

ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.172+612.63

Ю. В. Коротаева, А. Д. Ноздрачёв, В. И. Циркин

**ВЛИЯНИЕ АДРЕНАЛИНА НА СОКРАТИМОСТЬ
И ВОЗБУДИМОСТЬ МИОКАРДА ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА КРЫСЫ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФАЗ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА
И НАЛИЧИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Исследовали сократительную активность 34 полосок миокарда правого желудочка 17 небеременных крыс, в том числе с эстрогеновым (9) и прогестероновым (8) фоном, а также 17 беременных крыс на ранних (5–10 дней; $n = 7$), средних (11–18 дней; $n = 7$) и поздних (19–21 день; $n = 3$) ее сроках. Сокращения полосок вызывали электростимулами (5 мс, 20 В, 1 Гц), а их регистрацию проводили с помощью датчика силы. Адренореактивность полосок оценивали по характеру инотропного и батмотропного эффектов адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл). Установлено, что сократимость миокарда правого желудочка крысы не изменяется на протяжении эстрального цикла, при беременности она не возрастает, а даже снижается, что характерно для средних и поздних ее сроков. Адренореактивность миокарда, судя по инотропному эффекту адреналина, не зависит от фаз эстрального цикла (ЭЦ), но зависит от наличия беременности: на ранних сроках она остается относительно высокой, а на средних и поздних сроках уменьшается. Возбудимость интактного миокарда не зависела от фаз ЭЦ и наличия беременности. Адреналин проявлял положительный батмотропный эффект. Его выраженность зависела от фаз ЭЦ (она снижается при доминировании прогестеронового фона) и наличия беременности (в ранние сроки она возрастает, а в средние и поздние — снижается). Предполагается, что у крысы изменения адренореактивности миокарда правого желудочка при беременности являются следствием повышения экспрессии альфа₁-, бета₂- и бета₃-адренорецепторов. Библиогр. 58 назв. Ил. 5. Табл. 1.

Ключевые слова: миокард крысы, правый желудочек, сократимость, электровозбудимость, эстральный цикл, беременность.

Ю. В. Коротаева (segecha-meinherz@mail.ru): Вятский государственный университет, Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Московская, 36; А. Д. Ноздрачёв (a.d.nozdrachev@mail.ru): Санкт-Петербургский государственный университет, Российская Федерация, 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., 7–9; В. И. Циркин (tsirkin@list.ru): Казанский государственный медицинский университет, Российская Федерация, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49; Вятский государственный университет, Российская Федерация, 610000, Киров, ул. Московская, 36.

© Санкт-Петербургский государственный университет, 2016

THE INFLUENCE OF ADRENALINE ON CONTRACTILITY AND EXCITABILITY OF MYOCARDIUM OF RAT RIGHT VENTRICLE DEPENDING ON PHASES OF THE ESTROUS CYCLE AND PREGNANCY

¹ Vyatka State University, 36, ul. Moskovskaya, Kirov, 610000, Russian Federation; segecha-meinherz@mail.ru; tsirkin@list.ru

² Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya nab., St. Petersburg, 199034, Russian Federation; a.d.nozdrachev@mail.ru

³ Kazan State Medical University, 49, ul. Butlerov, Kazan, 420012, Russian Federation; tsirkin@list.ru

Investigated the contractile activity of 34 myocardium strips of right ventricular of 17 nonpregnant rats, including with estrogen (9) and progesterone (8) background, and 17 pregnant rats — at the early (5–10 days; n=7), middle (11–18 days; n=7) and late (19–21 days; n=3) stages. Contractions caused by electrostimulus (5 ms, 20 B, 1 Hz), and their registration was performed using the force transducer. Adrenoreactivity of strips were evaluated by the pattern of inotropic and batmotropic effects of adrenaline (10^{-9} – 10^{-5} g/ml). It has been established that contractility of myocardium is not changed during the estrous cycle. In pregnancy, it does not increase, and even decreases, which is typical for middle and late stages. Adrenoreactivity of myocardium, according to the inotropic effect of adrenaline, did not depend on the phase of the estrous cycle (PhEC), but depended on the presence of pregnancy — in early stages it remained relatively high, and in the middle and late stages — decreased. Excitability of intact myocardium did not depend on PhEC and the presence of pregnancy. Adrenaline showed positive batmotropic effect. Its expression was dependent on the PhEC (it decreases with the dominance of progesterone background) and the presence of pregnancy (in early stage it increases, and in the middle and late stages — it decreases). It is assumed that changes of adrenoreactivity of the myocardium of the rat right ventricle during pregnancy are due by increasing of the expression of α_1 -, β_2 - and β_3 -adrenoceptors. Refs 58. Figs 5. Table 1.

Keywords: rat myocardium, right ventricle, contractility, electroexcitability, estrous cycle, pregnancy.

Введение

Известно, что в сердце человека и животных содержатся бета₁-адренорецепторы, или AP [1], бета₂-AP [1–4], бета₃-AP [5–7] и бета₄-AP, или атипичные бета₁-AP [8, 9], а также альфа₁-AP [10–14] и альфа₂-AP [15, 16]. Считается, что при активации бета₁-AP [1, 3, 4] возникает положительный инотропный эффект, а при активации бета₃-AP [5–7, 17–19] и альфа₂-AP [20, 21] — отрицательный. Инотропный эффект при активации бета₂-AP и альфа₁-AP может быть как положительным, так и отрицательным, что зависит от видовой принадлежности, места локализации в сердце, концентрации агониста и других факторов [1, 2, 10–14, 22, 23]. Действительно, в отношении бета₂-AP показано, что при взаимодействии с Gs-белком их активация сопровождается положительным инотропным эффектом [1, 2, 23], а при взаимодействии с Gi-белком — отрицательным [2, 22, 23]. В отношении альфа₁-AP также отмечено наличие двух вариантов ответов — и положительного [11–13], и отрицательного [10, 13, 14]. Это в определенной степени зависит и от локализации кардиомиоцитов. Так, выявлено, что при активации альфа₁-AP кардиомиоцитов правого желудочка мышей возникает отрицательный инотропный эффект, а левого желудочка — положительный [10, 13, 14]. Известно, что в процессе онтогенеза [14, 24, 25], а также под влиянием физических нагрузок [14, 26, 27], при развитии патологии сердечно-сосудистой системы [14] соотношение отдельных видов адренорецепторов меняется. Установлено, что по мере взросления

в кардиомиоцитах желудочка крыс [24] и мышей [28] происходит снижение количества альфа₁-АР. Например, в результате исследований [28] выявлено, что число альфа₁-АР в сердце плода мыши (15–20 дней) больше, чем у новорожденных (7–21 день). Так, показано что у эмбрионов крыс, судя по исследованию культивируемых клеток левого желудочка сердца крысы линии Н9с2, на долю бета₁-АР приходится всего 29% от всех бета-АР [25], в то время как у взрослых крыс — 80% [29].

Сведений, касающихся адренореактивности миокарда самок животных и женщин, а также содержания в нем разных подвидов АР в зависимости от гормонального фона и наличия беременности, нами не найдено, хотя существование такой зависимости не исключается. Косвенно об этом свидетельствует характер изменения вариабельности сердечного ритма у женщин при беременности и в родах [30]. Известно также, что при беременности происходит физиологическая гипертрофия миокарда [27], которая, вероятно, инициирована активацией альфа₁-АР [14] и бета₂-АР [27].

С учетом сказанного целью работы явилась оценка адренореактивности, т. е. чувствительности к адреналину, миокарда правого желудочка сердца крысы (по характеру влияния адреналина на его сократимость и возбудимость) в зависимости от фаз эстрального цикла, наличия беременности и ее сроков.

Материал и методика

Исследовано 34 полоски миокарда правого желудочка 17 небеременных и 17 беременных крыс. С учетом данных литературы об уровне эстрогенов и прогестерона в соответствующие фазы эстрального цикла [31] небеременные крысы были разделены на две группы. Группа 1 была представлена 9 крысами с доминированием эстрогенового фона, из них 1 взята в опыт в фазу проэструса, а остальные 8 — в фазу эструса. Группа 2 была представлена 8 крысами с доминированием прогестеронового фона, из которых 3 находились в фазе метаэструса, а 5 — в фазе диэструса. Фазы цикла определяли по картине влажалищного мазка [32]. В опыт были взяты также беременные крысы, в том числе на ранних (5–10 дней, n=7, группа 3), средних (11–18 дней, n=7, группа 4) и поздних (19–21 день, n=3, группа 5) ее сроках. Сроки беременности устанавливали по длине и массе плодов [33]. Забой всех животных проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в РФ» (приказ МЗ РФ от 2003 г., № 267) с применением эфирного наркоза. После извлечения сердца из правого желудочка иссекали полоску, длина которой в разных опытах варьировала от 11 до 17 мм, а ширина — от 1 до 3 мм. Для расчета удельной (нормированной) силы сокращений, т. е. в мН на 1 мг массы «сырой» или на 1 мг «сухой» массы полоски, для каждой полоски по окончании опыта на торсионных весах типа WT определяли ее сырую массу, а после 12-часового высушивания при комнатной температуре — сухую массу. Это также позволяло рассчитать количество воды в мг на 1 мг сухой массы полоски по принятому в литературе способу [34, 35].

Регистрацию вызванных сокращений полосок миокарда, находящихся в рабочей камере (объемом в 1 мл) «Миоцитографа» (фирма «Норис», Россия) при 37 °С, проводили по методике Ю. А. Пенкиной и соавторов [36] при использовании изометрического датчика силы (Honeywell, США) и АЦП ЛА-70 («Руднев-

Шиляев», Россия), сигнал с которого подавался на компьютер. Полоску непрерывно перфузировали с помощью шприцевого дозатора (фирма «Норис») со скоростью 1,1 мл/мин. оксигенированным (100% кислородом) раствором Кребса (pH=7,4), содержащим (мМ): NaCl — 136; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2,52; MgCl₂ — 1,2; KН₂РO₄ — 0,6; NaHCO₃ — 4,7; C₆H₁₂O₆ — 11. Для индукции вызванных сокращений применяли электростимулятор типа ЭСЛ-1, для чего один из электродов присоединяли к фиксатору полоски (он представлял собой посеребренный металлический стержень), а второй электрод (посеребренный стержень) опускали в рабочую камеру «Миоцитографа» (рис. 1). В процессе работы электроды не подвергали хлорированию.

