правого предсердий не столь неравномерно: совокупная вероятность профибриллятрной эктопии в правом предсердии (ПП) достигает 20% [2, 3]. В отличие от левого предсердия (ЛП), зонами скопления проаритмических очагов в ПП являются не устья вен, а миокард, окружающий коронарный синус, пограничный гребешок, а также миокардиальная обкладка стенки непосредственно ВПВ. Вероятность возникновения ФП за счет очага в стенке (т.н. “миокардиальном рукаве”) ВПВ сопоставима с вероятностью возникновения ФП в других областях предсердия.

К настоящему времени установлено, что миокард легочных вен демонстрирует механочувствительность, а характер влияния нейромедиаторов на биоэлектрическую активность и аритмогенность УЛВ сильно зависит от степени его механического растяжения [4, 5]. Механомодуляция активности доминантного ритмоводителя сердца – синоатриального узла (САУ) – известна с 1915 г., когда Bainbridge выявил увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС) в ответ на повышение центрального венозного давления при внутривенной инъекции крови собакам [6].

Обнаруженный феномен получил рефлекторное объяснение (рефлекс Бейнбриджа), поскольку увеличение ЧСС, вызванное ростом центрального венозного давления, связывали со снижением активности парасимпатических нервов, иннервирующих САУ. Позднее было установлено [7], что вышеуказанный положительный хронотропный ответ САУ нечувствителен к адренергическому воздействию, блокаде холинорецепторов, денервации и, таким образом, может быть не связан с рефлекторной регуляцией. В 1963 г. James и Nadeau продемонстрировали отрицательную хронотропную реакцию САУ собак при введении жидкости в правое предсердие, контролируя ряд параметров (температура, pH, осмолярность, ионный состав, pO_2) [8]. В 1978 г. Donald и Shepherd [9], разработав экспериментальный метод, позволяющий избегать увеличения роста артериального давления (АД), подтвердили

механочувствительность предсердного миокарда человека. Наконец, Соорер с соавт. [10] определили, что умеренное растяжение изолированных клеток САУ приводит к увеличению частоты генерации ими спонтанных потенциалов действия (ПД). Тем не менее механочувствительность “непейсекерных”, но аритмогенных структур правого предсердия, таких как ВПВ, не изучена.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из основных факторов риска возникновения и прогрессирования ФП. Эпидемиологические исследования показывают, что АГ увеличивает риск ФП примерно на 50% [11]; степень риска коррелирует с тяжестью АГ и продолжительностью периода повышенного АД [12]. Патофизиологические механизмы, лежащие в основе взаимосвязи между АГ и ФП, включают структурное, метаболическое и электрическое ремоделирование предсердного миокарда. Продолжительная АГ способствует расширению предсердий, фиброзу, перегрузке ЛП давлением, формируя в суправентрикулярной ткани субстрат для аритмогенной активности [13]. Тем не менее до настоящего времени остается не изученным, как механическое растяжение, характерное для АГ, влияет на биоэлектрические свойства, а также за счет каких механизмов стимулирует проаритмические изменения структурах ПП.

В связи с вышесказанным, целью данной работы стало исследование механомодуляции электрофизиологических свойств и аритмогенности уязвимых зон миокарда ПП с использованием спонтанно-гипертензивных крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные

Для экспериментов использовали самцов крыс стока Wistar (масса тела 300 ± 50 г, АД 120 ± 10 мм рт. ст.) и спонтанно-гипертензивных крыс SHR, (масса тела 300 ± 50 г, среднее АД 196 ± 10 мм рт. ст.). Животные были получены из питомника “НЦ Биомедицинских технологий”. Перед экспериментами животных содержали в виварии течение 2 недель в стандартных условиях при световом режиме 12 : 12 ч с доступом к воде и пище *ad libitum*.

Изоляция и перфузия тканевых препаратов правого предсердия

После предварительной анестезии(изофлюран, 3.5%) и гепаринизации(1000 ед/кг, в.б.) крыс декапитировали, вскрывали грудную клетку и извлекали сердце, которое помещали в ванночку с перфузионным раствором (20°C) и отмывали от крови. Для получения тканевых препаратов суправентрикулярную область освобождали от фасций, жировой ткани, после чего отделяли ПП вместе с его ушком, САУ и участками ВПВ. ЛП, межпредсердную перегородку, правую краниальную и нижнюю полую вену отделяли от комплексного препарата. Тканевой препарат помещали в перфузционную камеру, содержащую 2.5 мл раствора Тироде комнатной температуры следующего состава (в мМ): 118 NaCl, 1.8 CaCl₂, 1.2 MgCl₂, 4.7 KCl, 1.2 NaH₂PO₄, 25 NaHCO₃, 11 глюкоза. После фиксации препарата на дне камеры раствор Тироде постепенно нагревали до 37°C со скоростью 1 $^{\circ}\text{C}/\text{мин}$. Перфузионный раствор оксигенировали газовой смесью (95% O₂ и 5% CO₂), добиваясь pH = 7.35 ± 0.05 . В ходе экспериментов перфузию осуществляли со скоростью 18 мл/мин ($t = 37^{\circ}\text{C}$). Участок ВПВ, прилегающий к ПП, разрезали и разворачивали в камере таким образом, чтобы внешняя сторона препарата была обращена ко дну камеры, а “эндокардиальная” сторона – к экспериментатору. Сразу после изоляции на поверхности ушка ПП размещали серебряные bipolarные электроды, подключенные к аналоговому изолятору и генератору импульсов (SEN-3101 NIHON KOHDEN, Япония), для осуществления ритмической стимуляции (межстимульный период S1S1 = 200 мс, длительность импульсов – 2 мс, амплитуда – 5–10 В).

Регистрация биоэлектрической активности

Для ПД использовали стеклянные микроэлектроды (сопротивлением 15–30 МОм), подключенные к двухканальному усилителю (KS-700, WPInstruments, США). Усиленный сигнал поступал на АЦП (E-154, L-Card) с частотой дискретизации 5 КГц и далее на компьютер для записи. Запись и анализ сигнала осуществляли с помощью ПО L-graph (L-card, РФ), “Power Graph 3.3” (Ди-Софт, Россия). ПД одновременно регистрировали в предсердной части препаратов, а также в дистальном участке ВПВ, что позволяло оценить периодичность собственного ритма (S1-S1), время проведения волны возбуждения ($T_{\text{проб}}$) от момента стимула до возникновения ПД, а также выявить нарушения и блоки проведения волны возбуждения в препарате. Рассчитывали уровень мембранныго потенциала покоя (МПП), амплитуду потенциала действия (АПД), длительность ПД на уровне 30% (ДПД_{30%}) и 90% (ДПД_{90%}) деполяризации (рис. 1).

