

УДК 616.1
DOI 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-146-152

ДЫХАНИЕ МИТОХОНДРИЙ И МИКРОВЯЗКОСТЬ ИХ МЕМБРАН
В КАРДИОМИОЦИТАХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА
ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В.А. Корепанов, Т.Ю. Реброва, А.С. Горбунов, С.А. Афанасьев

Научно-исследовательский институт кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (НИИ кардиологии Томского НИМЦ), ул. Киевская, 111а, Томск, Российская Федерация, 634012

Основные положения

- Хроническая сердечная недостаточность у лиц старших возрастных групп является актуальной медико-социальной проблемой. Митохондриальная дисфункция выступает ключевым звеном патогенеза хронической сердечной недостаточности. В эксперименте показано снижение дыхательной функции митохондрий у старых животных. Развитие сердечной недостаточности сопровождалось дальнейшим уменьшением дыхательного контроля в этой группе. Увеличение микровязкости мембран митохондрий старых животных может влиять на активность ферментов дыхательной цепи при сердечной недостаточности.

Цель	Изучить активность дыхания и микровязкость мембран митохондрий кардиомиоцитов крыс разных возрастов на фоне развития сердечной недостаточности.
Материалы и методы	Исследование выполнено на 2- и 15-месячных самцах крыс линии Wistar. Животные разделены на четыре группы: две группы интактных особей обоих возрастов (n = 12) и две группы крыс с изадриновой моделью хронической сердечной недостаточности (ХСН) (n = 10). ХСН моделировали двукратным подкожным введением изопротеренола гидрохлорида (изадрина) (170 мг/кг) с интервалом между введениями 24 ч. Дыхательную активность митохондрий оценивали по коэффициенту дыхательного контроля. Микровязкостные характеристики мембран митохондрий оценивали по коэффициенту эксимеризации флуоресцентного зонда пирен в зонах белок-липидных и липид-липидных контактов. Сравнительный статистический анализ независимых групп проводили с применением непараметрического критерия Манна – Уитни.
Результаты	Продemonстрировано снижение дыхательного контроля митохондрий старых интактных животных в сравнении с молодыми особями. На фоне ХСН межвозратная разница усиливалась, при этом у молодых крыс развитие ХСН не сопровождалось значимым изменением показателей дыхательного контроля митохондрий. Выявлено возраст-зависимое снижение микровязкости мембран митохондрий в области белок-липидных и липид-липидных взаимодействий. У молодых крыс развитие ХСН охарактеризовано значимым увеличением микровязкости в области белок-липидных и липид-липидных взаимодействий. У старых крыс развитие патологии отмечено значимым снижением микровязкости в области белок-липидных контактов.
Заключение	Выявлены разнонаправленные возрастные изменения митохондрий кардиомиоцитов крыс при развитии сердечной недостаточности. Показано, что у молодых крыс митохондрии сохраняют функциональную активность на фоне ХСН в сравнении с таковыми у старых особей.
Ключевые слова	Дыхание митохондрий • Микровязкость мембран • Сердечная недостаточность • Возраст • Крысы

Поступила в редакцию: 06.07.2022; поступила после доработки: 11.08.2022; принята к печати: 20.09.2022

CARDIOMYOCYTE MITOCHONDRIAL RESPIRATION AND MICROVISCOSITY IN RATS OF DIFFERENT AGES IN HEART FAILURE

V.A. Korepanov, T.Yu. Rebrova, A.S. Gorbunov, S.A. Afanasiev

Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, 111a, Kievskaya St., Tomsk, 634012, Russian Federation, 634012

Highlights

• Heart failure in older age groups is an urgent medical and social issue. Mitochondrial dysfunction is a key link in the pathogenesis of heart failure. In this study we have demonstrated a decrease in mitochondrial respiratory function in old rats. In this age group, the development of heart failure is accompanied by a further decrease in respiratory control. An increase in the mitochondrial microviscosity in older animals may affect the activity of respiratory chain enzymes in heart failure.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ
ИССЛЕДОВАНИЯ

