

ФИЗИОЛОГИЯ, БИОХИМИЯ, БИОФИЗИКА

УДК 612.172+612.63

*Ю. В. Коротаева, А. Д. Ноздрачев, В. И. Циркин***СОКРАТИМОСТЬ И ЭЛЕКТРОВОЗБУДИМОСТЬ
ИЗОЛИРОВАННОГО МИОКАРДА
ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА КРЫС В ЗАВИСИМОСТИ
ОТ ЭСТРАЛЬНОГО ЦИКЛА И НАЛИЧИЯ БЕРЕМЕННОСТИ**

Известно, что у женщин и крыс при беременности минутный объем кровотока (МОК) возрастает. Считается, что это обусловлено повышением частоты сердечных сокращений (ЧСС). При этом остается неясным — повышается ли при беременности сократимость миокарда (и следовательно, ударный объем). Отсутствуют и данные об электровозбудимости миокарда при беременности. Для выяснения этих вопросов были проведены опыты на полосках миокарда правого желудочка 94 небеременных и 45 беременных крыс. Полоски перфузировали при 37°C раствором Кребса, который предварительно обогащался чистым кислородом, и после их 30-минутной адаптации оценивали силу сокращений. Они вызывались электростимулами (5 мс, 1 Гц, 20 В), наносимыми трансмурально. Затем определяли порог раздражения, т.е. минимальное напряжение (В), при котором одиночный стимул длительностью 5 мс вызывал сокращение. Установлено, что сила сокращений (мН, мН на мг сырой или на мг сухой массы полоски) и порог раздражения не зависят от фазы эстрального цикла, наличия беременности и ее сроков. Косвенно это означает, что у крыс при беременности сократимость миокарда правого желудочка сердца не меняется, а даже имеет тенденцию к снижению. Следовательно, повышение МОК при беременности, вероятнее всего, обусловлено повышением ЧСС. Установлено также, что в конце беременности в миокарде возрастает (на 12%) содержание воды (возможно, за счет повышения экспрессии аквапоринов в кардиомиоцитах), что расценивается как отражение адаптации. Библиогр. 41 назв. Ил. 4.

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

Yu. V. Korotaeva¹, A. D. Nozdachev², V. I. Tsirkin³

**CONTRACTILITY AND ELECTROEXCITABILITY OF ISOLATED MYOCARDIUM OF
RIGHT VENTRICULAR OF RAT HEART DEPENDING ON ESTROUS CYCLE AND PREGNANCY**

¹ Vyatka State University of Humanities, 122, ul. Svobody, Kirov, 610002, Russian Federation; segecha-meinherz@mail.ru

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

³ Kazan State Medicine University, 49, ul. Butlerova, Kazan, 420012, Tatarstan; tsirkin@list.ru

It is known that women and rats have increased minute volume of blood flow (MV) during pregnancy. It is believed that this is due to an increase in heart rate. This remains unclear — whether pregnancy increases myocardial contractility (and consequently increases the stroke volume). There are no data

Ю. В. Коротаева (segecha-meinherz@mail.ru): Вятский государственный гуманитарный университет, Российская Федерация, 610002, Киров, ул. Свободы, 122; А. Д. Ноздрачев (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, Татарстан, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49.

on changes of myocardium electroexcitability during pregnancy. To clarify these issues, experiments were conducted on strips of right ventricular of 94 nonpregnant and 45 pregnant rats. The strips were perfused with Krebs solution at 37°C, which is preenriched by pure oxygen, and after 30 minutes of adaptation evaluated force of contractions. They are caused by electrostimulation (5 ms, 1 Hz, 20 V) applied transmural. Then determined the excitation threshold, i.e. minimum voltage (V), wherein a single stimulis (5 ms) induced contraction. It was found that the force of contraction (mN, mN/mg wet weight or mN/mg dry weight of strips) and the excitation threshold do not depend on the phase of the estrous cycle, pregnancy, and the availability of its terms. This means that during pregnancy contractility of right ventricle of rats myocardial does not change, and even tends to decrease. Therefore, increasing of MV during pregnancy, most likely due to an increase in heart rate. It was also established that at the end of pregnancy water content increases (on 12%) in the myocardium (perhaps by increasing the expression of aquaporins in cardiomyocytes) which is regarded as a reflection of adaptation. Refs 41. Figs 4.

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

Введение

Согласно данным литературы при беременности у женщин [1–4] и крыс [5–7] минутный объем крови (МОК) возрастает. Например, по данным работы [1], у беременных женщин он возрастает на 30–50% по сравнению с МОК небеременных. Очевидно, что рост МОК у беременных женщин обусловлен повышением частоты сердечных сокращений — многочисленные данные литературы указывают на ее повышение на 10–20 уд/мин [8–10]. Например, по данным ряда авторов [10], это повышение во втором триместре составляет 24 уд./мин, или 136% от уровня, характерного для небеременных женщин. Данные литературы о динамике второй составляющей МОК, т.е. ударного (УО), или систолического (СО) объема сердца, который отражает сократимость миокарда, в отношении миокарда у беременных женщин неоднозначны — одни авторы указывают на повышение УО, т.е. на рост сократимости миокарда [2, 3, 12], а другие — на уменьшение УО, т.е. на снижение сократимости миокарда [13, 14]. Данные об изменении УО, а следовательно, и сократимости миокарда у экспериментальных животных, в частности у крысы, также малочисленны и неоднозначны [5–7]. Так, П. Баттрик с коллегами [5] в опытах с изолированным сердцем крысы в условиях контролируемой нагрузки показали, что сократимость левого желудочка сердца в конце беременности выше, чем у небеременных крыс. В частности, сила сокращений была выше на 11%, а скорость укорочения — на 20%. Это коррелировало с увеличением содержания миозина и повышением АТФ-азной активности. Авторы объяснили эти изменения влиянием половых гормонов и хронической перегрузки объемом, т.е. ростом преднагрузки. Косвенно эти данные свидетельствуют о повышении УО при беременности у крыс. Бассьен-Капса с соавторами [6], отмечая малочисленность сведений о характере изменения сократимости миокарда при беременности, в опытах на крысах показали, что при беременности кардиомиоциты левого желудочка увеличиваются в объеме (главным образом в результате их удлинения), но, судя по ответам на электростимулы (0,5 Гц или 6 Гц), их сократимость снижается, хотя плотность кальциевого тока по Са-каналам L-типа существенно не менялась. Косвенно эти данные можно интерпретировать как указание на снижение УО у крыс во время беременности. Авторы работы [7] установили, что у крыс при беременности происходит гипертрофия левого и правого желудочков сердца, обусловленная увеличением размеров кардиомиоцитов (главным образом в длину), а также снижение пассивного напря-