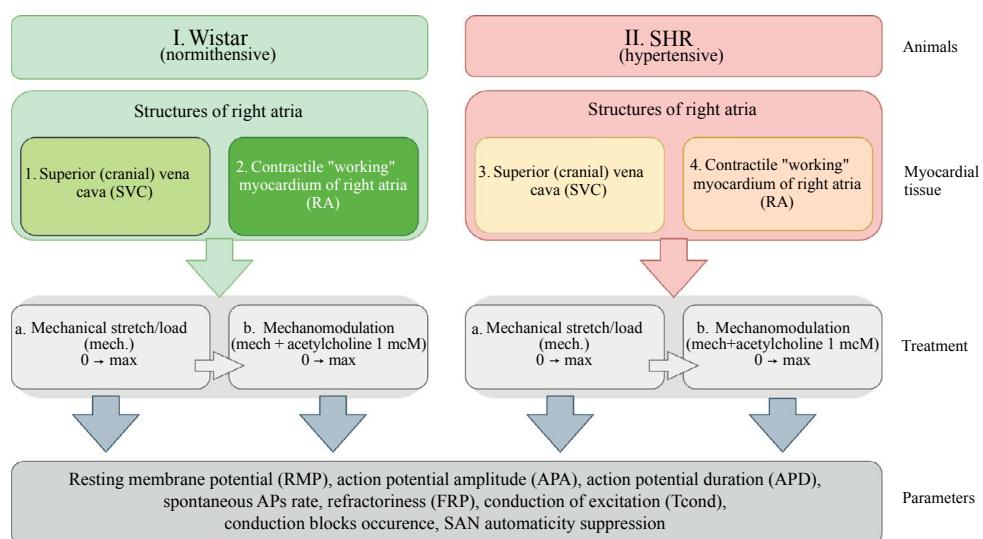


Рис. 1. Экспериментальные группы и регистрируемые параметры.

Экспериментальный протокол

Спустя 30 мин адаптации в перфузационной камере отключали электрическую стимуляцию, что приводило к восстановлению спонтанной биоэлектрической активности САУ в составе тканевых препаратов. Электрическую активность при “собственном ритме” (т.е. ритме, задаваемом САУ) регистрировали в контрольных условиях в течение 5 мин. По окончании контрольной записи возобновляли электрическую стимуляцию (S1-S1 = 200 мс) для определения функционального рефрактерного периода (ФРП) миокарда ПП и ВПВ. Для определения ФРП использовали стационарный протокол стимуляции, при котором интервалы между непрерывно следующими возбуждающими (S1) стимулами каждую 1 мин сокращали (на 50, 30, 10 мс) вплоть до того момента, когда возбуждение переставало возникать в ткани в ответ на каждый очередной стимул.

После определения ФРП стимуляцию прекращали на 10 мин, что приводило к восстановлению автоматии САУ. Через 10 мин тканевые препараты перфузировали раствором, содержащим ацетилхолин (АЦХ, 1 мкМ) в течение 10 мин. На протяжении

действия АЦХ, а также на протяжении периода 10-минутной отмычки непрерывно регистрировали ПД при ритме, задаваемом САУ.

По окончании периода отмычки регистрировали ПД при механической нагрузке ткани, сопровождающей ее растяжением. Для тканевых препаратов нормотензивных крыс диапазон нагрузки составлял от 0 до 7000–8000 мг (с шагом 500 мг до момента возникновения блока проведения в ВПВ); для тканевых препаратов крыс SHR – от 0 до 1000 мг (шаг – 200 мг). После 30-минутного периода восстановления повторяли вышеуказанный протокол механостимуляции при действии 1 мкМ АЦХ.

Статистика

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью ПО GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, США). Статистически значимые различия между группами выявляли с помощью парного или непарного *t*-теста, однофакторной и двухфакторной ANOVA (с последующим применением апостериорных тестов для множественных сравнений в группах с повторными или независимыми измерениями, а также внесением поправки Tukey и Sidak) после предварительной проверки нормальности распределения в группах с помощью теста Шапиро–Уилка. Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Данные представлены как среднее ± стандартное отклонение за исключением репрезентативных записей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Электрофизиологические параметры структур правого предсердия нормо- и гипертензивных крыс в контрольных условиях

В отсутствие натяжения миокард ПП нормотензивных крыс и крыс SHR демонстрирует различные биоэлектрические свойства. Длительность интервалов между спонтанными ПД, генерируемыми САУ крыс SHR ($n = 10$), значительно больше, чем у нормотензивных ($n = 16$) крыс (311 ± 27 vs 261 ± 32 мс, $p < 0.005$). Однако не наблюдается статистически значимых различий в величинах мембранныго потенциала покоя (МПП) и амплитуды потенциала действия (АПД) при сопоставлении этих параметров для миокарда ВПВ ($n = 16$) и предсердия ни для (Wistar) нормотензивных (-83 ± 2 мВ vs -84 ± 3 мВ для МПП и 96 ± 2 мВ vs 99 ± 2 мВ для АПД), ни для гипертензивных (SHR) ($n = 10$) животных (-83 ± 2 мВ vs -83 ± 2 мВ для МПП, 93 ± 5 мВ vs 93 ± 3 мВ для АПД). Более того, величины ПП и АПД не различаются между образцами, полученными от нормо- и гипертензивных животных (рис. 2а–с).

Время проведения волны возбуждения ($T_{\text{проб}}$) в ткани предсердий (ушко ПП → гладкостенная часть ПП) крыс Wistar и SHR не различались (12 ± 1 мс vs 11 ± 3 мс, $n = 16$ и $n = 10$). Также $T_{\text{проб}}$ имеет сходную величину для ВПВ (ушко ПП → ВПВ) у крыс Wistar и SHR (29 ± 2 мс vs 30 ± 4 мс, $n = 16$ и $n = 10$, рис. 2d).

Длительность ПД на уровне 30%-ной деполяризации ($\text{ДПД}_{30\%}$) в ПП крыс Wistar и SHR не различалась, но в то же время $\text{ДПД}_{30\%}$ в предсердии были значимо больше, чем в ВПВ у животных обеих линий (10 ± 1 vs 6 ± 1 мс для Wistar и 10 ± 1 vs 3 ± 1 мс для SHR, $p < 0.001$). $\text{ДПД}_{30\%}$ в ВПВ у крыс SHR значительно меньше ($p < 0.05$), чем в ВПВ у крыс Wistar (рис. 2e). Длительность ПД на уровне 90% ($\text{ДПД}_{90\%}$) в ПП крыс Wistar и SHR не различалась. У нормотензивных крыс $\text{ДПД}_{90\%}$ одинаковы в ПП и в ВПВ (56 ± 2 vs 54 ± 5 мс). В то же время у крыс SHR $\text{ДПД}_{90\%}$ в ПП был значительно больше, чем в ВПВ (49 ± 5 vs 27 ± 4 мс, $p < 0.005$, рис. 2f). Как и в случае с $\text{ДПД}_{30\%}$, $\text{ДПД}_{90\%}$ меньше в ВПВ крыс SHR, чем Wistar ($p < 0.005$). Таким образом, ПД в миокарде полой вены

