

УДК 612.172.2, 612.172.3, 612.178.2

КАРДИОРЕГЕНЕРАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ИГЛИСТЫХ МЫШЕЙ (*ACOMYS CAHIRINUS*) МАНИФЕСТИРУЕТ В ДЕЛОКАЛИЗАЦИИ ПЕЙСМЕКЕРНОГО МИОКАРДА И ПРЕОБЛАДАНИИ НЕКЛАССИЧЕСКОГО ПУТИ ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ РИТМОВОДИТЕЛЯ СЕРДЦА

© 2025 г. В. С. Кузьмин^{1, 2, *}, Ю. В. Егоров¹, А. М. Кархов^{1, 2}, М. А. Болдырева^{1, 3}, член-корреспондент РАН Е. В. Парфенова¹

Поступило 10.10.2024 г.

После доработки 10.11.2024 г.

Принято к публикации 17.11.2024 г.

Иглистые мыши (*Acomys cahirinus*) обладают способностью к восстановлению поврежденного миокарда и функциональных показателей сердца. Кардиорегенерацию у *Acomys* связывают с сохранением неонатальных свойств у ткани сердца взрослых животных. Электрофизиология и механизмы регуляции ритма сердца *Acomys* не исследованы. В работе регистрировали ЭКГ у иглистых мышей *in vivo*, оценивали и картировали биоэлектрическую активность в суправентрикулярном миокарде. Потенциалы действия пейсмеркерного типа обнаруживаются в значительной части правого предсердия *Acomys*, а начальная активация охватывает 41% площади предсердия. Холинергическая стимуляция у *Acomys* приводит к крайне выраженному подавлению автоматии и изменению паттерна активации пейсмеркерного миокарда. Холинергическое торможение автоматии у *Acomys* обусловлено IKAch-независимыми механизмами. Кардиорегенеративный потенциал иглистых мышей манифестирует в особенностях функционирования и регуляции ритмоводителя сердца.

Ключевые слова: иглистые мыши, регенерация, неонатальный фенотип, ритмоводитель сердца, пейсмеркер, холинергическая регуляция, автоматия, синусный узел

DOI: 10.31857/S2686738925010255, EDN: svzzbl

К настоящему времени в нескольких пионерских работах продемонстрировано, что иглистые мыши (*Acomys cahirinus*, Geoffroy, 1803) обладают уникальной способностью к регенерации сердечной ткани [1]. Показано, что для иглистых мышей характерна уменьшенная зона поврежденного миокарда, существенная реваскуляризация и восстановление микроциркуляторного русла, уменьшение соединительнотканых рубцов, высокая выживаемость при моделировании

ишемического повреждения или инфаркта миокарда [2]. Иглистые мыши демонстрируют быстрое и почти полное восстановление функциональных показателей (фракции выброса, ударного объема) сердца в постинфарктный период [3,4].

Предполагается, что вышеуказанная способность к регенерации сердечной мышцы и устойчивость к патологическому ремоделированию, обусловлена увеличенной пролиферативной активностью в миокарде, особой организацией неклеточных элементов соединительной ткани сердца. В ряде функциональных экспериментов показано, что для кардиомиоцитов *Acomys* характерен неонатальный тип внутриклеточной кальциевой динамики и ответов на β -адренергическую стимуляцию, кардиомиоциты *Acomys* являются преимущественно мононуклеарными [2]. В сердце *Acomys* экспрессируется целый ряд генов, характерных для фетальной ткани, что показано при транскриптомном секвенировании.

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министрства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия

²Кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

³Национальный исследовательский университет "Высшая школа экономики", Москва, Россия

*e-mail: ku290381@mail.ru

Тем не менее целый ряд особенностей физиологии, механизмы формирования и регуляции ритма сердца взрослых *Acomys*, сформированных клетками, демонстрирующими признаки незрелости, остаются невыясненными. Представленная работа направлена на изучение электрофизиологических свойств предсердного и пейсмекерного миокарда; исследование механизмов парасимпатического контроля автоматии в сердце иглистых мышей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена с использованием половозрелых самцов иглистых мышей (11–12 мес., 45 ± 8 г, $n=12$) и мышей линии C57Bl6 (2–3 мес., 25 ± 5 г, $n=12$).

У наркотизированных иглистых мышей (изофлюран, 1,5–2 Об%, VetEquip, США) регистрировали ЭКГ (10 мин, эквивалент II стандартного отведения) с помощью одноразовых поверхностных адгезивных электродов при контролируемой температуре тела (37°C , “bio-tc-1”, “Биотехнологии”, РФ), соединенных с усилителем “Animal Bio Amp” и АЦП PL3516 PowerLab 16/35 ADC (ADInstruments, Новая Зеландия) [5]. При анализе ЭКГ сигнала с помощью ПО LabChart Pro (ADInstruments) рассчитывали ЧСС, длительность PR, QRS, QT, а также JT интервалов.