Aim	To study the respiratory activity and mitochondrial membrane microviscosity of cardiomyocyte of rats of different ages with heart failure.
Methods	The study involved 22 2- and 15-month-old male Wistar rats. The animals were divided into 4 groups: 2 groups of intact animals of both ages (n = 12) and 2 groups of rats with isadrine model of heart failure (HF) (n = 10). HF was modeled by two subcutaneous injections of isoproterenol hydrochloride (170 mg/kg) at interval of 24 hours. Mitochondrial respiratory activity was assessed using respiratory control coefficient. The microviscosity of mitochondrial membranes was evaluated by eximerization coefficients of pyrene-based fluorescent probe in areas of protein-lipid and lipid-lipid contact. Comparative statistical analysis of independent groups was performed using the nonparametric Mann-Whitney test.
Results	A decrease in mitochondrial respiratory control in older rats was shown in comparison with young animals. In the HF model, inter-age difference increases, but at the same time, in younger rats, the development of HF is not accompanied by significant changes in mitochondrial respiratory control. An age dependent decrease in the microviscosity of mitochondrial membranes in the area of protein-lipid and lipid-lipid interaction was revealed. In younger rats, the development of HF is characterized by a significant increase in microviscosity in the area of protein-lipid and lipid-lipid contact. In older rats, the development of the pathology is characterized by a significant decrease in microviscosity in the area of protein-lipid interaction.
Conclusion	Multidirectional age-related changes in cardiomyocyte mitochondria of rats with heart failure were revealed. It was shown that mitochondria in younger rats retain their functional activity in the HF model unlike older rats.
Keywords	Mitochondrial respiration • Membrane microviscosity • Heart failure • Age • Rats

Received: 06.07.2022; received in revised form: 11.08.2022; accepted: 20.09.2022

Список сокращений

ДК – дыхательный контроль ХСН – хроническая сердечная недостаточность

Введение

Обеспечение активного долголетия населения предполагает успешное решение проблем профилактики и лечения целого ряда социально значимых патологий, среди которых преобладают сердечно-сосудистые заболевания [1]. В структуре патологий сердечно-сосудистой системы лидирует хроническая сердечная недостаточность (ХСН). По

результатам эпидемиологического исследования «ЭПОХА ХСН», доля пациентов с хронической формой течения сердечной недостаточности любого функционального класса составляет 8,2% [2]. По данным зарубежных исследователей, распространенность ХСН среди взрослого населения достигает ~10% [3]. Более того, ХСН все чаще диагностируют у лиц моложе 50 лет [4, 5]. Все это

подчеркивает важность изучения функциональных возможностей кардиомиоцитов в условиях ХСН. Хорошо известно, что внутриклеточные механизмы, вовлеченные в процесс электромеханического сопряжения, в большой степени энергозависимы, а ХСН характеризуется расстройством энергетического обмена. Это приводит к изменению работы ион-транспортирующих систем, а значит, нарушению электрической стабильности миокарда, развитию аритмий и сократительной дисфункции. Показано, что ХСН характеризуется сниженной дыхательной активностью митохондрий кардиомиоцитов. Отмечено, что это может быть опосредовано изменением фосфолипидного состава, а затем и микровязкостных физико-химических характеристик их мембран, что затрагивает работу мембранных ферментов, в частности белков электрон-транспортной цепи [6].

Цель данного исследования – сравнительная оценка дыхания митохондрий кардиомиоцитов и микровязкости их мембран при сердечной недостаточности у крыс молодой и старшей возрастной групп.

Материалы и методы

Исследование проведено на самцах крыс линии Wistar 2- и 15-месячного возраста. Масса двухмесячных крыс на момент начала эксперимента составила в среднем 199 (198; 203) г, 15-месячных – 528 (500; 563) г. Каждая возрастная когорта включала 12 интактных и 10 опытных животных с ХСН. Развитие ХСН индуцировали подкожным введением раствора изопроterenоло гидрохлорида (Isadrine, Sigma-Aldrich, США) в концентрации 170 мг/кг массы животного. Выполняли две инъекции препарата с интервалом 24 ч [7]. При данной модели ХСН формируется к 28-м суткам после второй инъекции. Крыс содержали в условиях вивария со свободным доступом к воде и корму. Все работы с животными выполняли согласно положениям приказа Министерства здравоохранения РФ от 01.04.2016 г. № 199н «Об утверждении правил надлежащей лабораторной практики». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом (протокол заседания комитета НИИ кардиологии по биомедицинской этике № 192 от 18 декабря 2019 г.). При использовании изадриновой модели ХСН летальность среди 15-месячных животных достигала 60%.

