

ОРИГИНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

УДК 591.112.1

ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ α_1 -АДРЕНорецепторов в межпредсердной перегородке у новорожденных и взрослых крысК.Б. Пустовит^{1,2,*}, Е.А. Малолина³

¹Кафедра физиологии человека и животных, биологический факультет, Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Россия, 119234, г. Москва, Ленинские горы, д.1, стр. 12;

²кафедра физиологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Россия, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1;

³лаборатория эволюционной биологии развития, Институт биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН, Россия, 119334, г. Москва, ул. Вавилова, д. 26
*e-mail: k_pustovit@mail.ru

Биоэлектрические свойства различных формирующихся участков сердца претерпевают существенные изменения в ходе пре- и постнатального онтогенеза. Тем не менее, именно ранние этапы эмбриогенеза определяют не только общую схему строения сердца, но и особенности биоэлектрической активности в различных участках «зрелого» сердца. В частности, гистологическими методами в межпредсердной перегородке (МПП) сердца млекопитающих показано наличие миокарда с фенотипом, сходным с пейсмекерным. Однако электрическая активность в данной структуре остается неизученной. Цель данной работы заключалась в изучении способности МПП спонтанно генерировать потенциалы действия (ПД), а также в исследовании эффектов адренергического воздействия на биоэлектрическую активность МПП сердца. Для этого регистрировали потенциал покоя и ПД с помощью стандартной микроэлектродной техники в многоклеточных перфузируемых изолированных препаратах МПП и левого предсердия, полученных из сердца крысы в конце первых суток постнатального развития, а также на 60-е сут жизни. В нашей работе α_1 -адреномиметик фенилэфрин (ФЭ) оказал воздействие на конфигурацию ПД в препаратах как МПП, так и предсердного миокарда, полученных от животных обеих возрастных групп. Также в покоящихся препаратах, т.е. без электрической стимуляции, ФЭ вызывал возникновение спонтанных ПД в МПП, но не в предсердии, что может быть связано с колебаниями уровня цитоплазматического кальция. При подаче ZD 7288 – блокатора тока, активируемого гиперполяризацией (I_f), наблюдалось снижение скорости медленной диастолической деполяризации ПД в пейсмекерных клетках МПП, снижение частоты и появление пачечной активности. Таким образом, миокард МПП новорожденных и взрослых крыс генерирует спонтанную электрическую активность. Необходимым условием возникновения пейсмекерной активности является адренергическая стимуляция. Способность к спонтанной активности, по всей видимости, связана с наличием в кардиомиоцитах МПП пейсмекерного тока I_f .

Ключевые слова: сердце, межпредсердная перегородка, пейсмекер, биоэлектрическая активность, потенциал действия, постнатальное развитие

Электрическая активность сердца является определяющей для его нормального функционирования. Нарушения механизмов генерации электрической активности в сердце, а также последовательности распространения возбуждения по миокарду приводят к тяжелым нарушениям

сердечной деятельности – аритмиям. В частности, аритмогенную роль могут играть участки миокарда, способные к спонтанной генерации электрической активности, но лежащие за пределами синоатриального и атриовентрикулярного узлов автоматии сердца. Такие эктопические

очаги автоматии могут появляться при различных сердечных патологиях, однако некоторые имеются и в здоровом сердце, возникая в ходе пре- и постнатального онтогенеза.

В ходе эмбрионального развития сердце проходит ряд последовательных стадий. Сначала образуются клетки-предшественники всех сердечных структур, они локализуются в эпибласте [1]. Во время гастрюляции эти клетки опускаются вглубь, формируя билатеральное образование, доли которого впоследствии смыкаются. Позже происходит формирование будущей сердечной трубки (трубчатого сердца). Она состоит из так называемого «первичного сердечного миокарда». Его фенотипическими признаками являются медленная скорость проведения волны возбуждения, низкая сократимость и способность к спонтанной деполяризации [1, 2]. Кроме того, в процессе эмбрионального развития клетки «первичного миокарда» трансформируются во «вторичный миокард» [3], из него состоят будущие желудочки и предсердия.

