

DOI: 10.7868/S2658655X26060063
УДК 615.225.2

Экспериментальная статья

Исследование кардиопротекторного действия обестатина на модели изопротеренол-индуцированного повреждения миокарда у крыс

А.В. Граф^{1,*}, М.В. Маслова¹, А.С. Маклакова¹, Т.В. Липина¹,
А.А. Гусева¹, Я.В. Крушинская¹

¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,
Москва, Российская Федерация
*E-mail: grafav@my.msu.ru

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания остаются основной причиной глобальной смертности, а их наиболее тяжелые проявления связаны с повреждением миокарда. Поэтому стратегии, направленные на ограничение первичного повреждения миокарда и регуляцию процессов ремоделирования, являются критически важным направлением современной кардиологии. В последние годы в фокусе внимания исследователей находятся регуляторные пептиды, обладающие системным защитным и репаративным потенциалом. Цель настоящей работы – оценка возможных кардиопротекторных свойств синтетического крысиного обестатина в исследованиях *in vivo* с использованием методов электро- и эхокардиографии на модели повреждения миокарда, индуцированного β -адреномиметиком, у крыс. Было показано, что предварительное введение пептида обестатина в модели изопротеренол-индуцированного повреждения миокарда полностью предотвращает острую летальность, ускоряет восстановление физиологического вегетативного баланса, нормализуя параметры variability сердечного ритма, а также изменяет характер структурного ремоделирования левого желудочка, смещая его в сторону более адаптивного паттерна эксцентрической дилатации. Кардиопротекторное действие обестатина может быть обусловлено его нормализующим воздействием на вызванное изопротеренолом удлинение интервалов RR и комплекса QRS, отражающее нарушение внутрижелудочковой проводимости.

Ключевые слова: изопротеренол-индуцированные повреждения миокарда, острая летальность, ремоделирование миокарда, variability сердечного ритма, обестатин

Финансирование. Работа выполнена в рамках научного проекта Государственного задания Правительства Российской Федерации Московскому государственному университету имени М.В. Ломоносова № 121032300071-8.

Соблюдение этических стандартов. Все применимые международные, национальные и/или институциональные принципы ухода и использования

животных были соблюдены. Процедуры, выполненные с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и рекомендациям Комиссии по биоэтике МГУ имени М.В. Ломоносова (протокол № 137-д от 11.11.2021 г.).

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

Вклад авторов в публикацию. ГАВ, ММВ, КЯВ – идея работы и планирование эксперимента; КЯВ, ММВ, МАС, ЛТВ – сбор данных; ГАВ, ГАА, КЯВ, ЛТВ – обработка данных; ГАВ, МАС – написание и редактирование манускрипта.

Благодарности. Авторы выражают благодарность сотрудникам лаборатории экспериментальной патологии сердца Института экспериментальной кардиологии за помощь в проведении ЭхоКГ.

Ссылка для цитирования: Граф А.В., Маслова М.В., Маклакова А.С., Липина Т.В., Гусева А.А., Крушинская Я.В. Исследование кардиопротекторного действия обестатина на модели изопротеренол-индуцированного повреждения миокарда у крыс. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова / Russian Journal of Physiology*. 2026. Т. 112. № 6. С. 1491–1509. <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060063>

DOI: 10.7868/S2658655X26060063

Experimental Article

Cardioprotective Effect of Obestatin on a Model of Isoproterenol-Induced Myocardial Damage in Rats

A.V. Graf^{1,*}, M.V. Maslova¹, A.S. Maklakova¹, T.V. Lipina¹,
A.A. Guseva¹, Ya.V. Krushinskaya¹

¹*M.I. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russian Federation*

**E-mail: grafav@my.msu.ru*

Abstract. Cardiovascular diseases remain the leading cause of global mortality, and their most severe manifestations are associated with myocardial injury. Therefore, strategies aimed at limiting primary myocardial injury and regulating remodeling processes represent a critically important area of modern cardiology. In recent years, researchers have focused on regulatory peptides with systemic protective and reparative potential. The aim of the present study was to evaluate *in vivo* possible cardioprotective properties of synthetic rat obestatin using electrocardiography and echocardiography methods in a rat model of myocardial injury induced by a β -adrenergic agonist. It has been shown that pre-administration of obestatin peptide in isoproterenol-induced myocardial injury models completely prevents acute mortality, accelerates the restoration of physiological vegetative balance, normalizes heart rate variability parameters, and also changes the nature of structural remodeling of the left ventricle, shifting it towards a more adaptive pattern of eccentric dilation. The cardioprotective effect of obestatin may be due to its normalizing effect on

isoproterenol-induced prolongation of RR intervals and the QRS complex, reflecting impaired intraventricular conduction.

Keywords: isoproterenol-induced myocardial injury, acute mortality, myocardial remodeling, heart rate variability, obestatin

Funding. This work was carried out within the framework of the scientific project of the State Assignment of the Government of the Russian Federation to Lomonosov Moscow State University, No. 121032300071-8.

Ethics declarations. All applicable international, national, and/or institutional principles for the care and use of animals were observed. The procedures performed with the participation of animals complied with the ethical standards approved by the legal acts of the Russian Federation, the principles of the Basel Declaration, and the recommendations of the Bioethics Commission of Lomonosov Moscow State University (Protocol No. 137-д dated November 11, 2021).

Conflict of interests. The authors declare that there are no obvious or potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Authors contribution. GAV, MMV, KYuV – study conception and experimental design; KYV, MMV, MAS, LTV – data collection; GAV, GAA, KYV, LTV – data processing; GAV, MAS – manuscript writing and editing.

Acknowledgements. The authors thank the staff of the Laboratory of Experimental Cardiac Pathology, Institute of Experimental Cardiology, for their assistance in performing echocardiography.

For Citation: Graf A.V., Maslova M.V., Maklakova A.S., Lipina T.V., Guseva A.A., Krushinskaya Ya.V. Cardioprotective effect of obestatin on a model of isoproterenol-induced myocardial damage in rats. *Rossiiskij fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova / Russian Journal of Physiology*. 2026;112(6):1491–1509. (In Russ.) <https://doi.org/10.7868/S2658655X26060063>

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются основной причиной глобальной смертности, ежегодно унося жизни около 17,9 миллионов человек, что составляет более 30% всех случаев смерти в мире [1]. В структуре ССЗ ведущее место занимает ишемическая болезнь сердца и ее наиболее тяжелое проявление – инфаркт миокарда. Несмотря на значительные успехи в реперфузионной терапии, у выживших пациентов сохраняется высокий риск развития постинфарктного ремоделирования сердца и хронической сердечной недостаточности, прогноз при которой остается неблагоприятным [2, 3]. Поэтому стратегии, направленные на ограничение первичного повреждения миокарда (кардиопротекцию) и модуляцию процессов ремоделирования, являются критически важным направлением современной кардиологии.

Одним из ключевых патогенетических факторов как в острой фазе инфаркта миокарда, так и в последующем ремоделировании, является гиперактивация симпатoadреналовой системы и избыточный выброс катехоламинов [4, 5]. Через β -адренорецепторы катехоламины резко увеличивают потребность миокарда в кислороде, способствуют внутриклеточной кальциевой перегрузке, активируют

провоспалительные каскады и апоптоз [6, 7]. Эта патофизиологическая связь легла в основу широко используемой экспериментальной модели повреждения миокарда, индуцированного введением высоких доз синтетического β -адреностимулятора изопротеренола. Данная модель воспроизводит многие черты постинфарктного ремоделирования, включая острую летальность, систолическую дисфункцию и характерные структурные изменения сердца [8–10].