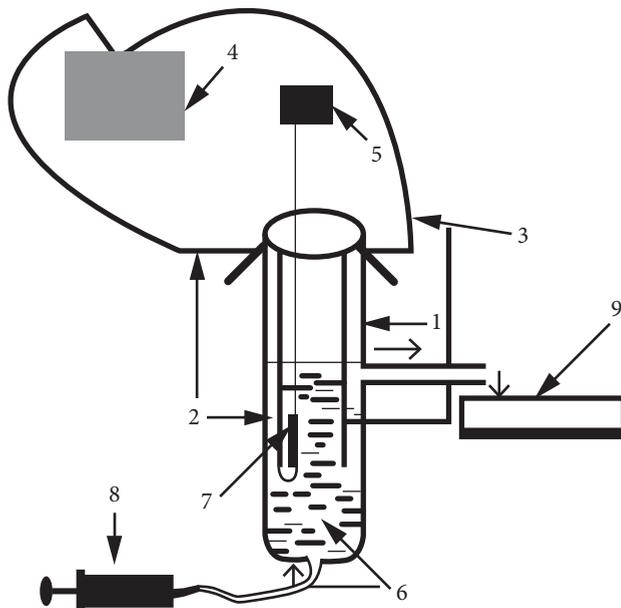


Рис. 1. Схема трансмуральной электростимуляции (5 мс; 1 имп./с) полосок миокарда правого желудочка сердца небеременных и беременных крыс в условиях непрерывной перфузии оксигенированным (100%-м кислородом) раствором Кребса: 1 — рабочая камера миоцитографа; 2 — фиксатор полоски (посеребренный металлический стержень), служащий активным электродом; 3 — посеребренный металлический стержень (пассивный электрод); 4 — электростимулятор, 5 — датчик силы, 6 — раствор Кребса; 7 — полоска миокарда правого желудочка сердца крысы; 8 — шприцевой дозатор; 9 — резервуар для перфузата

Дизайн исследования заключался в том, что после 30-минутного периода адаптации полоски оценивали ее сократимость. Для этого в течение 3 минут вызывали сокращения одиночными прямоугольными стимулами длительностью 5 мс и напряжением в 20 В, идущими непрерывно с частотой 1 имп./с (рис. 2, этап 1). Замеряли силу 5 сокращений, зарегистрированных в конце этапа, и выражали ее в мН. В конце этапа 1 в течение 10–30 секунд оценивали возбудимость полосок. Для этого, используя прежний режим электростимуляции, определяли порог, т.е. минимальное напряжение (В) одиночного стимула длительностью 5 мс, идущего

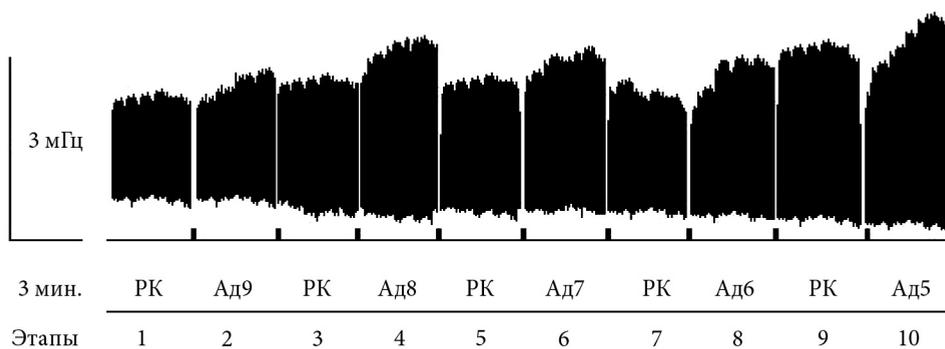


Рис. 2. Механограмма полоски миокарда правого желудочка сердца небеременной крысы, демонстрирующая способность адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл, Ад9–Ад5) проявлять положительный инотропный эффект на фоне непрерывной электростимуляции (5 мс, 1 имп./с, 20 В). Калибровка — 3 мН, 3 мин

с частотой 1 имп./с, при котором возникало сокращение полоски. После этого (этап 2) в течение 3 минут полоску перфузировали раствором Кребса (РК), содержащим адреналин (Ад) в концентрации 10^{-9} г/мл (ФГУП «Московский эндокринный завод»), и в конце этого этапа вновь определяли возбудимость. Затем (этап 3) полоску перфузировали раствором Кребса и в конце этого этапа вновь определяли ее возбудимость. Далее эксперимент проводили аналогично, т. е. по схеме: → Ад8 → → РК → Ад7 → РК → Ад6 → РК → Ад5, при этом в конце каждого из этих этапов определяли возбудимость (на рис. 2 на всех 10 этапах процедура определения возбудимости не отражена). Инотропный эффект адреналина, т. е. силу вызванных сокращений на фоне перфузии адреналином, рассчитывали в мН (в тексте статьи они не представлены) и в процентах от силы сокращений, регистрируемых на предыдущем этапе, т. е. на фоне перфузии раствором Кребса. Батмотропный эффект адреналина оценивали по изменению порога раздражения (В).

В связи с отсутствием в ряде групп нормального распределения показателей результаты исследования представлены в тексте и таблице в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) [37]. Различия в эффектах адреналина внутри каждой группы оценивали по непараметрическому критерию Уилкоксона (U), применяемому по отношению к зависимым выборкам, а между группами — по непараметрическому критерию Манна—Уитни ($M-U$), применяемому по отношению к независимым выборкам [37]. Для оценки зависимости инотропного эффекта адреналина от его концентрации использовали однофакторный дисперсионный анализ и регрессионный анализ, рассчитывая коэффициент корреляции Пирсона и коэффициент ранговой корреляции Спирмена [37]. Во всех случаях различия или наличие зависимости считали статистически значимыми при $p < 0,05$ [37], что в тексте обозначено символами «*» (статистически значимые различия с силой, развиваемой до воздействия очередной концентрации адреналина) и/или «#» (статистически значимые различия с силой, развиваемой при исходной перфузии раствором Кребса).

Результаты

Масса полосок миокарда. Установили, что масса «сырых» полосок в группах 2–5 была относительно одинаковой и составила соответственно 100 (88; 130); 103 (81; 137); 90 (72; 124) и 70 (67; 89) мг. И лишь в группе 1 (эстрогеновый фон) она оказалась статически значимо ниже ($p < 0,05^{M-Y}$), чем в группе 2 (прогестероновый фон) и составила 82 (69; 96) мг. Масса «сухих» полосок была относительно одинакова во всех пяти группах и составила соответственно 20 (18; 24); 22 (22; 30); 25 (19; 31); 21 (18; 29) и 18 (17; 21) мг. Попутно отметим, что эти данные позволили оценить относительное содержание воды в миокарде. Оказалось, что во всех пяти группах оно было относительно одинаково (т. е. межгрупповые различия были статистически незначимы, $p > 0,05^{M-Y}$) и составило соответственно 3,1 (2,8; 3,4); 3,4 (3,2; 3,6); 3,2 (3,1; 3,5), 3,1 (3,1; 3,4) и 3,2 (3,1; 3,8) мг воды на 1 мг массы «сухой» полоски.

Сократимость миокарда. Согласно расчетам, сила вызванных сокращений, выраженная в мН, в группах 1–5 составила соответственно 2,1 (1,7; 3,2); 2,2 (1,4; 4,0); 1,5 (1,0; 2,9); 0,8 (0,8; 1,6) и 0,7 (0,7; 1,7). Нормированная сила сокращений в группах 1–5 составила соответственно 0,02 (0,02; 0,04); 0,03 (0,01; 0,04); 0,01 (0,01; 0,05); 0,01 (0,01; 0,02) и 0,01 (0,01; 0,02) мН/мг массы «сырой» полоски, а выраженная в мН на 1 мг массы «сухой» полоски — соответственно 0,12 (0,08; 0,14); 0,06 (0,08; 0,14); 0,05 (0,04; 0,22); 0,04 (0,03; 0,10) и 0,05 (0,05; 0,06). При всех трех вариантах расчета в группе 4 (средние сроки беременности) значения силы сокращений были статистически значимо ($p < 0,05^{M-Y}$) ниже, чем в группе 1, а различия между другими группами были статистически незначимы ($p > 0,05^{M-Y}$). Эти данные позволяют сделать заключение, что сила сокращения полосок миокарда правого желудочка крысы, отражающая сократимость, в том числе и нормированная сила, не меняется на протяжении эстрального цикла, а при беременности она не возрастает, а даже снижается, что статистически значимо установлено в отношении крыс, взятых в опыт на средних (11–18 дней) сроках беременности.

Влияние адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) на сократимость миокарда правого желудочка сердца небеременных и беременных крыс (рис. 2–4). При доминировании эстрогенного фона (группа 1) адреналин во всех пяти концентрациях (10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл) статистически значимо ($p < 0,05^Y$) повышал силу вызванных сокращений (в % от силы, регистрируемой на предыдущем этапе) соответственно до 112 (110; 138); 123 (119; 156); 119 (98; 175), 113 (103; 190) и 173 (132; 209) %, т. е. сила сокращений повышалась до 112–173 % от исходного уровня. При этом максимальный положительный инотропный эффект адреналин оказывал в концентрации 10^{-5} г/мл, который статистически значимо ($p < 0,05^{M-Y}$) отличался от эффекта адреналина в концентрации 10^{-9} г/мл. Дисперсионный анализ и корреляционный анализ (рис. 4, таблица) показали, что зависимость инотропного эффекта адреналина от его концентрации статистически значима, но она носит нелинейный характер — для дисперсионного анализа $p = 0,05$, коэффициент Пирсона — 0,410 ($p = 0,05$), коэффициент Спирмена — 0,390 ($p = 0,008$).

При доминировании прогестеронового фона (группа 2) адреналин во всех концентрациях (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) также статистически значимо ($p < 0,05^Y$) повышал силу вызванных сокращений соответственно (в % от силы, регистрируемой на предыдущем этапе) до 114 (109; 122); 113 (107; 133); 107 (86; 107); 127 (117; 155)

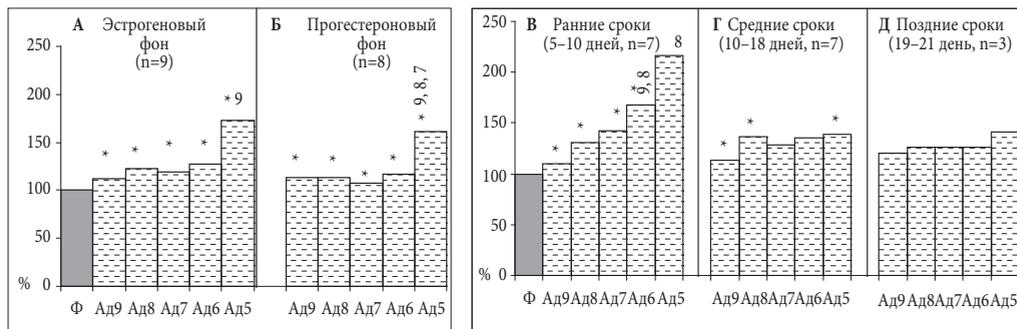


Рис. 3. Выраженность инотропного эффекта адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) полосок миокарда правого желудочка сердца небеременных и беременных крыс в зависимости от его концентрации

По оси ординат — сила сокращений (медиана). Панель А — крысы с эстрогеновым фоном, панель Б — крысы с прогестероновым фоном; панели В, Г и Д — крысы, взятые в опыт соответственно на ранних, средних и поздних сроках беременности. Ф — сила сокращений на фоне раствора Кребса (принята за 100%), Ад9–Ад5 — сила сокращений при действии адреналина в концентрациях соответственно 10^{-9} – 10^{-5} г/мл (в % к силе сокращений, регистрируемой в условиях перфузии раствором Кребса). * — различие с силой сокращения, регистрируемой в условиях перфузии раствором Кребса, статистически значимо ($p < 0,05$ по критерию Уилкоксона); 9, 8, 7, 6 — различия с силой сокращения в условиях перфузии адреналином соответственно в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} и 10^{-6} г/мл статистически значимо ($p < 0,05$ по критерию Манна—Уитни)

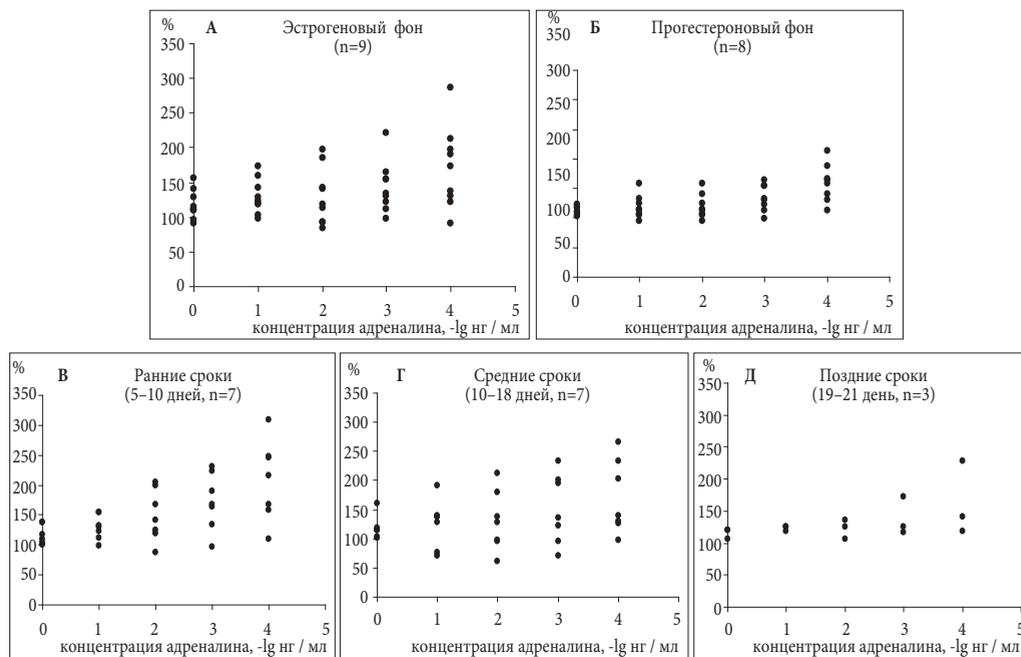


Рис. 4. Индивидуальные данные, отражающие зависимость силы вызванных сокращений полосок миокарда правого желудочка сердца небеременных крыс с доминированием эстрогенового фона (панель А) или прогестеронового фона (панель Б) и крыс, взятых в опыт на ранних, средних и поздних сроках беременности (соответственно панели В, Г и Д), от концентрации адреналина

По оси абсцисс — отрицательный логарифм (lg) концентрации адреналина; по оси ординат — сила сокращений, выраженная в % к силе сокращений в условиях перфузии раствором Кребса

и 161 (140; 188) %. Максимальный положительный инотропный эффект адреналин оказывал в концентрации 10^{-5} г/мл, который статистически значимо ($p < 0,05^{M-Y}$) отличался от эффекта адреналина в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} и 10^{-7} г/мл. Дисперсионный анализ и корреляционный анализ показали (рис. 4, панель Б; таблица), что зависимость инотропного эффекта адреналина от его концентрации статистически значима, но она носит нелинейный характер — для дисперсионного анализа $p < 0,05$, коэффициент Пирсона — 0,570 ($p < 0,001$), коэффициент Спирмена — 0,540 ($p < 0,001$).

