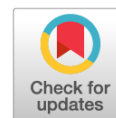


УДК 612.648:612.174:612.284:615.017
DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194395-403>
Научная статья



Влияние высоких доз убаина на показатели сердечной, дыхательной и моторной деятельности у новорожденных крысят

С.В. Кузнецов, Н.Н. Кузнецова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. На ранних стадиях постнатального развития наблюдается повышение уровня холинергической активации, что приводит к возникновению атипичного сердечного ритма в виде чередования периодов нормального или слабого брадикардического ритма с периодами выраженной брадикардии.

Цель. Исследовать ритмическую активность сердечной, дыхательной и соматомоторной систем после блокады Na^+/K^+ -АТФазы убаином у крысят в возрасте 3 и 16 дней.

Материалы и методы. На крысятах 3- (P3) и 16-дневного (P16) возраста исследовано изменение характера ритмической активности сердечной, дыхательной и соматомоторной систем после блокады Na^+/K^+ -АТФазы убаином.

Результаты. Установлено, что инъекция препарата в дозе $3/4 \text{ ДЛ}_{50}$ приводит к изменениям варибельности сердечного ритма и паттерна моторной активности, более выраженным на P16. В паттерне моторной активности у 3-дневных крысят наблюдается тенденция к редукции ритмов около- и многоминутного диапазонов, у крысят старшего возраста, наоборот, их усиление. Коэффициент вариации периодов моторного возбуждения уменьшается на 12 % у 3-дневных и увеличивается на 35 % у 16-дневных крыс. Снижение частоты сердечных сокращений и дыхания сопоставимо у крыс на P3 и P16. Нарушения сердечного ритма возникают у 37 % 3-дневных и у 25 % 16-дневных крысят, коэффициент аритмии возрастает у животных на P16 в 1,7–2 раза больше, чем на P3.

Выводы. Выраженность патологических нарушений сердечного ритма, включающих периоды нормо/брадикардии, с возрастом усиливается. Сопоставление характера аритмии, возникающей после блокады натрий-калиевой помпы, с патологическим сердечным ритмом, наблюдаемым в условиях чрезмерной активации холинореактивных структур, не позволяет говорить о единых механизмах их возникновения.

Ключевые слова: крысы; онтогенез; Na^+/K^+ -АТФаза; убаин; сердечный ритм; дыхание; моторная активность.

Как цитировать:

Кузнецов С.В., Кузнецова Н.Н. Влияние высоких доз убаина на показатели сердечной, дыхательной и моторной деятельности у новорожденных крысят // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2021. Т. 19. № 4. С. 395–403. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194395-403>

DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194395-403>

Research article

Effects of high doses of ouabain on cardiac, respiratory, and motor activity at newborn rats

Sergey V. Kuznetsov, Nalalia N. Kuznetsova

Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry Russian Academy of Sciences, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: In the early postnatal period, the activation of cholinergic regulation was shown to reveal that lead to development of atypical cardiac rhythm in form of alteration of normal and weak bradycardic rhythm and periods of significant bradycardia.

AIM: To study the change in the rhythmic activity of cardiac, respiratory and somatomotor systems after Na^+/K^+ -ATPase blockade by ouabain in rats of 3 and 16 days old

MATERIALS AND METHODS: In 3- (P3) and 16-day-old (P16) rats the change in the rhythmic activity of cardiac, respiratory and somatomotor systems after Na^+/K^+ -ATPase blockade by ouabain was studied.

RESULTS: It was found that injection of the drug at a dose of $3/4 \text{ DL}_{50}$ leads to changes in heart rhythm variability and motor activity pattern, more pronounced on P16. In the motor activity pattern in 3-day-old rats, there is a tendency to a reduction in the rhythms of the near- and multiminute ranges, while in older rats, on the contrary, their enhancement. The coefficient of variation of motor excitation periods decreased by 12% in 3-day-olds and increased by 35% in 16-day-olds. The decrease in heart rate and respiration is comparable in P3 and P16 rats. Heart rhythm disturbances occur in 37% of 3-day-old and 25% of 16-day-old rats; the arrhythmia rate increases 1,7-2-fold more in animals on P16 than on P3.

CONCLUSIONS: The severity of pathological heart rhythm disturbances, including periods of normo/bradycardia, increases with age. Comparison of the character of arrhythmia arising after sodium-potassium pump blockade with pathological heart rhythm observed under conditions of excessive activation of cholinoreactive structures does not allow us to speak about the common mechanisms of their occurrence.

Keywords: early ontogenesis of rats; Na^+/K^+ -ATPase; ouabaine; heart and respiratory rhythm; motor activity.

To cite this article:

Kuznetsov SV, Kuznetsova NN. Effects of high doses of ouabain on cardiac, respiratory, and motor activity at newborn rats. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2021;19(4):395–403. DOI: <https://doi.org/10.17816/RCF194395-403>

Received: 11.10.2021

Accepted: 15.11.2021

Published: 29.12.2021

АКТУАЛЬНОСТЬ

В серии уже проведенных исследований мы установили, что на ранних стадиях постнатального развития повышение уровня холинергической активации, вызванное стимуляцией центральных Н-холинергических структур или путем ингибирования ацетилхолинэстеразы фосфаколом или эзеринном, приводит к возникновению атипичного сердечного ритма. Этот ритм представляет собой чередование периодов нормального или слабого брадикардического ритма с периодами выраженной брадикардии, а в определенных случаях и полной асистолии. Период следования таких комплексов может варьировать от полутора десятков секунд до 1–2 мин [1–5].