жения в ответ на нагрузку и снижение модуля упругости и гистерезиса. По мнению авторов, уменьшение жесткости желудочков сердца способствует облегчению их наполнения в условиях повышенного объема циркулирующей крови, характерного для беременности. Во время родов пассивные свойства сердца становились такими же, как у небеременных животных. Таким образом, эти данные позволяют предположить, что при беременности у крыс удельная сократимость левого и правого желудочков, скорее всего, не возрастает. Сведения о характере изменения электровозбудимости миокарда при беременности у женщин и у экспериментальных животных в литературе отсутствуют, хотя известно, что при беременности частота эпизодов предсердных и желудочковых экстрасистолий и других видов нарушения сердечного ритма возрастает [15, 16]. Косвенно это указывает на возможность повышения электровозбудимости миокарда при беременности. Вместе с тем сведения о характере изменения сократимости и электровозбудимости миокарда предсердий и желудочков на протяжении менструального (или эстрального — у животных) цикла, а также, что особенно важно, при беременности представляют большой интерес как с точки зрения изучения механизмов адаптации сердечно-сосудистой системы матери к вынашиванию плода, в том числе у женщин с пороками сердца [17], так и для понимания патогенеза таких частых осложнений беременных, как гестоз (преэклампсия), артериальная гипертензия [17, 18], аритмии [15, 16].

С учетом сказанного перед нами стояла цель — оценить удельную силу сокращений и электровозбудимость изолированного миокарда правого желудочка крысы в зависимости от фаз эстрального цикла и наличия беременности. Правый желудочек сердца был взят в качестве объекта исследования в связи с тем, что его тонкая стенка позволяет более эффективно обеспечить метаболизм кардиомиоцитов в условиях *in vitro* [19].

Методика исследования

Исследовано 139 полосок миокарда правого желудочка 94 небеременных и 45 беременных крыс. С учетом данных литературы (об уровне эстрогенов и прогестерона в соответствующие фазы эстрального цикла см.: [20]) небеременные крысы были разделены на две группы — с доминированием эстрогенов ($n=41$, группа 1), т. е. взятые в опыт в фазу проэструса ($n=7$) или эструса ($n=35$), и с доминированием прогестерона ($n=53$, группа 2), т. е. взятые в опыт в фазу метаэструса ($n=41$) или диэструса ($n=12$). Беременные крысы были взяты в ранние сроки беременности (5–10 дней, $n=14$, группа 3), в средние сроки (11–18 дней, $n=13$, группа 4) или в поздние сроки (19–21 день, $n=18$, группа 5). Таким образом, анализировали пять групп крыс. Фазы цикла определяли по картине влажалищного мазка [21], а сроки беременности — по длине и массе плодов [11]. Забой 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 его правого желудочка иссекали полоску, длина которой варьировала в районе 14,0 мм (11,0; 17,0), а ширина 2,0 мм (1,3; 2,5). По окончании эксперимента для расчета амплитуды сокращений, в мН на мг «сырой» или «сухой» массы полоски, для каждой из них на торсионных весах типа WT определяли сырую массу, а после 12-часового высушивания при комнатной температуре — ее сухую массу. Это позволяло рас-

считать количество воды, в мг на мг сухой массы полоски, по принятому способу [22, 23]. Регистрацию вызванных сокращений полосок проводили по методике Пенкиной Ю.А. и соавт. [19] при использовании изометрического датчика силы (Honeywell, США) и АЦП ЛА-70, сигнал с которого подавался на компьютер в условиях нахождения полоски при 37°C в рабочей камере (объемом 1 мл) «Миоцистографа» («Норис», Россия). Полоску непрерывно перфузировали, используя шприцевой дозатор («Норис»), со скоростью 1,1 мл/мин оксигенированным раствором Кребса (рН 7,4), содержащим (мМ): NaCl — 136; KCl — 4,7; CaCl₂ — 2,52; MgCl₂ — 1,2; KH₂PO₄ — 0,6; NaHCO₃ — 4,7; C₆H₁₂O₆ — 11. Для индукции вызванных сокращений применяли электростимулятор типа ЭСЛ-1, для чего один из электродов присоединялся к фиксатору полоски, который представлял собой посеребренный металлический стержень, а второй электрод (посеребренный стержень) опускался в рабочую камеру.

Дизайн исследования заключался в том, что после 30-минутного периода адаптации полоски оценивали ее силу сокращений как показатель, отражающий сократимость. Для этого в течение 3 мин вызывали сокращения одиночными прямоугольными стимулами длительностью 5 мс и напряжением 20 В, следующими непрерывно с частотой 1 Гц (рис. 1). Замеряли амплитуду 5 сокращений, зарегистрированных в конце этапа. Ее выражали в мН, в мН на мг сырой массы полоски и в мН на мг сухой массы полоски. По окончании первого этапа эксперимента оценивали электровозбудимость полосок. Для этого, используя прежний режим электростимуляции, определяли порог, т. е. минимальное напряжение (В) одиночного стимула длительностью 5 мс, идущего с частотой 1 Гц, при котором возникало сокращение полоски. Этот этап длился не более минуты. После этого полоски использовались для других серий исследований, результаты которых представлены в других наших статьях.



Рис. 1. Механограмма полоски миокарда правого желудочка небеременной (фаза эструса) крысы, демонстрирующая одиночные сокращения, вызванные электростимулами при перфузии раствором Кребса.

В связи с отсутствием нормального распределения показателей, которое определяли по критерию Шапиро—Уилка, результаты исследования представлены в тексте и таблицах в виде медианы и интерквартильного размаха (25-й и 75-й процентиля) [24]. Различия между сериями оценивали по критерию Манна—Уитни ($M-u$), применяемому к независимым выборкам, и считали их статистически значимыми при $p < 0,05$ [24].