Существует целый ряд данных об эмбриональном происхождении межпредсердной перегородки (МПП). Несмотря на то, что первичный миокард в основном преобразуется во вторичный, он сохраняется в синоатриальном и атриовентрикулярном узлах [4–6]. Также в предсердиях взрослого сердца сохраняется ряд других участков первичного миокарда, в которых возможно возникновение спонтанной активности, сходной с активностью пейсмекеров сердца. Элементы первичного миокарда сохраняются, например, в районе митрального клапана и в МПП [7, 8]. Таким образом, МПП примечательна тем, что в ней присутствует как первичный миокард, так и вторичный.

На сегодняшний день практически нет исследований электрофизиологических особенностей МПП крыс. В связи с этим вопрос о том, оказывает ли первичный миокард, сохраняющийся в МПП у взрослого организма, влияние на электрофизиологические свойства данной области сердца, остается открытым. Целью данной работы являлось выяснение вопроса о влиянии селективного агониста α_1 -адренорецепторов фенилэфрина (ФЭ) на электрическую активность МПП и роли ФЭ в формировании потенциальной аритмогенной активности в данной ткани в сердце новорожденных и взрослых животных.

Материалы и методы

Работа выполнена на изолированных многоклеточных препаратах сердца крысы. Всего было получено по одному препарату от 62 животных. В ходе экспериментов были соблюдены

все актуальные требования этических норм работы с лабораторными животными, установленные комиссией по биоэтике МГУ. Половозрелые самцы и самки крыс (Wistar, 250–300 г, возраст 9 нед.) были получены из питомника «Научный центр биомедицинских технологий» (Россия, Москва) и использованы для получения потомства. Животных содержали в виварии в стандартных условиях при световом режиме 12:12 с доступом к воде и пище *ad libitum*.

В экспериментах использовали препараты сердца, полученные от крыс в конце первых суток постнатального развития ($n=32$), а также на 60-е сут постнатального развития ($n=30$). Крыс в возрасте 60 сут считали взрослыми.

Для изучения биоэлектрической активности сердца регистрировали потенциалы действия (ПД) в изолированных многоклеточных перфузируемых препаратах МПП и левого предсердия (ЛП) при помощи стандартной микроэлектродной техники согласно процедуре, подробно описанной ранее [9, 10].

Перед экспериментом крыс декапитировали, вскрывали грудную клетку, извлекали сердце, выделяли многоклеточные препараты. Препараты помещали в экспериментальную камеру и перфузировали при 37°C оксигенированным (O_2 – 95%, CO_2 – 5%) раствором Тироде (состав, mM: NaCl – 129; KCl – 4; NaH_2PO_4 – 2,9; $MgSO_4$ – 0,5; $NaHCO_3$ – 20; $CaCl_2$ – 1,2; глюкоза – 5; pH 7,2–7,4) со скоростью потока 10 мл/мин. Во всех многоклеточных препаратах, за исключением препаратов из экспериментов с регистрацией спонтанной активности, ПД вызывали нанесением электрических стимулов при помощи серебряных электродов в тефлоновой оболочке, соединенных со стимулятором ЭСЛ-2 (СССР) (частота стимуляции – 4 Гц, длительность прямоугольных импульсов – 2 мс, амплитуда импульсов – 3–10 В).

ПД отводили с эндокардиальной стороны многоклеточных препаратов. Для отведения ПД использовали стеклянные микроэлектроды (сопротивление – 20–50 МОм), подключенные к усилителю (A-M system 1600, США). Усиленный сигнал поступал на АЦП (Е-154, L-Card, Россия) и далее обрабатывался на компьютере с помощью программы «Power Graph 3.3» (Ди-софт, Россия). Во всех экспериментах с помощью программы «MiniAnalysis 6.0.7» (Synaptosoft, США) оценивали уровень потенциала покоя (ПП), а также длительность ПД на уровне 50 и 90% реполяризации (ДПД50, ДПД90), скорость медленной диастолической деполяризации и частоту генерации ПД.

После получасовой адаптации многоклеточных препаратов к экспериментальным условиям

выполняли следующие три вида экспериментов: (1) регистрация вызванных ПД в МПП и ЛП в контрольных условиях, а затем на фоне действия 10 мкМ ФЭ (Sigma-Aldrich, США); (2) регистрация ПП в покое в препарате МПП в контроле и на фоне действия 10 мкМ ФЭ; (3) регистрация спонтанных ПД, индуцированных ФЭ, в препарате МПП в норме и на фоне 10 мкМ блокатора каналов тока I_f — ZD 7288 (Tocris, Великобритания).