Мы предположили, что в генерации атипичного сердечного ритма могут принимать участие флуктуации кальциевых токов через специфические ионные каналы кардиомиоцитов. Известно, что нарушения ритма часто связаны с нарушениями работы рианодиновых рецепторов (RyR). Мы провели исследования и установили, что наблюдаемый нами при различных фармакологических воздействиях атипичный сердечный ритм не связан с нарушениями работы медленных кальциевых каналов L-типа или рианидин-зависимых кальциевых каналов. Кроме того, предварительная активация или ингибирование указанных ионных каналов не препятствует появлению патологического сердечного ритма после инъекции животным ингибиторов холинэстеразы [6, 7].

Известно, что ингибирование $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ сердечными гликозидами может вызывать серьезные аритмии. Убаин является кардиотоническим гликозидом, выделяемым надпочечниками и гипоталамусом. Связывание убаина с его рецептором, $\text{Na}^+\text{/K}^+\text{-ATФазой}$, ингибирует АТФазную активность и инициирует несколько клеточных сигнальных путей [8]. В субтоксических и токсических дозах убаин стимулирует образование гетеротропных импульсов вследствие снижения порога возбудимости и понижает частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Цель настоящего исследования — выяснить, может ли введение токсических доз убаина спровоцировать возникновение атипичного сердечного ритма у новорожденных крысят.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на 105 крысятах линии Вистар 3- и 16-дневного возраста (P3 и P16). В каждой экспериментальной группе было по 16–19 животных. Исследования проводили в острых опытах в соответствии с правилами, рекомендованными Физиологической секцией Российского национального комитета по биологической этике.

Все эксперименты были выполнены в соответствии с правилами, указанными в Директиве Европейского сообщества (2010/63/ЕС), Хельсинкской декларацией

о гуманном отношении к животным (редакция 2000 г.), Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990) и с одобрения комитета по этике Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова.

Животных помещали в экранированную камеру с температурой $26 \pm 0,5$ °С. Температуру контролировали с помощью цифрового термометра RST-02100 (RST, Швеция). Физиологические показатели регистрировали на ненаркотизированных крысятах в условиях мягкой фиксации животных. Исследование начинали через 15 мин после адаптации крысенка к окружающей среде. Исследовали электрокардиограмму (ЭКГ), показатели внешнего дыхания, электромиографию (ЭМГ) мышц задней лапы (икроножной мышцы). В целях снижения уровня артефактов, при регистрации ЭКГ у 3-дневных крысят применяли нестандартное отведение от теменной части головы и крестцовой области, у 16-дневных — II стандартное отведение. Расчет коэффициента сердечной аритмии (K_a) осуществляли по формуле: $K_a = (RR_{\max} - RR_{\min}) / RR_{\text{mean}}$. Для анализа частоты дыхания регистрировали экскурсии грудной клетки с использованием пьезоэлектрического датчика VP-102 (RTF, Германия). В экспериментах использовали усилители биопотенциалов ИУ-40 (ЭПМ НИИЭМ РАМН). Частоту дыхательных движений регистрировали при полосе пропускания усилителя от 0,15 до 30 Гц, ЭКГ — от 5 до 50 Гц, ЭМГ — от 5 до 150 Гц. Для ввода аналоговых сигналов в компьютер использовали аналогово-цифровой преобразователь Е14-440 (L-card, Россия) с периодом дискретизации 1 мс. Общее время исследования каждого животного составляло от 45 до 120 мин в зависимости от состояния животного. Анализ регистрируемых сигналов проводили в программе PowerGraph 3.3.9 (ООО «ДИСофт», Россия) и Origin 2019 (OriginLab Corporation, США). Для анализа моторной активности (МА) проводили ЭМГ икроножной мышцы. Используя специально разработанный оригинальный алгоритм, в программе PowerGraph 3.3.9 рассчитывали количество вспышек моторного возбуждения и среднюю длительность цикла МА (суммарное время периода покоя и моторной вспышки).

У интактных крысят после 15-минутного периода адаптации в течение 30 мин регистрировали МА, сердечный и дыхательный ритм. После регистрации физиологических показателей внутрибрюшинно вводили ингибитор $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазы}$ убаин (77647 SERVA Electrophoresis GmbH, Германия) в дозах, соответствующих 3/4 среднесмертельной (ЛД₅₀), с учетом сезонных колебаний, равных 2,8 и 3,4 мг/кг для 3-дневных и 11,3 мг/кг — для 16-дневных крысят.

Статистическую обработку данных осуществляли в программе Origin 2019. Использовали парный тест Стьюдента с поправками Уолша. Статистически обработанные данные представлены как среднее \pm стандартная ошибка. Все изменения рассматривали по отношению к фоновым показателям до введения препарата. Различия считали

статистически значимыми при $p < 0,05$. Расчеты показателей ЧСС и частоты дыхательных движений осуществляли в периоды, предшествующие наступлению у крысят терминальной стадии отравления с медленным атипичным ритмом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В предварительной серии экспериментов для крысят была установлена LD_{50} при внутрибрюшинном введении убаина. С учетом сезонных колебаний она составила 3,75–4,5 и 15 мг/кг внутрибрюшинно для 3- и 16-дневных животных соответственно. Гибель животных наступала через 60–90 мин из-за остановки дыхания, при этом сердечный ритм с частотой около 20–40 в минуту сохранялся еще длительное время. В качестве рабочей дозы убаина, используемой при проведении исследований, нами была взята доза, равная $3/4 LD_{50}$. Следует отметить, что количество погибших животных после инъекции рабочей дозы препарата несколько превысило расчетное значение. При введении убаина в дозах, меньших $3/4 LD_{50}$, значимых нарушений сердечного и дыхательного ритма не наблюдалось.