Прогноз после ишемического повреждения в значительной степени определяется не только степенью систолической дисфункции, но и характером адаптационного ремоделирования сердца, а также восстановлением баланса вегетативной регуляции. В связи с этим перспективными представляются агенты, способные влиять на эти интегративные прогностические параметры.

В последние годы в фокусе внимания исследователей находятся регуляторные пептиды, обладающие системным защитным и репаративным потенциалом. Обестатин, 23-аминокислотный пептид, происходящий из предшественника гормона грелина, первоначально был описан как его функциональный антагонист [11]. Однако последующие исследования выявили его самостоятельные эффекты, включая модуляцию метаболизма, воспаления, клеточного стресса и апоптоза в различных тканях [12, 13]. Современные экспериментальные данные, в том числе полученные *in vivo*, указывают на кардиопротекторный потенциал обестатина, включая его положительное влияние на ишемию-реперфузию, функцию эндотелия и электрофизиологическую стабильность миокарда в условиях катехоламиновой нагрузки [14, 15]. Однако его комплексное влияние на ключевые клинико-прогностические параметры – выживаемость, динамику вегетативной регуляции и характер структурного ремоделирования – в условиях именно катехоламин-индуцированного повреждения системно не изучалось.

Таким образом, целью настоящей работы была комплексная оценка кардиопротекторных свойств синтетического крысиного обестатина в исследованиях *in vivo* на модели повреждения миокарда, индуцированного изопротеренолом у крыс.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные и условия содержания. Исследование выполнено на 39 аутбредных (нелинейных) половозрелых самцах белых крыс. Животных содержали группами по 4–5 особей в клетках типа Т4 в стандартных условиях вивария: 12-часовой световой режим, температура 22 ± 2 °С, свободный доступ к воде и стандартизированный корм.

Дизайн эксперимента. День первого введения изопротеренола обозначен как 1-й день эксперимента (1-й дэ). Предварительно, накануне 1-го дэ, были произведены взвешивание, исходные эхокардиография (ЭхоКГ) и запись ЭКГ у наркотизированных крыс, на основании которых животные были рандомизированы на 3 примерно равноценные экспериментальные группы.

Группа изопротеренола (ИП, $n = 16$): модель повреждения миокарда, индуцированная двукратным подкожным (п/к) введением изопротеренола гидрохлорида (Sigma-Aldrich, США) в дозе 180 мг/кг с интервалом 48 ч (кумулятивная доза 360 мг/кг). Физиологический раствор (1 мл/кг) внутривентриально (в/б) вводили за 40 мин до каждой инъекции изопротеренола. Исходная частота сердечных сокращений (ЧСС) в этой группе составляла $448,1 \pm 12,1$ уд/мин; масса тела $337,2 \pm 13,5$ г; масса к концу эксперимента – $379,9 \pm 6,6$ г.

Группа обестатина (ОБ+ИП, $n = 9$): для оценки кардиопротекторного эффекта животные получали крысинный обестатин (последовательность FNAPFDVGIKLSGAQYQQHGRAL-NH₂), синтезированный в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, в дозе 100 нмоль/кг (0,252 мг/кг, в/б) за 40 мин до каждой инъекции изопроterenоло. Кумулятивная доза обестатина составила 200 нмоль/кг. Исходная ЧСС в группе $419,8 \pm 16,0$ уд/мин; масса тела $320,6 \pm 11,6$ г, масса к концу эксперимента — $345,0 \pm 6,8$ г.

Группа контроля (К, $n = 14$) получала эквивалентные объемы растворов: 1,15 мл/кг в/б и 1 мл/кг п/к физиологического раствора. Исходная ЧСС $417,0 \pm 15,6$ уд/мин; масса тела до начала и к концу эксперимента — $344,6 \pm 13,3$ г и $359,0 \pm 12,2$ г соответственно. Значимых различий по ЧСС и массе тела между контрольной и опытными группами не зафиксировано.

Выбранная доза обестатина продиктована литературными данными, продемонстрировавшими его кардиопротекторную и антиоксидантную активность в моделях *in vivo* [16, 17]. Учитывая, что моделирование повреждения миокарда проводили двукратно, соответствующий режим двукратного введения был применен и для пептида, что способствовало созданию и поддержанию терапевтически значимой его концентрации в период максимальной катехоламиновой нагрузки.

В дни моделирования инфарктоподобных повреждений миокарда (1-й и 3-й дэ) производили:

- 1) взвешивание животных;
- 2) запись фоновой ЭКГ в I стандартном отведении (на рис. 2 — 1.1 и 3.1);
- 3) в/б введение веществ (обестатина или физиологического раствора);
- 4) повторную запись ЭКГ через 30 мин после в/б введения (на рис. 2 — 1.2 и 3.2);
- 5) п/к введение изопроterenоло (180 мг/кг) или физиологического раствора (1 мл/кг) через 40 мин после в/б инъекции;
- 6) запись ЭКГ через 20 мин после п/к введения (на рис. 2 — 1.3 и 3.3).

В последующие дни наблюдения (2, 4, 7, 14, 21-й дэ) производили взвешивание и регистрацию ЭКГ у бодрствующих животных, а на 22-й дэ — заключительную ЭхоКГ для оценки структурных и функциональных изменений сердца. Также на 7-й дэ, который соответствует периоду острого патологического состояния миокарда после воздействия высоких доз изопроterenоло, производили дополнительную запись ЭКГ в трех стандартных отведениях под кратковременным (не более 5 мин) эфирным наркозом для оценки параметров электрической активности сердца. На 30-й дэ животных выводили из эксперимента для гистологического анализа; эвтаназию осуществляли методом декапитации под глубоким наркозом (Золетил-100, Virbac, Франция).

Эхокардиография (ЭхоКГ). Эхокардиографическую оценку развития сердечной недостаточности у крыс проводили не ранее чем через три недели после введения изопроterenоло. Начиная с этого периода уже можно выявить нарушения сократительной способности отделов сердца и изменение морфологических характеристик миокарда. Исследование проводили под наркозом (Золетил-100, в/б) на ультразвуковой системе iE33 (Philips, США) с датчиком S12-4 (12-4 МГц).

Конечный диастолический (КДО) и конечный систолический (КСО) объемы левого желудочка (ЛЖ), а также толщину задней и передней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ и ПСЛЖ) измеряли в М-режиме из парастернальной точки в проекции длинной оси сердца. Фракцию выброса (ФВ) рассчитывали по модифицированному алгоритму Симпсона, ударный объем (УО) — методом доплерографии в импульсном режиме на уровне выходного тракта ЛЖ. Также определяли переднезадний размер сердца (ПЗР).

Электрокардиография (ЭКГ). У бодрствующих животных ЭКГ регистрировали в I стандартном отведении в течение 3 мин в условиях свободного поведения с помощью детских электродов (SkintactF-301) и специально изготовленных манжеток, не нарушающих покровы животного. Для уменьшения сопротивления контакта использовали гель для ЭКГ («Гельтек-Медика»). Клеммы с помощью проходящих в манжетку проводов соединяли с контактами разъема, которые подключали к усилителю биопотенциалов, имевшему полосу частот от 10 до 20 кГц. От усилителя сигнал поступал на аналого-цифровой преобразователь, соединенный через USB-порт с компьютером (система АЦП Е14-140М, ПО PowerGraph). Запись осуществляли с частотой оцифровки 1 кГц. Для анализа variability сердечного ритма (BCP) использовали непрерывные фрагменты записи длительностью 180 с и рассчитывали среднее значение RR, амплитуду моды (АМо), вариационный размах (ΔX), стандартное отклонение массива RR-интервалов (SD), стресс-индекс (SI).