После регистрации ЭКГ и эвтаназии (изофлюран, 3,5–4 Об%) получали изолированные тканевые препараты предсердия иглистых мышей согласно описанной ранее методике [6]. Электрически вызванные (стимулятор А310, WPI, США) потенциалы действия (ПД) правого (ПП) и левого (ЛП) предсердий, а также спонтанные потенциалы действия (СПД) в межвенной, гладкостенной части правого предсердия, соответствующей локализации синоатриального узла (САУ), регистрировали с использованием стеклянных микроэлектродов ($\Omega=10\text{--}20$ МОм), подключенных к усилителю WPI701 (WPI, США), АЦП E-154 (L-card, РФ) [7]. Считали, что регистрация СПД осуществляется в пейсмекерном миокарде, если скорость фронта составляла менее 15 В/с. Потенциалы действия регистрировали в контрольных условиях, а также в присутствии ацетилхолина (Ацх, 1, 10 мкМ, 10 мин), добавляемого в стандартный р-р Тироде или р-р, содержащий $75 \mu\text{M}$ BaCl_2 . СПД в контрольных условиях и при действии Ацх регистрировали также в тканевых препаратах ПП мышей C57Bl6. Потенциалы действия записывали с помощью ПО PowerGraph 3.3 (Ди-софт, РФ); рассчитывали частоту СПД, величину максимального диастолического потенциала (МДП), скорость медленной диастолической деполаризации (МДД), длительность начальной, нелинейной фазы деполаризации СПД, максимальную

скорость фронта ($dv/dt(max)$) для спонтанных и вызванных ПД; с помощью ПО MiniAnalysis (Synaptosoft, 6.0.7, США) определяли длительность ПД на уровне 30 и 90% реполяризации (ДПД30, ДПД90).

Для оценки площади миокарда, демонстрирующего пейсмекерные свойства, осуществляли картирование электрической активности тканевых препаратов правого предсердия иглистых мышей и мышей линии C57Bl6, сохраняющих спонтанную, автоматическую активность. Эксперименты проводили с использованием потенциалчувствительного зонда di-4-ANNEPS согласно ранее описанной методике [8]. Флюоресценцию di-4-ANNEPS регистрировали с помощью фотодиодной матрицы H469V-012 (WuTech H-469V, США), включенной в состав оптико-электронной установки. На основе флюоресцентных сигналов с помощью ПО RedShirtImaging (v.8.2.1, США), ImageJ (США), а также ПО собственной разработки определяли локализацию точки первичной активации (ТПА), а также площадь миокарда в межвенной области правого предсердия, охваченную возбуждением за первые 3 мс кардицикла в контрольных условиях и при действии Ацх (1, 10 мкМ, 3 мин).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью ПО GraphPad Prism 8. Для выявления статистически значимых различий использовали непараметрический критерий (Т) Вилкоксона или Мана–Уитни (U) для связанных парных или несвязанных выборок, либо двухфакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с апостериорными тестами для множественных сравнений Даннета (после проверки нормальности распределения с помощью теста Шапиро–Вилка). Различия считали значимыми при $p < 0.05$. Данные представлены как $cp. \pm st.$ откл.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для *Acomys* характерна достаточно высокая ЧСС (461 ± 32 уд/мин, $n=6$), тем не менее величина сердечного ритма у этих животных ниже, чем у мышей (C57Bl6 – 560 ± 35 , BALB/c – 533 ± 21 уд/мин). Иглистые мыши демонстрируют некоторые электрокардиографические свойства, характерные для грызунов (рис. 1.А). В частности, ЭКГ у *Acomys* лишена ST сегмента, кроме того, за QRS-комплексом следует быстроразвивающаяся J-волна, длительность QT-интервала остается постоянной независимо от величины ЧСС (рис.1.Б). Тем не менее у *Acomys* отсутствует негативная фаза Т-волны, имеется выраженный зубец Q, что электрокардиографически отличает этот вид животных от мышей [9, 10]. Для иглистых мышей характерна достаточно высокая