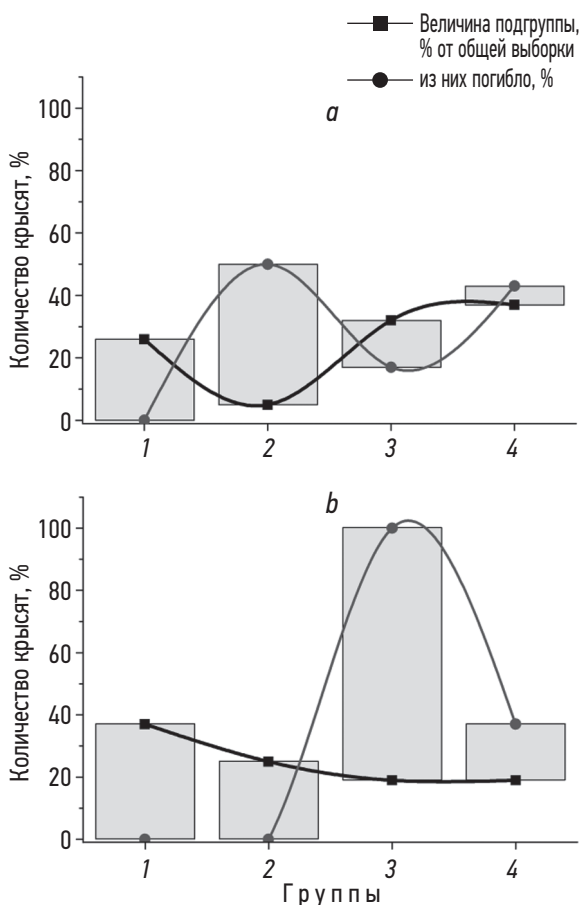


Рис. 1. Представленность разных типов патологических реакций у 3- (а) и 16-дневных (б) крысят после инъекции убаина. 1 — без нарушений; 2 — сочетанное возникновение брадикардии и асистолии; 3 — брадикардия; 4 — периоды нормо/брадикардии

У части крысят (26 % — P3, 37 % — P16) после инъекции убаина признаков нарушения дыхания и сердечного ритма не наблюдалось, однако в ряде случаев через 5–7 мин после введения препарата у животных возникали преходящие короткие периоды незначительной брадикардии, сменявшиеся восстановлением нормального синусового ритма.

Патологические нарушения сердечного ритма и дыхания, вызванные введением животным убаина в рабочей дозе, могут развиваться по трем основным сценариям:

1. При первом варианте развития патологического процесса у 5 % 3-дневных и 25 % 16-дневных крысят через 15–30 мин возникает незначительная брадикардия, на фоне которой появляются короткие периоды асистолии. Это преходящая стадия, которая длится в среднем около 5 мин, после чего сердечный ритм нормализуется. Однако у 50 % 16-дневных крысят восстановления синусового ритма не произошло, и животные погибли.

2. При втором варианте у 32 % 3-дневных и 19 % 16-дневных крысят происходит развитие брадикардии, начинающееся через 10–30 мин после инъекции и длящееся от 5 до 10 мин. Затем наблюдается или одновременная остановка сердца и дыхания, или остановка дыхания с сохранением медленного ритма сердца. При этом погибает 17 % крысят на P3 и 100 % — на P16.

3. При самой тяжелой форме нарушений, вызванных инъекцией препарата, первые признаки аритмии наблюдаются к 5–30-й минуте в виде периодов урежения сердечных сокращений, чередующихся с периодами нормального ритма. Такие фазные периоды нормо/брадикардии имеют длительность примерно 10–20 с и продолжают 5–20 мин. Затем ЧСС у крысят снижается до 30–40 в минуту сразу после остановки дыхания или восстанавливается до уровня, близкого к фоновому. Патологические нарушения сердечного ритма, выражающиеся в возникновении периодов нормо/брадикардии, возникают у 37 % 3-дневных крысят и у 19 % 16-дневных. При описанном типе нарушения сердечного ритма погибает 43 % крысят на P3 и 37 % — на P16.

Разные типы патологических реакций схематично показаны на рис. 1.

Снижение ЧСС и дыхания, наблюдаемое в нетерминальных случаях у крысят после инъекции убаина, сопоставимо у животных обеих возрастных групп. При этом коэффициент аритмии, рассчитанный в период нормального синусового ритма сердца (K_{a1}), после инъекции убаина возрастает у 16-дневных крысят в 1,7 раза больше, чем у 3-дневных. В случае возникновения выраженных аритмий (K_{a2}) это соотношение увеличивается до 2 раз (табл. 1).