Для статистической обработки результатов использовали программу GraphPad Prism 7 (GraphPad Software, США). Статистически зна-

и 42 ± 4 мс и $16,6 \pm 3$ мс (ЛП) ($n=6$) соответственно.

Контрольные значения ПП в МПП новорожденных и взрослых животных составили -65 ± 3 мВ ($n=6$) и -68 ± 2 мВ ($n=6$) соответственно. Известно, что в рабочем миокарде крыс, по классическим представлениям, уровень ПП составляет в среднем -85 мВ [11], что мы и наблюдали в предсердии новорожденных (-83 ± 2 мВ, $n=6$) или взрослых крыс (-84 ± 3 мВ, $n=6$).

Основным агонистом, как α -, так и β -адренорецепторов является норадреналин.

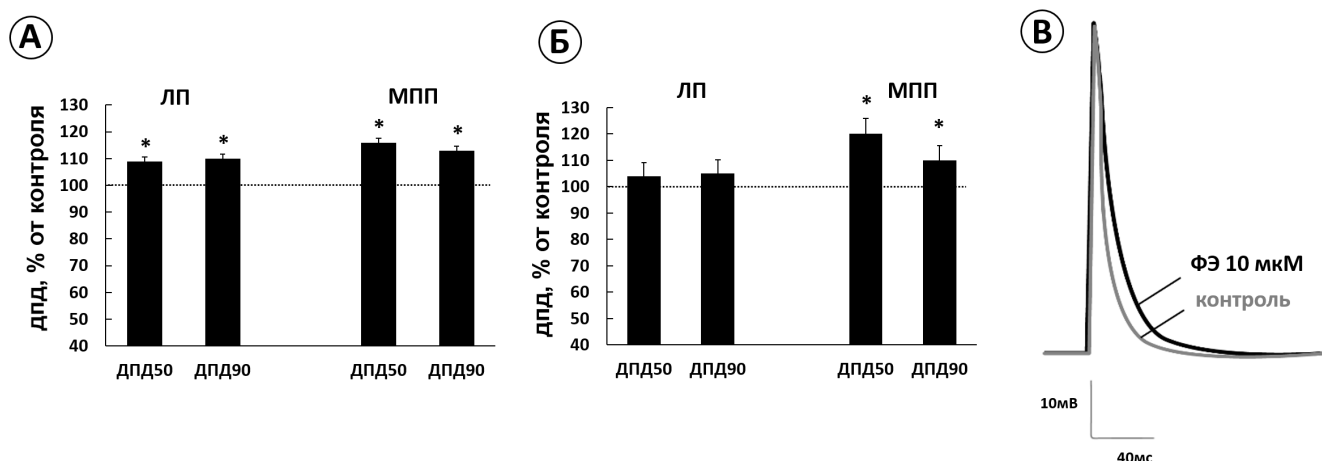


Рис. 1. Влияние α_1 -адреномиметика фенилэфрина (ФЭ, 10 мкМ) на длительность потенциалов действия на уровне реполяризации 50 и 90% (ДПД50 и ДПД90) в миокарде левого предсердия (ЛП) и межпредсердной перегородки (МПП) взрослых крыс (А) и новорожденных крыс (Б); В — репрезентативные примеры ПД в МПП новорожденных крыс в контрольных условиях и при действии ФЭ, 10 мкМ. Длительность потенциалов действия в контрольных условиях принята за 100% (пунктирная линия). * — $p < 0,05$, сравнение длительности ПД при действии ФЭ с длительностью, наблюдаемой в контрольных условиях

чимые различия между группами выявляли с помощью однофакторного дисперсионного анализа (one-way ANOVA) с последующим применением тестов для множественных сравнений в группах с повторными или независимыми измерениями post-hoc и внесением поправки Даннета после предварительной проверки нормальности распределения в группах с помощью теста Шапиро-Вилка. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Данные представлены как среднее $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Результаты и обсуждение

