



Age-Related Myocardial Histopathology and Desmin-Associated Intercalated Disc Changes After Exercise

Anzor Gogiberidze¹, Ramaz Khetsuriani¹, Marina Pailodze¹, Manana Arabuli¹, Nino Pruidze-Liparteliani¹, Sopiko Kandelaki¹, Maia Kharabadze¹, Lali Aladashvili¹, Elene Shvangiradze¹, Tamar Sultanishvili¹, Nikoloz Vachadze¹, Ketevan Jangveladze¹

¹Department of Human Normal Anatomy, Tbilisi State Medical University, Tbilisi, Georgia

Abstract

Background: The myocardial response to repeated physical loading may vary with age, and structural changes may not be captured by functional measurements alone. This experimental study examined myocardial histopathology and desmin-associated intercalated-disc morphology in rats of different ages exposed to distinct exercise protocols. **Methods:** Male white laboratory rats were assigned by age to a control group or one of three exercise groups: treadmill exercise, 40-minute swimming with a tail load equal to 2% of body mass, or 60-minute swimming with a tail load equal to 4% of body mass. **Histological assessment** included hematoxylin and eosin staining, Masson's trichrome staining, and immunohistochemical evaluation of desmin. **Results:** The dissertation describes more prominent changes in the anterior wall of the left ventricle than in the lateral wall. Findings included vascular hyperemia and congestion, stasis, focal vascular-wall injury, cardiomyocyte degeneration and fragmentation, and perivascular/interstitial fibrosis. Intercalated-disc frequency was reported as 22.50% versus 22.33% in young experimental and control rats, 24.17% versus 22.67% in middle-aged rats, and 23.67% versus 25.67% in older rats. **Conclusions:** The findings suggest age- and protocol-associated variation in myocardial structural response. Because full quantitative scoring and endpoint-specific inferential statistics are not available in the extracted text, the observations are descriptive.

Keywords: myocardium; exercise; aging; histopathology; desmin; intercalated discs

Introduction

The myocardium is a mechanically active tissue in which contractile cardiomyocytes depend on coordinated cell-to-cell attachment and a supportive extracellular matrix. Intercalated discs contribute to mechanical coupling and electrical continuity between adjacent cardiomyocytes. Desmin, an intermediate-filament protein, helps maintain the spatial organization of myofibrils and links contractile structures with cellular junctional regions. [1–3].

Age may modify the response to repeated exercise. The same external protocol may represent different relative physiological demands in young, middle-aged, and older animals. The dissertation examined three age categories and three exercise protocols, using histology, Masson's trichrome staining, desmin immunohistochemistry, and echocardiography. This article focuses on the structural findings and reported intercalated-disc percentages. Animal findings are not treated as direct evidence of clinical risk in humans. [4–7].

Materials and Methods

The dissertation describes male white laboratory rats aged 12–13 weeks, 6–12 months, and 24–25 months. It reports a control group of eight animals per age category and three exercise groups: treadmill exercise (n=8 per age category); daily 40-minute swimming for six weeks with a tail load equal to 2% of body mass (n=7 per age category); and daily 60-minute swimming for six weeks with a tail load equal to 4% of body mass (n=7 per age category).

The treadmill protocol was described as 10 complete circuits per day, with one-minute active intervals, five days per week, at 19 m/min and a stated incline of 30°. The incline notation should be checked against the original protocol. The dissertation contains inconsistent references to a 30-day experimental interval and six-week swimming protocols; this must be resolved against original records before submission.

Hearts were removed after euthanasia under the described isoflurane protocol. Samples were fixed in formalin, embedded in paraffin, and stained with hematoxylin and eosin. Masson's trichrome staining was used to assess fibrotic changes. Desmin immunohistochemistry was used to assess a structural component associated with the cardiomyocyte cytoskeleton and intercalated-disc regions. The thesis states that Student's t-test, Mann–Whitney, and Wilcoxon tests were used in the wider study, but the reported text does not provide endpoint-specific test statistics or p-values for the intercalated-disc percentages. [8,9].