Результаты исследования и их обсуждение

Масса полосок. Для оценки удельной силы сокращений важно было знать массу «сырых» и «сухих» полосок. Установлено, что масса «сырых» полосок в группах 2–5 была относительно одинаковой (рис. 2, панель *a*) и составила соответственно 102 (85; 130); 116 (82; 127); 115 (88; 142) и 108 (102; 122) мг. И лишь в группе 1 (эстрогеновый фон) она была статически значимо ниже ($p < 0,05^{M-Y}$), чем в группе 2 (прогестероновый фон) и в группе 5 (поздние сроки беременности), и составила 92 (74; 120) мг. Эти данные указывают на целесообразность оценки силы сокращений как показателя сократимости в расчете на массу «сырой» полоски.

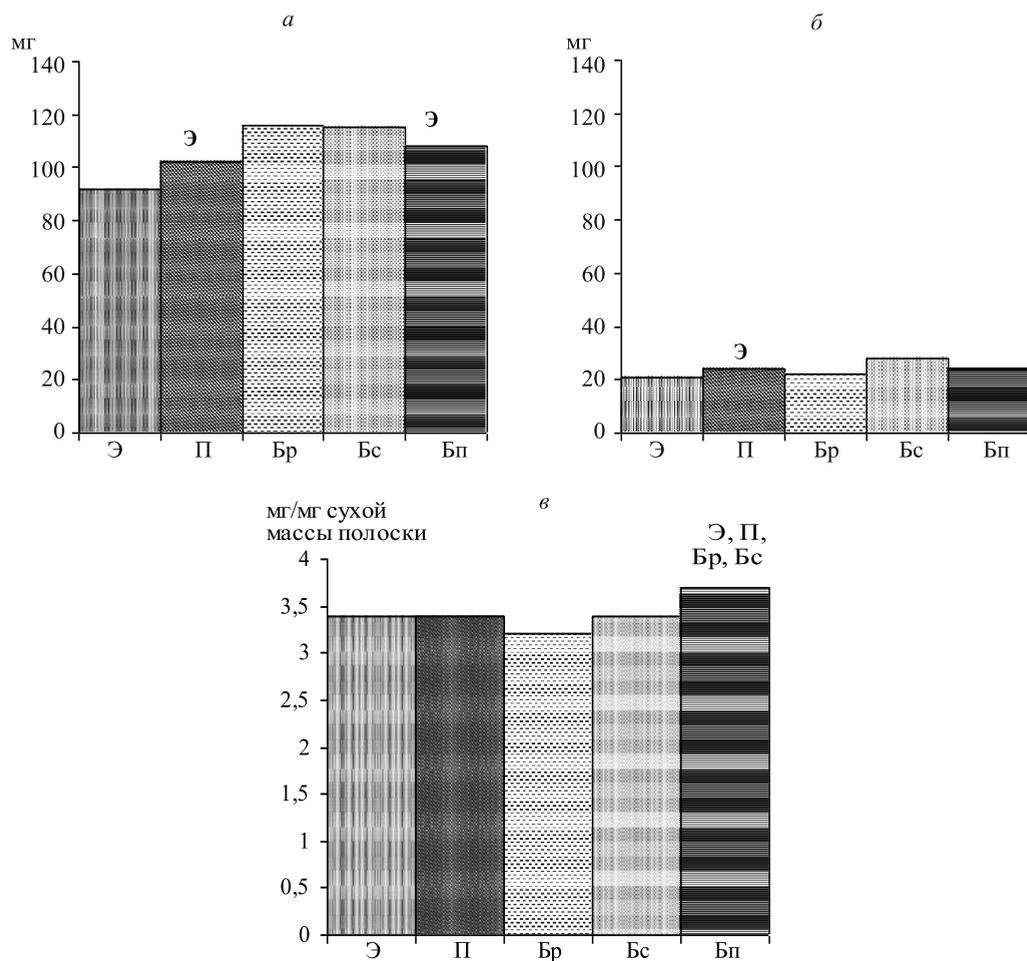


Рис. 2. Масса сырых и сухих (соответственно панели *a* и *б*; медиана) полосок и количество воды (*в*; медиана) миокарда правого желудочка небеременных и беременных крыс:

Э — эстрогеновый фон; П — прогестероновый фон; беременные крысы: Бр — ранние сроки (5–10 дней), Бс — средние сроки (11–18 дней), Бп — поздние сроки (19–21 день); надписи над столбцами: Э, П, Бр, Бс — статистически значимые различия между соответствующими группами ($p < 0,05$, по критерию Манна—Уитни).

Установлено (рис. 2, панель б), что масса «сухих» полосок была относительно одинакова в группах 2–5 и составила соответственно 24 (20; 30); 22 (20; 30); 28 (20; 28) и 24 (20; 26) мг. И лишь в группе 1 (эстрогеновый фон) она была статически значимо ниже ($p < 0,05^{M-Y}$), чем в группе 2 (прогестероновый фон), и составила соответственно 21 (18; 24) мг. Эти данные также указывают на целесообразность оценки силы сокращений как отражения сократимости в расчете на массу «сухой» полоски.

