

Лакомкин В. А.¹, Абрамов А. А.¹, Просвирнин А. В.¹, Михайлова Г. З.²,
Уланова А. Д.², Грицына Ю. В.², Вихлянцев И. М.^{2,3}, Капелько В. И.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии
им. академика Е. И. Чазова» Минздрава РФ, Москва, Россия

² ФГБУН «Институт теоретической и экспериментальной биофизики» РАН, Пущино, Московская обл., Россия

³ Пущинский филиал ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)», Пущино, Московская обл., Россия

КОМПЕНСАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ В ДИНАМИКЕ РАЗВИТИЯ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ СТРЕССОРНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

Цель	Изучение последовательности включения компенсаторных механизмов при формировании диастолической дисфункции.
Материал и методы	Работа выполнена на крысах со стрессорной кардиомиопатией, вызванной высокими дозами изопротеренола (120 мг/кг 2 раза через день). Деятельность сердца изучали через 3–5 и 8–10 дней после инъекции посредством эхокардиографии и катетеризации левого желудочка (ЛЖ). Определяли также содержание, изоформный состав саркомерного белка коннектина (титина) и содержание его мРНК.
Результаты	Ранний срок характеризовался наличием систолической дисфункции – уменьшением минутного объема в результате снижения показателей сократимости миокарда и ЛЖ, замедлением наполнения и расслабления ЛЖ. Компенсаторные изменения на этом этапе проявлялись в виде увеличения объема левого предсердия, длительности диастолической паузы вследствие уменьшения частоты сокращений, снижения артериальной упругости. Установлено увеличение содержания более эластичной изоформы N2BA коннектина, а также содержания мРНК этого белка. Эти изменения способствовали увеличению наполнения ЛЖ и облегчению выброса из ЛЖ. На втором сроке возникала диастолическая дисфункция, при которой минутный объем, частота сокращений и показатели сократимости ЛЖ нормализовались, но давление в левом предсердии оставалось повышенным, увеличился диаметр аорты, возросла толщина стенки ЛЖ. Повышенное содержание изоформы N2BA сохранилось, и это сочеталось с устойчивым замедлением расслабления ЛЖ.
Заключение	Результаты показывают, что в начальном периоде компенсация достигается за счет срочной мобилизации системы кровообращения, а улучшение сократительной функции миокарда является вторичным.
Ключевые слова	Диастолическая дисфункция; изопротеренол; сердце; сократительная функция; расслабление; коннектин (титин)
Для цитирования	Lakomkin V.L., Abramov A.A., Prosvirnin A.V., Mikhailova G.Z., Ulanova A.D., Gritsina Y.V. et al. The Compensatory Mechanisms in The Course of the Diastolic Dysfunction Development at Stress Cardiomyopathy. Kardiologiia. 2025;65(7):10–16. [Russian: Лакомкин В.А., Абрамов А.А., Просвирнин А.В., Михайлова Г.З., Уланова А.Д., Грицына Ю.В. и др. Компенсаторные механизмы в динамике развития диастолической дисфункции при стрессорной кардиомиопатии. Кардиология. 2025;65(7):10–16].
Автор для переписки	Лакомкин Владимир Леонидович. E-mail: v.lakomkin@yandex.ru

Введение

Диастолическая дисфункция (ДД) возникает в результате поражения миокарда по разным причинам, общей для которых является нарушение сократимости. Одна из таких патологий – стресс-индуцированная кардиомиопатия, также известная как кардиомиопатия такоцубо, возникающая вследствие избыточного действия катехоламинов на сердце. Она проявляется острой дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) и баллонированием его верхушки [1, 2]. Адекватной моделью изучения этой патологии служит воздействие синтетического бета-адренергического агониста изопротеренола [2, 3]. Используемые дозировки и способы введения весьма раз-

личны – постоянное введение через осмотический насос [4, 5], одно- или двукратное введение [6–9], использование нескольких доз в течение недели [10–12].

Известно, что в начальном периоде действия кардиотоксичной дозы изопротеренола в миокарде возникают мелкоочаговые ишемические повреждения [8, 13], особенно в области верхушки ЛЖ, в которой находится наибольшее количество бета-адренорецепторов [2]. Это проявляется баллонированием верхушки [1], уменьшением ударного объема, увеличением частоты сокращений, снижением артериального давления (АД), замедлением расслабления и уменьшением наполнения ЛЖ [14]. Однако фракция выброса (ФВ) оставалась прежней, что ука-

зывает на развитие ДД. Эти изменения подобны тем, которые развиваются при инфаркте миокарда умеренной тяжести [11, 15]. Но возникающие через 1–2 нед компенсаторные изменения однотипны – развиваются гипертрофия и дилатация сердца, причем эти изменения пропорциональны исходной дозе изопротеренола [2, 13], фиброз [10], систолическая дисфункция исчезает, но ДД увеличивается [9], отношение Е/А снижается [4, 5, 16], а диастолическая упругость миокарда повышается [10].