Результаты дисперсионного анализа, линейной регрессии и ранговой корреляционной зависимости силы вызванных сокращений миокарда небеременных (эстрогеновый фон и прогестероновый фон) и беременных (ранние, средние и поздние сроки) крыс от концентрации адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл)

Группа крыс	Вид анализа		
	Дисперсионный анализ	Линейная регрессия (коэффициент Пирсона — r)	Ранговая корреляция (коэффициент Спирмена — r_s)
Небеременные крысы			
Эстрогеновый фон (n=9)	p=0,050	r=0,410 p=0,005	$r_s=0,390$ p=0,008
Прогестероновый фон (n=8)	p<0,050	r=0,570 p<0,001	$r_s=0,540$ p<0,001
Беременные крысы			
Ранние сроки (5–10 дней, n=7)	p<0,050	r=0,625 p<0,001	$r_s=0,611$ p<0,001
Средние сроки (11–18 дней, n=7)	p=0,300	r=0,366 p=0,031	$r_s=0,327$ p=0,056
Поздние сроки (19–21 день, n=3)	p=0,400	r=0,511 p=0,051	$r_s=0,446$ p=0,094

Примечание: p — уровень значимости.

На ранних сроках беременности (5–10 дней; группа 3) адреналин во всех (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) концентрациях также статистически значимо ($p < 0,05^Y$) повышал силу вызванных сокращений (в % от силы, регистрируемой на предыдущем этапе) соответственно до 110 (103; 137); 131 (120; 154); 142 (124; 201); 168 (157; 205) и 216 (166; 263) %. Максимальный положительный инотропный эффект адреналин оказывал в концентрации 10^{-5} г/мл, который статистически значимо ($p < 0,05^{M-Y}$) отличался от эффекта адреналина в концентрации 10^{-8} г/мл, а эффект адреналина в концентрации 10^{-6} г/мл статически значимо ($p < 0,05^{M-Y}$) отличался от эффекта адреналина в концентрации 10^{-9} и 10^{-8} г/мл. Дисперсионный анализ и корреляционный анализ (рис. 4, панель В; таблица) показали, что зависимость инотропного эффекта адреналина от его концентрации статистически значима, при этом она приближается к линейной — для дисперсионного анализа $p < 0,05$, коэффициент Пирсона — 0,625 ($p < 0,001$), коэффициент Спирмена — 0,6110 ($p < 0,001$).

На средних сроках беременности (11–18 дней; группа 4) при действии адреналина в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} г/мл сила сокращений (в % от силы, регистрируемой на предыдущем этапе) составила соответственно 114 (112; 129); 137 (115; 152); 129 (97; 187); 135 (115; 209) и 139 (129; 241)%. При этом повышение силы сокращений было статистически значимо лишь для концентраций 10^{-9} , 10^{-8} и 10^{-5} г/мл, а максимальный эффект наблюдался для адреналина в концентрации 10^{-8} г/мл. Дисперсионный анализ и корреляционный анализ показали (рис. 4, панель Г; таблица), что зависимость инотропного эффекта адреналина от его концентрации относительно слабая — для дисперсионного анализа $p=0,300$, коэффициент Пирсона — 0,366 ($p=0,03$), коэффициент Спирмена — 0,3271 ($p=0,056$).

На поздних сроках беременности (19–21 день; группа 5) при действии адреналина в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} г/мл сила сокращений (в % от силы, регистрируемой на предыдущем этапе) составила соответственно 120 (117; 90); 126 (124; 95); 126 (121; 102); 126 (124; 129) и 141 (135; 171)%. При этом все изменения силы сокращений под влиянием адреналина были статистически незначимы ($p>0,05^y$), что, возможно, связано и с малым ($n=3$) числом наблюдений. Дисперсионный анализ и корреляционный анализ показали (рис. 4, панель Д; таблица), что зависимость инотропного эффекта адреналина от его концентрации отсутствует — для дисперсионного анализа $p=0,400$, коэффициент Пирсона — 0,511 ($p=0,051$), коэффициент Спирмена — 0,446 ($p=0,094$).

Таким образом, характер проявления инотропного эффекта адреналина не зависит от фаз эстрального цикла, но зависит от наличия беременности и ее сроков. В частности, при беременности выраженность положительного инотропного эффекта адреналина не возрастает, а, напротив, снижается, что характерно для средних и, вероятно, для поздних сроков беременности. Этот вывод подтверждают и результаты сравнительного анализа, проведенного в отношении каждой из пяти концентраций адреналина.

Действительно, при действии адреналина в концентрации 10^{-9} г/мл сила сокращений у небеременных крыс при доминировании эстрогенового фона составила, как отмечалось выше, 112 (110; 138)%* от силы, регистрируемой на этапе 1 (рис. 3), при доминировании прогестерона — 114 (109; 122)%*, у беременных на ранних сроках — 110 (103; 137)%*, на средних сроках — 114 (112; 129)%* и на поздних сроках — 120 (90; 117)% (здесь и далее в этом разделе звездочка (*) означает, что различие с исходным значением, наблюдаемым на предыдущем этапе, т. е. при перфузии полоски раствором Кребса, статистически значимо, $p<0,05$, по критерию Уилкоксона). Эти данные позволяют считать, что во всех группах (кроме группы 5) адреналин (10^{-9} г/мл) статистически значимо вызывает положительный инотропный эффект, величина которого (110–120%) во всех группах относительно одинакова, так как все различия между группами статистически незначимы ($p>0,05^{M-Y}$). Косвенно это означает, что инотропный эффект адреналина в концентрации 10^{-9} г/мл, судя по изменению силы вызванных сокращений, не зависит от этапа репродуктивного процесса. Следовательно, при использовании адреналина в концентрации 10^{-9} г/мл выявить зависимость адrenoреактивности миокарда правого желудочка сердца крысы от этапа репродуктивного процесса не удастся.

При действии адреналина в концентрации 10^{-8} г/мл сила сокращений в группах 1–5 составила соответственно 123 (119; 156)*; 113 (107; 133)*; 131 (120; 154)*;

137 (115; 152)* и 126 (124; 95) % от этапа 3 (рис. 2). Это означает, что во всех группах (кроме группы 5) адреналин (10^{-8} г/мл) вызывает положительный инотропный эффект, величина которого (113–137 %) относительно одинакова, так как все различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05^{M-Y}$). Следовательно, при использовании адреналина в концентрации 10^{-8} г/мл выявить зависимость адренореактивности миокарда правого желудочка сердца крысы от этапа репродуктивного процесса не удастся.

При действии адреналина в концентрации 10^{-7} г/мл сила сокращений в группах 1–5 составила соответственно 119 (98; 175)*; 107 (107; 86)*; 142 (124; 201)*; 129 (97; 187) и 126 (121; 102) % от этапа 5 (рис. 2); при этом все межгрупповые различия были статистически незначимы ($p > 0,05^{M-Y}$). Это означает, что адреналин (10^{-7} г/мл) статистически значимо вызывает положительный инотропный эффект в группах 1–3, т. е. у небеременных (доминирование эстрогенового или прогестеронового фона) и у беременных на сроках 5–10 дней, повышая силу их сокращений до 107–142 %, но не вызывает положительный инотропный эффект у крыс на средних и поздних сроках беременности. Это указывает на изменение адренореактивности миокарда при беременности. Таким образом, использование адреналина в концентрации 10^{-7} г/мл позволяет выявить зависимость адренореактивности миокарда правого желудочка сердца крысы от наличия беременности и ее сроков, в частности, выявить снижение адренореактивности на средних и, вероятно, поздних сроках беременности.

При действии адреналина в концентрации 10^{-6} г/мл сила сокращений в группах 1–5 составила соответственно 113 (103; 190)*; 127 (117; 155)*; 168 (157; 205)*; 135 (115; 209) и 126 (124; 129) % от значений силы, регистрируемой на этапе 7 (рис. 2), при этом все межгрупповые различия были статистически незначимы ($p > 0,05^{M-Y}$). Это означает, что адреналин (10^{-6} г/мл) статистически значимо вызывает положительный инотропный эффект в группах 1–3, т. е. у небеременных (доминирование эстрогенового или прогестеронового фона) и у беременных на сроках 5–10 дней, повышая силу их сокращений до 113–168 %, но не вызывает положительный эффект у крыс на средних и поздних сроках беременности. Следовательно, использование адреналина в концентрации 10^{-6} г/мл позволяет выявить зависимость адренореактивности миокарда правого желудочка сердца крысы от наличия беременности и ее сроков, в частности, выявить снижение адренореактивности на средних и, вероятно, поздних сроках беременности.

При действии адреналина в концентрации 10^{-5} г/мл сила сокращений в группах 1–5 составила соответственно 173 (132; 209)*; 161 (140; 188)*; 216 (166; 263)*; 139 (129; 241)* и 141 (135; 171) % от значения силы, регистрируемой на этапе 9 (рис. 2). Это означает, что адреналин (10^{-5} г/мл) статистически значимо вызывает положительный инотропный эффект в группах 1–4, т. е. у небеременных (доминирование эстрогенового или прогестеронового фона) и у беременных на сроках 5–10 дней, 11–18 дней и, возможно, на сроке 19–21 день, повышая силу их сокращений до 139–216 %. Все межгрупповые различия были статистически незначимы ($p > 0,05^{M-Y}$), но при этом проявляется тенденция, указывающая на более низкий инотропный эффект адреналина у крыс на средних и поздних сроках беременности. Следовательно, использование адреналина в концентрации 10^{-5} г/мл в определенной степени позволяет выявить зависимость адренореактивности миокарда

правого желудочка сердца крысы от наличия беременности и ее сроков, в частности выявить снижение адренореактивности на средних и, вероятно, поздних сроках беременности.

В целом результаты исследования влияния адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) на силу вызванных сокращений полосок миокарда правого желудочка небеременных и беременных крыс свидетельствуют о том, что положительный инотропный эффект адреналина, используемого в низких концентрациях (10^{-9} , 10^{-8} г/мл), не зависит от фазы эстрального цикла и наличия беременности, в то время как инотропный эффект адреналина, используемого в более высоких концентрациях (10^{-7} , 10^{-6} и в определенной степени 10^{-5} г/мл), также не зависит от фазы эстрального цикла, но зависит от наличия беременности и ее сроков; в частности, он снижен на средних и, вероятно, поздних сроках беременности. Это указывает на изменение адренореактивности миокарда на средних и поздних сроках беременности.