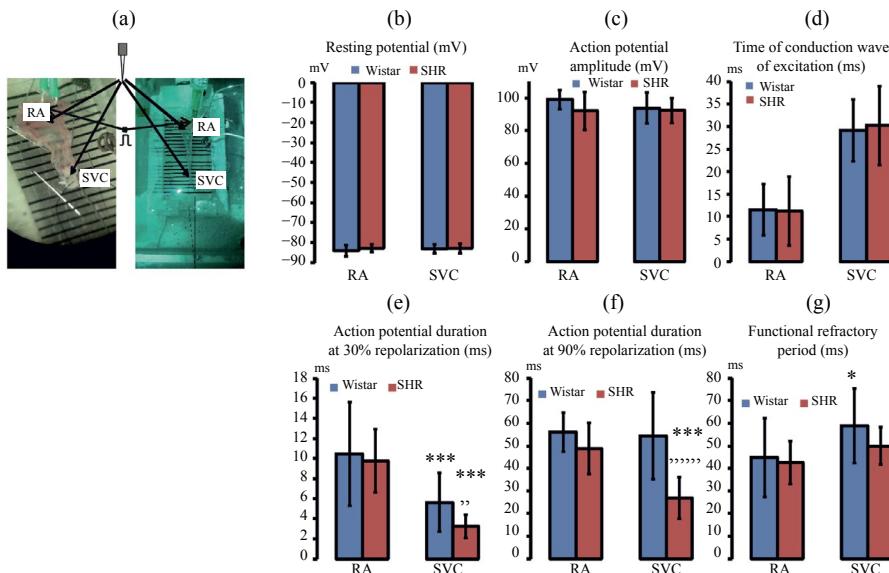


Рис. 2. Электрофизиологические характеристики миокардиальной ткани верхней полой вены (ВПВ) и правого предсердия (ПП) нормотензивных (Wistar) и гипертензивных (SHR) крыс в контролльных условиях (без нагружения/растяжения). (а) – Общий вид изолированных, перфузируемых тканевых препаратов, включающих участок ткани правого предсердия (Пр), синоатриальный узел, устье правой верхней (краниальной) полой вены (ВПВ) и ее дистальный участок в экспериментальной камере в контролльных условиях (слева) и при нагружении/растяжении (справа). Тонкими стрелками указано расположение биполярных стимулирующих электродов. Толстыми стрелками указаны места фиксации и приложения нагрузки. Значения мембранныго потенциала покоя (МПП) (б), амплитуды потенциала действия (АПД) (с), времени проведения ($T_{\text{проб}}$) (д), длительности потенциала действия на уровне 30% ($\text{ДПД}_{30\%}$) (е) и 90% реполяризации ($\text{ДПД}_{90\%}$) (ф), величина функционального рефрактерного периода (ФРП) (г) в миокардиальной ткани верхней полой вены и правого предсердия гипертензивных, а также нормотензивных крыс. * – $p = 0.05$, *** – $p = 0.005$ (парный t -тест Стьюдента); „ – $p = 0.05$, „„ – $p = 0.005$ (t -тест).

гипертензивных крыс имеют существенно меньшую длительность, чем у нормотензивных в контролльных условиях.

Величина функционального рефрактерного периода ПП и ВПВ крыс SHR была сходна (43 ± 4 vs 50 ± 3 мс, $n = 10$). В миокарде верхней полой вены нормотензивных крыс ФРП значимо больше, чем в ПП (59 ± 4 vs 45 ± 4 мс, $n = 16$, $p < 0.05$, рис. 2г).

Длительность интервалов между спонтанными ПД, генерируемыми САУ крыс SHR ($n = 10$), значительно больше, чем у нормотензивных животных ($n = 16$) (311 ± 27 vs 261 ± 32 мс, $p < 0.005$).

Электрофизиологические параметры структур правого предсердия нормотензивных и гипертензивных крыс при нагружении/растяжении

Растяжение приводит к градуальному сдвигу МПП к менее электронегативным значениям в миокарде верхней полой вены крыс SHR, так и Wistar. Сдвиг МПП сопровождается снижением амплитуды ПД, скорости деполяризации ПД, а также скорости проведения волны возбуждения в ВПВ, вплоть до полного блока проведения (рис. 3а). Вероятность возникновения блока проведения в ВПВ повышается с возрастанием степени нагрузки/растяжения (рис. 3б). Миокардиальная ткань ВПВ у гипертензивных крыс существенно более чувствительна к нагрузению/растяжению, чем у нормотензивных животных. В среднем блок проведения возбуждения в ВПВ крыс SHR возникает при нагрузке 0.7 ± 0.1 г, в то время как в ВПВ крыс Wistar 2.9 ± 0.4 г ($p < 0.001$,

рис. 3b). Блок проведения в ВПВ возникал при сдвиге МПП до значений -60 ± 5 мВ. Амплитуда ПД в миокарде полой вены при нагружении/растяжении снижается вплоть до 5.5 мВ у нормотензивных (от 96 ± 2 при 0 г до 5 ± 5 мВ при 5.5 г).

В отличие от миокарда ВПВ, в предсердном миокарде нагружение/растяжение не приводит к сдвигу потенциала покоя, снижению АПД как у нормотензивных, так и у гипертензивных крыс (рис. 3c, d). Нагружение/растяжение в 2 г в ВПВ крыс Wistar вызывает значимый сдвиг МПП от -83 ± 1 до -76 ± 2 мВ ($p < 0.01$), однако величина МПП в ПП достоверно не изменялась вплоть до максимального примененного нагружения/растяжения (-84 ± 1 при 0 г vs -84 ± 3 мВ при 5.5 г). Статистически значимое уменьшение АПД в ВПВ наблюдается уже при действии нагрузки в 1 г (96 ± 2 vs 78 ± 6 мВ, $p < 0.005$), однако в ПП амплитуда ПД при всех нагрузках не изменился (99 ± 2 при действии нагрузки 0 г и 103 ± 3 мВ при 5.5 г, рис. 3d).

Нагружение/растяжение приводит к небольшому, но значимому увеличению ДПД_{90%} в предсердном миокарде нормотензивных крыс, в то время как у крыс SHR ДПД_{90%} в ПП достоверно не изменялся (рис. 3e). Длительность ДПД_{90%} в ПП крыс Wistar увеличивается от 57 ± 3 мс при действии 0 г до 84 ± 3 мс при действии 5.5 г ($p < 0.005$): значимыми изменениями оказываются при действии 2 г (от 57 ± 3 до 70 ± 5 мс, $p < 0.05$). В противоположность предсердному миокарду, нагружение/растяжение в ВПВ приводит к градуальному, крайне выраженному и значимому уменьшению ДПД_{90%}. Укорочение ДПД_{90%}, вызванное нагружением/растяжением в ВПВ наблюдается как у нормо-, так и у гипертензивных крыс. Разнонаправленное влияние нагружения/растяжения на длительность ПД в миокарде предсердия и полой вены приводит к тому, что уже при действии нагрузки в 1 г ДПД_{90%} в этих участках значимо различаются (63 ± 4 vs 53 ± 4 мс, $p < 0.05$ для Wistar).

Нагружение/растяжение приводит к увеличению времени проведения возбуждения по предсердному миокарду и миокарду ВПВ у нормотензивных животных (в ПП $+22 \pm 3\%$, в ВПВ $+58 \pm 3\%$ от контроля, рис. 3f). Как указано выше, в ВПВ крыс SHR нагружение/растяжение приводит к быстрой индукции блоков проведения, что делает затруднительным расчет T_{prov} . В предсердном миокарде крыс SHR увеличение T_{prov} сравнимо с таковым крыс Wistar.

Нагружение/растяжение тканевых суправентрикулярных препаратов нормотензивных крыс приводило к увеличению частоты спонтанных ПД ($+14 \pm 3\%$, $p < 0.05$ при нагрузке, индуцирующей блоки в ВПВ), однако в препаратах гипертензивных животных наблюдали обратный эффект – уменьшение частоты спонтанных ПД ($-20 \pm 10\%$, $p < 0.01$).

