

DOI: 10.7868/S086981391809006X

**ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОДИНАМИКИ  
В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ КРЫС  
ПОСЛЕ ИНЪЕКЦИИ ИНГИБИТОРА ХОЛИНЭСТЕРАЗЫ  
ЭЗЕРИНА И ПРИ ПРЕМЕДИКАЦИИ  
М- И Н-ХОЛИНОЛИТИКАМИ**

© С. В. Кузнецов, Н. Н. Кузнецова

Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН,  
Санкт-Петербург, Россия

E-mail: ksv@iephb.ru

На 3—30-дневных крысятах проведено исследование частоты сердечных сокращений, частоты дыхания и ряда показателей гемодинамики в норме и при активации холинореактивных структур, вызванной инъекцией ингибитора ацетилхолинэстеразы эзерина. Эти эффекты эзерина могут быть существенно ослаблены предварительной блокадой М- или Н-холинорецепторов метацином или бензогексонием. Исследовались онтогенетические особенности функциональной активности сердечно-сосудистой и дыхательной систем при изменениях уровня холинергической активации. Показано, что у крыс существует гетерохрония созревания различных холинореактивных структур, участвующих в регуляции сократительной способности миокарда. Значимые перестройки происходят в период между 10-ми и 16-ми сутками. Начиная с 16-х суток введение холиномиметиков не вызывает значимых изменений величины сердечного выброса. Вероятно, часть наблюдаемых при повышении уровня холинергической активации сдвигов показателей гемодинамики обусловлена гетерохронией становления реципрокных взаимодействий между М- и Н-холинорецепторами.

*Ключевые слова:* ранний онтогенез крыс, гемодинамика, сердечный и дыхательный ритм, эзерин.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 9. С. 1075—1085. 2018

*S. V. Kuznetsov, N. N. Kuznetsova.* THE CHANGE OF HEMODYNAMIC INDEXES IN EARLY POSTNATAL ONTOGENESIS OF RATS AFTER INJECTION OF THE INHIBITOR OF EZERIN CHOLINESTERASE AND IN PREMEDICATION OF M- AND N-CHOLINOLITHICS. I. M. Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the RAS, St. Petersburg, Russia; e-mail: ksv@iephb.ru.

The heart rate, breathing rate, and a number of hemodynamic parameters were normalized and cholinergic structures activated by the injection of an inhibitor of acetylcholinesterase eserinin in 3—30-day-old newborn rats were studied. These effects of eserinin can be significantly weakened by pre-blockade of M- or N-cholinergic receptors with methacin or benzohexonium.

Ontogenetic features of the functional activity of the cardiovascular and respiratory systems were studied with changes in the level of cholinergic activation. It has been shown that in rats there is a heterochrony of maturation of various cholinergic structures involved in the regulation of myocardial contractility. Significant changes have taken place between the 10th and 16th days. Starting from the 16th day, the administration of cholinomimetics does not cause significant changes in cardiac output. Probably, a part of the hemodynamic shifts observed with an increase in cholinergic activation level is due to the heterochrony of the formation of reciprocal interactions between M- and H-cholinergic receptors.

*Key words:* early ontogenesis of rats, hemodynamics, heart and respiratory rhythm, physostigmine.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 9. P. 1075—1085. 2018

Введение крысам первого месяца жизни ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХЭ) эзерина вызывает ряд выраженных патологических реакций, наиболее значимыми из которых являются нарушения дыхательного и сердечного ритма. Причиной гибели животных является остановка дыхания, которой предшествует урежение частоты дыхания, сопровождающееся возникновением длительных периодов апноэ. Трансформация сердечного ритма претерпевает ряд последовательных стадий, включающих развитие брадикардии, появление на ее фоне периодов еще более медленных сердечных сокращений, восстановление синусового ритма. Мы не обнаружили в доступной нам литературе информации о возникновении подобной аритмии у взрослых животных. Перед нами стояла задача выявить онтогенетические закономерности развития патологических реакций и найти пути их фармакологической коррекции. Предварительные исследования с премедикацией крысят 3—30-дневного возраста холинолитиками центрального и периферического действия (атропин, метамизил, метацин, ганглерон, эритроидин, бензогексоний) показали наибольшую эффективность применения периферического М-холинолитика метацина или блокирующего Н-холинорецепторы ганглиолитика бензогексония для купирования последствий действия эзерина.

Накапливающийся в условиях ингибирования АХЭ ацетилхолин (АХ) оказывает как хронотропное, так и инотропное влияние на сердце. Целью проведенного исследования являлось изучение онтогенетических особенностей изменения гемодинамических показателей у новорожденных крыс в условиях ингибирования АХЭ и при премедикации животных М- и Н-холинолитиками.