Возбудимость интактного миокарда правого желудочка сердца небеременных и беременных крыс. В условиях перфузии полосок миокарда раствором Кребса порог раздражения (В) в группах 1 (небеременные, эстрогеновый фон), 2 (небеременные, прогестероновый фон), 3 (ранние сроки беременности, 5–10 дней), 4 (средние сроки беременности, 11–18 дней) и 5 (поздние сроки беременности, 19–21 день) составил соответственно 15 (10; 20); 10 (8, 15); 15 (9; 15); 10 (10; 18) и 8 (7; 6) В. При этом все различия между группами статистически незначимы ($p > 0,05^{M-Y}$). Это означает, что возбудимость интактного, т. е. до воздействия адреналина, миокарда правого желудочка сердца крысы не зависит от фазы эстрального цикла, наличия беременности и ее сроков.

Влияние адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) на возбудимость миокарда правого желудочка сердца крыс. Установлено (рис. 5), что адреналин, судя по снижению порога раздражения, как правило, дозозависимо повышает возбудимость полосок миокарда. Повышенная возбудимость сохраняется относительно долго после удаления адреналина, что в условиях проводимого нами эксперимента затрудняло оценку изменения возбудимости миокарда под влиянием возрастающих концентраций адреналина.

В опытах с небеременными крысами при доминировании эстрогенного фона (группа 1; $n=9$) показано (рис. 5, панель А), что исходно порог раздражения составил 15 (10; 20) В, а при действии адреналина в концентрациях 10^{-9} , 10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл — соответственно 15 (10; 20); 10 (8; 20); 7 (7; 20)*; 7 (7; 20) и 7 (6; 20) В (здесь и далее звездочка (*) означает, что различие с порогом раздражения, наблюдаемым до воздействия очередной концентрации адреналина статистически значимо, $p < 0,05$, по критерию Уилкоксона). Эти данные позволяют считать, что адреналин в концентрациях 10^{-9} и 10^{-8} г/мл не влияет на возбудимость миокарда, в то время как в концентрации 10^{-7} г/мл и выше — повышает ее, т. е. проявляет положительный батмотропный эффект.

В опытах с небеременными крысами при доминировании прогестеронового фона (группа 2; $n=8$) показано (рис. 5, панель Б), что до воздействия адреналина порог раздражения составил 10 (8; 15) В, а при действии адреналина в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} г/мл — соответственно 10 (8; 15); 10 (10;13); 7 (5;10); 5 (5; 9)*# и 5 (5; 5)# В (здесь и далее символ # означает, что различие с исходным порогом раздражения, т. е. наблюдаемым при исходной перфузии раствором Кребса, статистически значи-

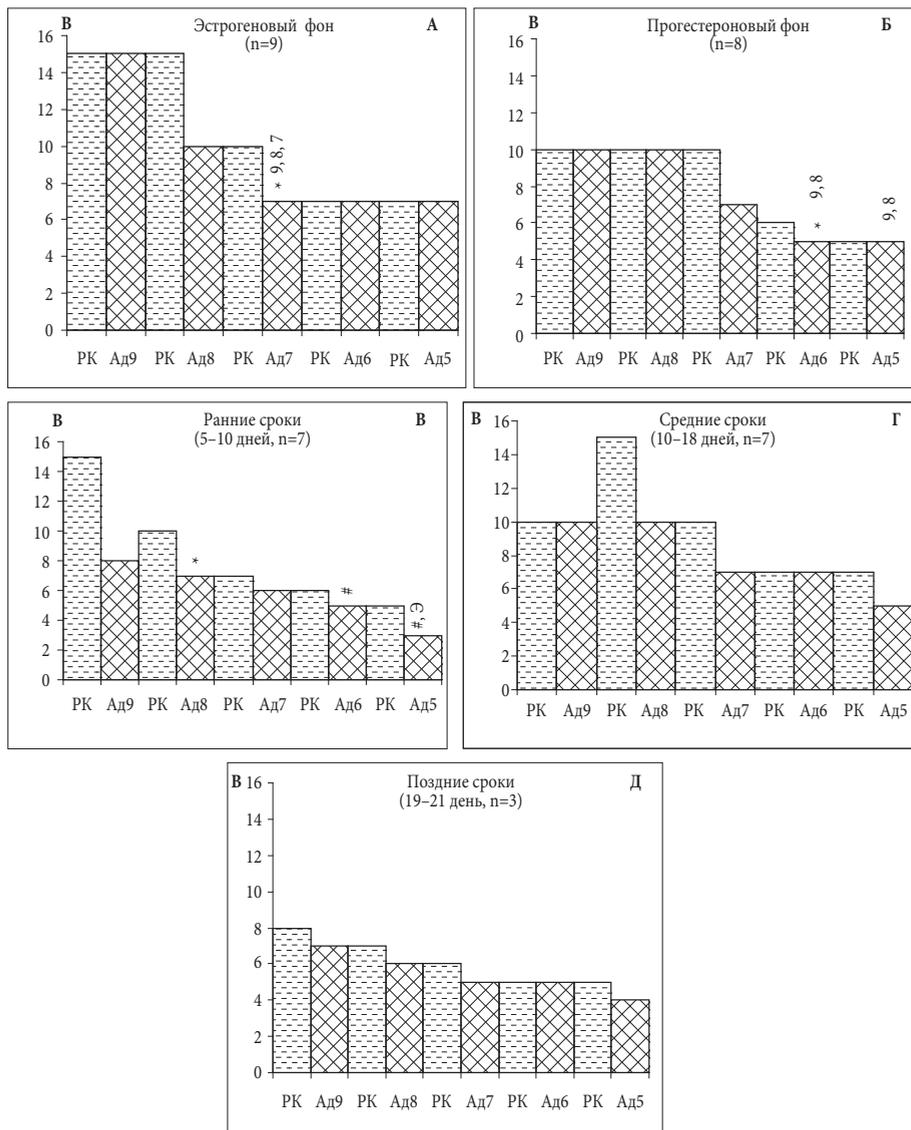


Рис. 5. Выраженность батмотропного эффекта адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) в опытах с полосками миокарда правого желудочка сердца крыс с эстрогеновым (панель А) или прогестероновым (панель Б) фоном и крыс, взятых в опыт на ранних, средних или поздних сроках беременности (соответственно панели В, Г и Д), в зависимости от его концентрации, т.е. порог раздражения (вольт; медиана) на фоне раствора Кребса (РК) или при действии адреналина (10^{-9} – 10^{-5} г/мл; Ад9–Ад5) в условиях непрерывной электростимуляции (5 мс; 1 имп./с)

* — различие соответственно с порогом раздражения в условиях предыдущей перфузии раствором Кребса статистически значимо ($p < 0,05$, по критерию Уилкоксона); 9, 8 — различие соответственно с порогом раздражения в условиях перфузии адреналином в концентрациях 10^{-9} и 10^{-8} г/мл статистически значимо ($p < 0,05$, по критерию Манна—Уитни); # — различие с порогом раздражения в условиях исходной перфузии раствором Кребса статистически значимо ($p < 0,05$, по критерию Манна—Уитни); Э — различие с порогом раздражения при эстрогеновом фоне в условиях перфузии адреналином в указанной концентрации статистически значимо ($p < 0,05$, по критерию Манна—Уитни)

мо, $p < 0,05$, по критерию Уилкоксона). При этом порог раздражения при действии адреналина в концентрациях 10^{-6} и 10^{-5} г/мл статистически значимо отличался от порога раздражения при действии адреналина в концентрациях 10^{-9} и 10^{-8} г/мл; $p < 0,05^{M-Y}$. Все это означает, что адреналин в концентрациях 10^{-9} – 10^{-7} г/мл не влияет на возбудимость миокарда, в то время как в концентрациях 10^{-6} г/мл и 10^{-5} г/мл он повышает ее, т. е. проявляет положительный батмотропный эффект. В целом эти данные при сравнении с группой 1 позволяют сделать вывод, что под влиянием прогестерона снижается (примерно в 10 раз) чувствительность миокарда к адреналину как батмотропному фактору.

В опытах с крысами, находящимися на ранних сроках беременности (5–10 дней; группа 3, $n = 7$) показано (рис. 5, панель В), что до воздействия адреналина порог раздражения составил 15 (9; 15) В, а при действии адреналина в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} г/мл — соответственно 8 (7; 11); 7 (6; 10)*; 6 (4; 9); 5 (3; 8)# и 3 (2; 6)# В. При этом все различия между эффектами разных концентраций статистически незначимы. В целом эти данные позволяют сделать вывод, что адреналин в концентрациях 10^{-9} и 10^{-7} г/мл не влияет на возбудимость миокарда, в то время как в концентрациях 10^{-8} , 10^{-6} и 10^{-5} г/мл он повышает ее, т. е. проявляет положительный батмотропный эффект. Эти данные при сравнении с результатами исследования миокарда небеременных крыс, т. е. с группами 1 и 2, позволяют сделать вывод, что на ранних этапах беременности чувствительность миокарда к адреналину как батмотропному фактору возрастает, причем в сравнении с крысами с доминированием эстрогенового фона примерно в 10 раз, а в сравнении с крысами с доминированием прогестеронового фона — примерно в 100 раз.

В опытах с крысами на средних сроках беременности (11–18 дней; группа 4, $n = 7$) показано (рис. 5, панель Г), что до воздействия адреналина порог раздражения составил 10 (10; 18) В, а при действии адреналина в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} г/мл — соответственно 10 (9; 16); 10 (9; 18); 7 (9; 16); 7 (6; 15) и 5 (5; 13) В. При этом все различия с исходным значением и между эффектами разных концентраций были статистически незначимы. Эти данные означают, что адреналин ни в одной из концентраций (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) не влияет на возбудимость миокарда. Сравнение с результатами, полученными в группах 1–3, позволяет сделать вывод, что на средних сроках беременности чувствительность миокарда к адреналину как батмотропному фактору существенно уменьшается.

В опытах с крысами на поздних сроках беременности (19–21 дней; группа 5, $n = 3$) показано (рис. 5, панель Д), что до воздействия адреналина порог раздражения составил 8 (7; 6) В, а при действии адреналина в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} г/мл — соответственно 7 (6; 6); 6 (5; 6); 5 (5; 11); 5 (4; 5) и 4 (4; 5) В. При этом все различия с исходным значением и между эффектами разных концентраций были статистически незначимы. Следовательно, адреналин ни в одной из концентраций (10^{-9} – 10^{-5} г/мл) не влияет на возбудимость миокарда. Сравнение с группами 1–4 позволяет сделать вывод, что на поздних сроках беременности (как и на средних) чувствительность миокарда к адреналину как батмотропному фактору снижена.

Таким образом, нами подтвержден общеизвестный факт о способности адреналина повышать возбудимость миокарда, т. е. проявлять положительный батмотропный эффект [38]. При этом впервые показано, что пороговая концентрация

адреналина, повышающая возбудимость, у небеременных крыс при эстрогеновом фоне составила 10^{-7} г/мл, при прогестероном фоне — 10^{-6} г/мл, у крыс на ранних сроках беременности (5–10 дней) — 10^{-8} г/мл, а на средних (11–18 дней) и поздних (19–21 день) — вероятно, выше 10^{-5} г/мл. Это указывает на то, что чувствительность кардиомиоцитов к адреналину как к фактору, вызывающему положительный батмотропный эффект, зависит от гормонального фона (при доминировании прогестерона она примерно в 10 раз ниже, чем при доминировании эстрогенов) и наличия беременности. На ранних сроках она как минимум в 10 раз выше, чем у небеременных, а на средних и поздних сроках — существенно (примерно в 10 раз по сравнению с небеременными крысами) снижается.