Под кратковременным эфирным наркозом записывали ЭКГ в трех стандартных отведениях (кардиограф ЭКЗТ-01-«Р-Д») и измеряли длительность интервалов RR, QRS, QT, амплитуду зубца R, рассчитывали QTc по формуле Базетта и вольтаж (ΣR). Визуально определяли и измеряли с использованием программы ImageJ (National Institutes of Health, США) изменения волны Т (сглаженность, инверсия), пика R (раздвоение), отклонение сегмента ST от изоэлектрической линии (подъем, элевация), появление патологического зубца Q.

Гистологический анализ. Сердца фиксировали в 10%-ном водном растворе нейтрального формалина (24 ч, 4 °C), затем образцы обезжовивали в спиртах восходящей концентрации и ксилоле, заливали в парафин HISTOMIX® и изготавливали срезы толщиной 5–7 мкм по стандартной методике. Срезы из средней части левого желудочка окрашивали гематоксилином и эозином. Качественную оценку повреждений миокарда (некроз, воспаление, фиброз) проводили при увеличениях $\times 100$ и $\times 400$ (Leica DM 1000 с объективом N Plan, камера Leica DFC29).

Статистический анализ. Анализ выживаемости проводили методом построения кривых Каплана–Мейера. Статистическую значимость различий между кривыми оценивали с использованием лог-рангового теста (Log-rank test, тест Мантела–Кокса). При проведении множественных попарных сравнений групп применяли поправку Сидака.

Для анализа динамических данных (показатели ЭхоКГ, измеренные в двух временных точках – до и после вмешательства, а также параметры ЭКГ, регистрируемые в нескольких точках наблюдения в течение эксперимента) применяли двухфакторный дисперсионный анализ для повторных измерений (two-way repeated measures ANOVA). Модель включала факторы «время» (сутки наблюдения) и «воздействие» (групповая принадлежность: К, ИП, ОБ+ИП). При обнаружении статистически значимого взаимодействия факторов «время \times воздействие» проводили post-hoc-анализ для множественных сравнений с поправкой Сидака.

Для сравнения единичных (точечных) измерений между группами (финальные показатели ЭКГ под наркозом) использовали однофакторный дисперсионный анализ с последующим апостериорным сравнением экспериментальных групп с контрольной по методу Даннетта.

Поскольку основным методом статистического анализа являлся двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA), для которого не существует прямого непараметрического аналога, позволяющего оценивать взаимодействие факторов, данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка среднего ($M \pm SEM$). Нормальность распределения проверяли критерием Шапиро–Уилка. Выбросы

идентифицировали с помощью итерационного теста Граббса ($\alpha = 0,01$). Уровень статистической значимости для всех тестов установлен на $p < 0,05$. Анализ выполнен с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 10.4.1 (США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выживаемость животных

Как следует из табл. 1, индукция повреждения миокарда изопротеренолом сопровождалась значительной летальностью, и общая выживаемость в группе ИП была достоверно ниже, чем в контрольной группе ($p < 0,05$). Критически важным является тот факт, что почти треть животных в этой группе погибла в течение первых 24 ч после первой инъекции изопротеренола, что демонстрирует его выраженный острый повреждающий эффект.

В группе животных, получавших обестатин перед введением изопротеренола (ОБ+ИП), выживаемость не отличалась от таковой в контроле ($p > 0,05$). При этом прямое сравнение кривых выживаемости групп ИП и ОБ+ИП выявило тенденцию к увеличению выживаемости на фоне введения пептида, хотя это различие и не достигло общепринятого уровня статистической значимости ($p = 0,2$). Наиболее значимым является полное отсутствие случаев острой гибели в первые сутки в группе ОБ+ИП, в отличие от группы ИП, где острая летальность составила значительную долю.

Таким образом, предварительное введение обестатина ассоциировано с нормализацией уровня выживаемости до контрольных значений и, что особенно важно, с полным предотвращением острой летальности после катехоламиновой нагрузки.

Таблица 1. Выживаемость животных в экспериментальных группах

Table 1. Survival animals in experimental groups

Параметр	Контроль ($n = 14$)	ИП ($n = 16$)	ОБ+ИП ($n = 9$)
Выживаемость, n (%)	14 (100%)	11 (68,8%)*	8 (88,9%)
Общая летальность, n (%)	0 (0%)	5 (31,2%)*	1 (11,1%)
Острая летальность (1-е сутки), n (%)	0 (0%)	4 (25,0%)*	0 (0%)
Острая летальность (2-е сутки), n (%)	0 (0%)	1 (6,2%)	0 (0%)
Отсроченная летальность (7-й дэ), n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (11,1%)

Данные представлены как количество животных (процент от исходного размера группы). Достоверность различий оценивали с помощью Log-rank-теста: * – $p < 0,05$ при сравнении группы ИП с контрольной группой.

IP – Isoproterenol; IP+OB – Isoproterenol + Obestatin. Data are presented as the number of animals (percentage of the original group size). The significant differences were assessed using the Log-rank test: * – $p < 0.05$ in comparison with control group.

Изменение параметров ЭКГ и variability сердечного ритма

При анализе ЭКГ-записей наркотизированных животных через неделю после начала моделирования сердечной недостаточности в группах животных

с введением изопротеренола были выявлены нарушения процессов возникновения и распространения возбуждения в миокарде, а именно эпизоды нарушения синусового ритма и возникновения экстрасистол, что соответствует ожидаемым аритмогенным эффектам катехоламиновой стимуляции. Также были выявлены изменения формы пиков и интервалов по сравнению с контролем: помимо депрессии и элевации сегмента ST, характерного для большинства животных, были отмечены единичные случаи появления пика Q, исчезновения зубца S и изменения T-волны (сглаживание, инверсия). Отклонение ST регистрировали в диапазоне 0,013–0,059 мВ, амплитуду патологического Q – 0,035–0,234 мВ, что позволяет сделать заключение о развитии патологического процесса в сердце по типу мелкоочаговых некрозов.

Также через неделю после введения изопротеренола у животных ИП-группы наблюдали значимое увеличение длительности RR-интервалов и комплекса QRS по сравнению как со значениями до начала моделирования инфаркта, так и с контрольной группой. В этой же экспериментальной группе удлинение интервала QT было значимо относительно контроля и на уровне тенденции относительно значений до начала введения адrenomиметика ($p = 0,06$) (рис. 1). Такие изменения обычно отмечаются при желудочковом ритме либо нарушениях внутрижелудочковой проводимости, характерных для блокады ветвей пучка Гиса, сердечной недостаточности и ишемии миокарда [18, 19]. Поскольку в группе ИП было выявлено изменение длительности RR-интервалов, при оценке изменения длительности QT (RT) применили формулу Базетта для расчета скорректированного интервала QTc, который позволяет оценивать аномалии в реполяризации желудочков [18]. Значимых отличий по скорректированному QTc и по параметру вольтажа зафиксировано не было.

Предварительное введение обестатина приводило к уменьшению как длительности RR-интервалов, так и комплекса QRS и интервала QT, которые возвращались к уровню значений, характерных для контрольных животных (рис. 1).

Анализ вариабельности сердечного ритма у бодрствующих животных оценивали по колебаниям длительности RR-интервалов до начала и в процессе моделирования сердечной недостаточности, всего в 11 временных точках для каждого животного.