## МЕТОДИКА

Исследования проводили в острых опытах на крысах линии Вистар в соответствии с правилами, рекомендованными Физиологической секцией Российского национального комитета по биологической этике. Работа выполнена на крысятах 3-, 10-, 16- и 30-дневного возраста (РЗ-30). В каждой экспериментальной группе было по 12—14 животных.

Для исключения возникновения двигательных артефактов при проведении исследования животных наркотизировали уретаном в дозе 1 г/кг внутривенно (в/вр). Животных помещали в камеру с температурой 26—28°C, где мягко фиксировали полосками лейкопластыря на восковых пластинках в положении на животе. Исследование начинали через 15 мин после адаптации крысенка к окружающей среде. Общее время исследования каждого животного составляло от 90 до 120 мин в зависимости от используемой комбинации фармакологических препаратов.

Запись тетраполярной реограммы, ее первой производной, ЭКГ и пьезограммы экскурсий грудной клетки осуществляли на реографе-полианализаторе РГПА-6/12 «Реан-поли» («Медиком МТД», Россия). Анализировали ЭКГ (II стандартное отведение) и параметры внешнего дыхания (датчик VP-102, RTF, Германия). Для регистрации реограммы использовали игольчатые серебряные электроды. Токовые электроды устанавливали подкожно на затылочную и пояснично-крестцовую область, потенциальные (отводящие) электроды вводили параллельно друг другу на уровне ключицы и середины мечевидного отростка. Для контроля двигательной активности регистрировали ЭМГ икроножной мышцы.

После фильтрации и удаления артефактов осуществляли выделение и экспорт 10-минутных фрагментов записей для последующего анализа. Обработку и анализ ЧСС и частоты дыхательных движений (ЧДД) проводили в программе «PowerGraph». Извлеченные из реографа данные были подвергнуты дополнительной обработке. В оригинальной программе, созданной в среде LabView 2015, проводили усреднение 4000—5000 кардиоинтервалов, после чего осуществляли расчеты необходимых амплитудных и временных показателей усредненной дифференциальной кривой. Основываясь на результатах, полученных ранее на новорожденных крысятах [4], мы использовали фиксированное значение удельного сопротивления крови, равное 113.3 Ом/см. Расчет ударного объема крови проводили в программе «Origin 7.5», используя формулу, предложенную в 1974 г. Кубичеком и соавт.