Как мы уже указывали выше, нарушение дыхательного ритма (замедление ритма, появление периодов поверхностного дыхания, чередующихся с высокоамплитудными судорожными вздохами) в большинстве случаев

Таблица 1. Изменение физиологических показателей у крысят в фоне и после инъекции уабаина в дозе 3/4 LD₅₀

Показатель	3-дневные крысята			16-дневные крысята		
	фон	уабаин	% к фону	фон	уабаин	% к фону
Частота сердечных сокращений, в мин	257,1 ± 10,9	229,3 ± 7,9*	90	423,3 ± 16,2	392,9 ± 11,5*	93
Частота дыхательных движений, в мин	72,7 ± 3,3	60,3 ± 3,2	82	98,6 ± 6,4	84,9 ± 8,7	86
K _{a1} , у. е.	0,29 ± 0,05	0,99 ± 0,11	346	0,12 ± 0,02	0,76 ± 0,13	600
K _{a2} , у. е.	0,29 ± 0,05	2,96 ± 0,67	1036	0,12 ± 0,02	2,51 ± 0,91	2059

* $p \leq 0,05$ — достоверность различий между фоном и препаратом.

Примечание. K_{a1} — непрерывный синусовый ритм, K_{a2} — сердечный ритм, с периодами аритмий включительно.

Таблица 2. Показатели цикла моторной активности у крысят в фоне и после инъекции уабаина в дозе 3/4 LD₅₀

Показатель	3-дневные крысята		16-дневные крысята	
	фон	уабаин	фон	уабаин
Средний период цикла, с	20,5 ± 1,7	18,2 ± 0,9	11,2 ± 0,3	15,4 ± 0,5*
Дисперсия	27,4	21,4	7,5	14,0
Коэффициент вариации	1,33	1,18	0,67	0,91
Среднее число циклов моторной активности у одного животного	30	71	112	138

* $p \leq 0,05$ — достоверность различий между фоном и препаратом.

предшествует нарушениям сердечного ритма (рис. 2). Феноменологически такая картина «развала» дыхания напоминает последствия отравления Н-холиномиметиками или ингибиторами ацетилхолинэстеразы, где остановка дыхания также являлась причиной гибели животных [2, 4, 5].

Инъекция уабаина сопровождается усилением МА и изменением ее паттерна. После введения препарата у крысят младшего возраста наблюдается тенденция к сокращению периодов моторного возбуждения в около- и многоминутном диапазоне, у крысят старшего возраста, наоборот, медленноволновая периодика моторных комплексов усиливается (рис. 3). Коэффициент вариации длительности циклов моторного возбуждения уменьшается на 12 % у 3-дневных крысят и увеличивается на 35 % у 16-дневных (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные в нашем исследовании значения средней смертельной дозы уабаина сопоставимы с полученными другими авторами. Ранее было проведено исследование токсичности уабаина для крыс разного возраста и показано, что LD₅₀ уабаина составляет приблизительно 3,5 мг/кг у 3-дневных, 4 мг/кг у 7-дневных и 125 мг/кг у взрослых крыс. Наблюдается постепенное увеличение LD₅₀ с 3 до 33 сут, после чего значения LD₅₀ остаются относительно постоянными. Авторами исследования был сделан вывод, что многие органы новорожденной крысы не обладают

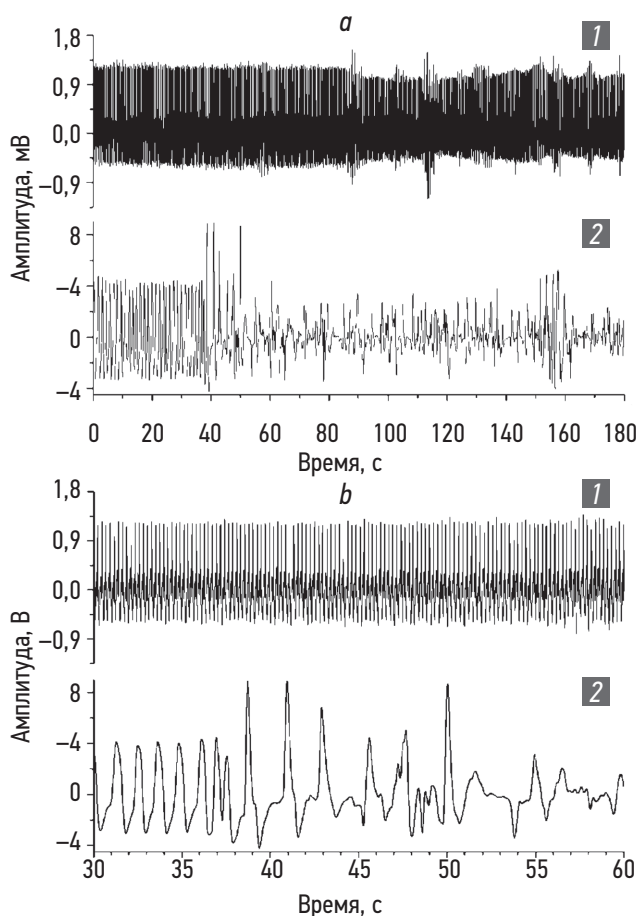


Рис. 2. Электрокардиограмма и пьезограмма дыхания 3-дневного крысенка (а). b — фрагмент записи (а) с 20-й по 60-ю секунду. Нарушение ритма дыхания (2) через 23 мин после инъекции уабаина при сохранении синусового ритма сердца (1)