Усиление холинергических эффектов в структурах правого предсердия нормо- и гипертензивных крыс при растяжении

В контрольных условиях АЦХ (1 мкМ, 10 мин) вызывает снижение частоты возникновения спонтанных ПД в тканевых препаратах, включающих САУ. Холинергическое торможение ритма САУ значимо больше у гипертензивных, чем у нормотензивных животных ($-61 \pm 10\%$ vs $-19 \pm 7\%$, $p < 0.005$).

Механическое нагружение/растяжение потенцирует холинергическое подавление автоматии САУ. Этот эффект значимо сильнее у гипертензивных, чем у нормотензивных крыс. При нагружении/растяжении АЦХ (1 мкМ) вызывал полное подавление автоматии в 100% случаев в препаратах крыс SHR и только в 50% случаев у крыс Wistar (рис. 4c, d).

Отмывка ткани от АЦХ в отсутствие нагружения/растяжения приводила к блоку проведения в ВПВ в контрольных условиях (в 20% случаев у SHR и Wistar, рис. 4a, b). Однако при нагружении/растяжении отмывка от АЦХ приводила к сдвигу МПП и блоку проведения в ВПВ в 100% случаев как в препаратах ткани крыс Wistar, так и в SHR.

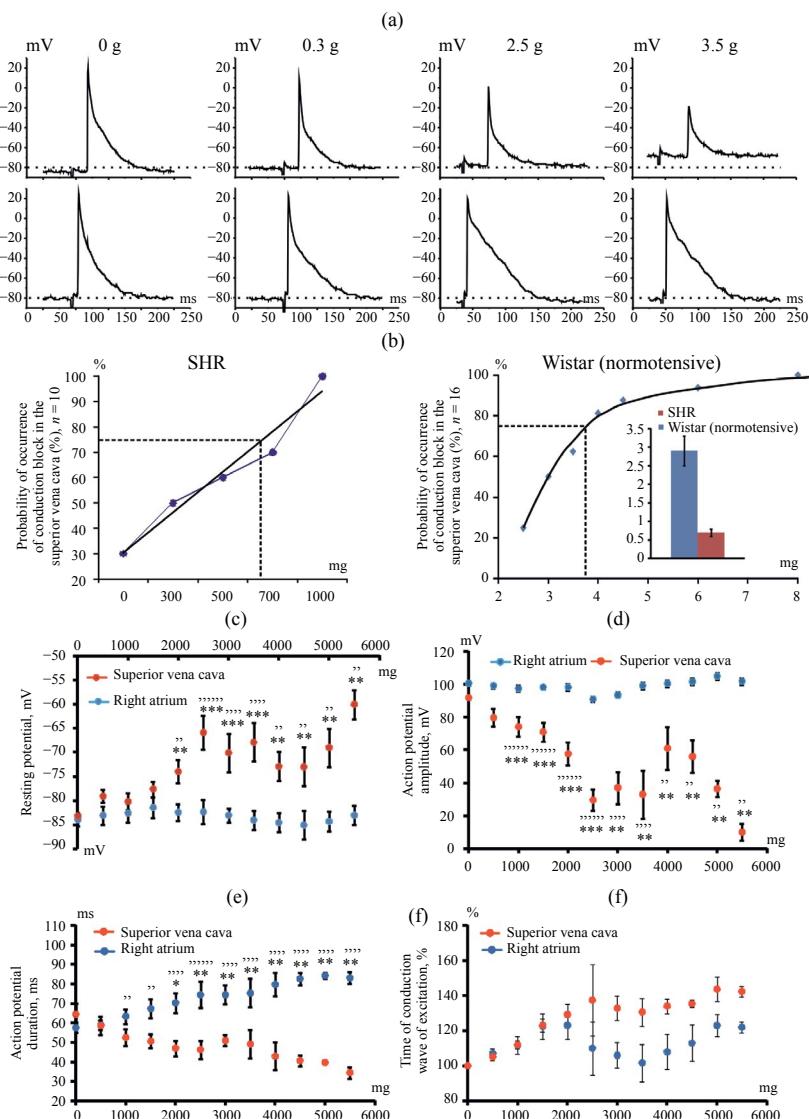


Рис. 3. Влияние механической стимуляции на электрофизиологические характеристики миокардальной ткани верхней полой вены (ВПВ) и правого предсердия (ПП) нормотензивных (Wistar) и гипертензивных (SHR) крыс. (а) – Репрезентативные записи потенциалов действия, при одновременной регистрации в ВПВ (верхняя панель) и правом предсердии (нижняя панель) при различной величине механической нагрузки. Механомодуляция приводит к подавлению электрической активности в ВПВ, но не в ПП. (б) – Зависимость вероятности (%) возникновения блока проведения возбуждения в ВПВ при возрастании механического нагружения/растяжения в тканевых препаратах гипертензивных (слева – SHR, линейная интерполяция) и нормотензивных (справа – Вистар, параболическая интерполяция) крыс. Пунктиром показана величина механической нагрузки, индуцирующая блок проведения в 75% случаев. Вставка справа: средняя величина механической нагрузки, индуцирующая блок проведения возбуждения в ВПВ. Изменения мембранныго потенциала покоя (МПП) (с), амплитуды потенциала действия (АПД) (д), длительности потенциала действия на уровне 90% деполяризации (е) и времени проведения возбуждения в миокардальной ткани верхней полой вены и правого предсердия нормотензивных крыс (Wistar) при увеличении механического нагружения/растяжения. * – $p = 0.05$, ** – $p = 0.01$, *** – $p = 0.005$; " – $p = 0.05$, "" – $p = 0.01$, """ – $p = 0.005$. Двухфакторный дисперсионный анализ (two-way ANOVA) с апостериорными тестами.