Однако последовательность включения различных компенсаторных факторов не служила предметом исследования, а это представляется необходимым для понимания природы рассматриваемой формы хронической сердечной недостаточности. В данной работе мы постарались восполнить этот пробел, изучая состояние сердца и системы кровообращения в процессе нарушения сократимости миокарда, лежащего в основе ДД, а также исследуя изменения изоформного состава коннектина – гигантского саркомерного белка, определяющего вязкоупругие свойства сердца. С этой целью мы исследовали насосную функцию сердца через 3–5 и 8–10 дней после двукратного введения изопротеренола.

Цель

Изучение последовательности включения компенсаторных механизмов при формировании диастолической дисфункции.

Материал и методы

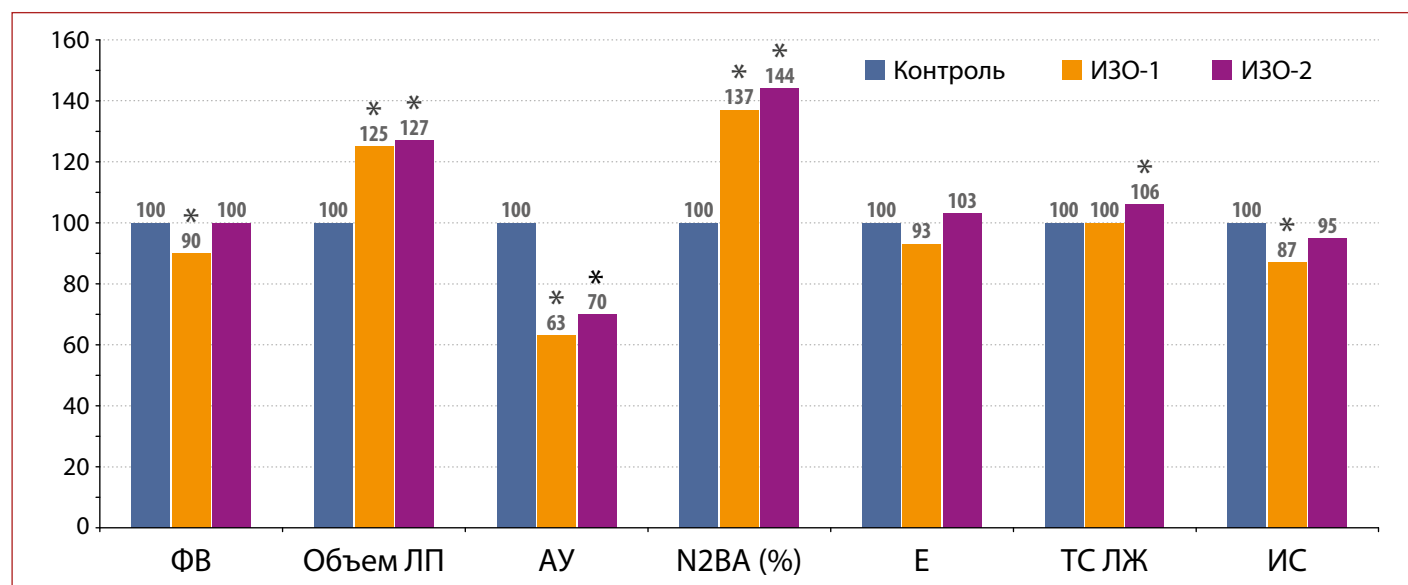
В работе использованы крысы-самцы стока Wistar массой 350–400 г, возраст 5–6 мес. Животных содер-

жали в биоклинике кардиоцентра в клетках по 5 голов со свободным доступом к сухим кормам и воде. Световой режим контролировался (12 ч освещения, 12 ч затемнения) при достаточной смене объемов воздуха и температуре 19–23 °С. Исследование проводили в соответствии с основными правилами, изложенными в основополагающих документах, регламентирующих проведение экспериментов на лабораторных животных и условия их содержания (Хельсинкская декларация, 2000; Правила проведения качественных клинических испытаний в Российской Федерации (утверждены МЗ РФ 29.12.1998), ОСТ 42-511-99, Приказ МЗ СССР № 755 от 12.08.1977 «О мерах по дальнейшему совершенствованию форм работы с использованием экспериментальных животных»). Протокол исследования одобрен комиссией по биоэтике ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» МЗ РФ (протокол заседания № 2 от 20.03.2023 г.).