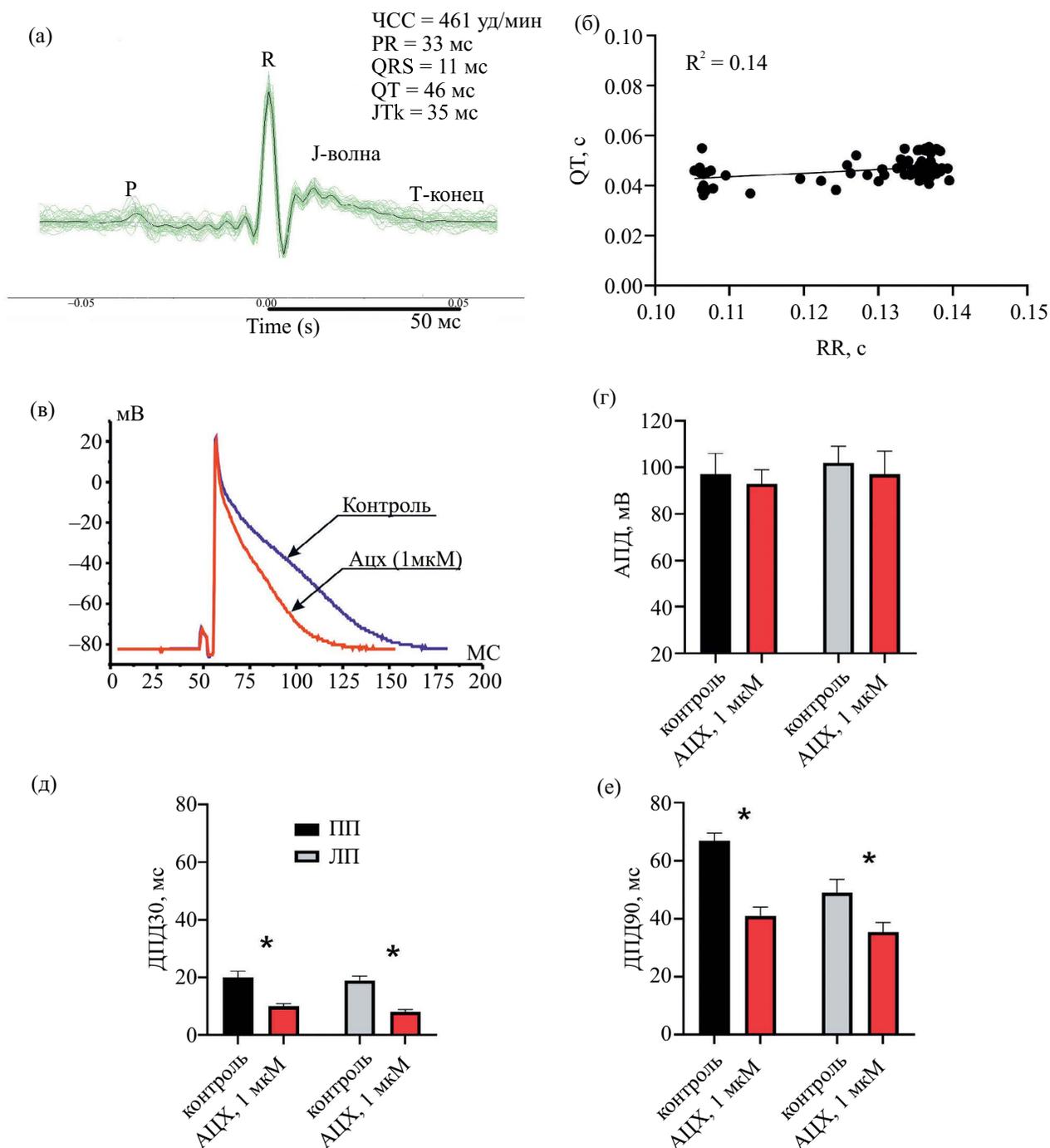


Рис. 1. А. Репрезентативный пример ЭКГ (эквивалент II стандартного отведения) и электрокардиографические характеристики *Acomys*. JT – интервал от пика J-волны до момента возвращения кривой к изолинии (Т-конец). Б. Соотношение длительности QT и RR интервалов у иглистых мышей. В. Репрезентативные примеры электрически вызванных потенциалов действия (ПД) рабочего предсердного миокарда *Acomys* в контрольных условиях и при действии ацетилхолина (АцХ). Г. Амплитуда предсердных ПД в контрольных условиях и при действии ацетилхолина. Д, Е. Длительность предсердных ПД на уровне 30 (ДПД30, слева) и 90% (ДПД90, справа) реполяризации. ЛП – левое предсердие, ПП – правое предсердие. * – $p(T) < 0.05$.

длительность QRS комплекса (12.1 ± 1.6 мс, $n=6$), которая типична у *Mus musculus* в раннем постнатальном периоде жизни [11].

Для рабочего миокарда предсердий иглистых мышей характерны типичные ПД с высокой скоростью фронта и начальной реполяризацией (рис. 1В).