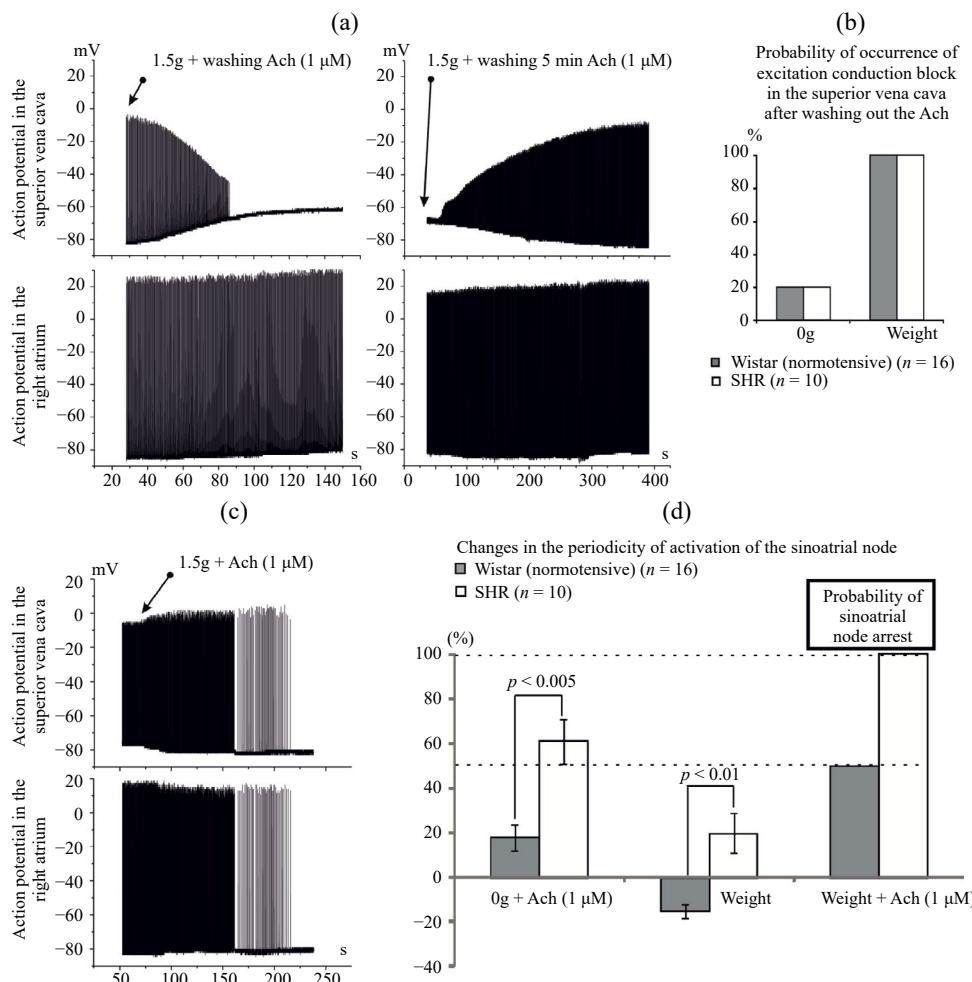


Рис. 4. Механомодуляция холинергических влияний на биоэлектрическую и пейсмекерную активность в правом предсердии. (а) – Репрезентативные записи биоэлектрической активности миокардиальной ткани верхней полой вены (панели сверху) и правого предсердия (панели снизу) непосредственно после прекращения (слева), а также через 5 мин после прекращения (справа, отмывка – “отм.” – 5 мин) действия ацетилхолина (АЦХ, 1 мкМ) на фоне механического нагружения/растяжения (1.5 г). Механомодуляция холинергических эффектов в ВПВ: за счет гиперполяризации АЦХ восстанавливает возбудимость миокарда ВПВ, подавленную механическим нагружением/растяжением, но прекращение действия АЦХ во всех случаях приводит к быстрому функциональному подавлению возбудимости и способности к проведению возбуждения в полой вене. (б) – Вероятность (%) возникновения блока проведения в миокардиальной ткани верхней полой вены (ВПВ) при восстановлении (“отмывке”) после действия АЦХ в контрольных условиях и при механическом воздействии (“вес”). Показаны данные для препаратов, полученных от нормотензивных (Вистар) и гипертензивных (ШР) крыс. (в) – Репрезентативные записи биоэлектрической активности миокардиальной ткани верхней полой вены (сверху) и правого предсердия (снизу) в период действия ацетилхолина (АЦХ, 1 мкМ) на фоне механического нагружения/растяжения (1.5 г). (г) – Механомодуляция холинергического торможения синоатриального узла (САУ, СУ) нормотензивных (Вистар) и гипертензивных (ШР) крыс. Изменение продолжительности (T) периода между спонтанными потенциалами действия (СПД), генерируемыми САУ, при действии ацетилхолина (АЦХ), механического нагружения/растяжения (“вес”), или их комбинации, показано в % от величины ритма, наблюдаемого в контрольных условиях. Увеличение T соответствует подавлению автоматии, снижению частоты СПД. Комбинация механического воздействия и АЦХ у гипертензивных крыс приводит полному подавлению автоматии САУ (+100%) гипертензивных крыс во всех экспериментах.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Биоэлектрические свойства структур правого предсердия крыс SHR

В представленной работе детально исследованы биоэлектрические свойства миокардиальной ткани стенки ВПВ у нормотензивных и гипертензивных крыс. Установлено, что в контрольных условиях, в отсутствие механического воздействия величина потенциала покоя, время охвата ткани возбуждением и функциональный рефрактерный период в ткани предсердий нормо- и гипертензивных крыс не различаются. Однако миокардиальная ткань стенки ВПВ гипертензивных животных характеризуется меньшим ФПР и существенно меньшей длительностью ПД, чем у нормотензивных животных. Сниженная длительность ПД, даже при сходном паттерне проведения, позволяет предположить меньшую длину волн возбуждения, что при прочих равных условиях облегчает формирование контуров циркуляции возбуждения (*re-entry*). Уменьшенная величина ФРП в ВПВ крыс SHR по сравнению с крысами Wistar, наряду со сниженной длительностью ПД, являются признаком электрического ремоделирования миокарда, а также фактором, облегчающим формирование *re-entry*, поддержание высокочастотной электрической активности, характерной для ФП.

Результаты экспериментов с использованием крыс SHR как животной модели позволяют предположить, что миокардиальная ткань торакальных вен, в частности ткань ВПВ, при АГ приобретает биоэлектрические свойства, делающие ее уязвимой к триггерным проаритмическим событиям, а также субстратом, восприимчивым к *re-entry*. Хорошо известно, что системная АГ приводит к левожелудочковой гипертрофии [14, 15], растяжению и ремоделированию левого предсердия. Однако при АГ также наблюдается увеличение размера ПП, изменение его механических свойств [14, 15]. В данной работе впервые показано, что индуцированные АГ изменения затрагивают электрическую активность структур ПП, включая миокард полых вен.

Механически-индуцированное подавление электрической активности ВПВ у гипертензивных крыс

Впервые показано, что механическое нагружение/растяжение оказывает влияние на биоэлектрическую активность миокардиальной ткани ВПВ – вызывает сдвиг потенциала покоя к менее электронегативным значениям, приводит к снижению амплитуды ПД, подавлению проведения возбуждения и блокам проведения, а также к уменьшению, в отличие от предсердного миокарда, длительности ПД. Таким образом, механическое воздействие приводит к формированию невозбудимых участков в правостороннем суправентрикулярном миокарде, где в результате деполяризации мембранны сохраняется способность только к пассивным электротоническим ответам.

Механомодуляция биоэлектрической активности в миокардиальных рукахах ВПВ гипертензивных животных существенно более выражена, чем в ткани ВПВ нормотензивных крыс: усредненная механическая нагрузка, индуцирующая блоки проведения, для ткани крыс SHR в 4 раза меньше, чем для ткани крыс Wistar. Интерпретируя результаты экспериментов с животной моделью АГ, можно предположить, что артериальная гипертензия, вызывая ремоделирование миокардиальной ткани стенки ВПВ, существенно повышает чувствительность этих структур к механическим воздействиям. *In vivo* механоиндуцированные блоки проведения могут возникать в результате увеличения пассивного растяжения ПП в совокупности с проксимальными участками полых вен при увеличении объема наполнения центрального венозного пространства и повышения центрального венозного давления. Функциональные блоки проведения, а также зоны сниженной скорости проведения или участки с подавленным проведением возбуждения, обусловленные механомодуляцией, могут быть крайне нестабильными и транзиторными, так как их характеристики должны определяться меняющейся

величиной ЧСС, АД и других системных показателей. Периодическое, повторяющееся формирование нестабильных зон с измененными свойствами проводимости и возбудимости является крайне профибрилляторым явлением, так как при сохраненной ритмической активности САУ не требует эктопических, внеочередных ПД для индукции re-entry [16, 17].