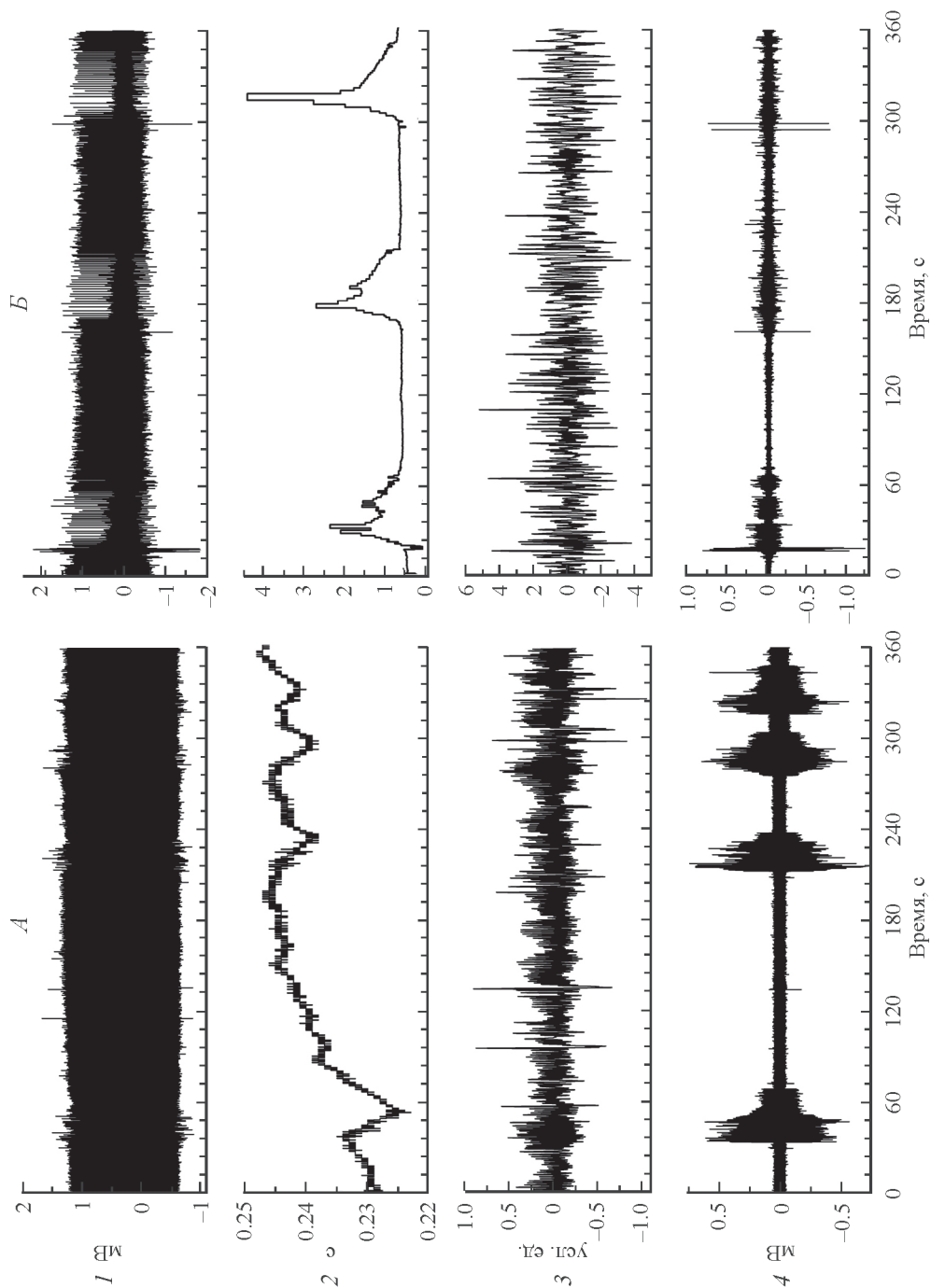
В трех сериях экспериментов крысятам вводили препараты, изменяющие уровень активности холинергической системы. В проведенных ранее исследованиях для крысят разного возраста были установлены  $LD_{50}$  ингибитора ацетилхолинэстеразы (АХЭ) эзерина [6]. Основываясь на этих данных, мы осуществляли внутрибрюшинную инъекцию эзерина в дозе 1.3 мг/кг ( $\frac{3}{4} LD_{50}$ ) для возраста P3-P10 и 0.7 мг/кг ( $\frac{3}{4} LD_{50}$ ) — для P16-P30.

В первой серии опытов после 30-минутной регистрации фоновой активности крысятам вводили эзерин и продолжали запись в течение 60 мин. Во второй и третьей сериях опытов после регистрации фоновой активности осуществляли премедикацию животных М-холинолитиком метацином (1 мг/кг, в/бр) или Н-холинолитиком бензогексонием (10 мг/кг, в/бр). Через 20 мин после инъекции блокатора крысятам вводили эзерин в дозе, соответствующей  $\frac{3}{4} LD_{50}$ .

Статистическую обработку данных осуществляли стандартными методами в программе «Origin 7.5». Результаты представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка. Все изменения рассматривали по отношению к фоновым показателям до введения препарата.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Действие эзерина на крысят.* Инъекция эзерина крысятам приводит к развитию брадикардии, на фоне которой возникают еще более медленного сердечного ритма (см. рисунок, Б, 1, 2). Эти брадикардические комплексы появляются через 15—20 мин после введения препарата и следуют друг за другом с периодом 30—60 с на протяжении 30—40 мин. Нарушение сердечного ритма наиболее выражено у крысят младших возрастных групп, на 16-е и 30-е сутки количество и амплитуда брадикардических комплексов снижаются. Одновременно с развитием брадикардии у крысят всех возрастных групп происходит нарушение дыхательного ритма. ЧДД снижается, и на



ЭКГ (1), периодограмма сердечного ритма (2), дыхание (3) и ЭМГ (4) у интактного 3-дневного крысенка (А) и через 15 мин после инъекции ему эзерина в дозе 1.3 мг/кг (Б).