В наших экспериментах при регистрации ПД в контроле ДПД90 и ДПД50 составили в МПП новорожденных крыс 59 ± 3 мс и 16 ± 2 мс соответственно ($n=8$), тогда как в ЛП — 92 ± 4 мс и 64 ± 2 мс соответственно ($n=6$). ДПД90 и ДПД50 в препаратах МПП и ЛП взрослых крыс составляла $41,3 \pm 3$ мс и $13,6 \pm 2$ мс (МПП) ($n=7$)

Вследствие этого он может оказывать разнонаправленное действие на кардиомиоциты в зависимости от того, вклад какого типа рецепторов преобладает. В ряде работ показано, что для сердца грызунов, и в частности, крыс, характерна высокая плотность α_1 -адренорецепторов, которая может на порядок превышать плотность этих рецепторов у других животных [12]. Поэтому в нашей работе мы исследовали влияние селективного агониста α_1 -адренорецепторов ФЭ на длительность ПД.

В экспериментах с регистрацией вызванных электрической стимуляцией ПД 10 мкМ ФЭ, вызывал увеличение длительности ПД у обеих возрастных групп животных как в ЛП, так и в МПП (рис. 1). Так, в МПП взрослых крыс ДПД50 и ДПД90 изменялись соответственно до $116 \pm 5\%$ и $113 \pm 4\%$ ($p < 0,05$, $n=7$) от контрольных значений. В миокарде ЛП значения ДПД50 и ДПД90 увеличивались до $109 \pm 3\%$ и $110 \pm 3\%$ ($p < 0,05$, $n=6$). В МПП новорожденных крыс

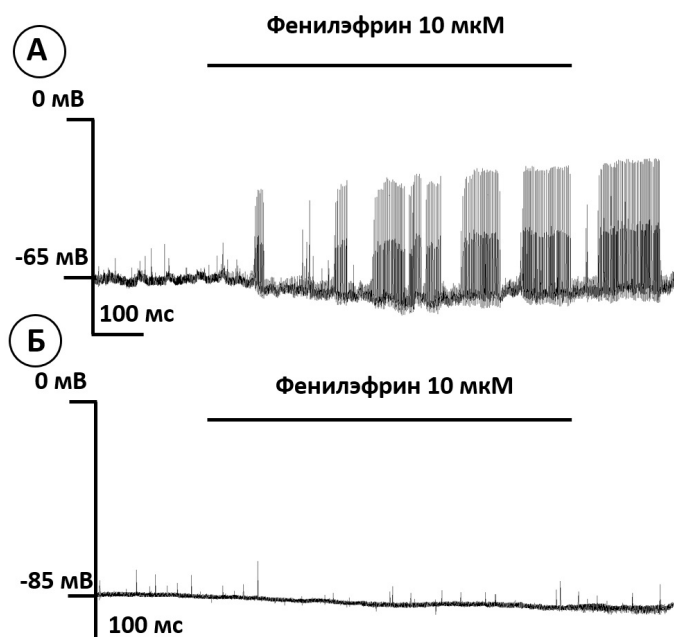


Рис. 2. Репрезентативный пример регистрации потенциала покоя и спонтанных ПД при действии фенилэфрина (10 мкМ) в многоклеточных изолированных препаратах межпредсердной перегородки (А) и отсутствие автоматии в левом предсердии (Б) сердца взрослой крысы

ФЭ увеличивал ДПД50 до $120 \pm 4\%$ ($p < 0,05$, $n=8$), а ДПД90 — до $110 \pm 4\%$ ($p < 0,05$) от контроля (рис. 1В), в то время как в ЛП оба параметра значимо не изменялись ($p > 0,05$, $n=6$) (рис. 1Б).