В работе использовано 36 крыс, все они вначале были исследованы посредством метода трансторакальной эхокардиографии (ЭхоКГ) под золетилловым наркозом (5 мг/кг) на аппарате VUJIFILM Visual Sonic модель Vevo 1100, как изложено ранее [17]. После этого случайным методом животные были разделены на 3 группы по 12 крыс: одна группа была контрольной, а в двух других делали две подкожные инъекции изопротеренола по 120 мг/кг с перерывом в сутки [8], так что кумулятивная доза составила 240 мг/кг, а опыты выполняли через 3–5 и 8–10 дней после последнего введения.

Кроме того, под золетилловым наркозом (Золетил-100, 5 мг/кг) выполняли катетеризацию ЛЖ при помощи

Центральная иллюстрация. Относительные изменения показателей через 3–5 (ИЗО-1) и 8–10 дней (ИЗО-2) введения изопротеренола в дозе 240 мг/кг



ФВ – фракция выброса; ЛП – левое предсердие; АУ – артериальная упругость; N2BA – изоформа коннектина; Е – скорость наполнения ЛЖ; ТС – толщина стенки; ИС – индекс сократимости. * – статистически значимая разница ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой.

стандартного PV-катетера FTH-1912B-8018, вводимого через правую сонную артерию, и усилителя ADV500 («Transonic», Канада). Использовали программное обеспечение LabChart ADInstruments 8.1.2 (Австралия), позволявшее рассчитывать более 20 параметров сократительной функции в ходе сердечного цикла [17]. Кроме того, в каждом опыте выполняли детальный анализ фазы расслабления [18].

После завершения острого опыта все сердца были подвергнуты замораживанию в жидком азоте с последующим определением содержания и изоформного состава коннектина (титина), а также содержания мРНК этого белка. Электрофоретическое разделение изоформ коннектина, включая изоформу NT, обнаруженную в поперечнополосатых мышцах млекопитающих [19], проводили в усиленном агарозой макропористом 2,1–2,3% полиакриламидном геле, полученном по методу [20]. Содержание коннектина оценивали по отношению к содержанию тяжелых цепей миозина.

Экспрессию мРНК коннектина (титина) в миокарде определяли методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Общая РНК была выделена из 100 мг замороженной ткани с использованием ExtractRNA («Евроген», Россия) в соответствии с руководством производителя (протоколом). Определение концентрации РНК проводили в спектрофотометре NanoDrop 1000 («Thermo Scientific», США). Для проведения обратной транскрипции использовали обратную транскриптазу M-MLV («Евроген», Россия). Полученная кДНК была использована для проведения ПЦР в реальном времени с праймерами, специфичными для генов белков – изоформ коннектина: для изоформы N2B: F CCAACGAGTATGGCAGTGTCA, R TGGGTTCAGGCAGTAATTTGC; для изоформы N2BA: F CGGCAGAGCTCAGAATCGA, R GTCAAAGGACACTTCACACTCAAAA. В качестве референсного гена был использован ген глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы GAPDH: F GCAAGAGAGAGGCCCTCAG, R TGTGAGGGAGATGCTCAGTG.

Статистическую обработку полученных данных выполняли в программной среде R (4.2.2) с использованием пакета «emmeans» (1.10.2) после предварительной проверки данных на нормальность распределения. Данные представлены в виде $M \pm SEM$ (средняя $\pm$ ошибка средней). Результаты сравнения получены с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) с последующими апостериорными тестами Стьюдента, p -value для множественных сравнений выполняли по методу Шаффера, реализованного в пакете multcomp (1.4–25). Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Сократительная функция сердца

Первый срок исследования (3–5 дней) характеризовался значительными изменениями свойств миокарда, главным образом, его сократимости. По данным ЭхоКГ, ФВ была снижена на 12%, а фракция укорочения – на 23% (табл. 1).

Таблица 1. Эхокардиографическое исследование сердец крыс, получавших изопроterenол (ИЗО), через 3–5 и 8–10 дней

Показатель	Контроль (n=36)	ИЗО 3–5 дней (n=12)	ИЗО 8–10 дней (n=12)
Число крыс	36	12	12
КДО ЛЖ, мкл	362 $\pm$ 10	377 $\pm$ 15	371 $\pm$ 25
Фракция выброса, %	72,1 $\pm$ 1,36	65,2 $\pm$ 2,58*	72,9 $\pm$ 2,35#
Фракция укорочения, %	18,6 $\pm$ 0,82	12,1 $\pm$ 1,41***	14,7 $\pm$ 1,41*
ДИР, мс	13,4 $\pm$ 0,49	17,4 $\pm$ 0,85***	19,8 $\pm$ 0,85***
ТПС ЛЖ, мм	1,20 $\pm$ 0,02	1,3 $\pm$ 0,09	1,23 $\pm$ 0,03
ТЗС ЛЖ, мм	1,14 $\pm$ 0,02	1,13 $\pm$ 0,03	1,21 $\pm$ 0,03**
Объем левого предсердия, мкл	103 $\pm$ 4,46	129 $\pm$ 7,72*	131 $\pm$ 7,72**
Диаметр аорты, мм	3,36 $\pm$ 0,05	3,42 $\pm$ 0,08	3,59 $\pm$ 0,08**
Е, мкл/с	70,4 $\pm$ 1,66	65 $\pm$ 2,88	71,9 $\pm$ 2,88
Е/А	3,42 $\pm$ 0,13	3,16 $\pm$ 0,2	3,17 $\pm$ 0,18