Обсуждение

Известно, что при беременности у женщин [27] и мышей [27, 39, 40] наблюдается физиологическая гипертрофия миокарда, сопровождающаяся умеренным снижением систолической функции. Ранее П. Баттрик с соавторами [41] в опытах с изолированным сердцем крысы показал, что сократимость левого желудочка сердца в конце беременности выше, чем у небеременных крыс. Однако Ф. Эльцвией с соавторами [42] убедился в том, что при беременности кардиомиоциты левого желудочка крысы снижают свою сократимость. Нами установлено, что сила сокращений полосок миокарда правого желудочка крысы, рассчитанная в мН, а также в мН на 1 мг массы «сырой» полоски миокарда или на 1 мг массы «сухой» полоски, отражающая сократимость миокарда, не изменяется на протяжении эстрального цикла, а при беременности она не возрастает, а даже снижается.

Наши результаты, касающиеся удельной сократимости миокарда правого желудочка сердца, в определенной степени, согласуются с данными [42] и не противоречат представлению о наличии физиологической гипертрофии миокарда левого желудочка при беременности, сопровождающейся умеренным снижением систолической функции [27, 39, 40]. Таким образом, наши исследования обращают внимание на механизмы адаптации сердца к процессу вынашивания беременности и свидетельствуют о том, что повышение насосной функции сердца во время беременности происходит не за счет увеличения удельной сократимости миокарда, а вследствие роста массы миокарда, т. е. за счет гипертрофии желудочков сердца и, вероятно, частоты сокращений.

Нами подтверждены данные о способности адреналина оказывать положительный инотропный эффект в опытах с полосками миокарда крысы [36, 43–46], в том числе миокарда правого желудочка крыс [36, 47]. При этом впервые показано, что у небеременных крыс (независимо от фазы эстрального цикла), а также у крыс на ранних сроках беременности положительный инотропный эффект адреналина в определенной степени зависит от его концентраций (это особенно характерно для ранних сроков беременности) и достигает максимальных значений при концентрации 10^{-5} г/мл. Однако на средних (11–18 дней) и поздних (19–21 день) сроках беременности способность высоких концентраций адреналина (10^{-7} – 10^{-5} г/мл) оказывать положительный инотропный эффект снижается. Наиболее вероятно, что изменения в реакции миокарда правого желудочка на адреналин, происходящие на ранних, средних и поздних сроках беременности, обусловлены изменением

экспрессии различных подтипов АР (бета₁-, бета₂-, бета₃-, альфа₁-, альфа₂-АР). При этом не исключено, что на средних и поздних сроках беременности повышается экспрессия тех подтипов АР, активация которых в условиях *in vitro* вызывает отрицательный инотропный эффект. С учетом данных о том, что отрицательный инотропный эффект адреналина может возникнуть при активации бета₂-АР в случае их ассоциации с G₁-белком [22, 23, 48], а также при активации альфа₁-АР [10, 13], альфа₂-АР [20, 21] и бета₃-АР [7], мы полагаем, что у крыс в средние и поздние сроки беременности может происходить повышение экспрессии всех трех этих подтипов АР или одного из них. Как известно, физиологическая гипертрофия миокарда возникает при активации альфа₁-АР [14] и бета₂-АР [49]. Показано также, что способность кардиомиоцитов к выживанию, т. е. к снижению их гибели путем апоптоза, некроза или аутофагии повышается при активации альфа₁-АР [14, 28], бета₂-АР [14, 50] и бета₃-АР [51]. Эти данные косвенно указывают на «целесообразность» повышения при беременности экспрессии альфа₁-, бета₂- и бета₃-АР и согласуются с нашими представлениями о том, что изменение адренореактивности миокарда правого желудочка крысы при беременности может быть следствием повышения экспрессии одного, двух или всех трех указанных подтипов АР, т. е. альфа₁-АР, бета₂-АР и бета₃-АР.

Согласно данным литературы, вариабельность сердечного ритма (ВСР), отражающая адрено- и холинореактивность миокарда, у женщин при беременности существенно уменьшается [30, 52–54], а за 5–10 дней до родов частично восстанавливается до уровня, характерного для небеременных [30, 55]. Вопрос о природе изменений ВСР при беременности до настоящего времени остается открытым. По мнению одних авторов, снижение ВСР у женщин при беременности обусловлено повышением тонуса симпатического отдела автономной нервной системы [54], по мнению других, оно связано с повышением в крови содержания эндогенного сенсibilизатора бета-адренорецепторов (ЭСБАР), увеличивающего эффективность активации бета-АР миокарда [30, 52]. Результаты, полученные в данной работе на полосках миокарда правого желудочка крысы, позволяют предположить, что у женщин снижение ВСР при беременности, помимо указанных факторов, может быть следствием повышения экспрессии альфа₁-АР, бета₂-АР и бета₃-АР или какого-то одного из этих подтипов, при активации которых в условиях *in vivo* может возникать отрицательный хронотропный эффект. Полагаем, что будущие исследования должны быть направлены на более детальное изучение изменения экспрессии всех подтипов адренорецепторов сердца при беременности, а также на изучение взаимосвязи изменения ВСР при беременности и изменения экспрессии адренорецепторов.

Нами впервые установлено, что исходная (при отсутствии в среде адреналина) возбудимость полосок миокарда правого желудочка крыс, определяемая по порогу раздражения с помощью прямоугольных импульсов длительностью 5 мс, не зависит от фаз эстрального цикла и наличия беременности. В то же время впервые показано, что изменение возбудимости миокарда правого желудочка крыс под влиянием адреналина зависит от фаз эстрального цикла и наличия беременности. Так, у небеременных крыс при доминировании прогестеронового фона возбудимость примерно в 10 раз ниже, чем у миокарда небеременных крыс при доминировании у них эстрогенового фона, так как пороговая концентрация адреналина,

вызывающая положительный батмотропный эффект, составила соответственно 10^{-6} и 10^{-7} г/мл. На ранних сроках беременности (5–10 дней) возбудимость возрастает, о чем свидетельствует снижение пороговой концентрации адреналина в этот период до 10^{-8} г/мл. Это в определенной степени согласуется с данными литературы об увеличении частоты экстрасистол у женщин во время беременности [56–58]. На средних и поздних сроках беременности адреналин не оказывал положительного батмотропного эффекта ни в одной из используемых концентраций (10^{-9} – 10^{-5} г/мл), что согласуется с нашими данными о снижении инотропного эффекта адреналина на этих сроках беременности и не противоречит высказанному выше предположению о том, что на средних и поздних сроках беременности в миокарде возрастает экспрессия альфа₁-АР, бета₂-АР или бета₃-АР, активация которых может вызывать отрицательные инотропный, хронотропный и, вероятно, батмотропный эффекты. Следует подчеркнуть, что изменение адренореактивности миокарда правого желудочка сердца крыс при беременности, которое, вероятно, отражает повышение экспрессии альфа₁-, бета₂- и бета₃-адренорецепторов кардиомиоцитов, с нашей точки зрения, отражает формирование адаптивных механизмов миокарда, направленных, с одной стороны, на повышение насосной функции сердца при беременности, а с другой стороны — на выживаемость кардиомиоцитов в условиях повышенной метаболической нагрузки на миокард в условиях вынашивания одновременно нескольких плодов.

В целом результаты исследования указывают на перспективность дальнейшего изучения изменений физиологических свойств миокарда при беременности, причем не только правого желудочка, но и других отделов сердца экспериментальных животных и человека.

Выводы

1. Сила сокращений изолированного миокарда правого желудочка крысы, в том числе нормированная, или удельная (в расчете на 1 мг «сырой» или на 1 мг «сухой» массы полосок), отражающая сократимость, не изменяется на протяжении эстрального цикла. При беременности она не возрастает, а даже снижается, что статистически значимо установлено для крыс, взятых в опыт на средних (11–18 дней) сроках беременности.

2. Адренореактивность изолированного миокарда правого желудочка крысы, определяемая по проявлению положительного инотропного эффекта адреналина в концентрациях 10^{-9} – 10^{-5} г/мл, не зависит от фазы эстрального цикла, но зависит от наличия беременности. На ранних сроках (5–10 дней) она остается относительно высокой, а на средних (11–18 дней) и поздних сроках (19–21 дней) — уменьшается, судя по снижению ответов на высокие (10^{-7} – 10^{-5} г/мл) его концентрации.

3. Возбудимость миокарда правого желудочка сердца крысы, определяемая (в отсутствие адреналина) по сократительному ответу на прямоугольные электрические стимулы длительностью 5 мс, не зависит от фазы эстрального цикла и наличия беременности.

4. Адреналин повышает возбудимость миокарда правого желудочка крыс, т. е. проявляет положительный батмотропный эффект. Выраженность этого эффекта зависит от фазы эстрального цикла, наличия беременности и ее сроков. В частности, при доминировании прогестеронового фона его выраженность снижается

(примерно в 10 раз по сравнению с эстрогеновым фоном), в ранние сроки беременности (5–10 дней) возрастает (примерно в 10 раз по сравнению с эстрогеновым фоном), а в средние и поздние сроки существенно уменьшается, что согласуется с данными о снижении инотропного эффекта адреналина на этих сроках беременности.

Литература

1. Pérez-Schindler J., Philp A., Hernandez-Cascales J. Pathophysiological relevance of the cardiac β_2 -adrenergic receptor and its potential as a therapeutic target to improve cardiac function // *Eur. J. Pharmacol.* 2013. Vol. 698, N 1–3. P. 39–47.
2. Одношвикина Ю. Г., Петров А. М., Зефиоров А. Л. Механизм опосредуемой β_2 -адренорецепторами медленно развивающейся положительной инотропной реакции предсердий мыши // *Рос. физиолог. журнал им. Сеченова*. 2011. Т. 97, № 11. С. 1223–1236.
3. Liu H., Xing X., Huang L., Huang Z., Yuan H. The expression level of myocardial β_1 -adrenergic receptor affects metoprolol antihypertensive effects: a novel mechanism for interindividual difference // *Med. Hypotheses*. 2013. Vol. 81, N 1. P. 71–72.
4. Amanfu R. K., Saucerman J. J. Modeling the effects of β_1 -adrenergic receptor blockers and polymorphisms on cardiac myocyte Ca^{2+} handling // *Mol. Pharmacol.* 2014. Vol. 86, N 2. P. 222–230.
5. Dessy C., Balligand J. β_3 -adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues emerging concepts and therapeutic perspectives // *Adv. Pharmacol.* 2010. Vol. 59. P. 135–163.
6. Gauthier C., Rozec B., Manoury B., Balligand J. L. β_3 -adrenergic receptors as new therapeutic targets for cardiovascular pathologies // *Curr. Heart Fail Rep.* 2011. Vol. 8, N 3. P. 184–192.
7. Niu X., Watts V., Cingolani O., Sivakumaran V., Leyton-Mange J., Ellis C., Miller K., Vandegaer K., Bedja D., Gabrielson K., Paolucci N., Kass D., Barouch L. Cardioprotective effect of β_3 -adrenergic receptor agonism: role of neuronal nitric oxide synthase // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012. Vol. 59, N 22. P. 1979–1987.
8. Kaumann A., Engelhardt S., Hein L., Molenaar P., Lohse M. Abolition of (-)-CGP 12177-evoked cardiostimulation in double β_1/β_2 -adrenoceptor knockout mice. Obligatory role of β_1 -adrenoceptors for putative β_4 -adrenoceptor pharmacology // *Naunyn-Schmiedeberg Arch. Pharmacol.* 2001. Vol. 363, N 1. P. 87–93.
9. Bundkirchen A., Brixius K., Bölk B., Schwinger R. H. Bucindolol exerts agonistic activity on the propranolol-insensitive state of β_1 -adrenoceptors in human myocardium // *Pharmacol. Exp. Ther.* 2002. Vol. 300, N 3. P. 794–801.
10. Wang G. Y., McCloskey D. T., Turcato S., Swigart P. M., Simpson P. C., Baker A. J. Contrasting inotropic responses to α_1 -adrenergic receptor stimulation in left versus right ventricular myocardium // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291, N 4. P. 2013–2017.
11. Grimm M., Mahnecke N., Soja F., El-Armouche A., Haas P., Treede H., Reichenspurner H., Eschenhagen T. The MLCK-mediated α_1 -adrenergic inotropic effect in atrial myocardium is negatively modulated by PKC $_{\epsilon}$ signaling // *Br. J. Pharmacol.* 2006. Vol. 148, N 7. P. 991–1000.
12. Mohl M. C., Iismaa S. E., Xiao X. H., Friedrich O., Wagner S., Nikolova-Krstevski V., Wu J., Yu Z. Y., Feneley M., Fatkin D., Allen D. G., Graham R. M. Regulation of murine cardiac contractility by activation of α_{1A} -adrenergic receptor-operated Ca^{2+} entry // *Cardiovasc. Res.* 2011. Vol. 91, N 2. P. 310–319.
13. Chu C., Thai K., Park K. W., Wang P., Makwana O., Lovett D. H., Simpson P. C., Baker A. J. Intra-ventricular and interventricular cellular heterogeneity of inotropic responses to α_1 -adrenergic stimulation // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2013. Vol. 304, N 7. P. H946–H953.
14. O'Connell T. D., Jensen B. C., Baker A. J., Simpson P. C. Cardiac α_1 -adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance // *Pharmacol. Rev.* 2013. Vol. 66, N 1. P. 308–333.
15. El Amrani A., Riou B., Pourny J. C., Lecarpentier Y. Effects of alpha adrenergic stimulation on the mechanical properties of the myocardium // *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.* 1990. Vol. 83, N 11. P. 1751–1755.
16. Чинкин А. С. Альфа $_1$ -адренергические рецепторы сердца // Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. 2006. № 1/1. С. 1–30.
17. Tavernier G., Toumaniantz G., Erfanian M., Heymann M. F., Laurent K., Langin D., Gauthier C. β_3 -adrenergic stimulation produces a decrease of cardiac contractility ex vivo in mice overexpressing the human β_3 -adrenergic receptor // *Cardiovasc. Res.* 2003. Vol. 59, N 2. P. 288–296.
18. Skeberdis V. A. Structure and function of β_3 -adrenergic receptors // *Medicina (Kaunas)*. 2004. Vol. 40, N 5. P. 407–413.