Таблица 1

Изменение физиологических показателей у крысят после инъекции эзерина

Возраст, сутки	Показатель	Фон	Эзерин	Эзерин, % к фону
3	Ударный объем крови, мл	0.013 ± 0.001	0.015 ± 0.003	115.4
	Минутный объем крови, мл/мин	4.36 ± 0.36	4.81 ± 0.94	110.5
	Период изгнания крови, с	0.131 ± 0.003	0.125 ± 0.005	95.4
	ЧСС, мин	352.3 ± 12.4	324.2 ± 8.8	92.0
	ЧДД, мин	92.6 ± 6.7	77.1 ± 5.0	83.3
	Масса тела, г	10.0 ± 0.4	10.0 ± 0.4	—
10	Ударный объем крови, мл	0.017 ± 0.002	0.02 ± 0.004*	117.7
	Минутный объем крови, мл/мин	8.07 ± 0.80	7.21 ± 1.52*	89.3
	Период изгнания крови, с	0.111 ± 0.003	0.125 ± 0.007	112.6
	ЧСС, мин	472.0 ± 15.2	342.0 ± 43.9*	72.5
	ЧДД, мин	140.0 ± 6.2	81.9 ± 7.2***	58.5
	Масса тела, г	24.8 ± 1.8	24.8 ± 1.8	—
16	Ударный объем крови, мл	0.032 ± 0.005	0.035 ± 0.004	109.4
	Минутный объем крови, мл/мин	15.45 ± 2.51	13.15 ± 1.59	85.1
	Период изгнания крови, с	0.105 ± 0.002	0.120 ± 0.004**	114.3
	ЧСС, мин	486.0 ± 8.9	373.5 ± 22.7***	76.9
	ЧДД, мин	122.1 ± 4.5	70.0 ± 1.8***	57.4
	Масса тела, г	27.8 ± 0.9	27.8 ± 0.9	—
30	Ударный объем крови, мл	0.105 ± 0.007	0.144 ± 0.021	137.1
	Минутный объем крови, мл/мин	49.31 ± 3.44	60.18 ± 11.74	122.1
	Период изгнания крови, с	0.117 ± 0.003	0.135 ± 0.005*	115.4
	ЧСС, мин	467.0 ± 7.6	409.2 ± 33.9	87.6
	ЧДД, мин	110.4 ± 2.6	73.2 ± 1.9***	66.3
	Масса тела, г	104.2 ± 7.0	104.2 ± 7.0	—

Примечание (здесь и в табл. 2, 3). Достоверность отличия значений от контроля: \*  $p \leq 0.05$ , \*\*  $p \leq 0.01$ , \*\*\*  $p \leq 0.001$ .

фоне медленных дыхательных движений появляются дополнительные волны, визуально определяемые как несогласованное сокращение диафрагмальных и межреберных мышц (см. рисунок, Б, 3). Характер двигательной активности крысят также претерпевает изменения, нарушается регулярность следования моторных комплексов и увеличивается количество низкоамплитудной активности (см. рисунок, Б, 4).

Величина ударного объема сердца (УОК) после введения эзерина крысятам 3—16-суточного возраста увеличивается на 9—18 %. У месячных животных происходит его увеличение в среднем на 37 %. Время изгнания крови сокращается у 3-дневных и увеличивается у остальных групп крысят (табл. 1). ЧСС и ЧДД максимально снижаются на 10—16-е сутки, минимально — на 3-и. Развитие брадикардии у 10—16-суточных крысят приводит к выраженному падению минутного объема кровообращения (МОК).

*Введение холинолитиков.* Для того чтобы выяснить, как в различные сроки онтогенеза у крысят после инъекции холинолитиков изменяются интегральные показатели работы сердца, нами была проведена следующая серия экспериментов.

Неселективный блокатор периферических М-холинорецепторов (М-ХР) метацин оказывает выраженное нормализующее действие при нарушении

Таблица 2

Изменение физиологических показателей у крысят после инъекции эсерина на фоне предварительной блокады М-холинорецепторов