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ по сравнению с контролем,

– $p < 0,05$ по сравнению с ИЗО 3–5 дней; КДО ЛЖ – конечный диастолический объем левого желудочка; ДИР – длительность изоволюмического расслабления; ТПС ЛЖ – толщина передней стенки левого желудочка, ТЗС ЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка; Е – скорость быстрого наполнения ЛЖ. Е/А – соотношение быстрой и медленной скоростей наполнения ЛЖ.

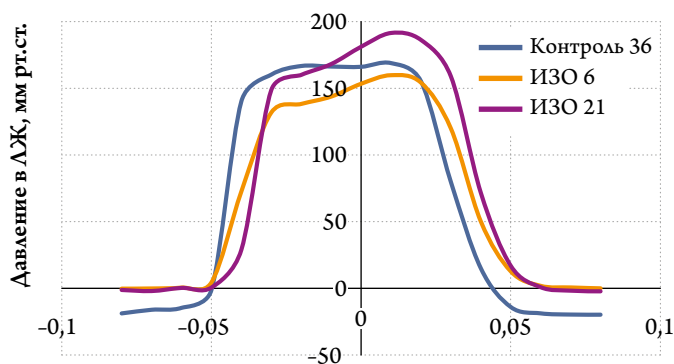
Таблица 2. Гемодинамика на двух сроках после введения изопроterenола (ИЗО)

Показатель	Контроль (n=10)	ИЗО 3–5 дней (n=11)	ИЗО 8–10 дней (n=12)
Число крыс	10	11	12
Частота сокращений, уд./мин	391 $\pm$ 9,21	352 $\pm$ 8,78**	397 $\pm$ 8,41**
Минутный объем, мл/мин	76,6 $\pm$ 5,8	59,5 $\pm$ 5,24	67,1 $\pm$ 5,02
Систолическое давление в ЛЖ, мм рт. ст.	181 $\pm$ 6,59	158 $\pm$ 5,96*	180 $\pm$ 5,71#
Макс. скорость развития давления, мм рт. ст./с	18 667 $\pm$ 790	15 304 $\pm$ 714**	17 264 $\pm$ 684*
Индекс сократимости, с ⁻¹	182 $\pm$ 6,92	158 $\pm$ 6,26*	173 $\pm$ 6
Время до пика, мс	46 $\pm$ 3	54 $\pm$ 2 *	48 $\pm$ 1*
Минимальное давление в ЛЖ, мм рт. ст.	–2,4 $\pm$ 0,87	0,59 $\pm$ 0,87*	–2,02 $\pm$ 0,75*
Артериальная упругость Еа, мм рт. ст./мл	1,53 $\pm$ 0,14	0,96 $\pm$ 0,1*	1,08 $\pm$ 0,09*

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ по сравнению с контролем; # – $p < 0,05$;

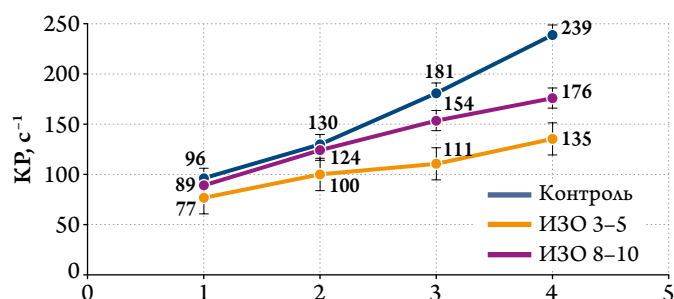
** – $p < 0,01$ – по сравнению с данными ИЗО 3–5 дней, ЛЖ – левый желудочек.

Рисунок 1. Типичная динамика давления в левом желудочке в сердечном цикле



Цифры обозначают номера опытов.
ИЗО 6 – опыт через 3–5 дней, ИЗО 21 – опыт через 8–10 дней.

Рисунок 2. Динамика роста константы расслабления (КР) левого желудочка от начальной, изоволюмической (1) до конечной, ауксоволюмической (4) в группах контроля, через 3–5 и 8–10 дней после введения изопротеренола (ИЗО)



В таблице 1 приведены результаты ЭхоКГ всех крыс, которые в дальнейшем для вентрикулографии (острый опыт) были разделены на 3 группы по 12 животных. Данные этих групп представлены в таблице 2 с исключением трех неудачных опытов.