Представленные выше данные позволили нам оценить относительное содержание воды в миокарде, т. е. в расчете на мг массы «сухой» полоски. Оказалось (рис. 2, панель в), что в группах 1–4 оно было относительно одинаково и составило соответственно (мг воды на мг массы «сухой» полоски): 3,4 (3,1; 3,7); 3,4 (3,2; 3,7); 3,2 (3,1; 3,6) и 3,4 (3,1; 3,6) мг. В то же время в группе 5, т. е. на поздних (19–21 день) сроках беременности, содержание воды было статистически значимо выше ($p < 0,05^{M-Y}$), чем в остальных четырех группах и составило 3,7 (3,5; 4,0) мг. В сравнении с груп-

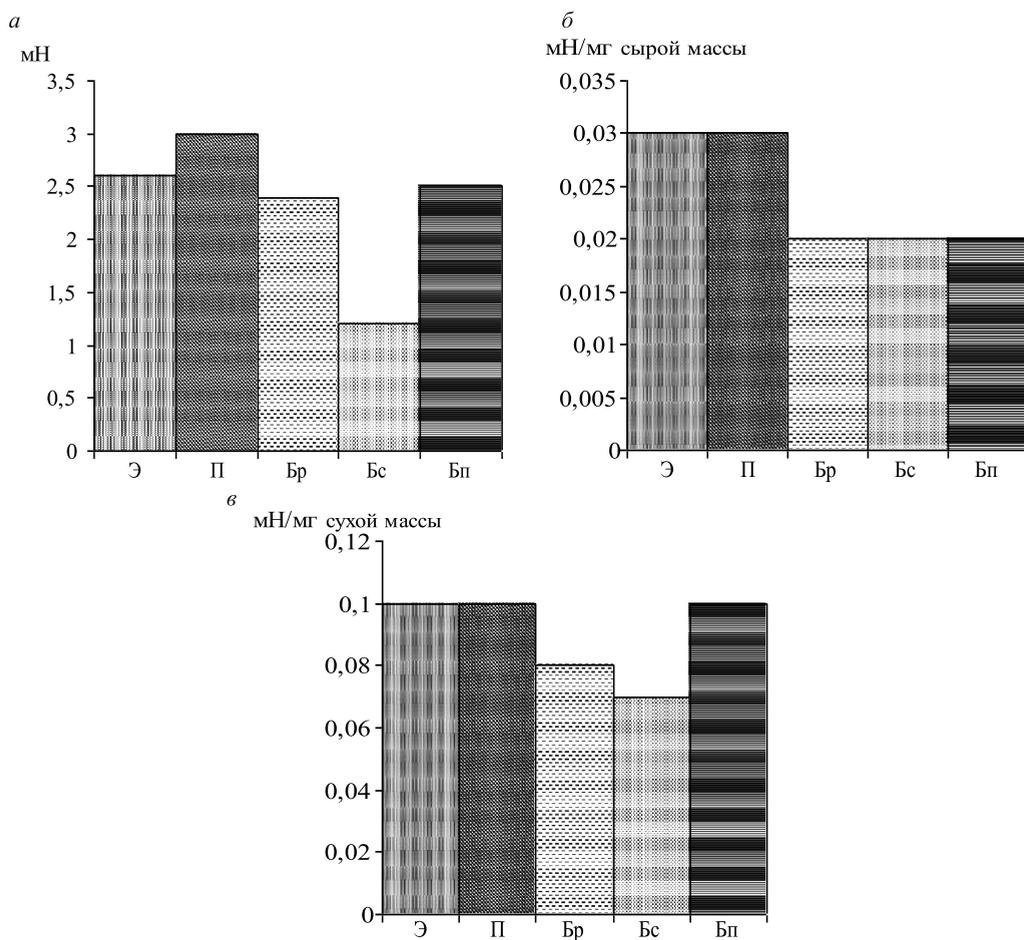


Рис. 3. Фоновая амплитуда вызванных электростимулами (5 мс; 1 Гц; 20 В) сокращений (медиана) миокарда правого желудочка небеременных и беременных крыс в зависимости от способа расчета.

Обозначения см. на рис. 2.

пами 1–4 оно выше соответственно на 8, 8, 16 и 8%. Это означает, что содержание воды в миокарде у беременных крыс на поздних сроках беременности статистически значимо выше, чем у небеременных и беременных на ранних и средних сроках.

Сократимость миокарда. Показано (рис. 3, а), что ненормированная амплитуда вызванных сокращений, под которой мы здесь и далее по тексту понимаем силу сокращений, т. е. выраженная в мН, во всех пяти группах была относительно одинаковой (все различия между ними были статистически незначимы, $p > 0,05^{M-Y}$) и составила соответственно 2,6 (2,0; 4,1); 3,0 (2,1; 4,2); 2,4 (1,7; 4,7); 1,2 (0,8; 3,11) и 2,5 (1,9; 3,5) мН.

Установлено (рис. 3, б), что амплитуда сокращений, т. е. сила сокращений, выраженная в мН на мг массы «сырой» полоски, во всех пяти группах была относительно одинаковой (все различия между ними были статистически незначимы, $p > 0,05^{M-Y}$) и составила соответственно 0,03 (0,02; 0,04); 0,03 (0,02; 0,04); 0,02 (0,02; 0,04); 0,02 (0,01; 0,02) и 0,02 (0,02; 0,03) мН / мг массы «сырой» полоски.

Аналогично (рис. 3, в), амплитуда сокращений или сила сокращений, выраженная в мН на мг массы «сухой» полоски, во всех пяти группах была относительно одинаковой (все различия между ними были статистически незначимы, $p > 0,05^{M-Y}$) и составила соответственно 0,10 (0,10; 0,20); 0,10 (0,10; 0,20); 0,08 (0,07; 0,15), 0,07 (0,04; 0,10) и 0,10 (0,08; 0,15) мН / мг массы «сухой» полоски.

Таким образом, ненормированная (мН) и нормированная (мН на мг массы «сырой» полоски, мН на мг массы «сухой» полоски) сила сокращений во всех пяти группах оказалась относительно одинаковой. Косвенно это позволяет считать, что удельная сила сокращений как показатель, отражающий сократимость миокарда правого желудочка крысы, не зависит от гормонального фона, в том числе и беременности. По крайней мере, можно утверждать, что удельная сила сокращений миокарда правого желудочка крысы при беременности не возрастает.

Электровозбудимость миокарда правого желудочка. Показано (рис. 4), что порог раздражения во всех пяти группах (17 полосок в каждой группе, кроме группы 5, в которую вошло всего 3 полоски) был относительно одинаковым (все различия между группами были статистически незначимы, $p > 0,05^{M-Y}$) и составил соответственно 15 (10; 20); 10 (8; 15); 15 (9; 15); 10 (10; 18) и 8 (7; 6) В. Косвенно это позволяет считать, что электровозбудимость миокарда правого желудочка крысы,

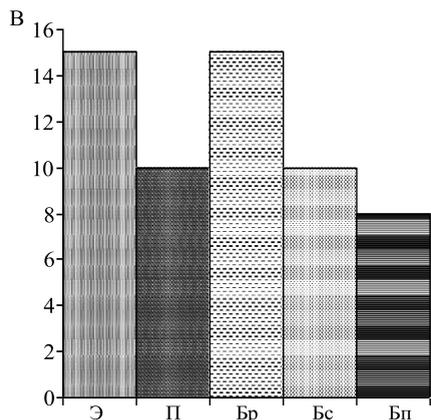


Рис. 4. Порог раздражения (медиана) правого желудочка небеременных и беременных крыс в условиях непрерывной электростимуляции (5 мс; 1 Гц) при перфузии раствором Кребса.