Results

The left ventricular anterior wall showed the most prominent structural alterations, while the lateral wall showed similar changes at lower intensity. In younger animals, the dissertation describes hyperemia and congestion of veins and capillaries, stasis, focal vascular-wall injury, cardiomyocyte destructive changes and fragmentation, occasional waviness, and perivascular/interstitial fibrosis. In middle-aged animals, findings included more marked

hyperemia and congestion, stasis, anucleate and destructive cardiomyocytes, occasional waviness, areas described as micron necrosis, and more pronounced fibrosis around vessels and between cardiomyocytes. In older animals, circulatory and destructive changes were unevenly distributed, with focal areas of severe injury. [5–7,10].

The dissertation qualitatively characterizes fibrosis as relatively mild in the treadmill group, intermediate in the 40-minute swimming group, and comparatively pronounced in the 60-minute swimming group carrying a tail load equal to 4% of body mass. This is a descriptive ranking; a numerical fibrosis score and a statistical comparison are not provided in the text reviewed. [5–7].

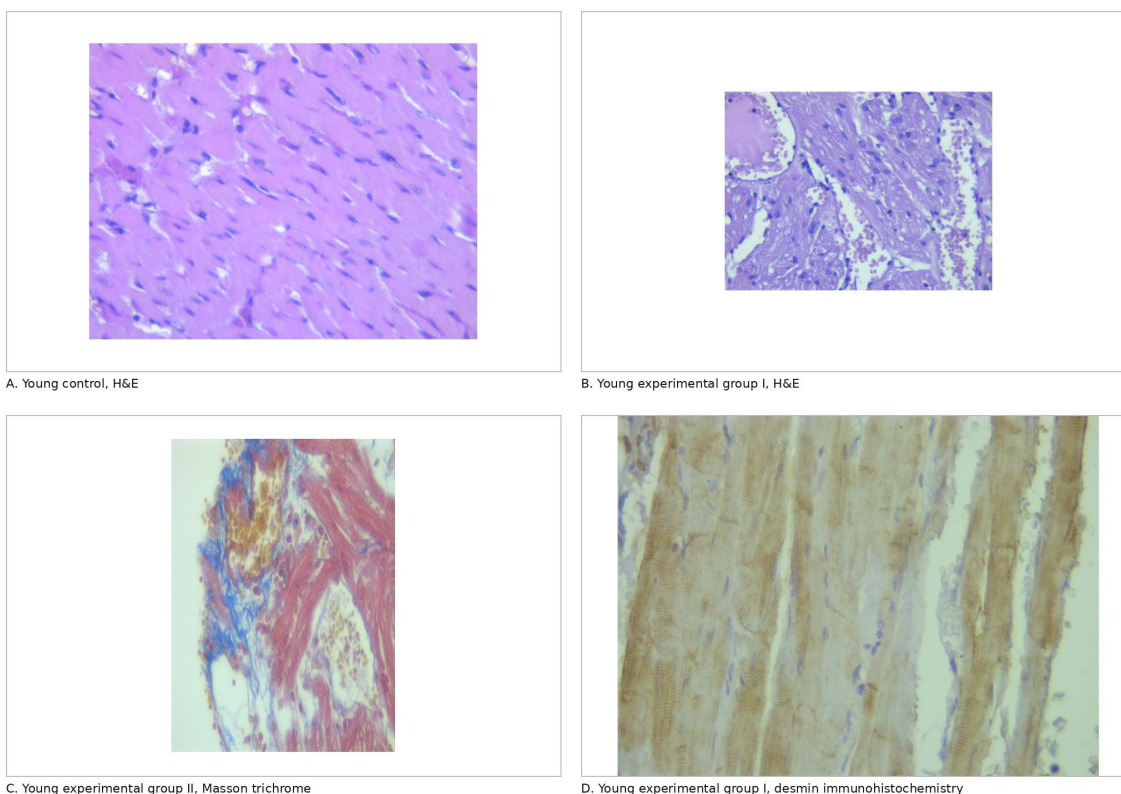


Figure 1. Representative myocardial histology in young rats. Panels show images reproduced from the dissertation; staining and group labels follow the original captions. H&E, hematoxylin and eosin.

The thesis reports the following intercalated-disc frequencies. The percentages are reproduced as stated, without recalculation.

Table 1. Intercalated-disc frequency reported in the dissertation

Age category	Control (%)	Experimental (%)	Descriptive difference
Young	22.33	22.50	Experimental value slightly higher
Middle-aged	22.67	24.17	Experimental value higher
Older	25.67	23.67	Experimental value lower

Note: The thesis text does not fully specify the denominator and detailed morphometric method for these percentages; verify against the original dataset.