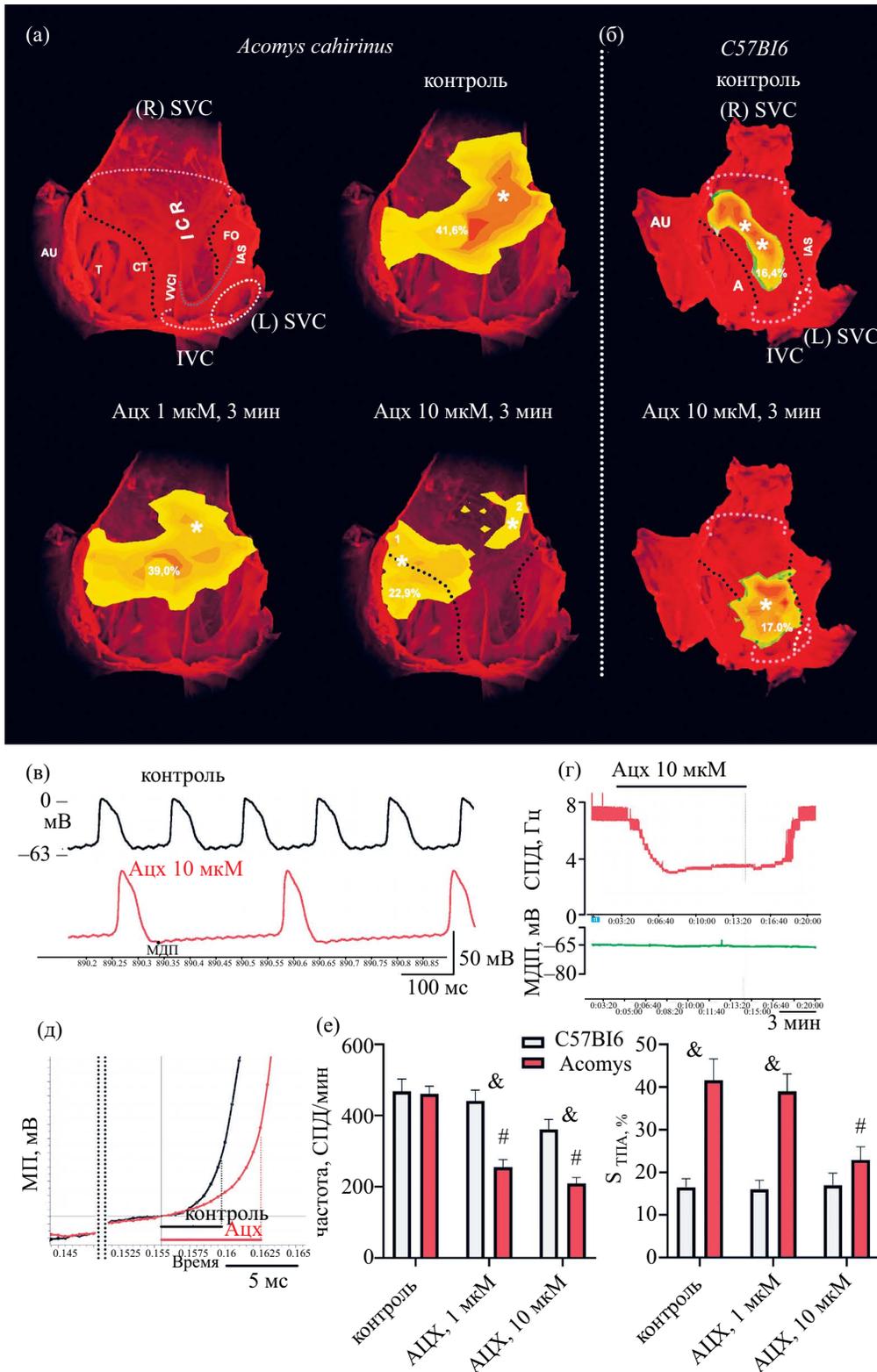


Рис. 2. Паттерн активации правого предсердия и холинергическая модуляция автоматической активности у *Acomys*. А. Локализация точек (ТПА, отмечено звездочкой) и площадь зон первичной активации (показано желтым) в межвенной (IRC) области правого предсердия илгистой мыши в контрольных (сверху, справа) условиях и при действии ацетилхолина (АцХ, 1, 10 мкМ, снизу). Указана площадь активированного участка как доля (%) от общей площади гладкостенной части предсердия. Изолированный тканевой препарат правого предсердия *Acomys* и его