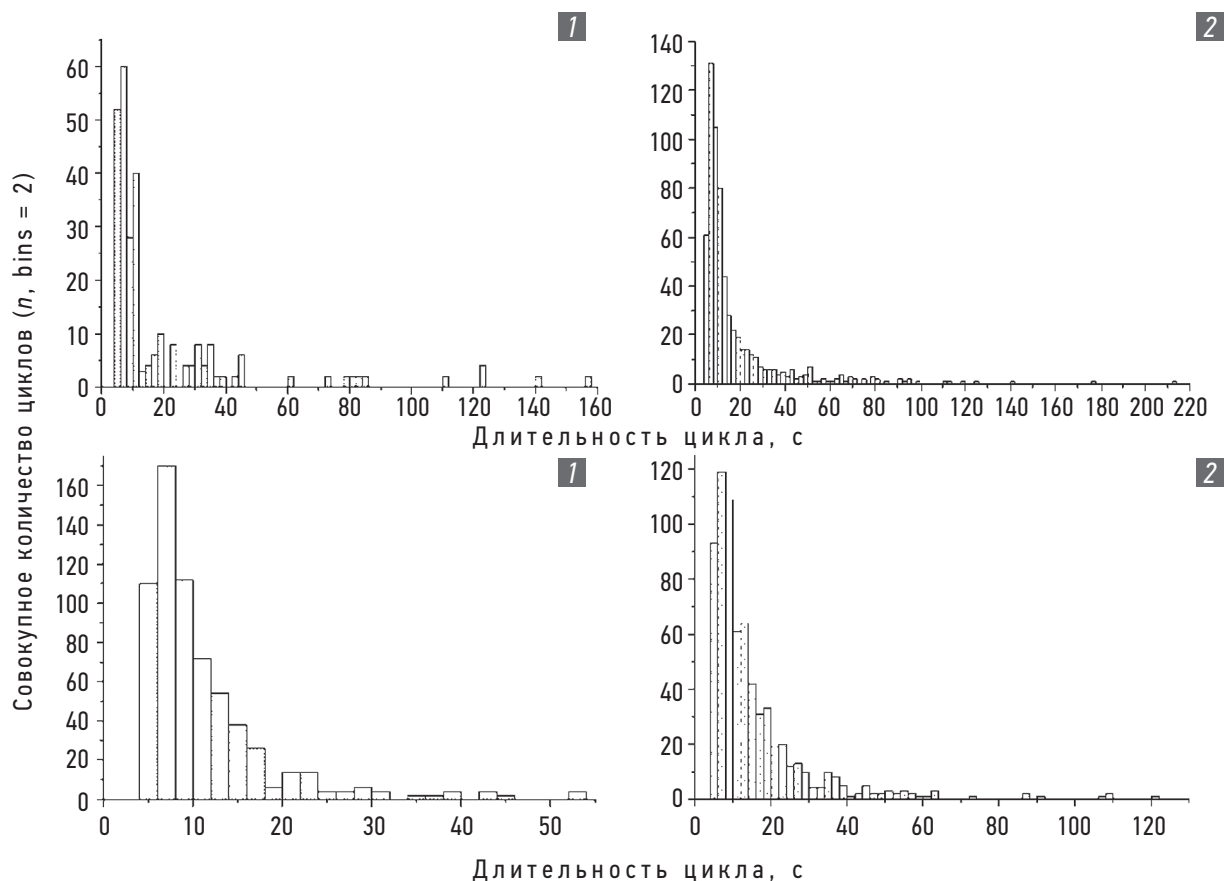


Рис. 3. Распределение длительности циклов моторной активности у 3- (a) и 16-дневных (b) крысят в фоне (1) и после инъекции убаина (2)

способностью взрослой крысы концентрировать убаин в тканях внутренних органов до концентрации, превышающей его концентрацию в плазме, что приводит к более высокой токсичности убаина в раннем онтогенезе [9]. Значительно более низкая LD_{50} (14,28 мг/кг) была указана в работе A. Small и соавт. [10] при внутривенном введении убаина взрослым крысам.

В опытах на изолированных полосках миокарда крыс показано, что в раннем постнатальном онтогенезе положительное инотропное действие убаина изменяется двухфазным образом. Эффект, незначительный сразу после рождения, заметно усиливается в течение первых двух недель после рождения. В течение третьей недели положительный инотропный эффект резко снижается до нулевого уровня и в дальнейшем сменяется на отрицательный в сердце взрослой крысы. Авторы исследования полагают, что положительный инотропный эффект убаина реализуется путем ионов кальция саркоплазматического ретикулума, опосредуемым RyR. Было высказано предположение, что сократительная способность желудочков сердца взрослой крысы зависит в основном от внутриклеточных запасов ионов кальция, в то время как клетки сердца новорожденной крысы могут получать кальций непосредственно из внеклеточного пространства [11].

Терапевтическое использование сердечных гликозидов, используемых в лечении сердечной недостаточности, ограничено их аритмической токсичностью. Побочные эффекты гликозидов обычно связывают с чрезмерным накоплением внутриклеточного Ca^{2+} , возникающим в результате ингибирования Na^+/K^+ -АТФазой ионного транспорта. Так, авторы работы [12] предложили новый механизм гликозид-зависимого аритмогенеза, результаты которого не исключают и потенциальной роли классических механизмов развития аритмий. Было высказано предположение, что аритмогенные побочные эффекты сердечных гликозидов могут включать в себя и изменения в функции RyR2, вызванные окислительными изменениями в структуре каналов. Появление аритмии является побочным эффектом, вызванным перегрузкой Ca^{2+} -депо саркоплазматического ретикулума и спонтанного освобождения ионов Ca^{2+} через рианодиновые рецепторы [12].