Митохондрии выделяли дифференциальным центрифугированием в сахарозной среде (0,25 М) из изолированных кардиомиоцитов по стандартной методике [8]. Дыхание митохондрий оценивали по коэффициенту дыхательного контроля (ДК), который рассчитывали как отношение скоростей потребления кислорода в двух метаболических состояниях – V₃ и V₄ (ДК = V₃ / V₄) [8].

Для оценки микровязкости мембран использовали метод латеральной диффузии флуорофора пирен [8]. Свечения моно- и эксимеров этого зонда регистрировали на спектрофлуориметре Cary Eclipse (Varian, США) при длинах волн возбуждения 340 и 285 нм соответственно, для зон липид- и белок-липидных контактов рассчитывали коэффициент эксимеризации (Кэ = I₄₇₀ / I₃₉₀).

Статистический анализ

Статистическую обработку полученных данных осуществляли в программе STATISTICA 10.0 (StatSoft, США). Сравнение независимых групп количественных данных проводили с применением непараметрического критерия Манна – Уитни. Результаты представлены в виде медианы и квартилей Me (Q1; Q3). Различия считали статистически значимыми при уровне p<0,05.

Результаты

В табл. 1 представлены результаты, отражающие активность дыхания митохондрий рассматриваемых групп животных. Так, у интактных крыс в старшей возрастной группе величина коэффициента ДК оказалась в 1,3 раза меньше (p<0,001), чем у 2-месячных. Однако величина данного показателя оставалась в пределах нормальных значений [10].

Развитие ХСН у 2-месячных крыс значимо не сказалось на активности дыхания митохондрий их кардиомиоцитов. Напротив, у 15-месячных крыс с ХСН величина ДК митохондрий оказалась значимо ниже – как в сравнении с интактными особями данной возрастной группы (p<0,01), так и при со-

Таблица 1. Коэффициент дыхательного контроля (усл. ед.) митохондрий из миокарда крыс рассматриваемых возрастных групп в норме и на фоне развившейся ХСН (Me (Q25; Q75))
Table 1. Mitochondrial respiratory control coefficient (relative units) in the myocardium of rats of the considered age groups on average and with HF (Me (Q25; Q75))

Группа / Group	Возраст животных / Age of animals	
	2-месячные / 2-month-old	15-месячные / 15-month-old
Интактные крысы / Intact rats, n = 12	4,66 (4,53; 4,77)	3,57 (3,47; 3,70) p ₁ <0,001
Крысы с ХСН / Rats with HF, n = 10	4,28 (3,42; 4,73) p ₂ = 0,19	2,93 (2,92; 3,13) p ₂ <0,01 p ₃ <0,05

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; p₁ – уровень значимости различий между группами интактных крыс разного возраста; p₂ – уровень значимости различий между группами интактных крыс и крыс с ХСН одного возраста; p₃ – уровень значимости различий между группами крыс с ХСН разного возраста.
Note: HF – heart failure; p₁ – the level of the significant difference between groups of intact rats of different ages; p₂ – the level of the significant difference between groups of intact rats and rats of the same age with HF; p₃ – the level of the significant difference between groups of rats with HF.

поставлении с 2-месячными крысами в условиях ХСН ($p<0,05$) (табл. 1).

Результаты исследования микровязкостных характеристик митохондриальных мембран представлены в табл. 2. Для митохондрий интактных крыс 15-месячного возраста, в сравнении с 2-месячными, были характерны статистически значимо ($p<0,01$) более высокие значения K_{Σ} пирена – как для областей липид-липидных контактов, так и зон белок-липидных взаимодействий.

В условиях ХСН значения K_{Σ} в мембранах митохондрий кардиомиоцитов молодых крыс статистически значимо повышены ($p<0,001$) в области и липид-липидных взаимодействий, и белок-липидных контактов (в 1,77 и 3,13 раза соответственно) (см. табл. 2). Напротив, в группе 15-месячных крыс с ХСН, в сравнении с интактными, значения K_{Σ} в области липид-липидных взаимодействий не претерпевали значимых изменений, а в области белок-липидных контактов оказались значимо ниже ($p<0,01$). При этом значения K_{Σ} митохондриальных мембран 15-месячных крыс с ХСН были статистически значимо ниже ($p<0,01$), чем у аналогичной группы 2-месячных животных. Эта направленность проявилась как в зонах липид-липидных, так и белок-липидных взаимодействий.