Длительность ПД (ДПД90, правое предсердие) у *Acomys* незначительно превышает таковую, наблюдаемую в предсердном миокарде мышей линии C57Bl6 (71 ± 4 (*Acomys*) и 58 ± 4 мс (C57Bl6), $n=6$, $p(U) < 0.1$), что указывает на электрофизиологическую адаптацию миокарда к высокой ЧСС. Для межвенной области правого предсердия иглистых мышей характерны спонтанные потенциалы действия, демонстрирующие низкую скорость фронта, нестабильный потенциал покоя, медленную диастолическую деполяризацию, отсутствие начальной реполяризации. Длительность (ДПД90) спонтанных ПД составляет 55 ± 9 мс ($n=6$). Потенциалы действия с вышеперечисленными пейсмекерными свойствами у *Acomys* не ограничены областью бифуркации артерии САУ, что типично для *Mus musculus* [12], и обнаруживаются в большей части гладкостенного участка предсердия, ограниченного пограничным гребешком, устьем нижней поллой вены и предсердной перегородкой (рис.2.А). Для СПД, регистрируемых в различных участках межвенной области предсердия иглистой мыши, характерна незначительная разнородность по таким параметрам, как скорость фронта (11.6 ± 2.7 В/с) и МДП (130 ± 18 мВ/с, $n=6$). Манифестация ПД со сходными пейсмекерными свойствами указывает на то, что у иглистых мышей участок миокарда, выполняющий функцию ритмоводителя сердца и обозначаемый как САУ, имеет значительную площадь. Таким образом, доминантный ритмоводитель сердца у взрослых иглистых мышей может быть частично “делокализован”. Это предположение подтверждается результатами картирования электрической активности предсердного миокарда у *Acomys*. В наших экспериментах площадь зоны первичной активации (т.е. возбуждения) в начальные моменты кардиоцикла у иглистых мышей составляла $41.6 \pm 5.0\%$ ($n=6$, относительно площади гладкостенной части предсердия, рис. 2А). Эта величина более чем в два раза выше, чем у *Mus musculus* ($16.5 \pm 2\%$ для линии C57Bl6), для которых характерна высокая степень компактизации ритмоводителя сердца.

Известно, что морфогенез доминантного ритмоводителя сердца млекопитающих животных – САУ – связан с преобразованием эмбрионального венозного синуса, его “атриализацией” [13, 14]. В ходе пре- и раннего постнатального онтогенеза, по меньшей мере у грызунов, количество кардиомиоцитов, демонстрирующих пейсмекерные электрофизиологические свойства, экспрессию “пейсмекерных” ионных каналов HCN4, “пропейсмекерных” транскрипционных факторов, таких как *Shox2*, *Tbx2*, 3 и 18, снижается [13]. Редукция венозного синуса, включение сохранившейся части пейсмекерных кардиомиоцитов в растущую стенку правого предсердия приводит к формированию компактного зрелого САУ у взрослых животных. Известно, что профиль транскрипционных факторов группы *Shox/TBX* определяет не только экспрессию белков пейсмекерных ионных каналов, но множества белков, определяющих фенотип кардиомиоцитов, степень их дифференцировки и интенсивность межклеточных, тканевых связей. Значительная площадь ткани, демонстрирующей пейсмекерные свойства, позволяет предположить меньшую “атриализацию” исходно *Tbx2/3/18*-позитивного эмбрионального миокарда в предсердии взрослых *Acomys*, чем у других млекопитающих, либо консервацию неонатального фенотипа в значительном количестве предсердных кардиомиоцитов. Ранее показано, что для желудочкового миокарда *Acomys* характерен высокий уровень экспрессии кальциевых потенциал-чувствительных каналов *Cav1.3*, *Cav3.1*, формирующих ионный ток $I_{Ca,T}$ и участвующих в реализации пейсмекерной активности САУ – 33% желудочковых миоцитов, являющихся $I_{Ca,T}$ -положительными [4]. Значительная экспрессия *Cav1.3*, *Cav3.1* характерна для неонатальных *Tbx2/3/18*-позитивных кардиомиоцитов венозного синуса и кардиомиоцитов зрелого САУ. Экспрессия *Cav1.3*, *Cav3.1* подкрепляет предположение о частичной консервации неонатального фенотипа предсердного миокарда у *Acomys*.