В экспериментах на 3-, 16- и 30-дневных крысятах нами было показано, что блокада RyR дантроленом оказывает отрицательное хронотропное действие, выраженность которого снижается с возрастом, снижает частоту дыхания у крысят на P3 и практически не меняет у животных старшего возраста. У подавляющего большинства крысят на P3 происходит увеличение представленности длительной асинхронной активности и снижение

доли более коротких ритмических вспышек моторного возбуждения, следующих в декасекундном ритме. На P16 наблюдается уменьшение как квантованных, так и асинхронных форм МА. У крысят месячного возраста реакция на блокаду RyR сходна с наблюдаемой у 16-дневных животных с той лишь разницей, что амплитуда коротких вспышек возбуждения значительно возрастает по сравнению с фоновым уровнем [7]. Сдвиги показателей МА, зарегистрированные у крысят после инъекции убаина и описанные нами выше, могут иметь тесную связь и с колебаниями холинергических влияний на соматическую мышечную активность. Известно, что физиологическая роль $\alpha 2$ -изоформы Na, K-АТФазы в скелетной мышце заключается в холинергической регуляции мышечного электрогенеза за счет функциональной и молекулярной связи с никотиновым холинорецептором, а также в регуляции мышечного сокращения циркулирующими эндогенными дигиталисоподобными ингибиторами Na, K-АТФазы [13].

Обнаруженный в настоящем исследовании отрицательный хронотропный эффект убаина (табл. 1) не противоречит полученным ранее данным [7, 11] о возможном участии RyR в опосредовании эффектов убаина. Однако имеется целый ряд отличий, касающихся как изменения паттерна МА, так и возникновения «эзериноподобных» сердечных аритмий, которые отсутствовали при активации и торможении RyR у крысят, что свидетельствует о наличии и других точек приложения убаина.

Возникновение периодов атипичного сердечного ритма мы неоднократно наблюдали ранее при введении крысятам ингибиторов ацетилхолинэстеразы [4, 5] и Н-холиномиметиков [1]. Появление периодов нормо/брадикардии после инъекции убаина позволяет полагать, что часть эффектов препарата может быть реализована при участии холинергических структур организма. Ацетилхолин, как и многие другие медиаторы и гормоны, способен регулировать Na, K-АТФазу [14, 15]. В пользу участия холинергической системы в опосредовании эффектов убаина могут свидетельствовать результаты исследований, проведенных как в условиях *in vitro*, так и *in vivo*. Так, в работе Вулфсона и Постола было показано, что убаин предотвращает зависящую от времени и концентрации релаксацию, вызванную ацетилхолином в ряде сосудов у различных животных [16].

В опытах *in vitro*, проведенных на клетках водителя ритма синоаурикулярного (СА) узла мыши, убаин (10 мкМ) приводит к замедлению частоты генерации потенциалов действия (ПД) на 14 %. У клеток СА узла морской свинки и кролика убаин вызывает положительный хронотропный эффект, а на 10–15-й минутах экспозиции — аритмии и прекращение электрической активности. Установлено, что клетки СА узла мыши более чувствительны к повышению внутриклеточной концентрации ионов натрия при ингибировании Na⁺/K⁺-АТФазы, чем клетки СА узла морской

свинки и кролика [17]. В опытах *in vivo* на 4-дневном курином эмбрионе при постепенном увеличении концентрации вводимого убаина с 10⁻⁶ до 10⁻⁴ М наблюдалось дозозависимое первоначальное увеличение ЧСС, сменяющееся резким снижением частоты сердцебиений и развитием сердечной аритмии, сопровождающейся рассогласованием сокращений предсердия и желудочка. Дальнейшее увеличение концентрации убаина до 10⁻³ М вызывало снижение ЧСС и остановку сердца зародыша. Эффекты убаина были сходными в опытах *in vitro* и *in vivo*. На фоне снижения частоты ритма наблюдалось рассогласование активности желудочка и предсердия. Результаты опытов *in vitro* демонстрируют, что в основе этого эффекта лежит различная чувствительность к убаину у предсердия и желудочка сердца [18]. Таким образом, можно полагать, что способность убаина избирательно угнетать активность возбудимых структур сердца незрелых животных может провоцировать у них развитие сердечных аритмий, в генезе которых лежат различные молекулярные механизмы регуляции сердечного ритма.

ВЫВОДЫ

С увеличением возраста животного блокада Na⁺/K⁺-АТФазы приводит к более выраженным изменениям регулярности сердечного ритма и паттерна моторной активности.

Инъекция убаина новорожденным крысятам может вызывать нарушения сердечного ритма, в определенной степени напоминающие патологический сердечный ритм, наблюдаемый у животных на фоне чрезмерной активации холинергических структур. Вместе с тем нерегулярность возникновения и слабая выраженность брадикардических комплексов, возникающих после блокады Na⁺/K⁺-АТФазы, не позволяет считать участие натрий-калиевой помпы основополагающим в развитии данного вида сердечной аритмии.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