Возраст, сутки	Показатель	Фон	Метацин	Метацин, % к фону	Эсерин	Эсерин, % к фону
3	Ударный объем крови, мл	0.024 ± 0.007	0.021 ± 0.005	87.5	0.030 ± 0.008	125
	Минутный объем крови, мл/мин	7.10 ± 1.99	6.59 ± 1.72	92.8	9.14 ± 2.53	128.8
	Период изгнания крови, с	0.147 ± 0.003	0.148 ± 0.005	100.7	0.134 ± 0.010	91.2
	ЧСС, мин	301.3 ± 2.5	303.3 ± 13.6	100.7	299.2 ± 18.7	99.3
	ЧДД, мин	86.2 ± 4.4	85.3 ± 6.2	99	93.5 ± 6.9	108.5
	Масса тела, г	9.2 ± 0.4	9.2 ± 0.4	—	9.2 ± 0.4	—
10	Ударный объем крови, мл	0.031 ± 0.004	0.037 ± 0.007	119.4	0.033 ± 0.006	106.5
	Минутный объем крови, мл/мин	12.94 ± 1.95	15.75 ± 3.15	121.7	12.27 ± 2.13	94.9
	Период изгнания крови, с	0.120 ± 0.003	0.117 ± 0.003	97.5	0.121 ± 0.003	100.8
	ЧСС, мин	415.8 ± 6.4	413.0 ± 10.1	99.3	373.5 ± 7.9**	89.8
	ЧДД, мин	147.3 ± 8.4	133.3 ± 6.9	90.5	97.6 ± 5.5***	66.3
	Масса тела, г	20.2 ± 1.2	20.2 ± 1.2	—	20.2 ± 1.2	—
16	Ударный объем крови, мл	0.0366 ± 0.007	0.0374 ± 0.009	102	0.046 ± 0.010	124.3
	Минутный объем крови, мл/мин	17.75 ± 3.76	17.41 ± 5.13	98.1	17.76 ± 3.66	100.1
	Период изгнания крови, с	0.109 ± 0.004	0.111 ± 0.003	101.8	0.116 ± 0.004	106.4
	ЧСС, мин	470.8 ± 21.8	444.0 ± 20.9	94.3	390.8 ± 13.4**	83
	ЧДД, мин	143.4 ± 6.0	132.6 ± 5.7	92.5	73.3 ± 1.5***	51.1
	Масса тела, г	25.5 ± 2.3	25.5 ± 2.3	—	25.5 ± 2.3	—
30	Ударный объем крови, мл	0.098 ± 0.008	0.097 ± 0.008	99	0.113 ± 0.009	115.3
	Минутный объем крови, мл/мин	46.92 ± 3.87	47.39 ± 4.08	101	50.04 ± 4.9	106.7
	Период изгнания крови, с	0.108 ± 0.004	0.103 ± 0.002	95.4	0.112 ± 0.004	103.7
	ЧСС, мин	477.0 ± 12.8	491.0 ± 6.4	102.9	438.4 ± 16.6	91.9
	ЧДД, мин	123.3 ± 6.0	124.3 ± 5.6	100.8	81.6 ± 3.9***	66.2
	Масса тела, г	107.9 ± 5.6	107.9 ± 5.6	—	107.9 ± 5.6	—

Таблица 3

Изменение физиологических показателей у крысят после инъекции эзерина на фоне предварительной блокады Н-холинорецепторов.

Возраст, сутки	Показатель	Фон	Бензогексоний	Бензогексоний, % к фону	Эзерин	Эзерин, % к фону
3	Ударный объем крови, мл	0.018 ± 0.002	0.014 ± 0.002	77.8	0.018 ± 0.002	100
	Минутный объем крови, мл/мин	6.36 ± 0.80	3.90 ± 0.67*	61.4	5.16 ± 0.87	81.1
	Период изгнания крови, с	0.131 ± 0.005	0.141 ± 0.006	107.6	0.147 ± 0.005	112.2
	ЧСС, мин	356.6 ± 15.0	277.6 ± 15.0**	77.9	281.0 ± 17.7**	78.8
	ЧДД, мин	113.7 ± 5.8	86.6 ± 5.7**	76.2	84.6 ± 3.8**	74.4
	Масса тела, г	12.4 ± 0.4	12.4 ± 0.4	—	12.4 ± 0.4	—
	Ударный объем крови, мл	0.023 ± 0.003	0.018 ± 0.002	78.3	0.022 ± 0.003	95.6
10	Минутный объем крови, мл/мин	10.44 ± 1.08	5.45 ± 0.73**	52.2	6.88 ± 0.65*	65.9
	Период изгнания крови, с	0.109 ± 0.003	0.144 ± 0.005***	132.1	0.130 ± 0.011	119.3
	ЧСС, мин	461.3 ± 13.4	302.3 ± 4.9***	65.5	327.0 ± 27.4**	70.9
	ЧДД, мин	139.5 ± 9.1	115.2 ± 12.7	82.6	81.8 ± 3.8***	58.6
	Масса тела, г	21.9 ± 0.5	21.9 ± 0.5	—	21.9 ± 0.5	—
	Ударный объем крови, мл	0.024 ± 0.001	0.026 ± 0.003	108.3	0.030 ± 0.003	125
	Минутный объем крови, мл/мин	11.76 ± 1.02	10.79 ± 1.57	91.7	12.41 ± 1.31	105.6
16	Период изгнания крови, с	0.104 ± 0.004	0.118 ± 0.006*	113.5	0.116 ± 0.003*	111.5
	ЧСС, мин	488.4 ± 21.0	394.0 ± 22.9**	80.7	413.8 ± 11.2**	84.7
	ЧДД, мин	143.5 ± 7.6	135.4 ± 9.6	94.4	71.7 ± 4.7***	50.0
	Масса тела, г	33.5 ± 0.9	33.5 ± 0.9	—	33.5 ± 0.9	—
	Ударный объем крови, мл	0.049 ± 0.010	0.052 ± 0.010	106.1	0.053 ± 0.01	108.2
	Минутный объем крови, мл/мин	24.20 ± 4.92	24.57 ± 4.82	101.5	25.87 ± 5.37	106.9
	Период изгнания крови, с	0.105 ± 0.001	0.110 ± 0.003	104.8	0.113 ± 0.005	107.6
30	ЧСС, мин	496.8 ± 9.4	478.3 ± 10.8	96.3	484.5 ± 15.7	97.5
	ЧДД, мин	129.0 ± 5.9	125.0 ± 5.5	96.9	94.3 ± 7.7**	73.1
	Масса тела, г	107.2 ± 10.3	107.2 ± 10.3	—	107.2 ± 10.3	—