Следует отметить, что точка первичной активации, положение которой можно интерпретировать

макроскопическая организация показаны сверху слева. (R)SVC, (L)SVC – правая и левая верхние (краниальные) полые вены, AU – ушко предсердия, Т – трабекулы ушка предсердия, СТ – пограничный гребешок, VVC1 – заслонка нижней поллой вены, ICR – межвенная область; FO – овальная ямка; IAS – предсердная перегородка. Фиолетовым пунктиром показаны устья вен; синим пунктиром показан край заслонки нижней вены; черный пунктир ограничивает межвенную область, включающую пейсмекерный миокард. Б. Локализация точек и площадь зон первичной активации в правом предсердии мыши линии C57Bl6 в контроле (сверху) и при действии Ацх (снизу). В. Репрезентативные записи спонтанных пейсмекерных потенциалов действия (СПД), зарегистрированных в ТПА межвенной области *Acomys* в контрольных условиях и при действии Ацх. МДП – максимальный диастолический потенциал. Г. Репрезентативные записи, демонстрирующие снижение частоты СПД (сверху) и неизменность МДП (снизу) в пейсмекерном миокарде иглистых мышей при действии Ацх. Д. Репрезентативные примеры записей нелинейной фазы начальной деполяризации СПД у иглистых мышей в контроле и при действии Ацх. Е. Частота СПД (слева) и площадь зон первичной активации (справа, $S_{ТПА}$, % от общей площади гладкостенной части предсердия), регистрируемая в тканевых изолированных препаратах предсердия *Acomys* и мышей линии C57Bl6 в контрольных условиях и при действии Ацх. # – $p < 0.05$ (Ацх vs контроль, ANOVA); & – $p < 0.05$ (*Acomys* vs C57Bl6, ANOVA).

как местонахождение “истинного” ритмоводителя, в большей части экспериментов у *Acomys* обнаруживалась на границе устья верхней (краниальной) полой вены (ВПВ) и предсердной перегородки. Локализация ТПА в области устья ВПВ характерна для неонатального сердца грызунов [8].

Известно, что в ходе онтогенеза механизмы регуляции ритма сердца со стороны автономной нервной системы претерпевают существенную перестройку. Парасимпатическая регуляция электрической активности незрелых и зрелых кардиомиоцитов опосредуется различными типами холинорецепторов М-типа, внутриклеточными сигнальными каскадами и их мишенями [15, 16]. В наших экспериментах Ацх вызывал типичный эффект в рабочем предсердном миокарде иглистых мышей: снижение длительности ПД (рис. 1 В–Е). Ацетилхолин также вызывал снижение частоты спонтанных ПД в экспериментах с изолированными тканевыми препаратами правого предсердия. Следует отметить, что снижение частоты СПД, вызываемое 1 мкМ Ацх, у иглистых мышей, является практически двукратным (от 461 ± 22 до 255 ± 21 СПД/мин, $n=6$, Рис.2.В, Г) и существенно больше, чем у мышей линии C57Bl6 (от 468 ± 35 до 441 ± 31 СПД/мин, $n=6$, Рис.2.Е). Важно, что, в отличие от мышей линии C57Bl6, холинергическое снижение ритма у *Acomys* сопровождается статистически значимым уменьшением площади зоны первичной активации, формированием бифокального режима активации правого предсердия (рис. 2А, Б, Е). В то же время ацетилхолин не приводил у иглистых мышей к заметной гиперполяризации, увеличению МДП (-65 ± 4 и -64 ± 5 мВ, 1 мкМ Ацх, $n=6$, $p(T) < 0.5$), снижению максимальной скорости фронта СПД (11.6 ± 2.7 и 10.2 ± 2.1 В/с, 1 мкМ Ацх, $n=6$, $p(T) < 0.5$, Рис.2. В, Г). Однако Ацх у *Acomys* вызывал существенное уменьшение скорости МДД (до 34 ± 6 мВ/с, 1 мкМ Ацх, $n=6$, $p(T) < 0.01$) и двукратный рост длительности нелинейной фазы начальной деполяризации СПД (4.5 ± 1.1 и 8.5 ± 1.5 мс, $n=6$, $p(T) < 0.05$, Рис.2.Д). Известно, что увеличение длительности нелинейной деполяризации в САУ обусловлено снижением спонтанных выбросов Ca^{2+} из саркоплазматических депо и подавлением транзитного ионного тока $I_{Ca,T}$ [17]. Полученные результаты позволяют предположить, что основным механизмом отрицательного хронотропного эффекта Ацх в ритмоводителе *Acomys* является не активация ионных каналов ($Kir3.x$), формирующих калиевый ацетилхолинзависимый трансмембранный ионный ток $I_{K,ACh}$, а “неканоническое» подавление выбросов Ca^{2+} и $I_{Ca,T}$.