У животных контрольной группы ЧСС в течение всего периода наблюдений существенно не менялась, оставаясь в физиологическом диапазоне 353–508 уд/мин для бодрствующих крыс и составляя в среднем 430 ± 38 уд/мин (рис. 2).

Введение изопротеренола вызывало значимое увеличение ЧСС. В 1-й дэ, через 20 мин после инъекции, ЧСС достигала в среднем $489,8 \pm 5,6$ уд/мин в группе ИП и $486,5 \pm 4,8$ уд/мин в группе ОБ+ИП (рис. 2, точка 1.3). На 3-й дэ, после введения β -адреностимулятора (рис. 2, точка 3.3), тахикардия усиливалась, составляя $514,4 \pm 9,7$ уд/мин и $520,6 \pm 4,6$ уд/мин соответственно, что отражает выраженный хронотропный эффект катехоламинов.

Повышение ЧСС сопровождалось характерными изменениями параметров ВСР: по сравнению с контрольной группой в моменты пикового действия изопротеренола (рис. 2, точки 1.3 и 3.3) наблюдали достоверное уменьшение стандартного отклонения (SD) и повышение стресс-индекса (SI), что свидетельствует в пользу усиления симпатической активности.

Важным различием между группами оказалась и динамика восстановления показателей ВСР. В группе ИП нарушения вегетативной регуляции (снижение SD и повышенный SI) сохранялись вплоть до 4-го дэ, тогда как в группе ОБ + ИП эти показатели на 4-й день уже не отличались от контрольных значений, указывая

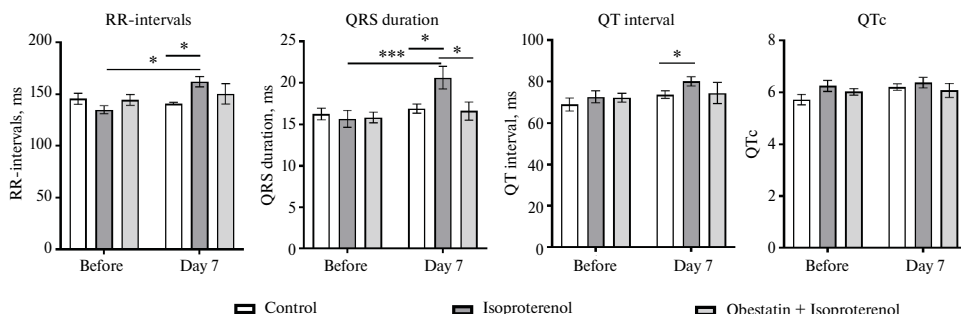


Рис. 1. Изменение параметров ЭКГ на 7-й день моделирования сердечной недостаточности. Статистическую значимость определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений: для RR-интервалов значимо взаимодействие факторов «время × воздействие», $F(2,22) = 3,9, p = 0,04$; для длительности QRS значимы фактор «время», $F(1,22) = 17,0, p < 0,001$ и взаимодействие факторов «время × воздействие», $F(2,22) = 7,0, p = 0,004$. Контрольная группа, $n = 9$; группа изопроterenол, $n = 9$; группа обестатин + изопроterenол, $n = 9$

Fig. 1. Changes in ECG parameters 7 days after the beginning of heart failure modeling. Statistical significance was determined using two-way ANOVA for repeated measures: “time × exposure” interaction was significant for RR intervals, $F(2,22) = 3.9, p = 0.04$; for QRS duration “time” factor, $F(1,22) = 17.0, p < 0.001$ and “time × exposure” interaction, $F(2,22) = 7.0, p = 0.004$ were significant

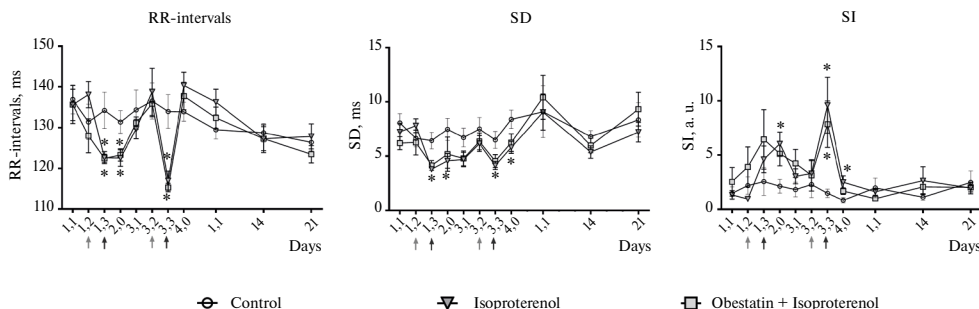


Рис. 2. Изменение параметров вариабельности сердечного ритма при моделировании изопроterenол-индуцированного повреждения миокарда. Условные обозначения: стрелками обозначены моменты введения веществ. RR-intervals – RR-интервалы; SD – стандартное отклонение; SI – стресс-индекс. Статистическую значимость определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений: для RR-интервалов значимы фактор «время», $F(10,255) = 9,3, p < 0,001$ и взаимодействие факторов «время × воздействие», $F(20,255) = 2,1, p = 0,004$; для SD значимы фактор «время», $F(10,255) = 9,3, p < 0,001$ и «воздействие», $F(2,255) = 3,6, p = 0,04$; для SI значимы фактор «время», $F(10,284) = 5,6, p < 0,001$, «воздействие», $F(2,284) = 8,6, p < 0,001$, и взаимодействие факторов «время × воздействие», $F(20,284) = 1,8, p = 0,02$. Группы: контроль, $n = 14$; изопроterenол, $n = 16$; обестатин + изопроterenол, $n = 9$

Fig. 2. Changes in heart rate variability parameters following isoproterenol-induced myocardial damage. Symbols: The arrows indicate the moments of substance administration. SD – Standard Deviation; SI – Stress Index. Statistical significance was determined using two-way ANOVA for repeated measures: for RR intervals “time” factor, $F(10,255) = 9.3, p < 0.001$ and “time × exposure” interaction, $F(20,255) = 2.1, p = 0.004$ were significant; for SD “time” factor, $F(10,255) = 9.3, p < 0.001$ and “exposure” factor, $F(2,255) = 3.6, p = 0.04$; for SI “time” factor, $F(10,284) = 5.6, p < 0.001$, “exposure” factor, $F(2,284) = 8.6, p < 0.001$ and “time × exposure” interaction, $F(20,284) = 1.8, p = 0.02$. Groups: control, $n = 16$; isoproterenol, $n = 14$; obestatin+isoproterenol, $n = 9$

на более скорое восстановление автономного баланса на фоне введения пептида. Полученный эффект коррелирует с клиническими данными, где быстрое восстановление ВСР после острого коронарного события ассоциируется с лучшим прогнозом.

Оценка функциональной активности миокарда методом эхокардиографии

Эхокардиографическая оценка, проведенная через три недели после индукции повреждения (22-й дэ), подтвердила развитие систолической дисфункции ЛЖ в группах, получавших изопротеренол. По сравнению с контролем было зафиксировано достоверное снижение ФВ ЛЖ на 11,5% ($68,2 \pm 2,8\%$) в группе ИП и на 10,9% ($68,7 \pm 2,9\%$) в группе ОБ + ИП (рис. 3г).

Однако характер структурного ремоделирования в группах существенно различался. В группе ИП наблюдали паттерн, характерный для ремоделирования по типу хронического инфаркта: значимое уменьшение толщины ЗСЛЖ на $23,2 \pm 8,5\%$ (с $1,4 \pm 0,03$ до $1,1 \pm 0,07$ мм) и ПСЛЖ на $20,8 \pm 8,4\%$ (с $1,4 \pm 0,03$ до $1,2 \pm 0,09$ мм). При этом ПЗР полости ЛЖ не показал статистически значимого увеличения (рис. 3д–ж).