Обсуждение

Известно, что в процессе развития и последующего старения организма происходят значительные изменения функциональных возможностей его органов и тканей. Сердечная мышца, с практически не возобновляемым составом кардиомиоцитов, оказывается в особенной зависимости от их способности реализовывать электромеханическое сопряжение, а следовательно, обеспечивать насосную функцию сердца. Этот процесс является одним из наиболее энергозависимых [11]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что процесс онтогенеза характеризуется снижением дыхательной активности митохондрий кардиомиоцитов. Сниженное значение ДК, полученное для митохондрий кардиомиоцитов интактных 15-месячных крыс, вероятно, отражает их меньшую способность обеспечить интенсивность процессов энергообразования (синтез аденозинтрифосфорной кислоты). Это должно негативно сказываться на функционировании миокарда в условиях воздействия дополнительных, длительно действующих экстремальных факторов и может существенно повлиять на процесс ремоделирования сердечной мышцы. Действительно, моделирование ХСН у 2-месячных крыс значимо не сказалось на активности дыхания митохондрий. Напротив, у митохондрий 15-месячных крыс с ХСН величина ДК оказалась значимо ниже, чем у интактных жи-

вотных. Полученные нами результаты, особенно для крыс старшей возрастной группы, согласуются с данными других исследователей о негативном влиянии ХСН на дыхательную активность митохондрий кардиомиоцитов [6, 12].

Обнаруженные нами особенности дыхательной активности митохондрий кардиомиоцитов крыс молодого и старшего возраста в норме и в условиях ХСН не противоречат результатам других исследователей. Полученные результаты могут быть обусловлены изменением структуры и химического состава мембран этих органелл, определяющих работу сопряженных с ними белков дыхательной цепи. Так, изменение качественного и количественного соотношения липидов в составе мембран в процессе онтогенеза, в частности увеличение содержания остатков короткоцепочечных ненасыщенных жирных кислот в составе липидов, повышает текучесть мембран [13]. Это согласуется с тем, что в нашем исследовании снижение микровязкости, а значит и повышение текучести митохондриальной мембраны в областях липид-липидных и белок-липидных контактов,

Таблица 2. Коэффициенты эксимеризации зонда пирен I_{470}/I_{390} (усл. ед.) в мембранах митохондрий кардиомиоцитов крыс рассматриваемых возрастных групп в норме и на фоне развившейся ХСН (Me (Q25; Q75))
Table 2. Pyrene probe I_{470}/I_{390} (relative units) eximerization coefficient in mitochondrial membranes of cardiomyocytes of rats of the considered age groups on average and with HF (Me (Q25; Q75))

Показатель / Parameter	Возраст животных / Age of animals	
	15-месячные / 15-month-old	15-месячные / 15-month-old
	Интактные животные / Intact animals, n = 12	
I_{470}/I_{390} ($\lambda_B = 285$ нм / $\lambda_{Ex} = 285$ нм)	0,75 (0,72; 0,83)	0,94 (0,74; 1,01) $p_1<0,01$
I_{470}/I_{390} ($\lambda_B = 340$ нм / $\lambda_{Ex} = 340$ нм)	1,20 (1,14; 1,32)	1,51 (1,22; 1,59) $p_1<0,01$
Животные с ХСН / Animals with HF, n = 10		
I_{470}/I_{390} ($\lambda_B = 285$ нм / $\lambda_{Ex} = 285$ нм)	2,35 (1,92; 3,33) $p_2<0,001$	0,66 (0,65; 0,72) $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
I_{470}/I_{390} ($\lambda_B = 340$ нм / $\lambda_{Ex} = 340$ нм)	2,12 (1,88; 2,27) $p_2<0,001$	1,13 (1,11; 1,23) $p_2 = 0,06$ $p_3<0,01$

Примечание: ХСН – хроническая сердечная недостаточность; λ_B – длина волны возбуждающего света; p_1 – уровень значимости различий между интактными крысами разных возрастных групп; p_2 – уровень значимости различий между интактными крысами и крысами с ХСН в возрастной группе; p_3 – уровень значимости различий между крысами с ХСН разных возрастных групп.
Note: HF – heart failure; λ_{Ex} – excitation wavelength; p_1 – the level of the significant difference between groups of intact rats of different ages; p_2 – the level of the significant difference between groups of intact rats and rats of the same age with HF; p_3 – of the same age between groups of rats with HF.

выявлено именно у интактных животных старшей возрастной группы.