У грызунов, включая мышей, наблюдается существенный рост ЧСС в начальном периоде постнатальной жизни. Постнатальное увеличение ЧСС совпадает по времени с моментом прекращения пролиферации кардиомиоцитов, выходом

их из клеточного цикла и терминальной дифференцировкой [18]. Увеличение ЧСС обусловлено не только изменением активности вегетативной нервной системы, но и снижением чувствительности пейсмекерных кардиомиоцитов к холинергическим воздействиям [19]. В ходе эмбриогенеза у мышей в САУ наблюдается снижение плотности ионного тока аномального выпрямления I_{K1} , что способствует увеличению скорости МДД, ЧСС [20]. Ионы бария блокируют каналы ($Kir2.x$), формирующие калиевый трансмембранный ток I_{K1} . В наших экспериментах, снижение частоты СПД, вызванное Ацх (1 мкМ), у иглистых мышей оказалось полностью подавленным в перфузионном р-ре, содержащем 75 мкМ Ba^{2+} . Более того, присутствие в р-ре ионов Ba^{2+} приводило к нестабильности ритма и увеличению частоты СПД (на $25 \pm 16\%$, $n=4$, $p < 0.05$). Положительный хронотропный эффект ионов Ba^{2+} служит аргументом, подкрепляющим предположение об экспрессии $Kir2.x/I_{K1}$ в ритмоводителе *Acomys* и неонатальном фенотипе пейсмекерного миокарда. С функциональной точки зрения $Kir2.x/I_{K1}$ в пейсмекерном миокарде может способствовать установлению менее высокой ЧСС у *Acomys*, чем у *Mus musculus*.

В итоге, результаты функциональных экспериментов позволяют сформулировать гипотезу, согласно которой способность к интенсивной регенерации у *Acomys* может быть обусловлена консервацией некоторых фетальных, неонатальных свойств, затрагивающих ритмоводитель сердца, манифестирует об особенностях его организации и холинергической регуляции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Конфликт интересов, связанный с публикацией статьи, отсутствует.

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке РФФ: грант № 24-15-00308.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ И СТАНДАРТОВ

Опыты проведены с соблюдением требований, предъявляемых к работе с экспериментальными животными. Протокол этической комиссии Федерального государственного бюджетного учреждения национальный медицинский исследовательский центр кардиологии имени академика Е.И. Чазова Министерства здравоохранения Российской Федерации 2/24 от 22.10.2023.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Gaire J., Varholick J., Rana S., et al.* Spiny mouse (*Acomys*): an emerging research organism for regenerative medicine with applications beyond the skin // *NPJ Regen Med.* 2021. Vol. 6. N. 1. P. 1–16.
2. *Koopmans T., van Beijnum H., Roovers E., et al.* Ischemic tolerance and cardiac repair in the spiny mouse (*Acomys*) // *NPJ Regen Med.* 2021. Vol. 6. N. 1. P. 78–98.
3. *Qi Y., Dasa O., Maden M., et al.* Functional heart recovery in an adult mammal, the spiny mouse // *Int J Cardiol.* 2021. Vol. 1. N. 338. P. 196–203.
4. *Peng H., Shindo K., Donahue R., et al.* Adult spiny mice (*Acomys*) exhibit endogenous cardiac recovery in response to myocardial infarction // *NPJ Regen Med.* 2021. Vol. 6. N. 1. P. 74–84.
5. *Farraj A., Hazari M., Cascio W.* The utility of the small rodent electrocardiogram in toxicology // *Toxicological Sciences.* 2011. Vol. 121, N. 1. P. 11–30.
6. *Kuzmin V., Malykhina, I., Pustovit, K., et al.* Inflammatory degranulation of the cardiac resident mast cells suppresses the pacemaking and affects activation pattern in the sinoatrial node // *Translational Research in Anatomy.* 2022. Vol. 26. 100170.
7. *Kuzmin V., Abramov A., Egorov Y., et al.* Hypothermia-induced postrepolarization refractoriness is the reason of the atrial myocardium tolerance to the bioelectrical activity disorders in the hibernating and active ground squirrel *Citellus undulatus* // *Dokl Biol Sci.* 2019. Vol. 486. N. 1. P. 63–68.
8. *Ivanova A., Samoilovala D., Razumov A., et al.* Rat caval vein myocardium undergoes changes in conduction characteristics during postnatal ontogenesis // *Pflugers Arch.* 2019. Vol. 471. N. 11–12. P. 1493–1503.
9. *Потехина В.М., Аверина О.А., Кузьмин В.С.* Суправентрикулярный миокард сердца мышей В6СВАF1 проявляет генетически обусловленную аритмогенность благодаря эктопической автоматии и триггерной активности // *Вестник Московского университета. Серия 16. Биология.* 2019. Т. 74. №2. С.115–122
10. *Kuzmin V., Potekhina V., Odnoshivkina Y., et al.* Proarrhythmic atrial ectopy associated with heart sympathetic innervation dysfunctions is specific for murine B6CBAF1 hybrid strain // *Life Sci.* 2021. Feb 1; 266: 118887.
11. *Heier C., Hampton T., Wang D., et al.* Development of electrocardiogram intervals during growth of FVB/N neonate mice // *BMC Physiol.* 2010. Vol. 10. N. 16.
12. *Tapilina S., Abramochkin D., Sukhova G., et al.* Cholinergic inexcitability in the sinoatrial node of the mouse // *Dokl Biol Sci.* 2010. Vol. 435. P. 393–397.
13. *Wiese C., Grieskamp T., Airik R., et al.* Formation of the sinus node head and differentiation of sinus node myocardium are independently regulated by *Tbx18* and *Tbx3* // *Circ Res.* 2009. Vol. 104. N. 3. P. 388–397.
14. *Anderson R., Brown N., Moorman A.,* Development and structures of the venous pole of the heart // *Dev Dyn.* 2006. Vol. 235. N. 1. P. 2–9.
15. *Tapilina S., Abramochkin D.* Decrease in the Sensitivity of Myocardium to M3 Muscarinic Receptor Stimulation during Postnatal Ontogenesis // *Acta Naturae.* 2016. Vol. 8. N. 2. P. 127–31.
16. *Ivanova A., Tapilina S., Kuz'min V.* Role of Muscarinic M1, M2, and M3 Receptors in the Regulation of Electrical Activity of Myocardial Tissue of Caval Veins during the Early Postnatal Ontogeny // *Bull Exp Biol Med.* 2019. Vol. 166. N. 4. P. 421–425.
17. *Bogdanov K., Maltsev V., Vinogradova T., et al.* Membrane potential fluctuations resulting from submembrane Ca^{2+} releases in rabbit sinoatrial nodal cells impart an exponential phase to the late diastolic depolarization that controls their chronotropic state // *Circ Res.* 2006. Vol. 99. N. 9. P. 979–987.
18. *Alkass K., Panula J., Westman M., et al.* No Evidence for Cardiomyocyte Number Expansion in Preadolescent Mice // *Cell.* 2015. Vol. 163, N. 4. P. 1026–1036.
19. *Adachi T., Shibata S., Okamoto Y., et al.* The mechanism of increased postnatal heart rate and sinoatrial node pacemaker activity in mice // *J Physiol Sci.* 2013. Vol. 63. N. 2. P. 133–146.
20. *Ryvkin A., Furman A., Lebedeva E., et al.* Analysis of changes in the action potential morphology of the mouse sinoatrial node true pacemaker cells during ontogenetic development in vitro and in silico // *Dev Dyn.* 2024. Vol. 253. N. 10. P. 895–905.