В группе ОБ + ИП сформировался иной паттерн ремоделирования. Толщина ЗСЛЖ и ПСЛЖ оставалась значимо лучше сохраненной по сравнению с группой ИП, демонстрируя меньшее снижение: на $14,2 \pm 4,5\%$ (с $1,4 \pm 0,03$ до $1,2 \pm 0,06$ мм) и на $12,6 \pm 4,5\%$ (с $1,4 \pm 0,03$ мм до $1,2 \pm 0,06$ мм) соответственно. Ключевым различием явилось достоверное увеличение ПЗР полости ЛЖ на $9,1 \pm 1,7\%$, что указывает на развитие эксцентрической дилатации при относительной сохранности толщины стенки (рис. 3д–ж).

Таким образом, несмотря на сопоставимое снижение ФВ, введение обестатина привело к качественно иному типу адаптации сердца к повреждению. Вместо характерного для ИП паттерна истончения в группе ОБ + ИП сформировался паттерн компенсаторной дилатации, который в соответствии с классическими представлениями рассматривается как более адаптивный механизм поддержания насосной функции сердца в условиях сниженной сократимости [20, 21].

Гистологический анализ

Гистологические исследования на срезах ЛЖ в конце эксперимента подтвердили изменения структуры миокарда у всех крыс, получавших изопротеренол. В целом картина соответствовала описанным в литературе изменениям, типичным при развитии сердечной недостаточности через 3–4 недели после введения β -адреномиметика, и включала равномерно распределенные по ЛЖ очаги нарушения внутриклеточной структуры кардиомиоцитов, расширение межклеточных пространств (что свидетельствует об отеке), а также очаговую инфильтрацию стромы лимфоцитоподобными клетками [8, 10]. На срезах также отмечались полнокровие сосудов и расслоение мышечных волокон, то есть нарушение их параллельного хода и плотного взаимного расположения, неравномерная эозинофилия цитоплазмы и потеря поперечной исчерченности в поврежденных кардиомиоцитах, что также свидетельствует о некротических изменениях этих клеток (рис. 4).

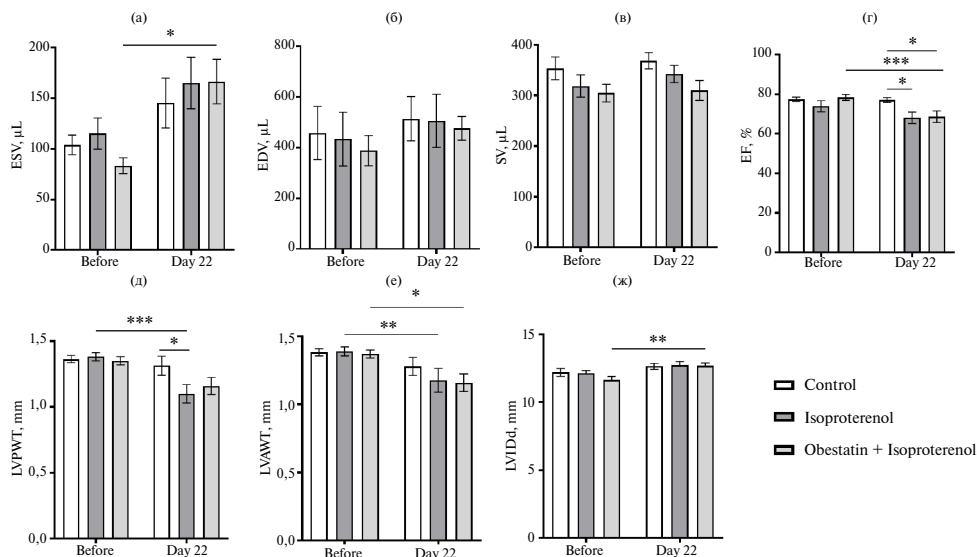


Рис. 3. Изменения сократительной способности отделов сердца через три недели после начала моделирования изопроterenолом-индуцированного повреждения миокарда. Условные обозначения: ESV – конечный систолический объем (КСО); EDV – конечный диастолический объем (КДО); SV – ударный объем (УО); EF – фракция выброса (ФВ); LVPWT – толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ); LVAWT – толщина передней стенки левого желудочка (ПСЛЖ); LVIDd – переднезадний размер левого желудочка (ПЗР). Статистическую значимость определяли с помощью двухфакторного дисперсионного анализа для повторных измерений: для КДО значим фактор «время», $F(1,57) = 9,5, p = 0,003$; для КСО – фактор «время», $F(1,26) = 16,0, p < 0,001$; для УО – фактор «воздействие», $F(2,31) = 3,4, p = 0,04$; для ФВ – факторы «время», $F(1,23) = 12,0, p = 0,002$ и «воздействие», $F(2,31) = 3,9, p = 0,03$; для ПСЛЖ – фактор «время», $F(1,26) = 24,1, p < 0,001$; для ЗСЛЖ – фактор «время», $F(1,26) = 17,1, p < 0,001$; для ПЗР – фактор «время», $F(1,26) = 22,9, p < 0,001$. Группы: контроль, $n = 14$; изопроterenол, $n = 16$; обестатин + изопроterenол, $n = 9$

Fig. 3. Changes in myocardial contractility three weeks after isoproterenol-induced myocardial damage. Symbols: ESV – End-Systolic Volume; EDV – End-Diastolic Volume; SV – Stroke Volume; EF – Ejection Fraction; LVPWT – Left Ventricle Posterior Wall Thickness; LVAWT – Left Ventricle Anterior Wall Thickness; LVIDd – Left Ventricle Internal Dimension in diastole. Statistical significance was determined using two-way ANOVA for repeated measures: “time” factor was significant for EDV, $F(1,57) = 9.5, p = 0.003$; for ESV “time” factor, $F(1,26) = 16.0, p < 0.001$; for SV “exposure” factor, $F(2,31) = 3.4, p = 0.04$; for EF factors “time”, $F(1,23) = 12.0, p = 0.002$ and “exposure”, $F(2,31) = 3.9, p = 0.03$; for LVAWT “time” factor, $F(1,26) = 24.1, p < 0.001$; for LVPWT “time” factor, $F(1,26) = 17.1, p < 0.001$; for LVIDd “time” factor, $F(1,26) = 22.9, p < 0.001$. Groups: control, $n = 14$; isoproterenol, $n = 16$; obestatin+isoproterenol, $n = 9$

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование было направлено на изучение кардиопротекторного потенциала пептида обестатина в модели изопроterenолом-индуцированного повреждения миокарда – классической экспериментальной системы, воспроизводящей ключевые патогенетические механизмы сердечной недостаточности, такие как гиперактивация β -адренорецепторов, окислительный стресс, апоптоз кардиомиоцитов и маладаптивное ремоделирование сердца [22]. В современных