The dissertation further describes intercalated discs in experimental animals as shortened, fragmented, reduced in size, or destructed. The percentages vary in direction by age and should not be interpreted alone as a direct measure of junctional integrity. [1–4].

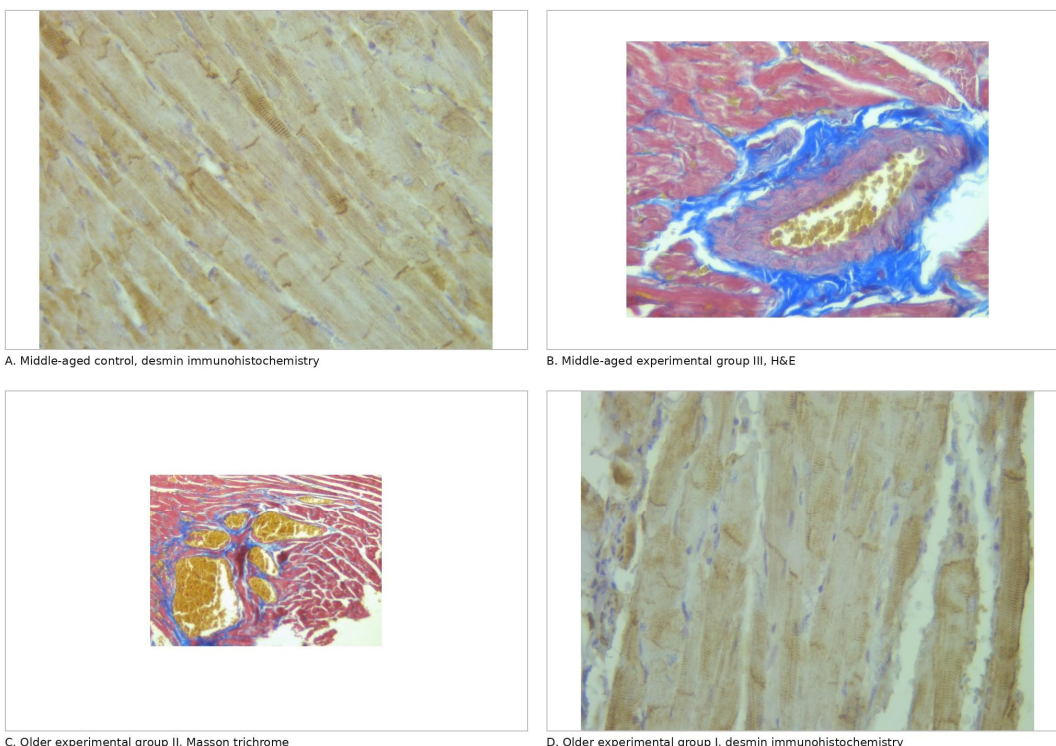


Figure 2. Representative age- and group-related myocardial histological findings. Panels are reproduced from the dissertation; staining and group labels follow the original captions. H&E, hematoxylin and eosin.

Table 2. Descriptive body and heart mass values for older rats

Measure	Experimental group	Control group
Mean body mass	597.7 g	542.3 g
Mean heart mass	1.74 g	1.60 g

Note: Values are reported in the dissertation and should be verified against the original dataset before submission.

Discussion

The principal observation is that the structural response described in the dissertation was not uniform across myocardial regions or age categories. The anterior wall of the left ventricle showed more conspicuous changes than the lateral wall, and the qualitative severity of vascular and cardiomyocyte injury differed by age. The thesis also describes protocol-associated variation in fibrosis, with the most pronounced qualitative fibrosis in the longest swimming protocol with the heavier relative load. [5–7,10–12].

The intercalated-disc observations are of interest because these junctional structures support mechanical integrity between cardiomyocytes. The thesis describes fragmentation, shortening, and reduced size rather than a consistent increase or decrease in disc frequency across all ages. A follow-up study should prespecify a blinded scoring system, specify sections and fields per animal, report interobserver reliability, and analyze animals—not microscopic fields—as the independent experimental units. [1–4,13].

Limitations include small groups, male animals only, qualitative histological descriptions, inconsistencies in reported duration, and the lack of numerical fibrosis scoring and endpoint-specific inferential statistics in the text used for this draft. The results are preclinical and cannot establish that similar exercise exposure causes myocardial injury in humans. [14].