Обозначения см. на рис. 2.

вероятнее всего, не зависит от гормонального фона, в том числе и от наличия беременности, хотя выявляется тенденция, указывающая на повышение электровозбудимости под влиянием прогестерона у небеременных крыс и у беременных на средних и поздних сроках беременности.

Таким образом, в опытах с миокардом правого желудочка крыс при оценке удельной силы сокращений как показателя сократимости миокарда, т.е. в расчете на массу «сырой» или «сухой» полоски, нам впервые удалось установить, что содержание воды в миокарде правого желудочка сердца крысы в конце беременности статистически значимо выше, чем вне беременности, и выше, чем на ранних или средних сроках беременности. Хотя оценка содержания воды в миокарде не являлась основной целью работы, мы придаем выявленному нами феномену большое значение, так как, по-нашему мнению, он свидетельствует о предродовом изменении экспрессии генов аквапоринов в кардиомиоцитах. Действительно [23, 25], содержание воды в ткани определяется многими факторами, в том числе наличием в клетках аквапоринов (AQP). В кардиомиоцитах человека и животных из 13 видов аквапоринов экспрессируются 8 видов, в том числе AQP1 [23, 26–29], AQP3 [26], AQP4 [26, 28, 29], AQP5 [26], AQP7 [26, 29, 30], AQP9 [26, 29], AQP10 [26] и AQP11 [26], хотя при этом отмечено, что кардиомиоциты крысы не экспрессируют AQP4 [26]. В опытах с изолированным миокардом коз было показано [23], что при экспериментальном инфаркте миокарда в кардиомиоцитах возрастает экспрессия AQP1 и это приводит к повышению количества воды в миокарде, т.е. к его отеку. С другой стороны, как показали Крысова А.В. и соавт. [31], осмотическая резистентность эритроцитов женщин, определяемая по устойчивости эритроцитов в условиях 45-секундной экспозиции в дистиллированной воде, при беременности возрастает, достигая максимальных значений в III триместре. Авторы объясняют это уменьшением числа аквапоринов в эритроцитах, в которых, согласно данным литературы, экспрессированы AQP1 [32] и AQP3 [33, 34]. В целом все эти данные позволяют утверждать, что выявленный нами рост содержания воды в миокарде правого желудочка сердца крысы в конце беременности, вероятнее всего, обусловлен повышением синтеза одного или нескольких (5, 7, 9, 10 и 11) из 7 видов аквапоринов, содержащихся в кардиомиоцитах крыс. Мы рассматриваем этот рост экспрессии как один из механизмов адаптации сердечной деятельности при беременности, способствующий в условиях повышенного метаболизма (во время родов) удовлетворению миокарда в воде.

Ранее П. Баттрик с соавт. [5] в опытах с изолированным сердцем крысы показали, что сократимость левого желудочка сердца в конце беременности выше, чем у небеременных крыс, однако авторы [6] отметили, что при беременности снижается сократимость кардиомиоцитов левого желудочка крысы. Нами установлено, что удельная сила сокращений как показатель сократимости миокарда правого желудочка крысы, рассчитанная в мН на мг массы «сырой» полоски миокарда или на мг массы «сухой» полоски, не изменяется на протяжении эстрального цикла, а при беременности она не возрастает, а даже имеет тенденцию к снижению, что наблюдается на ранних и средних сроках беременности. Таким образом, наши результаты, в определенной степени, согласуются с данными [26]. Это позволяет считать, что повышение минутного объема сердца при беременности, характерное для женщин [1–4] и крыс [5–7], вероятнее всего, обусловлено не повышением удельной силы со-

кращений миокарда, а повышением частоты сердечных сокращений, как это установлено в отношении женщин [8–10], а также гипертрофией миокарда, установленной для женщин [15, 35], мышей [36, 37] и крыс [6, 7]. Следует отметить, что если бы амплитуда сокращений правого желудочка сердца при беременности повышалась, то это привело бы к росту давления в легочной артерии и, тем самым, к повышению риска отека легких. В то же время мы не исключаем, что удельная сила сокращений левого желудочка сердца, в том числе у крысы, при беременности может возрастать, чтобы обеспечить более эффективное снабжение плода кислородом и питательными веществами. Следует отметить, что согласно данным работы [38], у крыс при беременности возрастает синтез оксида азота в левом желудочке, который, по данным литературы [39, 40], снижает сократимость миокарда. Все это подтверждает наш вывод о том, что при беременности удельная сила сокращений как отражение сократимости миокарда не возрастает. Таким образом, наши исследования обращают внимание на механизмы адаптации сердца к процессу вынашивания плода и свидетельствуют о том, что повышение насосной функции сердца во время беременности происходит не в результате увеличения удельной сократимости миокарда, а вследствие роста массы миокарда, т. е. в результате гипертрофии сердца.

Нами впервые установлено, что электровозбудимость миокарда правого желудочка крыс не зависит от фаз эстрального цикла и наличия беременности, хотя наблюдается тенденция к ее возрастанию под влиянием прогестерона. Это, в определенной степени, согласуется с данными литературы об увеличении частоты встречаемости экстрасистол при беременности [15, 41], так как косвенно указывает на возрастание электровозбудимости миокарда во время беременности.

В целом результаты исследования позволяют говорить о перспективности дальнейшего изучения изменений физиологических свойств миокарда левого и правого желудочков и предсердий при беременности у женщин и экспериментальных животных.