Обнаруженное нами выраженное снижение в условиях ХСН вязкости мембран митохондрий у 2-месячных крыс, вероятно, может быть обусловлено несовершенством и не полным завершением формирования в этом возрасте ферментных антиоксидантных систем. Это предположение не противоречит нашим ранее полученным результатам [14]. Ввиду высокой метаболической нагрузки на митохондрии, особенно в условиях патологии, повышается вероятность утечки электронов из электрон-транспортной цепи митохондрий и образования активных форм кислорода. Соответственно, не утилизированные активные формы кислорода вступают в контакт с липидами мембран, окисляя их. Окисленные жирнокислотные остатки имеют укороченные цепи с большим числом изломов. Их накопление увеличивает текучесть мембран. При этом сохраненный уровень активности дыхания митохондрий 2-месячных крыс можно связать с большим потенциалом компенсаторно-приспособительных процессов у молодых животных. У крыс старшей возрастной группы (15 месяцев) при ХСН, наоборот, продемонстрировано увеличение жесткости мембран, что, вероятно, можно ассоциировать с накоплением в структуре мембран холестерина. Это предположение не противоречит данным о том, что его синтез увеличивается с возрастом [15]. В клинических условиях выявленные особенности в функционировании митохондрий кардиомиоцитов могут оказаться дополнительным фактором, способным провоцировать развитие жизнеугрожающих аритмий и внезапной сердечной смерти.

Это предположение согласуется с результатами наших ранее опубликованных исследований [16].

Заключение

На основании полученных данных можно заключить, что в процессе онтогенеза в стареющем организме активность дыхания митохондрий кардиомиоцитов крыс значительно снижается, оставаясь на нижней границе нормальных значений. Выявленное различие оказывается особенно значимым в условиях ХСН, и у животных старшей возрастной группы приводит к дальнейшему выраженному снижению дыхательной активности митохондрий за нижнюю границу референтных значений нормы. Обнаруженные различия сопряжены с возрастными изменениями микровязкостных характеристик мембран митохондрий и, вероятно, обусловлены истощением их компенсаторных механизмов. Результаты проведенного исследования показывают, что необходимо продолжать изучение функций митохондрий при сердечно-сосудистых патологиях в зависимости от возрастных особенностей, так как их параметры у молодых и взрослых особей при экспериментальной сердечной недостаточности меняются в разной степени.

Конфликт интересов

В.А. Корепанов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Т.Ю. Реброва заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.С. Горбунов заявляет об отсутствии конфликта интересов. С.А. Афанасьев заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии финансирования исследования.

Информация об авторах

Корепанов Вячеслав Андреевич, аспирант, младший научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2818-1419

Реброва Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук научный сотрудник лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3667-9599

Горбунов Александр Сергеевич, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории экспериментальной кардиологии Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской

Author Information Form

Korepanov Vyacheslav A., Post-graduate student, Junior Researcher at the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2818-1419

Rebrova Tatiana Yu., PhD, Researcher at the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3667-9599

Gorbunov Alexander S., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Experimental Cardiology, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5890-071X

академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5890-071X

Афанасьев Сергей Александрович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории молекулярно-клеточной патологии и генодиагностики Научно-исследовательского института кардиологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

Afanasyev Sergey A., PhD, Professor, Head of the Laboratory of Molecular Cell Pathology and Genetic Diagnostics, Cardiology Research Institute, Federal State Budgetary Scientific Institution "Tomsk National Research Medical Center" of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6066-3998

Вклад авторов в статью

КВА – получение данных исследования, написание статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

РТЮ – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ГАС – получение данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

АСА – вклад в концепцию и дизайн исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

KVA – data collection, manuscript writing, approval of the final version, fully responsible for the content