ях сердечного ритма, вызванных действием высоких доз эзерина. Инъекция метацина сопровождается снижением сократительной способности миокарда у крысят на 3-и сутки после рождения, приводит к увеличению сердечного выброса на 10-е сутки и практически не оказывает инотропного действия на 16—30-е сутки. Полученные нами результаты свидетельствуют, что М-ХР не принимают значимого участия в регуляции ЧСС во все сроки исследования. ЧДД несколько снижается у 10—16-дневных крысят и остается в пределах нормы у 3-и 30-дневных животных (табл. 2).

Второй препарат, который, по нашим данным, эффективно препятствует развитию нарушений сердечного ритма, возникающих под влиянием эзерина, — блокатор Н-холинорецепторов (Н-ХР) бензогексоний. Инъекция этого холинолитика крысятам в первые 10 суток постнатального развития вызывает снижение всех исследованных нами показателей за исключением времени изгнания крови. Уменьшение УОК и ЧСС приводит к значительному падению МОК. Начиная с 16-х суток блокада Н-ХР вызывает противоположный положительный инотропный эффект. УОК увеличивается у 16-дневных и несколько меньше у 30-дневных крысят. При этом снижение ЧСС и ЧДД у крыс месячного возраста минимально (табл. 3).

*Введение эзерина на фоне предварительной блокады холинорецепторов.* Эзерин, введенный на фоне премедикации метацином, вызывает повышение сократительной способности миокарда у животных на 3-и и 16-е сутки после рождения. Инъекция ингибитора АХЭ 10 и 30-дневным крысятам также увеличивает УОК по сравнению с фоновым уровнем, но это увеличение меньше, чем наблюдается в случае без премедикации метацином. Предварительная блокада М-ХР, как правило, не предотвращает вызываемое инъекцией эзерина снижение ЧСС и нарушение ритма дыхания с его замедлением. Исключением стали 3-дневные крысята, у которых сохраняется стабильная ЧСС, а частота дыхания незначительно увеличивается после инъекции эзерина (табл. 2).

Инъекция эзерина, осуществляемая на фоне премедикации бензогексонием, частично восстанавливает показатели гемодинамики у 3—10-дневных животных. Начиная с 16 суток введение животным ингибитора АХЭ сопровождается увеличением ударного и минутного объема по сравнению с исходными значениями. Наблюдается урежение частоты дыхания, особенно выраженное у 16-дневных крыс (табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У крыс всех обследованных нами возрастных групп ингибирование АХЭ приводит к накоплению АХ, что в свою очередь вызывает повышение сократительной способности миокарда. То, что АХ способен оказывать не только отрицательный, но и положительный инотропный эффект, было неоднократно показано в опытах на изолированном миокарде. Авторы этих исследований пришли к выводу, что разнонаправленный эффект АХ может быть связан с активацией разных подтипов мускариновых холинорецепторов и как следствие модуляцией активности различных систем вторичных посредников и различных эффекторов [10, 12]. Отсутствие отрицательного инотропного эффекта, вызванного неселективной блокадой М-ХР, в первый месяц постнатального онтогенеза крыс наблюдали и в опытах на изолированном сердце новорожденных крысят. Более того, высокие дозы атропина ( $10^{-3}$  М) не только не вызывали отрицательного эффекта на сократимость полосок миокарда предсердий и желудочков у 1-, 3-и 6-недельных крыс, но и достоверно усиливали



положительную инотропную реакцию миокарда [1, 5]. Неоднозначные сдвиги гемодинамических показателей, наблюдаемые у крыс разного возраста после инъекции ингибиторов АХЭ, могут быть связаны с неспособностью незрелых кардиомиоцитов экскретировать АХ [9].