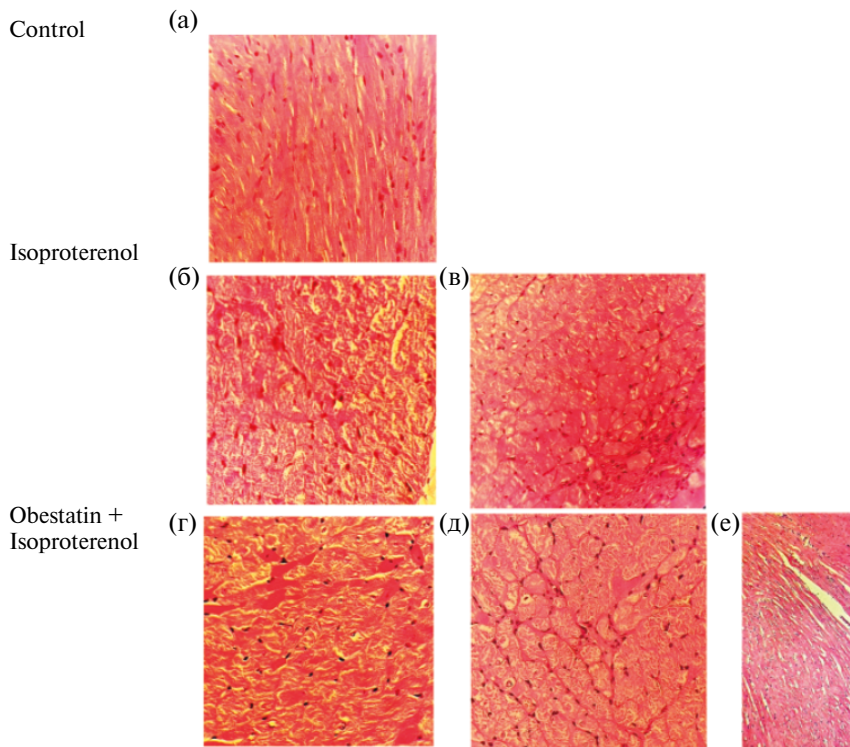


Рис. 4. Нарушения структуры миокарда на срезах средней зоны левого желудочка у крыс в изопротереноловой модели сердечной недостаточности. (а) – контроль, интактный миокард ЛЖ: преобладает ровный ход волокон; кардиомиоцитов, между которыми заметны тонкие прослойки соединительной ткани; (б) – изопротеренол, утрата упорядоченной архитектоники миокарда: нарушена параллельная ориентация кардиомиоцитов, большинство клеток с признаками отека саркоплазмы; (в) – изопротеренол, в строме миокарда заметна лейкоцитарная инфильтрация, в кардиомиоцитах – отек саркоплазмы; (г) – обестатин + изопротеренол, зона отека кардиомиоцитов; (д) – обестатин + изопротеренол, разволокнение миофибрилл в кардиомиоцитах; (е) – обестатин + изопротеренол, выраженные изменениями структуры миокарда: отек стромы, расширенные расстояния между волокнами кардиомиоцитов

Fig. 4. Myocardial structural disorders in sections of middle zone of the left ventricle in rats with isoproterenol-induced model of heart failure. (a) – Control, intact left ventricular myocardium: regular alignment of cardiomyocyte fibers with visible thin layers of connective tissue between; (б) – Isoproterenol, loss of myocardium architectonics: the parallel orientation of cardiomyocytes is disrupted, most cells are with signs of sarcoplasmic edema; (в) – Isoproterenol, visible leukocytic infiltration in the myocardial stroma, cardiomyocytes show sarcoplasmic edema; (г) – Obestatin+Isoproterenol, zone of cardiomyocyte edema; (д) – Obestatin+Isoproterenol, myofibril disorganization in cardiomyocytes; (е) – Obestatin+Isoproterenol, pronounced structural changes in the myocardium: stroma edema, ex

классификациях данная модель относится к категории токсического/метаболического повреждения миокарда и является стандартным инструментом для доклинической оценки кардиопротекторных стратегий [23].

Полученные результаты демонстрируют, что предварительное введение пептида обестатина оказывает выраженный защитный эффект в модели тяжелого катехоламин-индуцированного повреждения миокарда, вызванного изопротеренолом. Протекторное

действие пептида проявляется на трех ключевых уровнях: повышении выживаемости животных, модуляции вегетативной регуляции сердца и изменении паттерна структурного ремоделирования ЛЖ в сторону более адаптивного фенотипа.

Потенциальные механизмы наблюдаемых эффектов обусловлены способностью обестатина воздействовать непосредственно на сердечную ткань, так как в кардиомиоцитах желудочков и в меньшей степени предсердий выявлены высокоаффинные сайты связывания для обестатина, что указывает на наличие его функциональных рецепторов GPR-39 [24]. Согласно литературным данным, основные эффекты пептида связывают с ингибированием β -адренергического ответа по эндотелий-зависимому пути PI3K-AKT-NO-cGMP, а также с активацией защитных сигнальных путей, опосредованных оксидом азота и протеинкиназой G, которые противодействуют повреждению при ишемии/реперфузии [14, 17].

В наших экспериментах наиболее значимым эффектом обестатина оказалось полное предотвращение острой летальности в первые сутки после инъекции изопротеренола. Быструю гибель животных в данной модели традиционно связывают с развитием фатальных желудочковых аритмий, обширного коагуляционного некроза и острой систолической дисфункции, ведущей к кардиогенному шоку [25, 26]. В то время как в группе ИП почти треть животных погибла в острой фазе, в группе ОБ + ИП случаев гибели в первые 24 ч зарегистрировано не было. Это позволяет предположить, что обестатин может действовать на ранние патогенетические звенья, стабилизируя электрофизиологические свойства кардиомиоцитов, ограничивая масштабы некроза или ослабляя окислительный стресс. Такое предположение согласуется с данными *in vitro*, где обестатин ингибирует ИП-индуцированную гипертрофию кардиомиоцитов через антиоксидантные и антиапоптотические пути [15]. Современные данные свидетельствуют в пользу активации обестатином системы антиоксидантной защиты, опосредованной запуском сигнального каскада через рецептор GPR-39. Активация этого рецептора приводит к усилению ключевых компонентов антиоксидантной защиты и подавлению оксидативного стресса. В частности, в модели ишемии мозга у крыс было продемонстрировано, что обестатин статистически значимо повышает активность супероксиддисмутазы (SOD) и уровень восстановленного глутатиона (GSH), одновременно снижая концентрации малонового диальдегида (MDA) и провоспалительного цитокина TNF- α [27]. Также в исследованиях на культуре нервных клеток была установлена способность пептида запускать антиапоптотическую программу через модуляцию сигнальных путей Akt, ERK1/2 и AMPK [28]. Таким образом, антиоксидантное действие обестатина носит комплексный характер, объединяя прямое усиление антиоксидантной защиты, активацию сигнальных каскадов, повышающих выживаемость клеток, и подавление сопряженных процессов апоптоза и воспаления, что подтверждает его статус многофункционального защитного пептида. Дополнительное подтверждение антиоксидантного потенциала обестатина получено в исследовании, продемонстрировавшем активацию системы антиоксидантной защиты после его интраназального курсового введения крысам [29]. Хотя прямое сравнение кумулятивной выживаемости между группами ИП и ОБ + ИП не достигло порога статистической значимости, что может быть связано с ограниченным размером выборки, полное нивелирование острой фазы гибели представляет собой клинически важный эффект, указывающий на влияние пептида на ранние критические механизмы повреждения.