RTYu – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

GAS – data collection, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ASA – contribution to the concept and design of the study, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Макаров С.А., Максимов С.А., Шаповалова Э.Б., Стряпчев Д.В., Артамонова Г.В. Смертность от болезней системы кровообращения в Кемеровской области и Российской Федерации в 2000–2016 годах. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2019; 8 (2): 6-11. doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11
2. Поляков Д.С., Фомин И.В., Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Артемьева Е.Г., Бадин Ю.В., Бакулина Е.В., Виноградова Н.Г., Галевич А.С., Ионов Т.С., Камалов Г.М., Кечеджиева С.Г., Козиолова Н.А., Маленкова В.Ю., Мальчикова С.В., Мареев Ю.В., Смирнова Е.А., Тарловская Е.И., Щербинина Е.В., Якушин С.С. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПО-ХА -ХСН. Кардиология. 2021;61(4):4-14. doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628
3. Choi H., Park M., Youn J. Update on heart failure management and future directions. Korean J Intern Med. 2019; 34 (1): 11-43. doi: 10.3904/kjim.2018.428
4. Barasa A., Schaufelberger M., Lappas G., Swedberg K., Dellborg M., Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. Eur Heart J. 2014; 35 (1): 25-32. doi: 10.1093/eurheartj/ehd278
5. Christiansen M.N., Køber L., Weeke P., Vasan R.S., Jeppesen J.L., Smith J.G., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Andersson C. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. Circulation. 2017; 135 (13): 1214-1223. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941
6. Sheeran F.L., Pepe S. Mitochondrial Bioenergetics and Dysfunction in Failing Heart. Advances in Experimental Medicine and Biology. 2017; 982: 65-80. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_4
7. Teerlink J., Pfeffer J., Pfeffer M. Progressive Ventricular Remodeling in Response to Diffuse Isoproterenol-induced Myocardial Necrosis in Rats. Circulation Research. 1994; 75 (1): 105-113. doi: 10.1161/01.res.75.1.105
8. Rebrova, T.Y., Korepanov V.A., Afanasiev S.A. Age Peculiarities of Respiratory Activity and Membrane Microviscosity of Mitochondria from Rat Cardiomyocytes. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2021; 170 (3): 368-370. doi: 10.1007/s10517-021-05069-8
9. Добрецов. Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука, 1989:277
10. Еремеев С.А., Ягужинский Л.С. О локальном сопряжении систем электронного транспорта и синтеза АТФ в митохондриях. Биохимия. 2015; 80 (5): 682-688. doi: 10.1134/S0006297915050089]
11. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. N Engl J Med. 2007; 356 (11): 1140-51. doi: 10.1056/NEJMr063052.
12. Bisaccia G., Ricci F., Gallina S., Di Baldassarre A., Ghinassi B. Mitochondrial Dysfunction and Heart Disease: Critical Appraisal of an Overlooked Association. International Journal of Molecular Sciences. 2021; 22 (2): 614. doi: 10.3390/ijms22020614.
13. Roach C., Feller S.E., Ward J.A., Shaikh S.R., Zerouga M., Stillwell W. Comparison of cis and trans fatty acid containing phosphatidylcholines on membrane properties. Biochemistry. 2004; 43 (20): 6344-6351. doi: 10.1021/bi049917r.
14. Rebrova T.Y., Afanasiev S.A. State of the Antioxidant System and the Severity of Lipid- Peroxidation Processes in the Myocardium and Blood Plasma of Rats of Different Ages with Postinfarction Cardiosclerosis. Advances in Gerontology. 2021; 11 (2): 152-157. doi:10.1134/S2079057021020132
15. Yi S., Yi J., Ohrr H. Total cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 12.8 million adults. Scientific Reports. 2019; 9: 1596. doi:10.1038/s41598-018-38461-y
16. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Путрова О.Д., Перчаткин В.А., Репин А.Н. Возрастные особенности внутриклеточного гомеостаза кальция в кардиомиоцитах крыс при постинфарктном ремоделировании сердца. Успехи геронтологии. 2010. 23 (1): 59-63.