Влияние механомодуляции на автоматию САУ у нормо- и гипертензивных крыс

Как указано выше, пейсмекерные кардиомиоциты, а также ритмоводитель сердца в целом чувствительны к растяжению, которое приводит к увеличению частоты спонтанных ПД, генерируемых клетками САУ, что, отчасти, определяет “феномен” Бенбриджа (повышение ЧСС при увеличении центрального венозного давления [6, 10, 18]). В настоящее время считается, что основным молекулярным субстратом, опосредующим повышение частоты спонтанных ПД при растяжении, могут быть неселективные катионные каналы, чувствительные к растяжению [10, 19]. Показано также, что механостимуляция модулирует свойства ионных каналов HCN2, частично формирующих пейсмекерный ионный ток If [20, 21]. В наших экспериментах увеличение частоты спонтанных ПД, генерируемых САУ, при механомодуляции наблюдалось только у нормотензивных крыс. Важно, что при действии нагрузки/растяжения в тканевых препаратах, полученных от гипертензивных животных, развивается крайне выраженное подавление автоматии пейсмекера в составе тканевых препаратов. Следует отметить, что для мелких млекопитающих, таких как крысы и мыши, в нескольких работах показано как увеличение, так и уменьшение частоты спонтанных ПД в пейсмекерных кардиомиоцитах, вызываемое растяжением [22, 23]. Продемонстрированная в ряде работ возможность разнонаправленного изменения ЧСС/частоты спонтанных ПД делает возможной гипотезу, согласно которой, по меньшей мере у грызунов, эффект, возникающий при механическом воздействии, лабилен и может быть изменен модифицирующими факторами. В условиях экспериментов с изолированными тканевыми препаратами такой эффект не может быть объяснен активацией барорецепторной реакции, повышением тонуса парасимпатического отдела ВНС. Таким образом, полученные нами результаты позволяют предположить, что АГ может вызывать изменение модальности реакции САУ на механическое воздействие.

Автоматия и холинергические эффекты в САУ нормо- и гипертензивных крыс

В наших экспериментах частота спонтанных ПД в САУ гипертензивных крыс, регистрируемая в контрольных условиях, оказывалась существенно ниже, чем у нормотензивных животных. Хроническая АГ может приводить к перестройкам молекулярных механизмов, лежащих в основе автоматии пейсмекерных кардиомиоцитов, например вызывать подавление экспрессии каналов HCN (2, 4) и, соответственно, ослабление пейсмекерного ионного тока I_p ; вызывать подавление экспрессии белков, контролирующих трансмембранный и внутриклеточный круговорот ионов Ca^{2+} (CaV1.2, RyR, Serca) [24]. Известно также, что для кардиомиоцитов при АГ характерны структурные изменения, включающие снижение количества кавеол, уменьшение степени колокализации трансмембранных ионных переносчиков и субсарколеммальных молекул в кавеолах [4]. Эти изменения приводят к десинхронизации внутриклеточного круговорота и трансмембранного переноса ионов Ca^{2+} . Вышеуказанные изменения ослабляют способность пейсмекерных кардиомиоцитов к спонтанной деполяризации и активации [25]. Сниженная частота спонтанных ПД в САУ гипертензивных крыс, вероятно, обусловлена совокупностью вышеуказанных механизмов.

В САУ гипертензивных крыс, как и у нормотензивных животных, АЦХ вызывает снижение частоты спонтанных ПД. Однако в наших экспериментах холинергическое

подавление автоматии САУ было существенно более выраженным (~3 раза) в тканевых препаратах гипертензивных крыс, чем нормотензивных. Известно, что для крыс SHR характерен т.н. "дисбаланс" автономной нервной регуляции, который, как утверждается в некоторых работах, сопровождается сниженным парасимпатическим тонусом [26]. Тем не менее у гипертензивных крыс выявлена повышенная чувствительность к холиномиметикам, которая, вероятно, обусловлена избыточной экспрессией центральных M1-холинорецепторов [27]. Результаты, представленные в работе, позволяют предположить, что крайне выраженная холинергическая брадикардия у крыс SHR может развиваться и за счет периферических механизмов, которые могут включать гиперэкспрессию M-холинорецепторов в САУ или изменение электрофизиологических свойств пейсмекерных кардиомиоцитов.

В наших экспериментах установлено, что механомодуляция потенцирует (вплоть до полного подавления автоматии) негативный хронотропный эффект АЦХ в САУ. Этот эффект крайне выражен в САУ гипертензивных крыс. Как указано выше, механомодуляция разнонаправленно влияет на частоту СПД у нормо- (увеличивает) и гипертензивных крыс (снижает). Таким образом, в работе впервые продемонстрировано, что у крыс SHR, а возможно и при клинических формах АГ у человека, механическое воздействие и холинергические влияния синергично подавляют автоматию САУ, что может являться ранее не описанным механизмом брадикардии и брадиаритмий при АГ [28].

Механомодуляция как фактор индукции тахиаритмий в структурах правого предсердия

Основными механизмами так называемых ваготонических тахиаритмий, включая ФП, являются уменьшение длительности ПД, длины волны возбуждения и рефрактерности вследствие действия АЦХ на предсердный миокард, а также увеличение продолжительности диастолических интервалов за счет холинергического подавления автоматии САУ. Подавление автоматии САУ и снижение ЧСС *in vivo* облегчает активацию эктопических очагов автоматии, повышает вероятность возбуждения предсердной ткани триггерным, венузловым возбуждением [29, 30]. Механическое растяжение предсердия у гипертензивных крыс и, возможно, при клинической АГ, подавляя автоматию САУ, увеличивает период, в течение которого эктопическое, триггерное возбуждение может индуцировать *re-entry*. Следует отметить, что для возникновения триггера венузлового ПД необходим сдвиг потенциала покоя к менее электронегативным значениям, чем в рабочем миокарде в норме. Как обсуждено выше, механическое растяжение обеспечивает необходимый сдвиг МПП в миокардиальной ткани полой вены. Механоиндуцированная деполяризация в МПП, кроме того, приводит к снижению скорости проведения, что позволяет сформироваться и циркулировать *re-entry* с малой длиной волны. Возможно, что *in vivo* АЦХ, высвобождающийся из парасимпатических нервных терминалей, компенсирует полную механоиндуцированную деполяризацию в ВПВ и препятствует переходу этой ткани в невозбудимое состояние. Высвобождающийся локально, паттернами или короткими залпами АЦХ может приводить к появлению у гипертензивных крыс в ВПВ участков, где диапазон мембранныго потенциала поддерживается на уровне, наиболее подходящем для индукции триггерного ПД (-55 ; -65 мВ) на фоне полного подавления синусного ритма.

В итоге, результаты исследования позволяют предположить, что механомодуляция на фоне непрерывно меняющегося парасимпатического тонуса формирует аритмогенную динамическую электрофизиологическую неоднородность, которая значительно сильнее выражена в ремоделированном АГ миокарде ПП и ВПВ (по сравнению с нормотензивными животными).