Важным аспектом кардиопротекции, также выявленным в исследовании, стало положительное влияние обестатина на вегетативную регуляцию сердца. Результаты анализа параметров ВСР показали, что в группе ИП после катехоламиновой нагрузки

отмечались стойкое снижение стандартного отклонения массива интервалов (SD) — ключевого показателя общей вариабельности — и повышенный стресс-индекс (SI), что отражает длительный дисбаланс вегетативной регуляции с преобладанием симпатического тонуса. Подобные изменения являются типичным ответом на тяжелое повреждение миокарда и в клинических исследованиях независимо ассоциированы с повышенным риском злокачественных аритмий и неблагоприятным прогнозом после инфаркта миокарда [30, 31]. Достоверно более быстрое возвращение параметров вариабельности, включая SD, в группе ОБ + ИП к уровню контроля указывает на то, что обестатин не только ослабляет прямое повреждение, но и способствует восстановлению вегетативного баланса, что может быть одним из факторов, снижающих аритмогенный потенциал в постинфарктном периоде, и является позитивным прогностическим признаком. Механизмы этого эффекта требуют уточнения, но, предположительно, связаны с известным влиянием пептидов семейства грелина на центральные регуляторные центры и воспалительный ответ, который тесно переплетен с дисфункцией автономного контроля. По современным представлениям, пептиды, происходящие из желудочно-кишечного тракта, такие как грелин, играют ключевую роль в коммуникации по оси «кишечник—мозг», модулируя метаболический и, вероятно, вегетативный гомеостаз [32].

Новой гранью защитного действия обестатина оказалось фундаментальное различие в характере структурного ремоделирования ЛЖ между группами, несмотря на сопоставимое снижение ФВ. Под влиянием изопроterenола сформировался паттерн, характерный для неблагоприятного ремоделирования, а именно, истончение стенок ЛЖ без компенсаторной дилатации. Данный фенотип соответствует обширной потере сократительной массы и рассматривается как прогностически неблагоприятный, ведущий к прогрессирующей сердечной недостаточности [33]. В современных классификациях экспериментальных моделей именно такой паттерн описывается как неполное или атипичное проявление дилатационной кардиомиопатии, которое, как правило, ассоциировано с неблагоприятным функциональным исходом [23]. Ремоделирование после предварительного введения обестатина пошло по пути эксцентрической дилатации, то есть при лучшей сохранности толщины стенок было отмечено достоверное увеличение конечно-диастолического размера полости ЛЖ. Согласно современным концепциям, эксцентрическая дилатация на ранних этапах является более адаптивным компенсаторным механизмом, направленным в условиях сниженной сократимости на поддержание ударного объема по механизму Франка—Старлинга [34]. Таким образом, обестатин не только предотвратил повреждение, но и направил адаптационный ответ сердца по классическому и более благоприятному пути компенсаторной дилатации, что является важным аргументом в пользу его защитного действия. Обнаруженные различия в стратегии ремоделирования позволяют предположить, что обестатин модулирует процесс репарации, способствуя формированию архитектуры сердца, более приспособленной к функционированию в условиях перенесенного повреждения. Гипотетически пептид может влиять на баланс между деградацией и синтезом внеклеточного матрикса, активность фибробластов или процессы адаптивной гипертрофии сохранившихся кардиомиоцитов, что требует целенаправленного изучения.

Гистологический анализ на завершающем этапе эксперимента предоставил важное уточнение к данным ЭхоКГ. Поскольку картина повреждения миокарда (отек, лизис миофибрилл, воспалительная инфильтрация) соответствовала описаниям изопроterenол-индуцированного инфаркта [8, 10] и была качественно сходной в группах ИП и ОБ + ИП, можно предположить, что защитный эффект обестатина

в использованной модели реализуется не столько за счет прямого предотвращения структурного повреждения на клеточном уровне, сколько через модуляцию последующих адаптационных и репаративных процессов, что в итоге и определяет формирование более благоприятного фенотипа эксцентрической дилатации.

Дополнительным аспектом электрофизиологического действия обестатина оказалось его влияние на параметры проводимости миокарда. Удлинение интервалов RR и комплекса QRS в результате введения изопроterenолола, отражающее нарушение внутрижелудочковой проводимости, было значимо менее выражено в группе с предварительным введением пептида. Поскольку увеличение продолжительности QRS-комплекса является независимым предиктором злокачественных желудочковых аритмий и смертности при сердечной недостаточности [3, 35], нормализация этого параметра под действием обестатина может служить дополнительным механизмом его антиаритмического и протекторного действия.

Таким образом, настоящее исследование впервые демонстрирует, что предварительное введение пептида обестатина при изопроterenолол-индуцированном повреждении миокарда не только предотвращает острую летальность, но и благоприятно модулирует ключевые интегральные показатели: ускоряет восстановление вегетативного баланса ВСР и изменяет характер структурного ремоделирования ЛЖ в сторону более адаптивного типа эксцентрической дилатации. Полученные данные вносят важный вклад в растущую совокупность доказательств самостоятельного кардиопротекторного потенциала обестатина [13], расширяя спектр его эффектов влиянием на предикторы долгосрочного клинического исхода. Несмотря на ограничение, связанное с размером выборки, которое могло повлиять на статистическую мощность анализа отдельных параметров, работа носит феноменологический характер и обосновывает дальнейшее целенаправленное изучение молекулярно-клеточных механизмов выявленных эффектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Di Cesare M., Perel P., Taylor S. et al. The Heart of the World. *Glob. Heart*. 2024;**19**(1):11. <https://doi.org/10.5334/gh.1288>
2. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;**139**(10):e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
3. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M. et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: Developed by the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) With the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. J. Heart Fail.* 2022;**24**(1):4–131. <https://doi.org/10.1002/ehf.2333>
4. Minatoguchi S. Heart failure and its treatment from the perspective of sympathetic nerve activity. *J. Cardiol.* 2022;**79**(6):691–697. <https://doi.org/10.1016/j.jcc.2021.11.016>
5. Du X. Sympatho-adrenergic mechanisms in heart failure: new insights into pathophysiology. *Med. Rev.* 2021;**1**(1):47–77. <https://doi.org/10.1515/mr-2021-0007>
6. Wei W., Smrcka A.V. Subcellular β -Adrenergic Receptor Signaling in Cardiac Physiology and Disease. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 2022;**80**(3):334–341. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000001324>