REFERENCES

1. Makarov S.A., Maksimov S.A., Shapovalova E.B., Stryapchev D.S., Artamonova G.V. Mortality from circulatory system diseases in the Kemerovo region and the Russian Federation in 2000–2016. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2019; 8 (2): 6-11. (In Russian) doi: 10.17802/2306-1278-2019-8-2-6-11
2. Polyakov D.S., Fomin I.V., Belenkov Yu.N., Mareev V.Yu., Ageev F.T., Artemjeva E.G., Badin Yu.V., Bakulina E.V., Vinogradova N.G., Galyavich A.S., Ionova T.S., Kamalov G.M., Kechedzhieva S.G., Koziolova N.A., Malenkova V.Yu., Malchikova S.V., Mareev Yu.V., Smirnova E.A., Tarlovskaya E.I., Shcherbinina E.V., Yakushin S.S. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021; 61 (4): 4-14. (In Russian) doi.org/10.18087/cardio.2021.4.n1628
3. Choi H., Park M., Youn J. Update on heart failure management and future directions. *Korean J Intern Med*. 2019; 34 (1): 11-43. doi: 10.3904/kjim.2018.428
4. Barasa A., Schaufelberger M., Lappas G., Swedberg K., Dellborg M., Rosengren A. Heart failure in young adults: 20-year trends in hospitalization, aetiology, and case fatality in Sweden. *Eur Heart J*. 2014; 35 (1): 25–32. doi: 10.1093/eurheartj/ehu278
5. Christiansen M.N., Køber L., Weeke P., Vasan R.S., Jeppesen J.L., Smith J.G., Gislason G.H., Torp-Pedersen C., Andersson C. Age-Specific Trends in Incidence, Mortality, and Comorbidities of Heart Failure in Denmark, 1995 to 2012. *Circulation*. 2017; 135 (13): 1214-1223. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025941
6. Sheeran F.L., Pepe S. Mitochondrial Bioenergetics and Dysfunction in Failing Heart. *Advances in Experimental Medicine and Biology*. 2017; 982: 65-80. doi: 10.1007/978-3-319-55330-6_4
7. Teerlink J., Pfeffer J., Pfeffer M. Progressive Ventricular Remodeling in Response to Diffuse Isoproterenol-induced Myocardial Necrosis in Rats. *Circulation Research*. 1994; 75 (1): 105-113. doi: 10.1161/01.res.75.1.105
8. Rebrova, T.Y., Korepanov V.A., Afanasiev S.A. Age Peculiarities of Respiratory Activity and Membrane Microviscosity of Mitochondria from Rat Cardiomyocytes. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021; 170 (3): 368-370. doi: 10.1007/s10517-021-05069-8
9. Dobretsov. G.E. *Fluorescentnye zondy v issledovanii kletok, membran i lipoproteinov*. Moscow: Nauka, 1989:277 (in Russian)
10. Eremeev S.A., Yaguzhinskiy L.S. On local coupling of electron transport and ATP-synthesis system in mitochondria. Theory and experiment. *Biochemistry*. 2015; 80 (5): 682-688 (in Russian) doi: 10.1134/S0006297915050089
11. Neubauer S. The failing heart--an engine out of fuel. *N Engl J Med*. 2007; 356 (11): 1140-51. doi: 10.1056/NEJMr063052.
12. Bisaccia G., Ricci F., Gallina S., Di Baldassarre A., Ghinassi B. Mitochondrial Dysfunction and Heart Disease: Critical Appraisal of an Overlooked Association. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22 (2): 614. doi: 10.3390/ijms22020614.
13. Roach C., Feller S.E., Ward J.A., Shaikh S.R., Zerouga M., Stillwell W. Comparison of cis and trans fatty acid containing phosphatidylcholines on membrane properties. *Biochemistry*. 2004; 43 (20): 6344–6351. doi: 10.1021/bi049917r.
14. Rebrova T.Y., Afanasiev S.A. State of the Antioxidant System and the Severity of Lipid- Peroxidation Processes in the Myocardium and Blood Plasma of Rats of Different Ages with Postinfarction Cardiosclerosis. *Advances in Gerontology*. 2021; 11 (2): 152–157. doi:10.1134/S2079057021020132
15. Yi S., Yi J., Ohrr H. Total cholesterol and all-cause mortality by sex and age: a prospective cohort study among 12.8 million adults. *Scientific Reports*. 2019; 9: 1596. doi:10.1038/s41598-018-38461-y
16. Afanas'ev SA, Kondrat'eva DS, Putrova OD, Perchatkin VA, Repin AN. Age-related features of intracellular calcium homeostasis in rat cardiomyocytes in postinfarction heart remodeling. *Adv Gerontol*. 2010; 23 (1): 59-63. (In Russian)

Для цитирования: Корепанов В.А., Реброва Т.Ю., Горбунов А.С., Афанасьев С.А. Дыхание митохондрий и микровязкость их мембран в кардиомиоцитах крыс разного возраста при сердечной недостаточности. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2022;11(4S): 146-152. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-146-152

To cite: Korepanov V.A., Rebrova T.Yu., Gorbunov A.S., Afanasiev S.A. Cardiomyocyte mitochondrial respiration and microviscosity in rats of different ages in heart failure. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2022;11(4S): 146-152. DOI: 10.17802/2306-1278-2022-11-4S-146-152