Ограничения исследования

АГ приводит к множественным изменениям в сердечно-сосудистой системе, в том числе и к такой перестройке стенки сосудов, ткани сердца, при которой происходит изменение их макроскопических характеристик: эластичности, жесткости, податливости, упругости. Эти изменения обусловлены сильнейшим изменением экспрессии множества генов, генов гигантских белков саркомеров (в том числе N2B титина). Несомненно, что фиброз при АГ также способствует изменению макроскопических свойств тканей сердца. Предполагается, что вышеуказанные перестройки при АГ (или у крыс SHR) приводят увеличению жесткости желудочкового миокарда и развитию сердечной недостаточности. В литературе практически отсутствуют сведения о вышеуказанных макроскопических свойствах предсердной ткани у гипертензивных крыс. Экстраполируя, можно предположить, что жесткость ткани структур ПП у SHR увеличена. Таким образом, сходное механическое воздействие у нормо- и гипертензивных крыс может приводить к различной, вероятно, меньшей у крыс SHR, величине деформации в многоклеточных предсердных препаратах.

Важно также, что ПП является крайне гетерогенной наджелудочковой структурой, поскольку включает трабекуляризованные, гладкие участки стенки, САУ, который богат соединительной тканью, проксимальные и дистальные участки ВПВ, различающиеся по толщине немиокардиальных слоев стенки. Таким образом, прикладываемое механическое воздействие может приводить к весьма различной степени локальной деформации ткани. Повышенная локальная деформация может приводить к усиленному изменению электрофизиологических свойств участка ткани, способствуя, например, формированию блоков проведения возбуждения. Идентификация критических зон, повышенная деформация в которых сопровождается значительными локальными изменениями электрической активности, является задачей отдельного исследования, которое будет способствовать пониманию механизмов аритмий при АГ.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю. В. Е. – идея работы и планирование эксперимента, сбор и обработка данных, написание манускрипта. В. С. К. – идея работы, написание и редактирование манускрипта.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. академика Е.И. Чазова” Министерства здравоохранения № 124013000813-3.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Эксперименты с животными проводились в соответствии с международными рекомендациями по проведению биомедицинских исследований с лабораторными животными и были одобрены Комиссией по биоэтике Научно-исследовательского института экспериментальной кардиологии имени академика В.Н. Смирнова Федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова” Министерства здравоохранения (решение № ЛЭС/07.09.23 от 13.09.2023 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, LeMouroux A, LeMetayer P, Clementy J (1998) Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 339: 659–666.
2. Huang YS, Pak HN, Hiroshima K, Yamaguchi T, Chen YL, Fukaya H, Soejima K, Yan BP, Morishima I, Shizuta S, Okubo K, Zheng Q, Choi JI, Jiang C, Ieda M, Horvath EE, Lo LW (2024) High-density mapping in catheter ablation for atrial fibrillation in Asia Pacific region: An observational study. *J Arrhythmia* 41(1): e13168.
<https://doi.org/10.1002/joa3.13168>
3. Inamuro Y, Nitta J, Inaba O, Sato A, Takamiya T, Murata K, Ikenouchi T, Kono T, Matsumura Y, Takahashi Y, Goya M, Sasano T (2021) Presence of non-pulmonary vein foci in patients with atrial fibrillation undergoing standard ablation of pulmonary vein isolation: Clinical characteristics and long-term ablation outcome. *Int J Cardiol Heart Vasc* 32: 100717.
<https://doi.org/10.1016/j.ijcha.2021.100717>
4. Egorov YV, Lang D, Tyan L, Turner D, Lim E, Piro ZD, Hernandez JJ, Lodin R, Wang R, Schmuck EG, Raval AN, Ralphe CJ, Kamp TJ, Rosenshtraukh LV, Glukhov AV (2019) Caveolae-Mediated Activation of Mechanosensitive Chloride Channels in Pulmonary Veins Triggers Atrial Arrhythmogenesis. *J Am Heart Assoc* 8(20): e012748.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012748>
5. Egorov YV, Rosenshtraukh LV, Glukhov AV (2020) Arrhythmogenic Interaction between Sympathetic Tone and Mechanical Stretch in Rat Pulmonary Vein Myocardium. *Front Physiol* 11: 237.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00237>
6. Bainbridge FA (1915) The influence of venous filling upon the rate of the heart. *J Physiol* 50: 65–84.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.1915.sp001736>
7. Brooks CM, Lu HH, Lange G, Mangi R, Shaw RB, Geoly K (1966) Effects of localized stretch of the sinoatrial node region of the dog heart. *Am J Physiol* 211: 1197–1202.
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1966.211.5.1197>
8. James TN, Nadeau RA (1963) Sinus bradycardia during injections directly into the sinus node artery. *Am J Physiol* 204: 9–15.
<https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1963.204.1.9>
9. Donald DE, Shepherd JT (1978) Reflexes from the heart and lungs: physiological curiosities or important regulatory mechanisms. *Cardiovasc Res* 12: 446–469.
<https://doi.org/10.1093/cvr/12.8.449>
10. Cooper PJ, Lei M, Cheng LX, Kohl P (2000) Selected contribution: axial stretch increases spontaneous pacemaker activity in rabbit isolated sinoatrial node cells. *J Appl Physiol* 89: 2099–2104.
<https://doi.org/10.1152/jappl.2000.89.5.2099>
11. Mills KT, Stefanescu A, He J (2020) The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol* 16: 223–237.
<https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
12. Benjamin EJ, Levy D, Vaziri SM, D'Agostino RB, Belanger AJ, Wolf PA (1994) Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA* 271: 840–844.
<https://doi.org/10.1001/jama.1994.03510350050036>
13. Medi C, Kalman JM, Spence SJ, Teh AW, Lee G, Bader I, Kaye DM, Kistler PM (2011) Atrial electrical and structural changes associated with longstanding hypertension in humans: Implications for the substrate for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 22: 1317–1324.
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02125.x>
14. Selejan SR, Linz D, Mauz M, Hohl M, Huynh AKD, Speer T, Wintrich J, Kazakov A, Werner C, Mahfoud F, Böhm M (2022) Renal denervation reduces atrial remodeling in hypertensive rats with metabolic syndrome. *Basic Res Cardiol* 117(1): 36.
<https://doi.org/10.1007/s00395-022-00943-6>
15. Lau DH, Shipp NJ, Kelly DJ, Thanigaimani S, Neo M, Kuklik P, Lim HS, Zhang Y, Drury K, Wong CX, Chia NH, Brooks AG, Dimitri H, Saint DA, Brown L, Sanders P (2013) Atrial arrhythmia in ageing spontaneously hypertensive rats: unravelling the substrate in hypertension and ageing. *PLoS One* 8(8): e72416.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0072416>