7. Amin P., Singh M., Singh K. β -Adrenergic Receptor-Stimulated Cardiac Myocyte Apoptosis: Role of β 1 Integrins. *J. Signal Transduct.* 2011;2011:179057. <https://doi.org/10.1155/2011/179057>
8. Pan Y., Gao J., Gu R. et al. Effect of injection of different doses of isoproterenol on the hearts of mice. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2022;**22**(1):409. <https://doi.org/10.1186/s12872-022-02852-x>
9. Nichtova Z., Novotova M., Kralova E. et al. Morphological and functional characteristics of models of experimental myocardial injury induced by isoproterenol. *Gen. Physiol. Biophys.* 2012;**31**(2):141–151. https://doi.org/10.4149/gpb_2012_015
10. Yang Y., Xia Z., Xu C. et al. Ciprofol attenuates the isoproterenol-induced oxidative damage, inflammatory response and cardiomyocyte apoptosis. *Front. Pharmacol.* 2022;**13**:1037151. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1037151>
11. Zhang J.V., Ren P.-G., Avsian-Kretchmer O. et al. Obestatin, a Peptide Encoded by the Ghrelin Gene, Opposes Ghrelin's Effects on Food Intake. *Science.* 2005;**310**(5750):996–999. <https://doi.org/10.1126/science.1117255>
12. Cowan E., Burch K.J., Green B.D. et al. Obestatin as a key regulator of metabolism and cardiovascular function with emerging therapeutic potential for diabetes. *Br. J. Pharmacol.* 2016;**173**(14):2165–2181. <https://doi.org/10.1111/bph.13502>
13. Villarreal D., Pradhan G., Zhou Y. et al. Diverse and Complementary Effects of Ghrelin and Obestatin. *Biomolecules.* 2022;**12**(4):517. <https://doi.org/10.3390/biom12040517>
14. Bora R.R., Prasad R., Khatib M.N. Cardio-Protective Role of a Gut Hormone Obestatin: A Narrative Review. *Cureus.* 2023;**15**(4):e37972. <https://doi.org/10.7759/cureus.37972>
15. Zhang Q., Dong X., Xia J. et al. Obestatin Plays Beneficial Role in Cardiomyocyte Injury Induced by Ischemia-Reperfusion In Vivo and In Vitro. *Med. Sci. Monit.* 2017;**23**:2127–2136. <https://doi.org/10.12659/MSM.901361>
16. Li H., Wu Y.-B., Liu J. et al. Obestatin attenuated doxorubicin-induced cardiomyopathy via enhancing long noncoding Mhrt RNA expression. *Biomed. Pharmacother.* 2016;**81**:474–481. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.04.017>
17. Penna C., Pasqua T., Perrelli M.-G. et al. Obestatin regulates cardiovascular function and promotes cardioprotection through the nitric oxide pathway. *J. Cell Mol. Med.* 2017;**21**(12):3670–3678. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13277>
18. Gotta V., Donner B. QT interval prolongation: clinical assessment, risk factors and quantitative pharmacological considerations. *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* 2025;**52**(6):61. <https://doi.org/10.1007/s10928-025-10010-x>
19. Zeppenfeld K., Tfelt-Hansen J., de Riva M. et al. 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur. Heart J.* 2022;**43**(40):3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
20. Tham Y.K., Bernardo B.C., Ooi J.Y.Y. et al. Pathophysiology of cardiac hypertrophy and heart failure: signaling pathways and novel therapeutic targets. *Arch Toxicol.* 2015;**89**(9):1401–1438. <https://doi.org/10.1007/s00204-015-1477-x>

21. Nakamura M., Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol.* 2018;**15**(7):387–407.
<https://doi.org/10.1038/s41569-018-0007-y>
22. Fonseka O., Gare S.R., Chen X. et al. Molecular Mechanisms Underlying Heart Failure and Their Therapeutic Potential. *Cells.* 2025;**14**(5):324.
<https://doi.org/10.3390/cells14050324>
23. Ponzoni M., Coles J.G., Maynes J.T. Rodent Models of Dilated Cardiomyopathy and Heart Failure for Translational Investigations and Therapeutic Discovery. *Int J Mol Sci.* 2023;**24**(4):3162. <https://doi.org/10.3390/ijms24043162>
24. Alloatti G., Arnoletti E., Bassino E. et al. Obestatin affords cardioprotection to the ischemic-reperfused isolated rat heart and inhibits apoptosis in cultures of similarly stressed cardiomyocytes. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;**299**(2):H470–H481.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01100.2009>
25. Gupta K., Bagang N., Singh G. et al. Rat Model of Isoproterenol-Induced Myocardial Injury. In: *Experimental Models of Cardiovascular Diseases: Methods and Protocols.* Humana Press, NY, USA; 2024, pp. 123–136.
https://doi.org/10.1007/978-1-0716-3846-0_9
26. White F.P., White S.R. Isoproterenol induced myocardial necrosis is associated with stress protein synthesis in rat heart and thoracic aorta. *Cardiovasc Res.* 1986;**20**(7):512–515. <https://doi.org/10.1093/cvr/20.7.512>
27. Mirarab E., Hojati V., Vaezi G. et al. Obestatin inhibits apoptosis and astrogliosis of hippocampal neurons following global cerebral ischemia reperfusion via antioxidant and anti-inflammatory mechanisms. *Iran J Basic Med Sci.* 2019;**22**(6):617–622.
<https://doi.org/10.22038/IJBMS.2019.34118.8110>
28. Sánchez-Temprano A., López I.P., Moncada-Rey C. et al. Concurrent Akt, ERK1/2 and AMPK Activation by Obestatin Inhibits Apoptotic Signaling Cascades on Nutrient-Deprived PC12 Cells. *Cell Mol Neurobiol.* 2022;**42**(5):1607–1614.
<https://doi.org/10.1007/s10571-020-01025-8>
29. Khirazova E.E., Bayzhumanov A.A., Motorykina E.S. et al. Antioxidant defense system after single and chronic administration of obestatin and its fragment (1-4) to normal and overweight male rats. *Bull Exp Biol Med.* 2015;**159**:38–40.
<https://doi.org/10.1007/s10517-015-2884-y>
30. Jarczok M.N., Weimer K., Braun C. et al. Heart rate variability in the prediction of mortality: A systematic review and meta-analysis of healthy and patient populations. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022;**143**:104907.
<https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104907>
31. Yadav I., Waqas R., Mohammad A. et al. Heart Rate Variability as a Predictor of Mortality in Heart Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cureus.* 2025;**17**(7):e99120. <https://doi.org/10.7759/cureus.99120>
32. Wachsmuth H.R., Weninger S.N., Duca F.A. Role of the gut–brain axis in energy and glucose metabolism. *Exp Mol Med.* 2022;**54**(4):377–392.
<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00677-w>
33. Frangogiannis N.G. The Extracellular Matrix in Ischemic and Nonischemic Heart Failure. *Circ Res.* 2019;**125**(1):117–146.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.311148>

34. Konstam M.A., Kramer D.G., Patel A.R. et al. Left Ventricular Remodeling in Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;**4**(1):98–108.
<https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2010.10.008>
35. Bacharova L. Missing Link Between Molecular Aspects of Ventricular Arrhythmias and QRS Complex Morphology in Left Ventricular Hypertrophy. *Int J Mol Sci*. 2019;**21**(1):48. <https://doi.org/10.3390/ijms21010048>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Граф Анастасия Викторовна – канд. биол. наук; доц. каф. физиологии человека и животных биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: grafav@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3579-8089>

Маслова Мария Вадимовна – канд. биол. наук; доц. каф. физиологии человека и животных биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: maslovamv@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8499-5433>

Маклакова Анастасия Сергеевна – канд. биол. наук; ст. науч. сотр., кафедра физиологии человека и животных биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: maklakovaas@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8508-6231>

Липина Татьяна Владимировна – канд. биол. наук; доц. каф. клеточной биологии и гистологии биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: lipinatv@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3218-9568>

Гусева Александра Александровна – канд. биол. наук; доц. каф. физиологии человека и животных биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: gusevaaa@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3476-7077>

Крушинская Янина Валерьевна – канд. биол. наук; ст. преподаватель, кафедра физиологии человека и животных биологического факультета, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: krushinskayaayv@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7787-1435>

Поступила в редакцию 02.02.2026

После доработки 14.03.2026

Принята к публикации 02.04.2026

ABOUT THE AUTHORS

Graf, Anastasia V. – Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: grafav@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-3579-8089>

Maslova, Maria V. – Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: maslovamv@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8499-5433>

Maklakova, Anastasia S. – Cand. Sc. (Biology); Senior Research Officer, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: maklakovaas@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0002-8508-6231>

Lipina, Tatiana V. – Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Cell Biology and Histology, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: lipinatv@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3218-9568>

Guseva, Alexandra A. – Cand. Sc. (Biology); Associate Professor, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: gusevaa@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0003-3476-7077>

Krushinskaya, Yanina V. – Cand. Sc. (Biology); Senior Lecturer, Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Moscow State University, Moscow, Russian Federation
E-mail: krushinskayayv@my.msu.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7787-1435>

Received February 02, 2026
Revised March 14, 2026
Accepted April 02, 2026