19. Skeberdis V.A., Gendviliene V., Zablockaite D., Treinys R., Macianskiene R., Bogdelis A., Jurevicius J., Fischmeister R. Beta₃-adrenergic receptor activation increases human atrial tissue contractility and stimulates the L-type Ca²⁺ current // *J. Clin. Invest.* 2008. Vol. 118, N 9. P. 3219–3227.
20. Porter A. C., Svensson S. P., Stamer W. D., Bahl J. J., Richman J. G., Regan J. W. Alpha₂-adrenergic receptors stimulate actin organization in developing fetal rat cardiac myocytes // *Life Sci.* 2003. Vol. 72, N 13. P. 1455–1466.
21. Sinclair M. D. A review of the physiological effects of alpha₂-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice // *Can. Vet. J.* 2003. Vol. 44, N 11. P. 885–897.
22. Leblais V., Jo S. H., Chakir K., Maltsev V., Zheng M., Crow M. T., Wang W., Lakatta E. G., Xiao R. P. Phosphatidylinositol 3-kinase offsets cAMP-mediated positive inotropic effect via inhibiting Ca²⁺ influx in cardiomyocytes // *Circ. Res.* 2004. Vol. 95, N 12. P. 1183–1190.
23. Paur H., Wright P. T., Sikkil M. B., Tranter M. H., Mansfield C., O'Gara P., Stuckey D. J., Nikolaev V. O., Diakonov I., Pannell L., Gong H., Sun H., Peters N. S., Petrou M., Zheng Z., Gorelik J., Lyon A. R., Harding S. E. High levels of circulating epinephrine trigger apical cardiodepression in a β₂-adrenergic receptor. Gi-dependent manner: a new model of Takotsubo cardiomyopathy // *Circulation.* 2012. Vol. 126, N 6. P. 697–706.
24. Schaffer W., Williams R. S. Age-dependent changes in expression of alpha₁-adrenergic receptors in rat myocardium // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1986. Vol. 138, N 1. P. 387–391.
25. Dangel V., Giray J., Ratge D. Regulation of β-adrenoceptor density and mRNA levels in the rat heart cell-line H9c2 // *Biochem. J.* 1996. Vol. 317. Pt. 3. P. 925–931.
26. Kemi O. J., MacQuaide N., Hoydal M. A., Ellingsen O., Smith G. L., Wisloff U. Exercise training corrects control of spontaneous calcium waves in hearts from myocardial infarction heart failure rats // *J. Cell. Physiol.* 2012. Vol. 227, N 1. P. 20–26.
27. Petriz B. A., Franco O. L. Effects of hypertension and exercise on cardiac proteome remodeling // *Biomed. Res. Int.* 2014. Vol. 2014. Article ID 634132. URL: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2014/634132> (дата обращения: 14.12.2015).
28. Dash R., Chung J., Chan T., Yamada M., Barral J., Nishimura D., Yang P. C., Simpson P. C. A molecular MRI probe to detect treatment of cardiac apoptosis in vivo // *Magn. Reson. Med.* 2011. Vol. 66, N 4. P. 1152–1162.
29. Bristow M. R., Ginsburg R., Minobe W., Cubicciotti R. S., Sageman W. S., Lurie K., Billingham M. E., Harrison D. C., Stinson E. B. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts // *N. Engl. J. Med.* 1982. Vol. 307, N 4. P. 205–211.
30. Ходырев Г. Н., Ноздрачёв А. Д., Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., Циркин В. И., Новосёлова А. В. Вариабельность сердечного ритма у женщин на различных этапах репродуктивного процесса // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 3. Биология.* 2013. Вып. 2. С. 70–86.
31. Flores A., Velasco J., Gallegos A. I., Mendoza F. D., Everardo P. M., Cruz M. E., Domínguez R. Acute effects of unilateral sectioning the superior ovarian nerve of rats with unilateral ovariectomy on ovarian hormones (progesterone, testosterone and estradiol) levels vary during the estrous cycle // *Reprod. Biol. Endocrinol.* 2011. Vol. 9. Art. 34.
32. Киришенблат Я. Д. Практикум по эндокринологии. М., 1969. 256 с.
33. Дыбан А. П., Пучков В. Ф., Баранов В. С. Лабораторные млекопитающие: мышь (*Mus musculus*), крыса (*Rattus norvegicus*), кролик (*Oryctolagus cuniculus*), хомячок (*Cricetus griseus*) // *Объекты биологии развития.* М.: Наука, 1975. С. 505–566.
34. Брындина И. Г., Васильева Н. Н., Кривоногова Ю. А., Баранов В. М. Влияние длительной моделированной невесомости на сурфактант и водный баланс легких мышей // *Бюлл. эксперимент. биологии и медицины.* 2013. Т. 155, № 3. С. 279–281.
35. Yan Y., Huang J., Ding F., Mei J., Zhu J., Liu H., Sun K. Aquaporin 1 plays an important role in myocardial edema caused by cardiopulmonary bypass surgery in goat // *Int. J. Mol. Med.* 2013. Vol. 31, N 3. P. 637–643.
36. Пенкина Ю. А., Ноздрачёв А. Д., Циркин В. И. Влияние сыворотки крови человека, гистидина, триптофана, тирозина, милдроната и лизофосфатидилхолина на инотропный эффект адреналина в опытах с миокардом лягушки и крысы // *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 3. Биология.* 2008. Вып. 1. С. 55–68.
37. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М., 1999. 459 с.
38. Schümann H. J. What role do alpha- and beta-adrenoceptors play in the regulation of the heart? // *Eur. Heart J.* 1983. Vol. 4. Suppl. A. P. 55–60.
39. Eghbali M., Deva R., Alioua A., Minsyan T. Y., Ruan H., Wang Y., Toro L., Stefani E. Molecular and functional signature of heart hypertrophy during pregnancy // *Circ. Res.* 2005. Vol. 96, N 11. P. 1208–1216.

40. Umar S., Nadadur R., Iorga A., Amjedi M., Matori H., Eghbali M. Cardiac structural and hemodynamic changes associated with physiological heart hypertrophy of pregnancy are reversed postpartum // *J. Appl. Physiol.* 2012. Vol. 113, N 8. P. 1253–1259.
41. Buttrick P. M., Schaible T. F., Malhotra A., Mattioli S., Scheuer J. Effects of pregnancy on cardiac function and myosin enzymology in the rat // *Am. J. Physiol.* 1987. Vol. 252, N 4. Pt. 2. P. H846–H850.
42. Elzwiei F., Bassien-Capsa V., St.-Louis J., Chorvatova A. Regulation of the sodium pump during cardiomyocyte adaptation to pregnancy // *Exp. Physiol.* 2013. Vol. 98, N 1. P. 183–192.
43. Galougahi K. K., Liu C. C., Garcia A., Fry N. A., Hamilton E. J., Rasmussen H. H., Figtree G. A. Protein kinase-dependent oxidative regulation of the cardiac Na⁺-K⁺ pump: evidence from in vivo and in vitro modulation of cell signaling // *J. Physiol.* 2013. Vol. 591. Pt. 12. P. 2999–3015.
44. Castaldi A., Zaglia T., Di Mauro V., Carullo P., Viggiani G., Borile G., Di Stefano B., Schiattarella G., Gualazzi M., Elia L., Stirparo G., Colorito M., Pironti G., Kunderfranco P., Esposito G., Bang M., Mongillo M., Condorelli G., Catalucci D. MicroRNA-133 modulates the β_1 -adrenergic receptor transduction cascade // *Circ. Res.* 2014. Vol. 115, N 2. P. 273–283.
45. Fu Q., Kim S., Soto D., De Arcangelis V., DiPilato L., Liu S., Xu B., Shi Q., Zhang J., Xiang Y. A long lasting β_1 -adrenergic receptor stimulation of cAMP/protein kinase A (PKA) signal in cardiac myocytes // *J. Biol. Chem.* 2014. Vol. 289, N 21. P. 14771–1481.
46. Woo A. Y., Song Y., Xiao R. P., Zhu W. Biased β_2 -adrenoceptor signalling in heart failure: pathophysiology and drug discovery // *Br. J. Pharmacol.* 2015. Vol. 172, N 23. P. 5444–5456.
47. Блазова О. В., Недоступ А. В., Морозова Н. С., Коган Е. А., Галорина Н. В., Седов В. П., Заключьминская Е. В., Фролова Ю. В., Дземешкевич С. Л., Александрова С. А. Аритмогенная дисплазия правого желудочка: полиморфизм клинических проявлений // *Кардиология.* 2012. Т. 52, № 4. С. 85–94.
48. Fajardo G., Zhao M., Urashima T., Farahani S., Hu D., Reddy S., Bernstein D. Deletion of the β_2 -adrenergic receptor prevents the development of cardiomyopathy in mice // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2013. Vol. 63. P. 155–164.
49. Lipsky R., Potts E. M., Tarzami S. T., Puckerin A. A., Stocks J., Schechter A. D., Sobie E. A., Akar F. G., Diversé-Pierluissi M. A. Beta-adrenergic receptor activation induces internalization of cardiac Cav1.2 channel complexes through a beta-arrestin 1-mediated pathway // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283, N 25. P. 17221–17226.
50. Gregg C. J., Steppan J., Gonzalez D. R., Champion H. C., Phan A. C., Nyhan D., Shoukas A. A., Hare J. M., Barouch L. A., Berkowitz D. E. β_2 -adrenergic receptor-coupled phosphoinositide 3-kinase constrains cAMP-dependent increases in cardiac inotropy through phosphodiesterase 4 activation // *Anesth. Analg.* 2010. Vol. 111, N 4. P. 870–877.
51. Napp A., Brixius K., Pott C., Ziskoven C., Boelck B., Mehlhorn U., Schwinger R., Bloch W. Effects of the β_3 -adrenergic agonist BRL 37344 on endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and force of contraction in human failing myocardium // *J. Card. Fail.* 2009. Vol. 15, N 1. P. 57–67.
52. Хлыбова С. В., Циркин В. И., Дворянский С. А., Макарова И. А., Трухин А. Н. Вариабельность сердечного ритма у женщин при физиологическом и осложненном течении беременности // *Физиология человека.* 2008. Т. 34, № 5. С. 97–105.
53. Bai X., Li J., Zhou L., Li X. Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2009. Vol. 297, N 2. P. H765–H774.
54. Pöyhönen-Alho M., Viitasalo M., Nicholls M. G., Lindström B. M., Väänänen H., Kaaja R. Imbalance of the autonomic nervous system at night in women with gestational diabetes // *Diabet. Med.* 2010. Vol. 27, N 9. P. 988–994.
55. Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., Ходырев Г. Н., Циркин В. И. Состояние вегетативной нервной системы у женщин накануне срочных родов, в латентной фазе родов и в послеродовом периоде и характер родовой деятельности // *Рос. вестн. акушера-гинеколога.* 2012. № 2. С. 12–17.
56. Окли С., Уорнес К. А. Заболевания сердца у беременных. М.: Бином, 2010. 368 с.
57. Gałczyński K., Marciniak B., Kudlicki J., Kimber-Trojnar Z., Leszczyńska-Gorzela B., Oleszczuk J. Electrical cardioversion in the treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy — case report and review of literature // *Ginekol. Pol.* 2013. Vol. 84, N 10. P. 882–887.
58. Joglekar J. A., Page R. L. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy // *Curr. Opin. Cardiol.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 36–44.