Анализ вентрикулограмм показал, что систолическое давление в ЛЖ было меньше на 13%, а время до пика было увеличено на 17% (табл. 2; рис. 1). Максимальная скорость развития давления в ЛЖ была снижена на 18%, а индекс сократимости – на 13% (табл. 2). Пострадала также насосная функция – минутный объем был снижен на 23% в основном из-за снижения ударного объема на 15% (табл. 2).

На втором сроке исследования (8–10 дней) все показатели сократительной функции приблизились к контрольным. Фракция укорочения ЛЖ, систолическое давление в ЛЖ, максимальная скорость развития давления, индекс сократимости, частота сокращений, а также минутный объем не отличались от контроля, ФВ стала нормальной (табл. 1 и 2). Замедленное расслабление сохранилось, но конечное диастолическое давление достоверно уменьшилось по сравнению с таковым в опытах первой

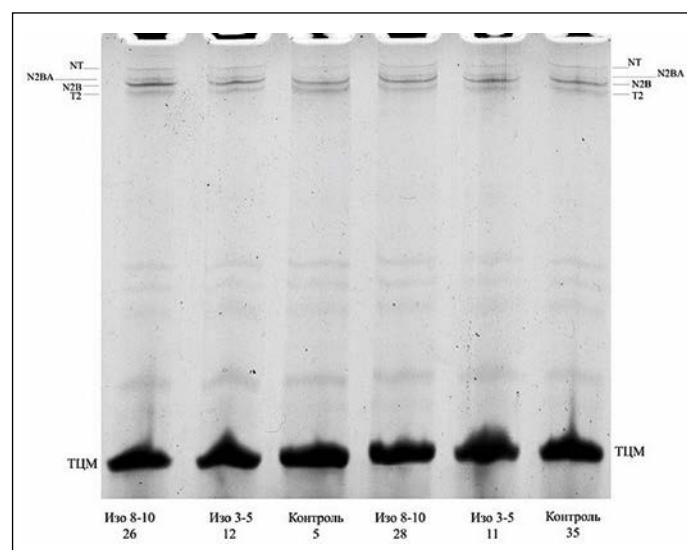
серии (табл. 2). Увеличенный объем левого предсердия сохранился, но увеличилась толщина задней стенки ЛЖ, а также диаметр аорты (табл. 1). Кроме того, нормализовалась форма кривой давления в ЛЖ (рис. 1) – в опытах первого срока отчетливо видно замедление роста и падения давления в ЛЖ, в то время как в опытах второго срока эти величины идентичны контролю.

Детальный анализ динамики расслабления ЛЖ показал неуклонный рост константы изоволюмического расслабления во всех опытах. В опытах первого срока этот рост заметно отставал от контрольной кривой (рис. 2). Величина ауксоволюмической константы на первом сроке действия изопротеренола была снижена на 44% ($p < 0,001$), а в поздней серии на 26% ($p < 0,02$). Эти данные свидетельствуют о замедлении конечного отрезка расслабления в обеих сериях с введением изопротеренола, как краткого (3–5 дней), так и более продолжительного (8–10 дней).

Исследование содержания, изоформного состава коннектина (титина) и содержания его мРНК

Соотношение суммы интактных изоформ коннектина N2B+N2BA+NT и содержания тяжелых цепей миозина на первом сроке действия изопротеренола снизилось по сравнению с контролем до $91 \pm 12\%$ ($p < 0,05$) в основном за счет уменьшения содержания изоформы NT ($81 \pm 18\%$; $p < 0,01$). На втором сроке действия изопротеренола эти изменения нормализовались. Содержание изоформы N2BA (в процентах относительно содержания N2B) на первом сроке увеличилось с $16 \pm 3\%$ в контроле до $22 \pm 3\%$ ($p < 0,01$) и до $23 \pm 3\%$ ($p < 0,01$) на втором сроке, т. е. содержание изоформы N2BA было

Рисунок 3. Изменения изоформного состава коннектина/титина в миокарде крыс под влиянием изопротеренола



Указаны полосы изоформ NT, N2BA, N2B, протеолитические фрагменты титина (T2), тяжелые цепи миозина (ТЦМ).

устойчиво повышено (рис. 3). Отношение содержания протеолитических T2-фрагментов коннектина к общему содержанию интактных (полноразмерных) изоформ этого белка не изменялось (рис. 3).

По результатам ПЦР-анализа на первом сроке действия изопротеренола наблюдалось увеличение содержания мРНК N2B (в $2,1 \pm 1,5$ раза; $p < 0,01$) и N2BA (в $2,4 \pm 2,1$ раза; $p < 0,01$) изоформ коннектина. На втором сроке оба показателя нормализовались.