Conclusions

In this rat study, exercise exposure was associated with descriptive myocardial histopathological changes that varied by age and myocardial region. The anterior wall showed more prominent alterations than the lateral wall. Intercalated-disc frequency was broadly unchanged in young rats, higher in middle-aged rats, and lower in older rats relative to age-matched controls, while the discs were described as shortened, fragmented, or destructed. These findings are hypothesis-generating and require quantitative, blinded replication.

Ethics statement

The dissertation states that animal procedures followed internationally recognized ethical norms. The formal approval body, approval number, and protocol identifier were not found in the sections reviewed and must be added if available.

Funding

Funding: Not reported in the dissertation sections reviewed.

Conflict of interest

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest; this statement must be confirmed by the author before submission.

References

1. Nielsen MS, van Opbergen CJM, van Veen TAB, Delmar M. The intercalated disc: a unique organelle for electromechanical synchrony in cardiomyocytes. *Physiol Rev.* 2023;103(3):2271–2319. doi:10.1152/physrev.00021.2022.
2. Pruna M, Ehler E. The intercalated disc: a mechanosensing signalling node in cardiomyopathy. *Biophys Rev.* 2020;12:931–946. doi:10.1007/s12551-020-00737-x.
3. Goldfarb LG, Vicart P, Goebel HH, Dalakas MC. Desmin myopathy. *Brain.* 2004;127(4):723–734. doi:10.1093/brain/awh033.
4. Corrado D, Basso C, Judge DP, Thiene G. Arrhythmogenic cardiomyopathy. *Circ Res.* 2017;121(7):784–802.
5. Kwak HB, Kim JH, Joshi K, Yeh A, Martinez DA, Lawler JM. Exercise training reduces fibrosis and matrix metalloproteinase dysregulation in the aging rat heart. *FASEB J.* 2011;25(3):1106–1117. doi:10.1096/fj.10-172924.
6. Wright KJ, Thomas MM, Betik AC, Belke D, Hepple RT. Exercise training initiated in late middle age attenuates cardiac fibrosis and advanced glycation end-product accumulation in senescent rats. *Exp Gerontol.* 2014;50:9–18. doi:10.1016/j.exger.2013.11.006.
7. Liao PH, Hsieh DJY, Kuo CH, Day CH, Shen CY, Lai CH, et al. Moderate exercise training attenuates aging-induced cardiac inflammation, hypertrophy and fibrosis injuries of rat hearts. *Oncotarget.* 2015;6:35383–35394. doi:10.18632/oncotarget.6168.
8. Souders CA, Bowers SLK, Baudino TA. Cardiac fibroblast: the renaissance cell. *Circ Res.* 2009;105(12):1164–1176. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.209809.

9. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research. PLoS Biol. 2020;18(7):e3000410. doi:10.1371/journal.pbio.3000410.
10. Soori R, Arab Amini A, Choobineh S, Eskandari A, Behjat A, Ghram A, et al. Exercise attenuates myocardial fibrosis and increases angiogenesis-related molecules in the myocardium of aged rats. Arch Physiol Biochem. 2022;128(1):1–6. doi:10.1080/13813455.2019.1660370.
11. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises. Part II: the aging heart in health: links to heart disease. Circulation. 2003;107(2):346–354. doi:10.1161/01.cir.0000048893.62841.f7.
12. Camelliti P, Borg TK, Kohl P. Structural and functional characterisation of cardiac fibroblasts. Cardiovasc Res. 2005;65(1):40–51. doi:10.1016/j.cardiores.2004.08.020.
13. Savchenko SV, et al. Histological assessment of intercellular contacts of cardiomyocytes during myocardial ischemia. Vestnik Sudebnoy Meditsiny. 2016;5(3):26–29. [Bibliographic details require confirmation against the original publication.]
14. Gogiberidze A. Myocardial morpho-functional changes in trained white experimental rats of different ages [dissertation]. Tbilisi: Tbilisi State Medical University; 2023.