Выводы

1. Не выявлено статистически значимых изменений показателей, характеризующих сократимость и электровозбудимость миокарда правого желудочка крыс на протяжении эстрального цикла, а также ранних (5–10 дней), средних (11–18 дней) и поздних (19–21 день) сроках беременности.

2. Содержание воды в миокарде правого желудочка крыс возрастает (на 12% от исходных значений) за 1–3 суток до родов.

Литература

1. Robson S., Hunter S., Boys R., Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy // *Am. J. Fisiol.* 1989. Vol. 256. P. 1060–1065.
2. Bamfo J., Kametas N., Nicolaidis K., Chambers J. Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy // *Eur. J. Echocardiogr.* 2007. Vol. 8, N 5. P. 360–368.
3. Шифман Е. М., Храмченко Н. В., Тихова Г. П. Изменение функции сердца при беременности // *Анастезиология и реаниматология.* 2012. № 10. С. 4–9.
4. Costantine M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy // *Front. Pharmacol.* 2014. Vol. 5. P. 65.
5. Buttrick P., Schaible T., 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. 846–850.

6. Bassien-Capsa V., Fouron J., Comte B., Chorvatova A. Structural, functional and metabolic remodeling of rat left ventricular myocytes in normal and in sodium-supplemented pregnancy // *Cardiovasc. Res.* 2006. Vol. 69, N 2. P. 423–431.
7. Virgen-Ortiz A., Marin J., Elizalde A., Castro E., Stefani E., Toro L., Muciz J. Passive mechanical properties of cardiac tissues in heart hypertrophy during pregnancy // *J. Physiol.* 2009. Vol. 59, N 5. P. 391–396.
8. Change of autonomic nervous activity during pregnancy and its modulation of labor assessed by spectral heart rate variability analysis / Matsuo H., Inoue K., Hapsari E., Kitano K., Shiotani H. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2007. Vol. 34, N 2. P. 73–79.
9. 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.
10. Дмитриева С. Л., Хлыбова С. В., Ходырев Г. Н., Циркин В. И. Вариабельность сердечного ритма на различных этапах гестационного процесса. Киров: КОГУЗ «Медицинский информационно-аналитический центр», 2013. 132 с.
11. 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.
12. Halphen C., Leguludec D., Valent R., Hanat R. Electrocardiographic study of left ventricular performance in normal pregnancy // *Arch. Mal Coeur Vaiss.* 1984. Vol. 77, N 2. P. 212–217.
13. Heilmann L., Lohr D., Hintereicher M., von Tempelhoff G., Ose C. Changes in central hemodynamics and peripheral circulation in pregnancy // *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993. Vol. 53, N 7. P. 472–478.
14. Geva T., Mauer M., Striker L., Kirshon B., Pivarnik J. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling // *Am. Heart J.* 1997. Vol. 133, N 1. P. 53–59.
15. Окли С., Уоррес К. А. Заболевания сердца при беременности. М.: БИНОМ, 2010. 368 с.
16. Joglar J., Page R. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy // *Curr. Opin. Cardiol.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 36–44.
17. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: Триада, 2011. 896 с.
18. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1218 с.
19. Пенкина Ю. А., Ноздрачев 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. 551.
20. Flores A., Velasco J., Gallegos A., Mendoza F., Everardo P., Cruz M., 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. P. 34.
21. Киришенблат Я. Д. Практикум по эндокринологии. М., 1969. 256 с.
22. Брындина И. Г., Васильева Н. Н., Кривоногова Ю. А., Баранов В. М. Влияние длительной моделированной невесомости на сурфактант и водный баланс легких мышей // *Бюл. эксперим. биологии и медицины.* 2013. Т. 155, № 3. С. 279–281.
23. 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.
24. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1999. 459 с.
25. Крысова А. В., Циркин В. И., Куншин А. А. Роль аквапоринов в транспорте воды через биологические мембраны (обзор литературы) // *Вятский медицинский вестник.* 2012. № 2. С. 50–58.
26. Butler T., Au C., Yang B., Egan J., Tan Y., Hardeman E., North K., Verkman A., Winlaw D. Cardiac aquaporin expression in humans, rats, and mice // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2006. Vol. 291. P. 705–713.
27. Rutkovskiy A., Mariero L., Nygård S., Stenslökken K., Valen G., Vaage J. Transient hyperosmolality modulates expression of cardiac aquaporins // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2012. Vol. 425, N 1. P. 70–75.
28. Rutkovskiy A., Valen G., Vaage J. Cardiac aquaporins // *Basic Res. Cardiol.* 2013. Vol. 108, N 6. P. 393.
29. Li X., Yang Y., Geng Y., Cheng Y., Zhang H., Zhao J., Yuan J., Gao R. The cardioprotection of simvastatin in reperfused swine hearts relates to the inhibition of myocardial edema by modulating aquaporins via the PKA pathway // *Int. J. Cardiol.* 2013. Vol. 167, N 6. P. 2657–2666.