Для цитирования: Коротаева Ю. В., Ноздрачёв А. Д., Циркин В. И. Влияние адреналина на сократимость и возбудимость миокарда правого желудочка крысы в зависимости от фаз эстрального цикла и наличия беременности // *Вестник СПбГУ. Серия 3. Биология.* 2016. Вып. 4. С. 76–98. DOI: 10.21638/11701/spbu03.2016.406

References

1. Pérez-Schindler J., Philp A., Hernandez-Cascales J. Pathophysiological relevance of the cardiac β_2 -adrenergic receptor and its potential as a therapeutic target to improve cardiac function. *Eur. J. Pharmacol.*, 2013, vol. 698, no. 1–3, pp. 39–47. PMID: 23183106 DOI: 10.1016/j.ejphar.2012.11.001.
2. Odnoshivkina Iu. G., Petrov A. M., Zefirov A. L. Mehanizm oposreduemoj β_2 -adrenoreceptorami medlenno razvivajushhejsja polozhitel'noj inotropnoj reakcii predserdij myshi [Mechanism of the slow inotropic response of the mouse atrium mediated by the beta₂-adrenoreceptor]. *Ros. Fiziol. Zh. Im. I. M. Sechenova*, 2011, vol. 97, no. 11, pp. 1223–1236. PMID: 22390078. (In Russian)
3. Liu H., Xing X., Huang L., Huang Z., Yuan H. The expression level of myocardial β_1 -adrenergic receptor affects metoprololantihypertensive effects: a novel mechanism for interindividual difference. *Med. Hypotheses*, 2013, vol. 81, no. 1, pp. 71–72. PMID: 23639286, DOI: 10.1016/j.mehy.2013.02.014.
4. Amanfu R. K., Saucerman J. J. Modeling the effects of β_1 -adrenergic receptor blockers and polymorphisms on cardiac myocyte Ca^{2+} handling. *Mol. Pharmacol.*, 2014, vol. 86, no. 2, pp. 222–230. PMID: 24867460, DOI: 10.1124/mol.113.090951.
5. Dessy C., Balligand J. L. Beta₃-adrenergic receptors in cardiac and vascular tissues emerging concepts and therapeutic perspectives. *Adv. Pharmacol.*, 2010, vol. 59, pp. 135–163. PMID: 20933201, DOI: 10.1016/S1054-3589(10)59005-7.
6. Gauthier C., Rozec B., Manoury B., Balligand J. L. Beta₃-adrenoceptors as new therapeutic targets for cardiovascular pathologies. *Curr. Heart Fail. Rep.*, 2011, vol. 8, no. 3, pp. 184–192. PMID: 21633786, DOI: 10.1007/s11897-011-0064-6.
7. Niu X., Watts V. L., Cingolani O. H., Sivakumaran V., Leyton-Mange J. S., Ellis C. L., Miller K. L., Vandegaer K., Bedja D., Gabrielson K. L., Paolucci N., Kass D. A., Barouch L. A. Cardioprotective effect of beta₃-adrenergic receptor agonism: role of neuronal nitric oxide synthase. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, vol. 59, no. 22, pp. 1979–1987. PMID: 22624839, DOI: 10.1016/j.jacc.2011.12.046.
8. Kaumann A. J., Engelhardt S., Hein L., Molenaar P., Lohse M. Abolition of CGP 12177-evoked cardiostimulation in double beta₁/beta₂-adrenoceptor knockout mice. Obligatory role of beta₁-adrenoceptors for putative beta₄-adrenoceptor pharmacology. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 2001, vol. 363, no. 1, pp. 87–93. PMID: 11191841.
9. Bundkirchen A., Brixius K., Bölk B., Schwinger R. H. Bucindolol exerts agonistic activity on the propranolol-insensitive state of beta₁-adrenoceptors in human myocardium. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2002, vol. 300, no. 3, pp. 794–801. PMID: 11861783.
10. Wang G. Y., McCloskey D. T., Turcato S., Swigart P. M., Simpson P. C., Baker A. J. Contrasting inotropic responses to alpha₁-adrenergic receptor stimulation in left versus right ventricular myocardium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006, vol. 291, no. 4, pp. H2013–H2017. PMID: 16731650.
11. Grimm M., Mahnecke N., Soja F., El-Armouche A., Haas P., Treede H., Reichenspurner H., Eschenhagen T. The MLCK-mediated alpha₁-adrenergic inotropic effect in atrial myocardium is negatively modulated by PKC ϵ signaling. *Br. J. Pharmacol.*, 2006, vol. 148, no. 7, pp. 991–1000. PMID: 16783412.
12. Mohl M. C., Iismaa S. E., Xiao X. H., Friedrich O., Wagner S., Nikolova-Krstevski V., Wu J., Yu Z. Y., Feneley M., Fatkin D., Allen D. G., Graham R. M. Regulation of murine cardiac contractility by activation of α_{1A} -adrenergic receptor-operated Ca^{2+} entry. *Cardiovasc. Res.*, 2011, vol. 91, no. 2, pp. 310–319. PMID: 21546445, DOI: 10.1093/cvr/cvr081.
13. Chu C., Thai K., Park K. W., Wang P., Makwana O., Lovett D. H., Simpson P. C., Baker A. J. Intra-ventricular and inter-ventricular cellular heterogeneity of inotropic responses to α_1 -adrenergic stimulation. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2013, vol. 304, no. 7, pp. H946–H953. PMID: 23355341, DOI: 10.1152/ajpheart.00822.2012.
14. O'Connell T. D., Jensen B. C., Baker A. J., Simpson P. C. Cardiac alpha₁-adrenergic receptors: novel aspects of expression, signaling mechanisms, physiologic function, and clinical importance. *Pharmacol. Rev.*, 2013, vol. 66, no. 1, pp. 308–333. PMID: 24368739, DOI: 10.1124/pr.112.007203.
15. El Amrani A., Riou B., Pourny J. C., Lecarpentier Y. Effects of alpha adrenergic stimulation on the mechanical properties of the myocardium. *Arch. Mal. Coeur. Vaiss.*, 1990, vol. 83, no. 11, pp. 1751–1755. PMID: 1978652.
16. Chinkin A. S. α_1 -adrenergicheskie receptory serdca [Alpha₁-adrenergic receptors of the heart]. *Pedagogiko-psikhologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoi kul'tury i sporta [Pedagogical-psychological and medical-biological problems of physical training and sports]*, 2006, no. 1/1, pp. 1–30. (In Russian)
17. Tavernier G., Toumaniantz G., Erfanian M., Heymann M. F., Laurent K., Langin D., Gauthier C. Beta₃-Adrenergic stimulation produces decrease of cardiac contractility ex vivo in mice overexpress-

- ing the human beta₃-adrenergic receptor. *Cardiovasc. Res.* 2003, vol. 59, no. 2, pp. 288–296. PMID: 12909312.
18. Skeberdis V.A. Structure and function of beta₃-adrenergic receptors. *Medicina (Kaunas)*, 2004, vol. 40, no. 5, pp. 407–413. PMID: 15170407.
19. Skeberdis V.A., Gendviliene V., Zablockaitė D., Treinys R., Macianskiene R., Bogdelis A., Jurevicius J., Fischmeister R. Beta₃-adrenergic receptor activation increases human atrial tissue contractility and stimulates the L-type Ca²⁺ current. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 9, pp. 3219–3227. PMID: 18704193, DOI: 10.1172/JCI32519.
20. Porter A. C., Svensson S. P., Stamer W. D., Bahl J. J., Richman J. G., Regan J. W. Alpha₂-adrenergic receptors stimulate actin organization in developing fetal rat cardiac myocytes. *Life Sci.*, 2003, vol. 72, no. 13, pp. 1455–1466. PMID: 12535714.
21. Sinclair M. D. A review of the physiological effects of alpha₂-agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. *Can. Vet. J.*, 2003, vol. 44, no. 11, pp. 885–897. PMID: 14664351.
22. Leblais V., Jo S. H., Chakir K., Maltsev V., Zheng M., Crow M. T., Wang W., Lakatta E. G., Xiao R. P. Phosphatidylinositol 3-kinase off sets cAMP-mediated positive inotropic effect via inhibiting Ca²⁺ influx in cardiomyocytes. *Circ. Res.*, 2004, vol. 95, no. 12, pp. 1183–1190. PMID: 15539636.
23. Paur H., Wright P. T., Sikkil M. B., Tranter M. H., Mansfield C., O'Gara P., Stuckey D. J., Nikolaev V. O., Diakonov I., Pannell L., Gong H., Sun H., Peters N. S., Petrou M., Zheng Z., Gorelik J., Lyon A. R., Harding S. E. High levels of circulating epinephrin trigger apical cardiodepression in a β₂-adrenergic receptor/Gi-dependent manner: new model of Takotsuboardiomyopathy. *Circulation*, 2012, vol. 126, no. 6, pp. 697–706. PMID: 22732314, DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.111591.
24. Schaffer W., Williams R. S. Age-dependent changes in expression of alpha₁-adrenergic receptors in rat myocardium. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 1986, vol. 138, no. 1, pp. 387–391. PMID: 3017323.
25. Dangel V., Giray J., Ratge D., Wisser H. Regulation of beta-adrenoceptor density and mRNA levels in the rat heart cell-line H9c2. *Biochem. J.*, 1996, vol. 317, pt. 3, pp. 925–931. PMID: 8760384.
26. Kemi O. J., MacQuaide N., Hoydal M. A., Ellingsen O., Smith G. L., Wisloff U. Exercise training corrects control of spontaneous calcium waves in hearts from myocardial infarction heart failure rats. *J. Cell. Physiol.*, 2012, vol. 227, no. 1, pp. 20–26. PMID: 21465470, DOI: 10.1002/jcp.22771.
27. Petriz B. A., Franco O. L. Effects of hypertension and exercise on cardiac proteome remodelling. *Biomed. Res. Int.*, 2014, vol. 2014, article ID 634132. PMID: 24877123, DOI: 10.1155/2014/634132.
28. Dash R., Chung J., Chan T., Yamada M., Barral J., Nishimura D., Yang P. C., Simpson P. C. A molecular MRI probe to detect treatment of cardiac apoptosis in vivo. *Magn. Reson. Med.*, 2011, vol. 66, no. 4, pp. 1152–1162. PMID: 21360750, DOI: 10.1002/mrm.22876.
29. Bristow M. R., Ginsburg R., Minobe W., Cubicciotti R. S., Sageman W. S., Lurie K., Billingham M. E., Harrison D. C., Stinson E. B. Decreased catecholamine sensitivity and beta-adrenergic-receptor density in failing human hearts. *N. Engl. J. Med.*, 1982, vol. 307, no. 4, pp. 205–211. PMID: 6283349.
30. Khodyrev G. N., Nozdrachev A. D., Dmitrieva S. L., Khlybova S. V., Tsirkin V. I., Novoselova A. V. Variabel'nost' serdechnogo ritma u zhenshchin na razlichnykh etapakh reproduktivnogo protsessa [Heart rate variability in women at different stages of the reproductive process]. *Vestnik of Saint Petersburg University. Series 3. Biology*, 2013, issue 2, pp. 70–86. (In Russian)
31. Flores A., Velasco J., Gallegos A. I., Mendoza F. D., Everardo P. M., Cruz M. E., Domínguez R. Acute effects of unilateral sectioning the superior ovarian nerve of rats with unilateral ovariectomy on ovarian hormones (progesterone, testosterone and estradiol) levels vary during the estrous cycle. *Reprod. Biol. Endocrinol.*, 2011, vol. 9, article 34. PMID: 21414235, DOI: 10.1186/1477-7827-9-34.
32. Kirshenblat Ya. D. *Praktikum po endokrinologii [Workshop on endocrinology]*. Moscow, Higher School Publ., 1969. 256 p. (In Russian)
33. Dyban A. P., Puchkov V. F., Baranov V. S. Laboratornye mlekopitaiushchie: mysh' (Mus musculus), krysa (Rattus norvegicus), krolik (Oryctolagus cuniculus), khomiachok (Cricetus griseus) [Laboratory mammals: mouse (Mus musculus), rat (Rattus norvegicus), rabbit (Oryctolagus cuniculus), hamster (Cricetus griseus)]. *Obekty biologii razvitiia [Objects of biological developmental]*. Moscow, Nauka Publ., 1975, pp. 505–566. (In Russian)
34. Bryndina I. G., Vasilieva N. N., Krivonogova Y. A., Baranov V. M. Vliianie dlitel'noi modelirovannoi nevesomosti na surfaktant i vodnyi balans legkikh myshei [Effect of long-term simulated weightlessness on surfactant and water balance in mouse lungs]. *Biull. eksperiment. biologii i meditsiny [Bull. Exp. Biol. Med.]*, 2013, vol. 155, no. 3, pp. 306–30. PMID: 24137589. (In Russian)
35. Yan Y., Huang J., Ding F., Mei J., Zhu J., Liu H., Sun K. Aquaporin 1 plays an important role in myocardial edema caused by cardiopulmonary bypass surgery in goat. *Int. J. Mol. Med.*, 2013, vol. 31, no. 3, pp. 637–643. PMID: 23292298, DOI: 10.3892/ijmm.2013.1228.