სხვადასხვა ასაკის ვირთაგვებში ფიზიკური დატვირთვის ფონზე განვითარებული მიოკარდიუმის ჰისტოპათოლოგიური და დესმინთან ასოცირებული ჩართული დისკების მორფოლოგიური ცვლილებები

აბსტრაქტი

შესავალი: ფიზიკური დატვირთვა იწვევს მიოკარდიუმის სტრუქტურულ და ფუნქციურ ადაპტაციას, რომლის ხასიათი შესაძლოა ორგანიზმის ასაკზე და დატვირთვის ინტენსივობაზე იყოს დამოკიდებული. მიოკარდიუმის ჰისტოლოგიური ცვლილებების, კარდიომიოციტების სტრუქტურული მთლიანობისა და უჯრედთაშორისი კონტაქტების შესწავლა მნიშვნელოვანია ვარჯიშთან დაკავშირებული გულის ცვლილებების შეფასებისთვის.

კვლევის მიზანი: სხვადასხვა ასაკის ექსპერიმენტულ ვირთაგვებში ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ მიოკარდიუმის ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებების, დესმინის იმუნოჰისტოქიმიური თავისებურებებისა და ჩართული დისკების სტრუქტურული ცვლილებების შესწავლა.

მასალა და მეთოდები: კვლევაში გამოყენებული იყო სამი ასაკობრივი ჯგუფის თეთრი ლაბორატორიული ვირთაგვები: 12–13 კვირის, 6–12 თვის და 24–25 თვის ასაკის ცხოველები. ექსპერიმენტული ჯგუფები სხვადასხვა ფიზიკურ დატვირთვას

ასრულებდნენ, მათ შორის სარბენ ბილიკზე ვარჯიშსა და განსხვავებული ხანგრძლივობისა და დატვირთვის მქონე ცურვას. მიოკარდიუმის ქსოვილებში ცვლილებები შეფასდა ჰემატოქსილინ-ეოზინითა და მასონის ტრიქრომით შეღებვის, აგრეთვე დესმინის იმუნოჰისტოქიმიური გამოკვლევის გამოყენებით.

შედეგები: ჰისტოლოგიურმა გამოკვლევამ გამოავლინა მიოკარდიუმის სისხლმომარაგების დარღვევის, სისხლძარღვებში სისხლის შეგუბების, კარდიომიოციტების დესტრუქციული ცვლილებებისა და ინტერსტიციული და პერივასკულური ფიბროზის ნიშნები. ცვლილებები უფრო გამოხატული იყო მარცხენა პარკუჭის წინა კედელში. საშუალო ასაკის ვირთაგვებში აღინიშნებოდა უფრო მკვეთრი შეგუბებითი და დესტრუქციული ცვლილებები, ხოლო ხანდაზმულ ცხოველებში — არათანაბარი სისხლის მიმოქცევითი და სტრუქტურული დაზიანებები, მათ შორის კეროვანი, უფრო მძიმე უბნები. ფიბროზული ცვლილებები აღწერითად ნაკლებად გამოხატული იყო სარბენ ბილიკზე ვარჯიშის ჯგუფში და მეტად გამოხატული — უფრო ხანგრძლივი ცურვისა და უფრო მაღალი დამატებითი დატვირთვის ჯგუფში. ჩართული დისკების ცვლილებები მოიცავდა მათ დამოკლებას, ფრაგმენტაციასა და სტრუქტურულ დეზორგანიზაციას.

დასკვნა: კვლევის შედეგები მიუთითებს, რომ ფიზიკური დატვირთვის შემდეგ მიოკარდიუმის ჰისტოპათოლოგიური ცვლილებების ხასიათი განსხვავდება ასაკისა და დატვირთვის რეჟიმის მიხედვით. გამოვლენილი ცვლილებები მოიცავს კარდიომიოციტების სტრუქტურულ დაზიანებას, ფიბროზულ გარდაქმნებსა და ჩართული დისკების დეზორგანიზაციას. აღნიშნული მორფოლოგიური მახასიათებლების რაოდენობრივი შეფასებისა და მათი ფუნქციურ მნიშვნელობასთან კავშირის დასადგენად საჭიროა დამატებითი კვლევა.

საკვანძო სიტყვები: მიოკარდიუმი; ფიზიკური დატვირთვა; ექსპერიმენტული ვირთაგვები; კარდიომიოციტები; დესმინი; ჩართული დისკები; ფიბროზი; ჰისტოპათოლოგია; ასაკობრივი ცვლილებები.