30. Skowronski M., Lebeck J., Rojek A., Praetorius J., Füchtbauer E., Frøkiaer J., Nielsen S. AQP7 is localized in capillaries of adipose tissue, cardiac and striated muscle: implications in glycerol metabolism // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2007. Vol. 292, N 3. P. 956–965.
31. Крысова А.В., Кунишин А.А., Циркин В.И. Половые особенности осмотической резистентности эритроцитов человека, выявляемые при экспозиции эритроцитов в дистиллированной воде // *Вестн. Нижегородского ун-та им. Н.И.Лобачевского.* 2011, № 2 (2). С. 266–272.
32. Zeidel M., Nielsen S., Smith B., Ambudkar S., Maunsbach A., Agre P. Ultrastructure, pharmacologic inhibition, and transport selectivity of aquaporin channel-forming integral protein in proteoliposomes // *Biochemistry.* 1994. Vol. 33, N 6. P. 1606–1615.
33. Zelenina M., Tritto S., Bondar A., Zelenin S., Aperia A. Copper inhibits the water and glycerol permeability of aquaporin-3 // *J. Biol. Chem.* 2004. Vol. 279, N 50. P. 51939–51943.
34. Chen L., Zhao J., Musa-Aziz R., Pelletier M., Drummond I., Boron W. Cloning and characterization of a zebrafish homologue of human AQP1: a bifunctional water and gas channel // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. Vol. 299, N 5. P. 1163–1174.
35. Savu O., Jurcuț R., Giușcă S., van Mieghem T., Gussi I., Popescu B., Ginghină C., Rademakers F., Deprest J., Voigt J. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy // *Circ. Cardiovasc. Imaging.* 2012. Vol. 5, N 3. P. 289–297.
36. Eghbali M., Deva R., Alioua A., Minosyan T., 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.
37. 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.* (1985). 2012. Vol. 113, N 8. P. 1253–1259.
38. Jankowski M., Wang D., Mukaddam-Daher S., Gutkowska J. Pregnancy alters nitric oxide synthase and natriuretic peptide systems in the rat left ventricle // *J. Endocrinol.* 2005. Vol. 184, N 1. P. 209–217.
39. On the function of beta3-adrenoceptors in the human heart: signal transduction, inotropic effect and therapeutic prospects / Pott C., Steinritz D., Napp A., Bloch W., Schwinger R., Brixius K. // *Wien. Med. Wochenschr.* 2006. Vol. 156, N 15–16. P. 451–458.
40. Одношвикина Ю.Г., Петров А.М., Зефиоров А.Л. Влияние активации β_2 -адренорецепторов в предсердиях мышцы на силу сокращения, Са-сигналы и продукцию оксида азота // *Acta Naturae.* 2011. Vol. 3, N 1. С. 85–94.
41. Joglar J., Page R. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy // *Curr. Opin. Cardiol.* 2014. Vol. 29, N 1. P. 36–44.

References

1. Robson S., Hunter S., Boys R., Dunlop W. Serial study of factors influencing changes in cardiac output during human pregnancy. *Am. J. Fisiol.*, 1989, vol. 256, pp. 1060–1065.
2. Bamfo J., Kametas N., Nicolaides K., Chambers J. Maternal left ventricular diastolic and systolic long-axis function during normal pregnancy. *Eur. J. Echocardiogr.*, 2007, vol. 8, no. 5, pp. 360–368.
3. Shifman E.M., Khranchenko N.V., Tikhova G.P. Izmenenie funktsii serdtsa pri beremennosti [Changes in heart function during pregnancy]. *Anesteziologiya i reanimatologiya [Anesthesiology and reanimatology]*, 2012, no. 10, pp. 4–9. (In Russian)
4. Costantine M. Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy. *Front Pharmacol.*, 2014, vol. 5, pp. 65.
5. Buttrick P., Schaible T., 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, part 2, pp. 846–850.
6. Bassien-Capsa V., Fouron J., Comte B., Chorvatova A. Structural, functional and metabolic remodeling of rat left ventricular myocytes in normal and in sodium-supplemented pregnancy. *Cardiovasc. Res.*, 2006, vol. 69, no. 2, pp. 423–431.
7. Virgen-Ortiz A., Marin J., Elizalde A., Castro E., Stefani E., Toro L., Musiz J. Passive mechanical properties of cardiac tissues in heart hypertrophy during pregnancy. *J. Physiol.*, 2009, vol. 59, no. 5, pp. 391–396.
8. Matsuo H., Inoue K., Hapsari E., Kitano K., Shiotani H. Change of autonomic nervous activity during pregnancy and its modulation of labor assessed by spectral heart rate variability analysis. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*, 2007, vol. 34, no. 2, pp. 73–79.
9. Khlybova S.V., Tsirkin V.I., Dvorianskii S.A., Makarova I.A., Trukhin A.N. Variabel'nost' serdechnogo ritma u zhenshchin pri fiziologicheskom i oslozhnennom techenii beremennosti [Heart rate variability in women with physiological and complicated pregnancy]. *Fiziologiya cheloveka [Human Physiology]*, 2008, vol. 34, no. 5, pp. 97–105. (In Russian)