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

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке государственного бюджетного финансирования (госзадание № АААА-А18-118012290373-7 «Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на них эндогенных и экзогенных факторов»).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kuznetsov S.V. Reproduction of the primary rhythms of excitation in cardiac activity of neonatal rat pups // *Bull Exp Biol Med*. 1994. Vol. 117. No. 4. P. 421–423. DOI: 10.1007/BF02444201
2. Kuznetsov S.V. N-Cholinergic activation of periodic activity of excitable structures in early postnatal ontogenesis // *J Evol Biochem Physiol*. 1995. Vol. 31. No. 2. P. 100–105.
3. Kuznetsov S.V. Paradoxical cardiac rhythm in rat pups as a possible analog of the sick sinus syndrome // *J Evol Biochem Physiol*. 2002. Vol. 38. No. 4. P. 455–467. DOI: 10.1023/A:1021110121665
4. Kuznetsov S.V., Goncharov N.V., Glashkina L.M. Change of parameters of functioning of the cardiovascular and respiratory systems in rats of different ages under effects of low doses of the cholinesterase inhibitor phosphacol // *J Evol Biochem Physiol*. 2005. Vol. 41. No. 2. P. 201–210. DOI: 10.1007/s10893-005-0055-x
5. Кузнецов С.В., Кузнецова Н.Н. Изменение показателей гемодинамики в раннем постнатальном онтогенезе крыс после инъекции ингибитора холинэстеразы эзерина и при премедикации M- и N-холинолитиками // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2018. Т. 104, № 9. С. 1075–1085. DOI: 10.7868/S086981391809006X
6. Кузнецов С.В., Кузнецова Н.Н., Гайдукова П.А. Влияние блокады медленных кальциевых каналов L-типа на показатели сердечной, дыхательной и моторной деятельности у интактных и подвергшихся интоксикации эзеринем новорожденных крысят // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2019. Т. 17, № 3. С. 39–49. DOI: 10.7816/RCF17339-49
7. Кузнецов С.В., Кузнецова Н.Н. Онтогенетические особенности влияния дантролена и кофеина на показатели сердечной, дыхательной и моторной деятельности у интактных и подвергшихся интоксикации эзеринем крысят // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*. 2020. Т. 18, № 2. С. 139–148. DOI: 10.17816/RCF182139-148
8. Schoner W., Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth // *Am J Physiol Cell Physiol*. 2007. Vol. 293. No. 2. P. C509–536. DOI: 10.1152/ajpcell.00098.2007
9. Klaassen C.D. Studies on the Increased Toxicity of Ouabain in Newborn Rats. Abstracts of papers for the Eleventh Annual Meeting of the Society of Toxicology, Williamsburg, Virginia March 5–9, 1972 // *Toxicol Appl Pharmacol*. 1972. Vol. 22. No. 2. P. 336–337. DOI: 10.1016/0041-008x(72)90178-0
10. Small A., McElroy H.W., Ide R.S. Studies of the Electrocardiogram and the Toxicity of Cardiac Glycosides in Animals Exposed to Hyperbaric Helium // *Toxicol Appl Pharmacol*. 1971. Vol. 20. No. 1. P. 44–56. DOI: 10.1016/0041-008x(71)90087-1
11. Vornanen M. Postnatal changes in the inotropic effect of ouabain on the rat heart ventricle // *Basic Res Cardio*. 1987. Vol. 182. P. 82–91. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.210005
12. Ho H.T., Stevens S.C.W., Terentyeva R., et al. Arrhythmogenic adverse effects of cardiac glycosides are mediated by redox modification of ryanodine receptors // *J Physiol*. 2011. Vol. 589. No. 19. P. 4697–4708. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.210005
13. Krivoi I.I. Regulatory function of the Na, K-ATPase α 2-isoform // *Biophysics*. 2012. Vol. 57. No. 5. P. 592–606. DOI: 10.1134/S0006350916050158
14. Платонова Р.Д., Посконова М.А., Родионов И.М. Активация ацетилхолином натриевого насоса в мышце лягушки // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 1986. Т. 72, № 7. С. 921–925.
15. Васильев А.Н., Кравцова В.В., Кривой И.И. Хроническое действие никотина на электрогенную активность Na^+ , K^+ -АТФазы и сократительные характеристики диафрагмы крысы // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. 2011. Т. 97, № 11. С. 1204–1214.
16. Woolfson R.G., Poston L. Effect of ouabain on endothelium dependent relaxation of human resistance arteries // *Hypertension*. 1991. Vol. 17. No. 5. P. 619–625. DOI: 10.1161/01.hyp.17.5.619
17. Лебедева Е.А. Разнонаправленные эффекты уабаина на автоматизм клеток синоаурикулярной области у мыши, морской свинки и кролика // *Известия Коми НЦ УрО РАН*. 2019. № 1. С. 64–68. DOI: 10.19110/1994-5655-2019-1-64-68
18. Нечаева М.В., Кубасов И.В., Алексеева Т.А. Влияние уабаина на сердечный ритм куриного зародыша на ранних стадиях эмбриогенеза // *Сборник статей Международной конференции «Рецепторы и внутриклеточная сигнализация», Пущино, 22–25 мая 2017 г. Пущино, 2017. С. 786–789.*