Возникновение нарушений сердечного ритма (появление медленных брадикардических комплексов), наблюдаемое у крысят после инъекции ингибиторов АХЭ, может быть предотвращено премедикацией М- или Н-холинолитиками. Несмотря на то что в сердце преобладают М<sub>2</sub>-ХР [11], оказалось, что и блокада центральных Н-ХР эффективно способствует стабилизации синусового ритма. К сходному выводу о том, что в процессе нервной регуляции системной гемодинамики между М- и Н-холинергическими механизмами имеет место реципрокное взаимодействие, пришли и авторы работы, выполненной на взрослых кошках. Ими было показано, что в условиях блокады М-ХР усиливается Н-миметическое действие АХ, связанное с усилением симпатических влияний, и как следствие повышение сердечного выброса и сократимости миокарда. В случае же блокады Н-ХР наблюдаются противоположные эффекты АХ на сердце и сосуды [3].

У крысят всех обследованных нами возрастных групп предварительная блокада холинорецепторов препятствует развитию нарушений сердечного ритма, вызванных блокадой АХЭ эзеринум. Вместе с тем сходный антиаритмический эффект холинолитиков не означает наличия однонаправленной онтогенетической динамики инотропных влияний со стороны холинергической системы. В целом можно говорить о том, что у крысят блокада холинорецепторов приводит к снижению сократительной способности миокарда в первую декаду постнатального онтогенеза и не оказывает значимого эффекта у 16—30-дневных животных. На основании полученных данных мы не можем сделать однозначных выводов о механизмах участия М-ХР и Н-ХР в регуляции сердечного выброса, так как наблюдаемый результирующий эффект может быть связан не только с изменением баланса влияний между М- и Н-ХР, но и с возрастным изменением пресинаптических влияний АХ. Известно, что высвобождение АХ из преганглионарных парасимпатических нервных волокон в сердце активирует Н-ХР постганглионарных парасимпатических нейронов [15]. АХ, выделяющийся из постганглионарных нервных волокон, в свою очередь взаимодействует с М-ХР. Кроме того, М-ХР пресинаптических симпатических окончаний могут ингибировать высвобождение норадреналина [13].

Наряду с изменениями частоты дыхания, возникающими у крыс как после введения им эзерина, так и после его инъекции на фоне предварительной блокады холинорецепторов, мы наблюдали однотипные нарушения регулярности дыхательного ритма у крысят всех возрастных групп. Как нами было показано ранее в экспериментах с инъекциями фосфакола, аритмия дыхания имеет более устойчивый характер, чем наблюдаемые нарушения сердечного ритма [2]. Множественность возможных причин (бронхоспазм, действие на дыхательный центр, возбуждение хеморецепторов каротидных клубочков, паралич дыхательной мускулатуры), способных вызвать патологические формы дыхания при отравлении ингибиторами АХЭ, ограничивает возможность в рамках данной работы провести их детальный анализ.

При трактовке полученных результатов следует учитывать факт существования гетерохронии развития симпатических и парасимпатических звеньев вегетативной нервной системы. Известно, что функциональное созревание периферического нервного аппарата миокарда заканчивается в эмбриональном периоде до возникновения центральных симпатических и парасимпатических влияний. Парасимпатическая иннервация в сердце крыс выявляется еще

в эмбриональный период и полностью формируется ко второму месяцу постнатального онтогенеза, тогда как признаки функциональной зрелости симпатической иннервации выявляются к 3—4-й неделе после рождения [7, 8, 14, 15]. Таким образом, в первый месяц постнатального онтогенеза у крысят результирующая физиологическая реакция сердечно-сосудистой системы, возникающая в ответ на накопление эндогенного АХ и на блокаду холинорецепторов, складывается не только из результатов взаимодействия находящихся на разной стадии развития холинореактивных структур, но и из последствий акцентированного антагонизма на пресинаптическом и постсинаптическом уровне между симпатико-парасимпатическими взаимодействиями. Еще одним фактором, влияющим на вариабельность показателей гемодинамики у крысят разного возраста после введения им эзерина, может быть различие в уровне колебаний артериального давления, вызванных способностью ингибитора АХЭ увеличивать активность преганглионарных волокон симпатического нерва и как следствие повышать уровень катехоламинов в крови [17].

Проведенное нами исследование показало, что на ранних стадиях постнатального онтогенеза блокада М-ХР вызывает отрицательный, а Н-ХР, наоборот, положительный инотропный эффект. Наиболее значимые перестройки холинергических влияний на сократительную способность миокарда происходят в период между 10-ми и 16-ми сутками. Начиная с 30-х суток введение холинolitikов не вызывает значимых изменений величины сердечного выброса. Полученные нами результаты, свидетельствуют о том, что у крыс существует гетерохрония вовлеченности различных холинореактивных структур, участвующих в регуляции сократительной способности миокарда. Часть сдвигов показателей гемодинамики, наблюдаемых в ответ на изменение уровня холинергической активации, обусловлена гетерохронией становления реципрокных взаимодействий между М- и Н-холинорецепторами.