Обсуждение

Для понимания характера компенсаторных изменений весьма важно знать, почему снижается сократимость миокарда под влиянием изопротеренола. Исследование *ex vivo* позволило установить, что соотношение между индексом базальной механической эффективности (БМЭ) и потреблением кислорода (MVO_2) снижается при увеличении метаболического запроса при бета-адренергической стимуляции, что свидетельствует о разъединении БМЭ и выработки митохондриальной энергии [9]. Исследование митохондрий обнаружило снижение окислительного метаболизма, хрупкость мембран и наличие повышенного окислительного стресса. Форма кальциевых сигналов в кардиомиоцитах была искажена, хотя экспрессия Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулаума SERCA, воротного белка RyR2 или фосфоламбана оставалась неизменной. Таким образом, в основе снижения сократимости сердца лежит недостаточная выработка АТФ, необходимого для миофиламентов и транспорта Ca^{2+} с помощью SERCA, в то время как обострение окислительного стресса может усиливать диастолическую активность RyR2, нарушая цикличность возбуждений [9]. Следовательно, кардиомиоциты вынуждены функционировать на сниженном уровне активации миофибрилл. В пользу такого представления свидетельствуют результаты работы с использованием одного из производных оксида азота HNO. Его введение способствовало поглощению Ca^{2+} структурами саркоплазматического ретикулаума и ускорению расслабления изолированных кардиомиоцитов, а также ЛЖ крыс при ДД, возникшей через 4 нед применения изопротеренола [21].

В наших опытах на первом сроке действия изопротеренола (3–5 дней) сниженная сократимость проявлялась уменьшением ФВ и укорочения ЛЖ, снижением максимальной скорости развития давления в ЛЖ и индекса сократимости, уменьшением ударного объема. В этих условиях система кровообращения стремится увеличить приток крови к ЛЖ и снизить сопротивление выбросу. В полном соответствии с этим возрастал объем левого предсердия, замедлялась частота сокра-

щений, удлинняя диастолическую паузу, и снижалась упругость артериальной стенки. Однако эти компенсаторные изменения были недостаточны, минутный объем был уменьшен. В следующей фазе подключались и другие механизмы. Хотя фракция укорочения и объем левого предсердия оставались прежними, наблюдали утолщение задней стенки ЛЖ, свидетельствовавшее о начинающейся гипертрофии миокарда, и расширение аорты, облегчившее выброс из ЛЖ, нормализовались ФВ, а также минимальное давление в ЛЖ и упругость артериальной стенки. В результате восстановились максимальная скорость развития давления в ЛЖ, индекс сократимости, ударный объем, частота сокращений и минутный объем.

Важное значение для определения степени ДД имеет состояние расслабления ЛЖ. На первом сроке действия изопротеренола время изоволюмического расслабления ЛЖ увеличилось по сравнению с таковым в контроле в 1,5 раза (табл. 1), начальная изоволюмическая константа расслабления была снижена на 24%, а конечная ауковольюмическая константа расслабления – в 2 раза (рис. 2). Исследование на втором сроке показало определенное улучшение расслабления ЛЖ – начальная изоволюмическая константа расслабления не отличалась от контроля, но конечная ауковольюмическая константа была меньше почти на 40%, что свидетельствовало о сохранении ДД. Подобные изменения мы наблюдали недавно у пациентов с ДД на фоне ишемической болезни сердца [22].

Возрастание константы расслабления по мере падения давления в ЛЖ объясняется постепенным подключением пассивного компонента расслабления, который обеспечивает постепенное восстановление исходной длины саркомеров. В этой роли выступает саркомерный белок коннектин, открытый в 1976 г. [23], и более известный под названием «титин». Его пружиноподобная структура сжимается при сокращении саркомеров и распрямляется при расслаблении, возвращая концы миозиновых нитей в исходное положение [24, 25]. Эту функцию выполняет его более упругая изоформа N2B, в то время как его более эластичная изоформа N2BA оказывает меньшее сопротивление при растяжении миокардиальных волокон во время диастолы. Чем выше упругость пружины, тем быстрее восстанавливается исходная (до сокращения) длина саркомеров. Наши данные позволяют предполагать, что упругость пружины, обеспечиваемая изоформой N2B, резко снижается в начальном периоде действия изопротеренола. Это сочеталось с возрастанием доли более податливой изоформы N2BA, что согласуется с данными литературы [26, 27]. В результате жесткость миокарда в фазе диастолы снижается и тем самым облегчается наполнение ЛЖ.

Заключение

Результаты нашего исследования показывают, что на раннем сроке экспериментальной миопатии (ИЗО 3–5) при наличии систолической дисфункции частичная компенсация сердечного выброса достигается за счет срочной мобилизации системы кровообращения, направленной на увеличение притока к левому желудочку и уменьшение сопротивления выбросу. В этом же русле находятся сведения о преимущественной экспрессии и увеличении доли более растяжимой изоформы N2BA коннектина. Это изменение сохранялось и на более позднем сроке (ИЗО 8–10) экспериментальной кардиомиопатии, но начинающаяся гипертрофия миокарда, а также улучшение расслабления способствовали снижению минимального диастолического давления в левом желудочке, а также возрастанию уровня сократительной функции миокарда до стадии диастолической дисфункции.