36. Penkina Yu. A., Nozdrachev A.D., Tsirkin V.I. Vliianie syvorotki krovi cheloveka, gistidina, triptofana, tirozina, mildronata i lizofosfatidilkholina na inotropnyi effekt adrenalina v opytakh s miokardom liagushki i krysy [Effect of human blood serum, histidine, tryptophan, tyrosine, mildronate and lysophosphatidylcholine on inotropic effect of adrenaline in the experiments with the frog and rat myocardium]. *Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 3. Biology*, 2008, issue 1, pp. 55–68. (In Russian)
37. Glantz S. *Mediko-biologicheskaja statistika [Biomedical Statistics]*. Moscow, Practice Publ., 1999. 459 p. (In Russian)
38. Schümann H. J. What role do alpha- and beta-adrenoceptors play in the regulation of the heart? *Eur. Heart J.*, 1983, vol. 4, suppl. A, pp. 55–60. PMID: 6301837.
39. Eghbali M., Deva R., Alioua A., Minosyan T. Y., Ruan H., Wang Y., Toro L., Stefani E. Molecular and functional signature of heart hypertrophy during pregnancy. *Circ. Res.*, 2005, vol. 96, no. 11, pp. 1208–1216. PMID: 15905459.
40. Umar S., Nadadur R., Iorga A., Amjedi M., Matori H., Eghbali M. Cardiac structural and hemodynamic changes associated with physiological heart hypertrophy of pregnancy are reversed postpartum. *J. Appl. Physiol.*, 2012, vol. 113, no. 8, pp. 1253–1259. PMID: 22923507, DOI: 10.1152/jappphysiol.00549.2012.
41. Buttrick P.M., Schaible T.F., Malhotra A., Mattioli S., Scheuer J. Effects of pregnancy on cardiac function and myosin enzymology in the rat. *Am. J. Physiol.*, 1987, vol. 252, no. 4, pt. 2, pp. H846–H850. PMID: 2952023.
42. Elzwiei F., Bassien-Capsa V., St-Louis J., Chorvatova A. Regulation of the sodium pump during cardiomyocyte adaptation to pregnancy. *Exp. Physiol.*, 2013, vol. 98, no. 1, pp. 183–192. PMID: 22848078, DOI: 10.1113/expphysiol.2012.066282.
43. Galougahi K. K., Liu C. C., Garcia A., Fry N. A., Hamilton E. J., Rasmussen H. H., Figtree G. A. Protein kinase-dependent oxidative regulation of the cardiac Na⁺-K⁺ pump: evidence from in vivo and in vitro modulation of cell signalling. *J. Physiol.*, 2013, vol. 591, no. 12, pp. 2999–3015. PMID: 23587884, DOI: 10.1113/jphysiol.2013.252817.
44. Castaldi A., Zaglia T., Di Mauro V., Carullo P., Viggiani G., Borile G., Di Stefano B., Schiattarella G. G., Gualazzi M. G., Elia L., Stirparo G. G., Colorito M. L., Pironti G., Kunderfranco P., Esposito G., Bang M. L., Mongillo M., Condorelli G., Catalucci D. MicroRNA-133 modulates the β_1 -adrenergic receptor transduction cascade. *Circ. Res.*, 2014, vol. 115, no. 2, pp. 273–283. PMID: 24807785, DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.303252].
45. Fu Q., Kim S., Soto D., De Arcangelis V., DiPilato L., Liu S., Xu B., Shi Q., Zhang J., Xiang Y. K. A long lasting β_1 -adrenergic receptor stimulation of cAMP/protein kinase A (PKA) signal in cardiac myocytes. *J. Biol. Chem.*, 2014, vol. 289, no. 21, pp. 14771–14781. PMID: 24713698, DOI: 10.1074/jbc.M113.542589.
46. Woo A. Y., Song Y., Xiao R. P., Zhu W. Biased β_2 -adrenoceptor signaling in heart failure: pathophysiology and drug discovery. *Br. J. Pharmacol.*, 2015, vol. 172, no. 23, pp. 5444–5456. PMID: 25298054, DOI: 10.1111/bph.12965.
47. Blagova O.V., Nedostup A.V., Morozova N.S., Kogan E.A., Gagarina N.V., Sedov V.P., Zakliazminskaja E.V., Frolova Iu. V., Dzemeshevich S.L., Aleksandrova S.A. Aritmogennaia displaziia pravogo zheludochka: polimorfizm klinicheskikh proiavlennii [Arrhythmogenic right ventricular dysplasia: polymorphism of clinical manifestations]. *Kardiologija [Kardiology]*, 2012, vol. 52, no. 4, pp. 85–94. PMID: 22839522. (In Russian)
48. Fajardo G., Zhao M., Urashima T., Farahani S., Hu D. Q., Reddy S., Bernstein D. Deletion of the β_2 -adrenergic receptor prevents the development of cardiomyopathy in mice. *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2013, vol. 63, pp. 155–164. PMID: 23920331, DOI: 10.1016/j.yjmcc.2013.07.016.
49. Lipsky R., Potts E. M., Tarzami S. T., Puckerin A. A., Stocks J., Schecter A. D., Sobie E. A., Akar F. G., Diversé-Pierluissi M. A. Beta-Adrenergic receptor activation induces internalization of cardiac Cav1.2 channel complexes through a beta-arrestin1-mediated pathway. *J. Biol. Chem.*, 2008, vol. 283, no. 25, pp. 17221–17226. PMID: 18458091, DOI: 10.1074/jbc.C800061200
50. Gregg C. J., Stepan J., Gonzalez D. R., Champion H. C., Phan A. C., Nyhan D., Shoukas A. A., Hare J. M., Barouch L. A., Berkowitz D. E. β_2 -adrenergic receptor-coupled phosphoinositide 3-kinase constrains cAMP-dependent increases in cardiac inotropy through phosphodiesterase 4 activation. *Anesth. Analg.*, 2010, vol. 111, no. 4, pp. 870–877. PMID: 20705779, DOI: 10.1213 /ANE.0b013e3181ee8312.
51. Napp A., Brixius K., Pott C., Ziskoven C., Boelck B., Mehlhorn U., Schwinger R. H., Bloch W. Effects of the beta₃-adrenergic agonist BRL 37344 on endothelial nitric oxide synthase phosphorylation and force of contraction in human failing myocardium. *J. Card. Fail.*, 2009, vol. 15, no. 1, pp. 57–67. PMID: 19181295, DOI: 10.1016/j.cardfail.2008.08.006.
52. Khlybova S. V., Tsirkin V. I., Dvoryanskij S. A., Makarova I. A., Trukhin A. N. Variabel'nost' serdechnogo ritma u zhenshhin pri fiziologicheskom i oslozhnennom techenii beremennosti [Heart rate

variability in normal and complicated pregnancies]. *Fiziologiya cheloveka*, 2008, vol. 34, no. 5, pp. 97–105. PMID: 18956567. (In Russian)

53. Bai X., Li J., Zhou L., Li X. Influence of the menstrual cycle on nonlinear properties of heart rate variability in young women. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2009, vol. 297, no. 2, pp. H765–H774. PMID: 19465541, DOI: 10.1152/ajpheart.01283.2008.

54. Pöyhönen-Alho M., Viitasalo M., Nicholls M. G., Lindström B. M., Väänänen H., Kaaja R. Imbalance of the autonomic nervous system at night in women with gestational diabetes. *Diabet. Med.*, 2010, vol. 27, no. 9, pp. 988–994. PMID: 20722671, DOI: 10.1111/j.1464-5491.2010.03062.

55. Dmitrieva S. L., Khlybova S. V., Khodyrev G. N., Tsirkin V. I. Sostoianie vegetativnoi nervnoi sistemy u zhenshchin nakanune srochnykh rodov, v latentnoi faze rodov i v poslerodovom periode i kharakter rodovoi deiatel'nosti [Condition of the autonomic nervous system in women on the eve of term labor, in the latent phase of labor and the postpartum period and the pattern of labor contractile activity]. *Rossiiskii vestnik akushera-ginekologa [Russian Gazette of obstetrician-gynecologist]*, 2012, no. 2, pp. 12–17. (In Russian)

56. Oakley C., Wuornes K. A. *Zabolevaniia serdtsa u beremennykh [Heart disease in pregnant women]*. Moscow, Binom Publ., 2010. 368 p. (In Russian)

57. Gałczyński K., Marciniak B., Kudlicki J., Kimber-Trojnar Z., Leszczyńska-Gorzela B., Oleszczuk J. Electrical cardioversion in the treatment of cardiac arrhythmias during pregnancy — case report and review of literature. *Ginekol. Pol.*, 2013, vol. 84, no. 10, pp. 882–887. PMID: 24273912.

58. Jøglar J. A., Page R. L. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 36–44. PMID: 24300567, DOI: 10.1097/HCO.000000000000020.

For citation: Korotaeva Ju. V., Nozdrachov A. D., Tsirkin V. I. The influence of adrenaline on contractility and excitability of myocardium of rat right ventricle depending on phases of the estrous cycle and pregnancy. *Vestnik SPbSU. Series 3. Biology*, 2016, issue 4, pp. 76–98. DOI: 10.21638/11701/spbu03.2016.406

Статья поступила в редакцию 21 января 2016 г.;
принята в печать 18 июня 2016 г.

Сведения об авторах:

Коротаева Юлия Владимировна — аспирант

Ноздрачёв Александр Данилович — доктор биологических наук, академик РАН

Циркин Виктор Иванович — доктор медицинских наук

Korotaeva Yuliya V. — Postgraduate

Nozdrachev Alexander D. — Doctor of Biology, academic of RAS

Tsirkin Victor I. — M.D