**REGENERATIVE POTENTIAL OF SPINY MICE (*ACOMYS CAHIRINUS*)
MANIFESTS IN PACEMAKER MYOCARDIUM EXPANSION
AND IN PREDOMINANCE OF NONCANONICAL,
 $I_{K,ACH}$ -INDEPENDENT PATHWAY OF THE CHOLINERGIC REGULATION
OF THE CARDIAC PACEMAKING**

**V. S. Kuzmin^{1,2,*}, Yu. V. Egorov¹, A. M. Karhov^{1,2}, M. A. Boldyreva^{1,3},
Corresponding Member of the RAS E. V. Parfyonova¹**

¹*Federal State Budgetary Institution national medical research centre
of cardiology named after academician E.I. Chazov of the Ministry of Health of the Russian Federation,
Moscow, Russian Federation*

²*Moscow State University, biological faculty, department of human and animals physiology, Moscow, Russian Federation*

³*Faculty of Biology and Biotechnology, HSE University, Moscow, Russian Federation*

e-mail: ku290381@mail.ru

Spiny mice (*Acomys cahirinus*) exhibit the ability to regenerate damaged myocardium and functional indices of the heart demonstrated in various models of cardiac pathologies. Cardioregenerative abilities of *Acomys* are associated with partial preservation of the neonatal phenotype of cardiac tissue in adult animals. An electrophysiology of the untypical *Acomys* myocardium is extremely poorly elucidated. In the presented study, the bioelectric properties; as well as the mechanisms of parasympathetic control of the pacemaker of the heart of spiny mice was investigated using ECG *in vivo* recording, registration of action potential and mapping of activation pattern of the supraventricular myocardium. It was found that pacemaker-type action potentials are detected in a significant part of the right atrium while primary activation occurs approximately in 41% of the atrium surface in *Acomys*. Cholinergic stimulation causes pronounced suppression of automaticity and induces changes in the pattern of activation of the pacemaker myocardium of spiny mice. Cholinergic inhibition of automaticity in *Acomys* is mediated by I_{KACH} -independent mechanisms. Thus, the cardioregenerative potential of spiny mice manifests in delocalization and non-classical regulation of the cardiac pacemaker.

Keywords: spiny mice, regeneration, neonatal phenotype, cardiac pacemaker, cholinergic regulation, automaticity, sinus node