REFERENCES

1. Kuznetsov SV. Reproduction of the primary rhythms of excitation in cardiac activity of neonatal rat pups. *Bull Exp Biol Med*. 1994;117(4):421–423. DOI: 10.1007/BF02444201
2. Kuznetsov SV. N-Cholinergic activation of periodic activity of excitable structures in early postnatal ontogenesis. *J Evol Biochem Physiol*. 1995;31(2):100–105.
3. Kuznetsov SV. Paradoxical cardiac rhythm in rat pups as a possible analog of the sick sinus syndrome. *J Evol Biochem Physiol*. 2002;38(4):455–467. DOI: 10.1023/A:1021110121665
4. Kuznetsov SV, Goncharov NV, Glashkina LM. Change of parameters of functioning of the cardiovascular and respiratory systems in rats of different ages under effects of low doses of the cholinesterase inhibitor phosphacol. *J Evol Biochem Physiol*. 2005;41(2):201–210. DOI: 10.1007/s10893-005-0055-x
5. Kuznetsov SV, Kuznetsova NN. Izmenenie pokazatelei gemodinamiki v rannem postnatal'nom ontogeneze krysa posle in'eksii inhibitora kholinehsterazy ehzerina i pri premedikatsii M- i N-kholinolitikami. *I. M. Sechenov Physiological Journal*. 2018;104(9):1075–1085. (In Russ.) DOI: 10.7868/S086981391809006X
6. Kuznetsov SV, Kuznetsova NN, Gaydukova PA. Influence of l-type slow calcium channels blockers on cardiac, respiratory and motor activity at the intact and poisoned by physostigmine (eserine) of rats during the early ontogeny. *Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy*. 2019;17(3):39–49. (In Russ.) DOI: 10.7816/RCF17339-49
7. Kuznetsov SV, Kuznetsova NN. Ontogenetic peculiarities of the effect of dantrolene and caffeine on the cardiac, respiratory and motor performance of intact and poisoned by physostigmine of rats.

Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy. 2020;18(2): 139–148. (In Russ.) DOI: 10.17816/RCF182139-148.

8. Schoner W, Scheiner-Bobis G. Endogenous and exogenous cardiac glycosides: their roles in hypertension, salt metabolism, and cell growth. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(2):C509–536. DOI: 10.1152/ajpcell.00098.2007

9. Klaassen CD. Studies on the Increased Toxicity of Ouabain in Newborn Rats. Abstracts of papers for the Eleventh Annual Meeting of the Society of Toxicology, Williamsburg, Virginia March 5–9, 1972. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1972;22(2):336–337. DOI: 10.1016/0041-008x(72)90178-0

10. Small A, McElroy HW, Ide RS. Studies of the Electrocardiogram and the Toxicity of Cardiac Glycosides in Animals Exposed to Hyperbaric Helium. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1971;20(1):44–56.

11. Vornanen M. Postnatal changes in the inotropic effect of ouabain on the rat heart ventricle. *Basic Res Cardio.* 1987;182:82–91. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.210005

12. Ho HT, Stevens SCW, Terentyeva R, et al. Arrhythmogenic adverse effects of cardiac glycosides are mediated by redox modification of ryanodine receptors. *J Physiol.* 2011;589(19):4697–4708. DOI: 10.1113/jphysiol.2011.210005

13. Krivoi II. Regulatory function of the Na, K-ATPase α 2-isoform. *Biophysics.* 2012;57(5):592–606. DOI: 10.1134/S0006350916050158

14. Platonova RD, Poskonova MA, Rodionov IM. Aktivatsiya atsetilkholinom natrievogo nasosa v myshtse lyagushki. *I. M. Sechenov Physiological Journal.* 1986;72(7):921–925. (In Russ.)

15. Vasil'ev AN, Kravtsova VV, Krivoi II. Khronicheskoe deistvie nikotina na ehlektrogennuyu aktivnost' Na^+ , K^+ -ATFazy i sokratitel'nye kharakteristiki diafragmy krysy. *I.M. Sechenov Physiological Journal.* 2011;97(11):1204–1214. (In Russ.)

16. Woolfson RG, Poston L. Effect of ouabain on endothelium dependent relaxation of human resistance arteries. *Hypertension.* 1991;17(5):619–625. DOI: 10.1161/01.hyp.17.5.619

17. Lebedeva EA. Multidirectional effects of ouabain on automaticity of cells in sinoauricular area in mouse, guinea pig and rabbit. *Komi Science Centre of the Ural Division of the Russian Academy of Sciences.* 2019;1(37):64–68. (In Russ.) DOI: 10.19110/1994-5655-2019-1-64-68

18. Nechaeva MV, Kubasov IV, Alekseeva TA. Vliyanie ouabaina na serdechnyi ritm kurinogo zarodysha na rannikh stadiyakh ehmbriogeneza. Proceedings of the international science conference "Retseptory i vnutrikletchnaya signalizatsiya"; Pushchino, 2017 May 22–25. Pushchino, 2017. P. 786–789. (In Russ.)

ОБ АВТОРАХ

***Сергей Владимирович Кузнецов**, д-р биол. наук, гл. н. с.; адрес: Россия, 194223, Санкт-Петербург, пр. Тореза, д. 44; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2632>; eLibrary SPIN: 6663-0070; e-mail: ksv@iephb.ru.

Наталья Николаевна Кузнецова, канд. биол. наук, ст. н. с.; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0753-1707>; eLibrary SPIN 1379-8208; e-mail: ksv@iephb.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

AUTHORS' INFO

***Sergey V. Kuznetsov**, Dr. Biol. Sci. (Physiology), Chief Researcher; address: 44, Toreza str., 194223, Saint Petersburg, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2614-2632>; eLibrary SPIN: 6663-0070; e-mail: ksv@iephb.ru

Nalalia N. Kuznetsova, Cand. Sci. Biol. (Pharmacology), Senior Researcher; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0753-1707>; eLibrary SPIN 1379-8208; e-mail: ksv@iephb.ru