16. Egorov YV, Glukhov AV, Efimov IR, Rosenshtraukh LV (2012) Hypothermia-induced spatially discordant action potential duration alternans and arrhythmogenesis in nonhibernating versus hibernating mammals. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 303(8): H1035–H1046.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00786.2011>
17. Wilson LD, Rosenbaum D (2007) Mechanisms of arrhythmogenic cardiac alternans. *Europace* 9 Suppl 6: vi77–vi82.
<https://doi.org/10.1093/europace/eum210>
18. Hennis K, Piantoni C, Biel M, Fenske S, Wahl-Schott C (2024) Pacemaker Channels and the Chronotropic Response in Health and Disease. *Circ Res* 134(10): 1348–1378.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.123.323250>
19. Quinn TA, Kohl P (2012) Mechano-sensitivity of cardiac pacemaker function: pathophysiological relevance, experimental implications, and conceptual integration with other mechanisms of rhythmicity. *Prog Biophys Mol Biol* 110(2–3): 257–268.
<https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2012.08.008>
20. Calloe K, Elmedyb P, Olesen SP, Jorgensen NK, Grunnet M (2005) Hypoosmotic cell swelling as a novel mechanism for modulation of cloned HCN2 channels. *Biophys J* (3): 2159–2169.
<https://doi.org/10.1529/biophysj.105.063792>
21. Lin W, Laitko U, Juranka PF, Morris CE (2007) Dual stretch responses of mHCN2 pacemaker channels: accelerated activation, accelerated deactivation. *Biophys J* 92: 1559–1572.
<https://doi.org/10.1529/biophysj.106.092478>
22. MacDonald EA, Madl J, Greiner J, Ramadan AF, Wells SM, Torrente AG, Kohl P, Rog-Zielinska EA, Quinn TA (2020) Sinoatrial node structure, mechanics, electrophysiology and the chronotropic response to stretch in rabbit and mouse. *Front Physiol* 11: 809.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00809>
23. Arbel Ganon L, Eid R, Hamra M, Yaniv Y (2023) The mechano-electric feedback mediates the dual effect of stretch in mouse sinoatrial tissue. *J Mol Cell Cardiol Plus* 5: 100042.
<https://doi.org/10.1016/j.jmccpl.2023.100042>
24. Lakatta EG, Maltsev VA, Vinogradova TM (2010) A coupled SYSTEM of intracellular Ca²⁺ clocks and surface membrane voltage clocks controls the timekeeping mechanism of the heart's pacemaker. *Circ Res* 106(4): 659–673.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.109.206078>
25. Turner D, Kang C, Mesirca P, Hong J, Mangoni ME, Glukhov AV, Sah R (2021) Electrophysiological and Molecular Mechanisms of Sinoatrial Node Mechanosensitivity. *Front Cardiovasc Med* 8: 662410.
<https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.662410>
26. Bencze M, Boroš A, Behuliak M, Vavřínová A, Vaněčková I, Zicha J (2024) Changes in cardiovascular autonomic control induced by chronic inhibition of acetylcholinesterase during pyridostigmine or donepezil treatment of spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 971: 176526.
<https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176526>
27. Lazartigues E, Brefel-Courbon C, Tran MA, Montastruc JL, Rascol O (1999) Spontaneously hypertensive rats cholinergic hyper-responsiveness: central and peripheral pharmacological mechanisms. *Br J Pharmacol* 127 (7): 1657–1665.
<https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702678>
28. Varvarousis D, Kallistratos M, Poulimenos L, Triantafyllis A, Tsinivizov P, Giannakopoulos A, Kyriakis K, Manolis A (2020) Cardiac arrhythmias in arterial hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 22(8): 1371–1378.
<https://doi.org/10.1111/jch.13989>
29. Kneller J, Zou R, Vigmond EJ, Wang Z, Leon LJ, Nattel S (2002) Cholinergic atrial fibrillation in a computer model of a two-dimensional sheet of canine atrial cells with realistic ionic properties. *Circ Res* 90(9): E73–E87.
<https://doi.org/10.1161/01.res.0000019783.88094.ba>
30. Iwasaki YK, Nishida K, Kato T, Nattel S (2011) Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation* (20): 2264–2274.
<https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.019893>

Proarrythmic Mechanomodulation of Cholinergic Sensitivity in the Right Atrial Structures of Normotensive and Spontaneously Hypertensive Rats

Yu. V. Egorov^{a,*}, and V. S. Kuzmin^{a,b}

^aNational Medical Research Center of Cardiology named after Academician E.I. Chazov,
Moscow, Russia

^bLomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

*e-mail: knowledge_spirit@mail.ru

Arterial hypertension (AH) is the leading modifying risk factor for cardiovascular mortality. Systemic or pulmonary AH is also a significant factor stimulating the development of atrial fibrillation (AF). The pathophysiological mechanisms underlying the mutually reinforcing relationship between AH and AF are multifaceted and are due to structural, biochemical, and electrical remodeling of the atria. About 20% of AF cases are caused by the development of ectopic activity in the structures of the right atrium (RA), including the natural dominant pacemaker of the heart – the sinoatrial node (SAN), as well as the arrhythmogenic myocardium of the vena cava wall. The mechanisms stimulating the development of profibrillatory foci in the right atrium under mechanical action caused by AH remain poorly understood. The aim of this work was to study the mechanical effects on the electrophysiological properties of vulnerable zones of the RA myocardium and its susceptibility to proarrythmic cholinergic effects. The experiments were performed using isolated tissue preparations of the right atrium of Wistar rats (400 ± 50 g, $n = 16$) and spontaneously hypertensive SHR rats (SBP: $180\text{--}220$ mmHg, 300 ± 50 g, $n = 10$), including the sinoatrial node (SAN), the orifice and the distal part of the superior vena cava (SVC) and demonstrating automatic activity. Using the technique of multichannel microelectrode leads, simultaneous recording of the resting potential and spontaneous action potentials (AP) in the atrial and distal parts of the SVC was performed under control conditions, as well as under mechanical loading/stretching accompanied by the action of acetylcholine (ACH). The duration of AP in the SVC of hypertensive rats is significantly shorter than that of normotensive rats. The frequency of spontaneous AP in the SAN of SHR rats is lower than that of Wistar rats. The negative chronotropic effect caused by ACH in hypertensive rats is significantly greater than that of normotensive rats. Mechanical loading/stretching causes depolarization (up to -60 ± 5 mV), a decrease in AP amplitude, suppression of excitation conduction and excitation conduction blocks in the SVC. The above effects in the SVC of SHR rats develop with significantly less mechanical action than in Wistar rats. Mechanical loading/stretching increases the sinus rhythm in normotensive rat preparations (cycle length: $-14 \pm 3\%$, $n = 16$, $p < 0.01$), but causes its decrease in SHR rat preparations ($+20 \pm 9\%$, $p < 0.01$). Mechanical stimulation enhances the negative chronotropic effect of ACH. This enhancement is significantly more pronounced in SHR rats than in normotensive animals: under loading/stretching, ACH suppresses sinus rhythm in 100% of experiments in SHR and only in 50% in normotensive rats. Under control conditions, the RA myocardium of normotensive rats and SHRs demonstrates different bioelectrical properties and different sensitivity to ACH. The SAN and SVC in SHRs are more sensitive to mechanical effects. Mechanical stretching/loading increases the sensitivity of the SAN to choline stimulation. AH, due to increased sensitivity to ACH during myocardial stretching, promotes the formation of an arrhythmogenic substrate in the structures of the right atrium.

Keywords: mechanosensitivity, cholinergic regulation, acetylcholine, sinoatrial node, pacemaker, atrial fibrillation, tachyarrhythmia, rats SHR