На сегодняшний день отсутствуют данные о формировании пейсмекерной активности в МПП у грызунов. В наших экспериментах на

изолированной МПП как взрослых ($n=6$), так и новорожденных ($n=6$) крыс ФЭ вызывал негативный сдвиг ПП в препаратах без электрической стимуляции у новорожденных крыс в среднем на $8 \pm 0,5$ мВ от контрольных значений, а в препаратах взрослых крыс — на $7,5 \pm 0,9$ мВ от контрольных значений. Также под действием ФЭ происходило возникновение нерегулярной спонтанной активности в виде серий ПД. При отмыве от ФЭ очаги, потенциально проявляющие аритмогенную активность, сохранялись у животных обеих возрастных групп (рис. 2А). В препаратах ЛП исследуемых животных (новорожденные — $n=6$; взрослые — $n=6$) подобных эффектов действия ФЭ зарегистрировано не было (рис. 2Б). В ряде работ показано, что активация β -адренорецепторов приводит к гиперполяризации, которая не сопровождается спонтанными ПД в участках миокарда, имеющих низкий уровень ПП, но не относящихся к узлам автоматии [13]. Поэтому мы предполагаем, что именно активация α_1 -адренорецепторов и их внутриклеточных сигнальных каскадов может лежать в основе спонтанной активности, наблюдаемой при адренергической стимуляции в МПП.

Подобное действие ФЭ на сердце было продемонстрировано и в других работах [14]. Как известно, α_1 -адренорецепторы сопряжены с $G_{q/11}$ -белком. α -Субъединица данного белка активирует фосфолипазу С, что приводит к уменьшению содержания в плазматической мембране фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата (PIP_2) и, как следствие, к уменьшению актив-

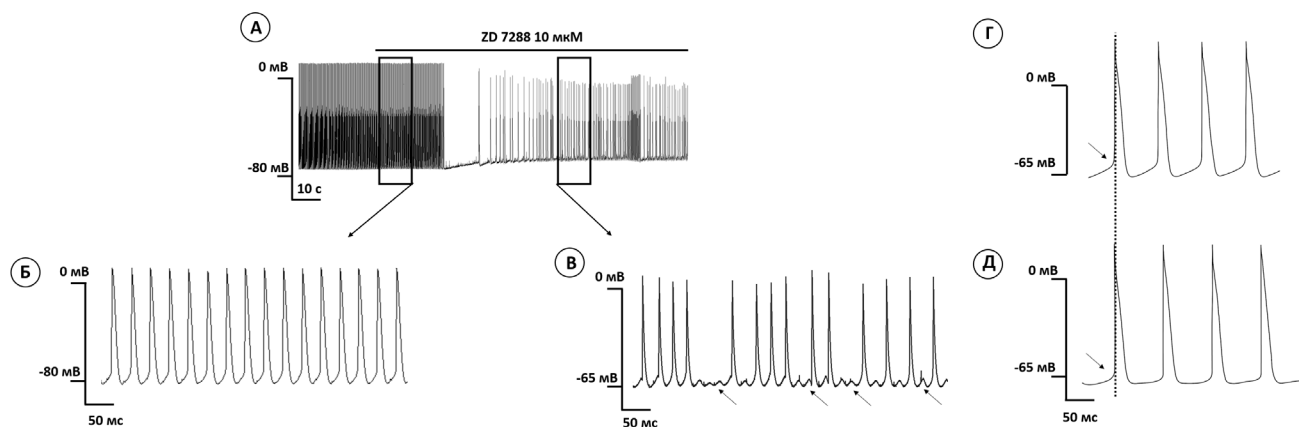


Рис. 3. Влияние блокатора тока I_{Ca} , активирующегося гиперполяризацией, ZD 7288 (10 мкМ) на индуцированные ФЭ потенциалы действия в МПП крысы. А — ZD 7288 подавляет регулярную автоматию в МПП взрослой крысы, вызывая пачечную активность. Б — примеры ПД в МПП взрослой крысы до аппликации ZD 7288. В — примеры пачечной активности в МПП взрослой крысы. Стрелками указаны осцилляции мембранного потенциала («пост-деполяризации»). Г — примеры спонтанных пейсмекерных ПД (вызванных инициацией ФЭ) в миокарде МПП у новорожденных животных, стрелкой указано изменение скорости медленной диастолической деполаризации. Д — изменение конфигурации ПД при воздействии ZD 7288 (10 мкМ) на спонтанные ПД в МПП у новорожденных крыс. Стрелкой указано изменение скорости медленной диастолической деполаризации. В экспериментах ZD 7288 подавали без наложения на ФЭ