Работа выполнена в рамках государственного задания ФАНО России («Механизмы формирования физиологических функций в фило- и онтогенезе и влияние на них эндогенных и экзогенных факторов», тема № АААА-А18-118012290373-7).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Зиятдинова Н. И., Сергеева А. М., Дементьева Р. Е., Зефиоров Т. Л. Дозозависимое действие неселективной блокады мускариновых холинорецепторов на силу сокращения миокарда крыс в постнатальном онтогенезе. Вестн. ТГГПУ. 25(3): 69—72. 2011.
- [2] Кузнецов С. В., Гончаров Н. В., Глашкина Л. М. Изменение параметров функционирования сердечно-сосудистой и дыхательной систем у крыс разного возраста под воздействием малых доз ингибитора холинэстераз фосфакола. Журн. эволюц. биохимии и физиологии. 41(2): 160—167. 2005.
- [3] Лосев Н. А., Евлахов В. И., Шалковская Л. Н. Реципрокный характер взаимодействия мускариновых и никотиновых холинергических механизмов в регуляции системной гемодинамики. Мед. акад. журн. 11(2): 33—41. 2011.
- [4] Нигматуллина Р. Р., Ситдииков Ф. Г., Абзалов А. А. Сердечный выброс в онтогенезе у крысят. Физиол. журн. СССР. 74(7): 965—969. 1988.
- [5] Сергеева А. М., Зиятдинова Н. И., Хисамиева Л. И., Зефиоров Т. Л. Дозозависимое действие карбахолина на силу сокращения миокарда крыс в постнатальном онтогенезе. Вестн. ТГГПУ. 23(1): 78—82. 2011.
- [6] Сизонов В. А., Дмитриева Л. Е. Нарушения ритма сердца, вызванные инъекцией ингибитора холинэстеразы эзерина в раннем онтогенезе крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины. 165(1): 52—56. 2018.

[7] Чиглинцев В. М. Влияние стимуляции блуждающих нервов на показатели сердечной деятельности и содержание оксида азота у растущих гипокинезированных и десимпатизированных крыс. Нижневартовск. Изд-во Нижневарт. гос. ун-та. 2013.

[8] Швалев В. Н., Сосинов А. А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М. Наука. 1992.

[9] Abramochkin D. V., Borodinova A. A., Rosenshtraukh L. V., Nikolsky E. E. Both neuronal and non-neuronal acetylcholine take part in non-quantal acetylcholine release in the rat atrium. *Life Sci.* 91(21—22): 1023—1026. 2012.

[10] Du X. Y., Schoemaker R. G., Bos E., Saxena P. R. Characterization of the positive and negative inotropic effects of acetylcholine in the human myocardium. *Eur. J. Pharmacology.* 284(1—2): 119—127. 1995.

[11] Caulfield M. P. Muscarinic receptors — characterization, coupling and function. *Pharmacol. Ther.* 58: 319—379. 1993.

[12] Kitazawa T., Teraoka H., Harada N., Ochi K., Nakamura T., Asakawa K., Kanegae S., Yaosaka N., Unno T., Komori S.-I., Yamada M. Regulation of heart contractility by M2 and M3 muscarinic receptors: Functional studies using muscarinic receptor knockout mouse. *Neuromethods.* 107: 235—259. 2016.

[13] Liu H. R., Zhao R. R., Jiao X. Y., Wang Y. Y., Fu M. Relationship of myocardial remodeling to the genesis of serum autoantibodies to cardiac beta(1)-adrenoceptors and muscarinic type 2 acetylcholine receptors in rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 39: 1866—1873. 2002.

[14] Marvin W. J., jr., Hermsmeyer K., McDonald R. I., Roskoski L. M., Roskoski R., jr. Ontogenesis of cholinergic innervation in the rat heart. *Circ. Res.* 46: 690—695. 1980.

[15] Olshansky B., Sabbah H. N., Hauptman P. J., Colucci W. S. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation.* 118(8): 863—871. 2008.

[16] Robinson R. B. Autonomic receptor-effector coupling during post-natal development. *Cardiovasc. Res.* 31: 68—76. 1996.

[17] Varagic V. M., Prostran M. S., Stepanovic S., Savic J., Vujnov S. Transmitter interactions in the central cholinergic control of blood pressure regulation. *Drug Metabol. Drug Interact.* 9(1): 49—76. 1991.

Поступила 14 VI 2018  
После доработки 28 VI 2018