Вклад авторов в работу

В.И. Капелько, В.А. Лакомкин и И.М. Вихлянцева – идея работы и дизайн экспериментов; А.А. Абрамов

и А.В. Просвирнин – выполнение катетеризации и эхокардиографии левого желудочка, оцифровка и обработка данных; Г.З. Михайлова, А.Д. Уланова – определение содержания и изоформного состава коннектина; Ю.В. Грицына – определение содержания мРНК коннектина.

В.А. Лакомкин, **В.И. Капелько** и И.М. Вихлянцева – подготовка и редактирование рукописи.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 23-15-00275).

Конфликт интересов

Все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Статья поступила 20.01.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Pilgrim TM, Wyss TR. Takotsubo cardiomyopathy or transient left ventricular apical ballooning syndrome: A systematic review. *International Journal of Cardiology*. 2008;124(3):283–92. DOI: 10.1016/j.ijcard.2007.07.002
- Shao Y, Redfors B, Scharin Täng M, Möllmann H, Troidl C, Szardien S et al. Novel rat model reveals important roles of β -adrenoreceptors in stress-induced cardiomyopathy. *International Journal of Cardiology*. 2013;168(3):1943–50. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.12.092
- Rona G. Catecholamine cardiotoxicity. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 1985;17(4):291–306. DOI: 10.1016/S0022-2828(85)80130-9
- Roof SR, Boslett J, Russell D, Del Rio C, Alecusan J, Zweier JL et al. Insulin-like growth factor 1 prevents diastolic and systolic dysfunction associated with cardiomyopathy and preserves adrenergic sensitivity. *Acta Physiologica*. 2016;216(4):421–34. DOI: 10.1111/apha.12607
- Ikeda J, Kimoto N, Kitayama T, Kunori S. Cardiac DPP-4 inhibition by saxagliptin ameliorates isoproterenol-induced myocardial remodeling and cardiac diastolic dysfunction in rats. *Journal of Pharmacological Sciences*. 2016;132(1):65–70. DOI: 10.1016/j.jpshs.2016.08.008
- Ojha S, Goyal S, Kumari S, Arya DS. Pyruvate attenuates cardiac dysfunction and oxidative stress in isoproterenol-induced cardiotoxicity. *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2012;64(4):393–9. DOI: 10.1016/j.etp.2010.10.004
- Tanwar V, Sachdeva J, Golechha M, Kumari S, Arya DS. Curcumin Protects Rat Myocardium Against Isoproterenol-Induced Ischemic Injury: Attenuation of Ventricular Dysfunction Through Increased Expression of Hsp27 Alongwith Strengthening Antioxidant Defense System. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 2010;55(4):377–84. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181d3da01
- Kapelko V.I., Lakomkin V.L., Lukoshkova E.V., Gramovich V.V., Vitorov O.N., Abramov A.A. et al. Complex study of the rat heart at isoproterenol damage. *Kardiologiya*. 2014;54(3):46–56. [Russian: Капелько В.И., Лакомкин В.Л., Лукошкова Е.В., Грамович В.В., Виторов О.Н., Абрамов А.А. и др. Комплексное исследование сердца крыс при поражении изопроterenолом. *Кардиология*. 2014;54(3):46–56]. DOI: 10.18565/cardio.2014.3.46-56
- Willis BC, Salazar-Cantú A, Silva-Platas C, Fernández-Sada E, Villagas CA, Rios-Argaiz E et al. Impaired oxidative metabolism and calcium mishandling underlie cardiac dysfunction in a rat model of post-acute isoproterenol-induced cardiomyopathy. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. 2015;308(5):H467–77. DOI: 10.1152/ajpheart.00734.2013
- Brooks WW, Conrad CH. Isoproterenol-induced myocardial injury and diastolic dysfunction in mice: structural and functional correlates. *Comparative Medicine*. 2009;59(4):339–43. PMID: 19712573
- Heather LC, Catchpole AF, Stuckey DJ, Cole MA, Carr CA, Clarke K. Isoproterenol induces in vivo functional and metabolic abnormalities: similar to those found in the infarcted rat heart. *Journal of Physiology and Pharmacology*. 2009;60(3):31–9. PMID: 19826179
- Rebrova TYu, Korepanov VA, Stepanov IV, Afanasiev SA. Modeling of Isoproterenol-Induced Chronic Heart Failure in 24-Month-Old Rats. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2024;178(1):30–3. DOI: 10.1007/s10517-024-06277-8
- Teerlink JR, Pfeffer JM, Pfeffer MA. Progressive ventricular remodeling in response to diffuse isoproterenol-induced myocardial necrosis in rats. *Circulation Research*. 1994;75(1):105–13. DOI: 10.1161/01.RES.75.1.105
- Filipský T, Zatloukalová L, Mladěnka P, Hrdina R. Acute initial haemodynamic changes in a rat isoprenaline model of cardiotoxicity. *Human & Experimental Toxicology*. 2012;31(8):830–43. DOI: 10.1177/0960327112438927
- Lorell BH, Isoyama S, Grice WN, Weinberg EO, Apstein CS. Effects of ouabain and isoproterenol on left ventricular diastolic function during low-flow ischemia in isolated, blood-perfused rabbit hearts. *Circulation Research*. 1988;63(2):457–67. DOI: 10.1161/01.RES.63.2.457
- Nandi SS, Katsurada K, Moulton MJ, Zheng H, Patel KP. Enhanced central sympathetic tone induces heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in rats. *Frontiers in Physiology*. 2023;14:1277065. DOI: 10.3389/fphys.2023.1277065
- Abramov A.A., Prosvirnin A.V., Lakomkin V.L., Kapelko V.I. Noninvasive and invasive study of the pumping function of the rat heart in myocardial infarction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2023;176(9):299–302. [Russian: Абрамов А.А., Просвирнин А.В., Лакомкин В.Л., Капелько В.И. Неинвазивное и инвазивное исследование насосной функции сердца крыс при инфаркте миокарда. *Бюл-*