10. Dmitrieva S.L., Khlybova S.V., Khodyrev G.N., Tsirkin V.I. *Variabel'nost' serdechnogo ritma na razlichnykh etapakh gestatsionnogo protsessa* [Heart rate variability at different stages of gestation]. Kirov, KOGUZ "Meditsinskii informatsionno-analiticheskii tsentr", 2013. 132 p. (In Russian)
11. 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: the mouse (Mus musculus), rat (Rattus norvegicus), rabbit (Oryctolagus cuniculus), hamster (Cricetus griseus)]. *Ob'ekty biologii razvitiia* [Objects of developmental biology]. Moscow, Nauka Publ., 1975, pp. 505–566. (In Russian)
12. Halphen C., Leguludec D., Valent R., Hapat R. Electrocardiographic study of left ventricular performance in normal pregnancy. *Arch. Mal Coeur Vaiss.* 1984, vol. 77, no. 2, pp. 212–217.
13. Heilmann L., Lohr D., Hintereicher M., von Tempelhoff G., Ose C. Changes in central hemodynamics and peripheral circulation in pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1993, vol. 53, no. 7, pp. 472–478.
14. Geva T., Mauer M., Striker L., Kirshon B., Pivarnik J. Effects of physiologic load of pregnancy on left ventricular contractility and remodeling. *Am. Heart J.* 1997, vol. 133, no. 1, pp. 53–59.
15. Okli S., Uornes K.A. *Zabolevaniia serdtsa pri beremennosti* [Heart disease during pregnancy]. Moscow, BINOM Publ., 2010. 368 p. (In Russian)
16. Joglar J., Page R. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 36–44.
17. Shekhtman M.M. *Rukovodstvo po ekstragenital'noi patologii u beremennykh* [Guide for extragenital pathology in pregnant women]. Moscow, Triada Publ., 2011. 896 p. (In Russian)
18. Ailamazian E.K., Kulakov V.I., Radzinskii V.E., Savel'eva G.M. *Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo* [Obstetrics. National Guide]. Moscow, GEOTAR-Media Publ., 2009. 1218 p. (In Russian)
19. Penkina Iu. 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 serum, histidine, tryptophan, tyrosine, mildronat and lysophosphatidylcholine on inotropic effect of adrenaline in experiments with frogs and rat myocardium]. *Vestnik of Saint-Petersburg University. Series 3. Biology*, 2008, issue 1, pp. 551. (In Russian)
20. Flores A., Velasco J., Gallegos A., Mendoza F., Everardo P., Cruz M., 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, pp. 34.
21. Kirshenblat Ia. D. *Praktikum po endokrinologii* [Workshop on endocrinology]. Moscow, 1969. 256 p. (In Russian)
22. Bryndina I.G., Vasil'eva N.N., Krivonogova Iu. A., Baranov V.M. Vliianie dlitel'noi modelirovannoi nevesomosti na surfaktant i vodnyi balans legkikh myshei [Effect of prolonged simulated weightlessness on surfactant and water balance of the lungs of mice]. *Bul. eksperim. biologii i meditsiny* [Bul. experimental biology and medicine], 2013, vol. 155, no. 3, pp. 279–281. (In Russian)
23. 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.
24. Glants S. *Mediko-biologicheskaiia statistika* [Biomedical statistics]. Moscow, Praktika Publ., 1999. 459 p. (In Russian)
25. Krysova A. V., Tsirkin V.I., Kunshin A. A. Rol' akvaporinov v transporte vody cherez biologicheskie membrany (obzor literatury) [The role of aquaporins in water transport through biological membranes (review)]. *Viatskii meditsinskii vestnik* [Vyatsky Medical Vestnik], 2012, no. 2, pp. 50–58. (In Russian)
26. Butler T., Au C., Yang B., Egan J., Tan Y., Hardeman E., North K., Verkman A., Winlaw D. Cardiac aquaporin expression in humans, rats, and mice. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 2006, vol. 291, pp. 705–713.
27. Rutkovskiy A., Mariero L., Nygård S., Stensløkken K., Valen G., Vaage J. Transient hyperosmolality modulates expression of cardiac aquaporins. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2012, vol. 425, no. 1, pp. 70–75.
28. Rutkovskiy A., Valen G., Vaage J. Cardiac aquaporins. *Basic Res. Cardiol.*, 2013, vol. 108, no. 6, pp. 393.
29. Li X., Yang Y., Geng Y., Cheng Y., Zhang H., Zhao J., Yuan J., Gao R. The cardioprotection of simvastatin in reperfused swine hearts relates to the inhibition of myocardial edema by modulating aquaporins via the PKA pathway. *Int. J. Cardiol.*, 2013, vol. 167, no. 6, pp. 2657–2666.
30. Skowronski M., Lebeck J., Rojek A., Praetorius J., Führtbauer E., Frøkiaer J., Nielsen S. AQP7 is localized in capillaries of adipose tissue, cardiac and striated muscle: implications in glycerol metabolism. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, 2007, vol. 292, no. 3, pp. 956–965.

31. Krysova A.V., Kunshin A.A., Tsirkin V.I. Polovye osobennosti osmoticheskoi rezistentnosti eritrotsitov cheloveka, vyivliaemye pri ekspozitsii eritrotsitov v distillirovannoi vode [Sexual peculiarities of human erythrocyte osmotic resistance elicited by exposure of erythrocytes in distilled water]. *Vestn. Nizhegorodskogo un-ta im. N.I.Lobachevskogo* [*Vestnik of N.I.Lobachevsky Nizhny Novgorod University*]. 2011, no. 2 (2), pp. 266–272. (In Russian)
32. Zeidel M., Nielsen S., Smith B., Ambudkar S., Maunsbach A., Agre P. Ultrastructure, pharmacologic inhibition, and transport selectivity of aquaporin channel-forming integral protein in proteoliposomes. *Biochemistry*, 1994, vol. 33, no. 6, pp. 1606–1615.
33. Zelenina M., Tritto S., Bondar A., Zelenin S., Aperia A. Copper inhibits the water and glycerol permeability of aquaporin-3. *J. Biol. Chem.*, 2004, vol. 279, no. 50, pp. 51939–51943.
34. Chen L., Zhao J., Musa-Aziz R., Pelletier M., Drummond I., Boron W. Cloning and characterization of a zebrafish homologue of human AQP1: a bifunctional water and gas channel. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2010, vol. 299, no. 5, pp. 1163–1174.
35. Savu O., Jurcuț R., Giușcă S., van Mieghem T., Gussi I., Popescu B., Ginghină C., Rademakers F., Deprest J., Voigt J. Morphological and functional adaptation of the maternal heart during pregnancy. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, 2012, vol. 5, no. 3, pp. 289–297.
36. Eghbali M., Deva R., Alioua A., Minosyan T., 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.
37. 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.*, (1985). 2012, vol. 113, no. 8, pp. 1253–1259.
38. Jankowski M., Wang D., Mukaddam-Daher S., Gutkowska J. Pregnancy alters nitric oxide synthase and natriuretic peptide systems in the rat left ventricle. *J. Endocrinol.*, 2005, vol. 184, no. 1, pp. 209–217.
39. Pott C., Steinritz D., Napp A., Bloch W., Schwinger R., Brixius K. On the function of beta3-adrenoceptors in the human heart: signal transduction, inotropic effect and therapeutic prospects. *Wien. Med. Wochenschr.*, 2006, vol. 156, no. 15–16, pp. 451–458.
40. Odnoshivkina Iu.G., Petrov A.M., Zefirov A.L. Vliianie aktivatsii β_2 -adrenoretseptorov v predserdiiakh myshi na silu sokrashcheniia, Sa-signaly i produktsiiu oksida azota [Effect of β_2 -adrenergic receptor activation on the contraction force of mice atrium, Ca-signals and the production of nitric oxide]. *Acta Naturae*, 2011, vol. 3, no. 1, pp. 85–94. (In Russian)
41. Joglar J., Page R. Management of arrhythmia syndromes during pregnancy. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2014, vol. 29, no. 1, pp. 36–44.

Статья поступила в редакцию 6 марта, принята 5 октября 2015 г.

Сведения об авторах:

Коротаева Юлия Владимировна — аспирант
Ноздрачев Александр Данилович — академик РАН, профессор
Циркин Виктор Иванович — доктор медицинских наук, профессор
Korotaeva Yuliya V. — Post graduate student
Nozdrachyov Alexander D. — Academician RAS, Professor
Tsyarkin Viktor I. — Doctor of Medicine, Professor