- летень экспериментальной биологии и медицины. 2023;176(9):299-302]. DOI: 10.47056/0365-9615-2023-176-9-299-302
18. Kapelko VI, Abramov AA, Lakomkin VL. Analysis of Relaxation Phase in the Rat Heart. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2023;59(5):1862–7. DOI: 10.1134/S0022093023050290
19. Vikhlyantsev IM, Podlubnaya ZA. New titin (connectin) isoforms and their functional role in striated muscles of mammals: Facts and suppositions. *Biochemistry (Moscow)*. 2012;77(13):1515–35. DOI: 10.1134/S0006297912130093
20. Vikhlyantsev IM, Podlubnaya ZA. Nuances of electrophoresis study of titin/connectin. *Biophysical Reviews*. 2017;9(3):189–99. DOI: 10.1007/s12551-017-0266-6
21. Roof SR, Ueyama Y, Mazhari R, Hamlin RL, Hartman JC, Ziolo MT et al. CXL-1020, a Novel Nitroxyl (HNO) Prodrug, Is More Effective than Milrinone in Models of Diastolic Dysfunction – A Cardiovascular Therapeutic: An Efficacy and Safety Study in the Rat. *Frontiers in Physiology*. 2017;8:894. DOI: 10.3389/fphys.2017.00894
22. Lakomkin V.L., Abramov A.A., Prosvirnin A.V., Tereshchenko A.S., Arutunyan G.K., Samko A.N. et al. The Structure of Left Ventricular Relaxation in Case of Ventriculography. *Kardiologiya*. 2024;64(8):32–8. [Russian: Лакомкин В.Л., Абрамов А.А., Провирнин А.В., Терещенко А.С., Арутюнян Г.К., Самко А.Н. и др. Структура расслабления левого желудочка у пациентов при вентрикулографии. *Кардиология*. 2024;64(8):32–8]. DOI: 10.18087/cardio.2024.8.n2640
23. Maruyama K, Natori R, Nonomura Y. New elastic protein from muscle. *Nature*. 1976;262(5563):58–60. DOI: 10.1038/262058a0
24. Helmes M, Trombitás K, Granzier H. Titin develops restoring force in rat cardiac myocytes. *Circulation Research*. 1996;79(3):619–26. DOI: 10.1161/01.res.79.3.619
25. Granzier HL, Labeit S. The Giant Protein Titin: A Major Player in Myocardial Mechanics, Signaling, and Disease. *Circulation Research*. 2004;94(3):284–95. DOI: 10.1161/01.RES.0000117769.88862.F8
26. Kapelko V.I. The role of sarcomeric protein titin in the pump function of the heart. *Progress in Physiological Science*. 2022;53(2):39–53. [Russian: Капелько В.И. Роль саркомерного белка титина в насосной функции сердца. *Успехи физиологических наук*. 2022;53(2):39–53]. DOI: 10.31857/S0301179822020059
27. Mikhailova G.Z., Vikhlyantsev I.M., Lakomkin V.L. The Role of Titin Phosphorylation in Changes in Myocardial Stiffness in Cardiomyopathies. *Russian Journal of Physiology*. 2024;110(3):375–98. [Russian: Михайлова Г.З., Вихлянцев И.М., Лакомкин В.Л. Роль фосфорилирования титина в изменении жесткости миокарда при кардиомиопатиях. *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2024;110(3):375–98]. DOI: 10.31857/S0869813924030042