ности каналов калиевого тока аномального выпрямления I_{K1} [15, 16]. Ток I_{K1} вносит существенный вклад в поддержание ПП в кардиомиоцитах [17], но вместе с тем участвует в обеспечении реполяризации [18]. Следовательно, подавление I_{K1} будет приводить к замедлению реполяризации и увеличению длительности ПД. Кроме того, при стимуляции α_1 -адренорецепторов может происходить рост цитоплазматической концентрации кальция $[Ca^{2+}]_i$ за счет увеличения его выброса через рецепторы инозитолтрифосфата (IP_3 -рецепторы). Рост $[Ca^{2+}]_i$ приводит к усилению деполяризующей компоненты тока I_{NCX} и, как следствие, к увеличению длительности ПД [19]. Таким образом, увеличение длительности ПД в ответ на активацию α_1 -адренорецепторов в МПП может быть обусловлено такими механизмами, как подавление тока I_{K1} и активация тока I_{NCX} .

Для исследования одного из механизмов, который может играть основополагающую роль в генерации пейсмекерной активности [20] в МПП, был использован блокатор ионного тока I_f — ZD 7288 (10 мкМ). У взрослых животных ($n=5$) ZD 7288 приводил к появлению нерегулярной пачечной активности (рис. 3А–В). ZD 7288 снижал частоту генерации спонтанных ПД в пачках на $23 \pm 2\%$ по сравнению с ритмом ПД, инициированных ФЭ, и, кроме того, незначительно снижал скорость медленной диастолической деполяризации на $5 \pm 0,5\%$ в пачках ПД (от 68 ± 2 мВ/с, $p < 0,05$, $n=5$). На рис. 3В представлены примеры ПД, зарегистрированные во время действия ZD 7288.

На рис. 3Г показаны примеры пейсмекерных ПД, инициированных ФЭ, в миокарде МПП новорожденных животных. ZD 7288 приводил к снижению скорости медленной диастолической деполяризации от $62,2 \pm 5$ мВ/с до 30 ± 3 мВ/с (на $51,6\%$, $p < 0,05$, $n=6$) (рис. 3Д, указано стрелками), а также к снижению частоты генерации ПД на $4 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$, $n=6$).

Известно, что активация α_1 -адренорецепторов может приводить к выбросу Ca^{2+} через IP_3 -рецепторы, который в свою очередь может

вызвать усиление входящего тока I_{NCX} . Натриево-кальциевый обменник является антипортером, и направление генерируемого им тока зависит от мембранного потенциала (МП) и концентраций Na^+ и Ca^{2+} . При росте внутриклеточной концентрации Ca^{2+} переносчик генерирует входящий деполяризующий ток, что приводит к выведению из клетки одного иона Ca^{2+} в обмен на три иона Na^+ [21]. Деполяризующий I_{NCX} вызывает увеличение длительности ПД в ритмически активируемом предсердном и желудочковом миокарде. Кроме того, в определенный момент реполяризации I_{NCX} может сдвигать МП до значения, при котором происходит повторная активация кальциевых и натриевых потенциал-чувствительных каналов, и таким образом инициировать самовоспроизводящиеся осцилляции МП («постдеполяризации») [22]. Подобные осцилляции наблюдались и в наших экспериментах (указаны стрелками на рис. 3В).

Полученные в данной работе результаты свидетельствуют о том, что агонист адренергических рецепторов ФЭ влияет на биоэлектрическую активность миокарда в ЛП и МПП как у новорожденных, так и у взрослых животных. В покоящихся препаратах МПП ФЭ индуцирует спонтанную активность у животных обеих возрастных групп, что может свидетельствовать о сохранении первичного миокарда, а значит и потенциальных зон эктопической активности в МПП. Снижение скорости медленной диастолической деполяризации, а также изменение ритма в таких участках МПП препаратом ZD 7288, указывает на наличие в миоцитах МПП крыс тока I_f , который вносит вклад в автоматическую активность основных пейсмекеров сердца млекопитающих.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект №18-34-00696).

Эксперименты проведены с соблюдением этических норм работы с животными, установленными Комиссией по биоэтике МГУ. Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Moorman A.F.M., Christoffels V.M. Cardiac chamber formation: development, genes, and evolution // Int. J. Cardiol. 2003. Vol. 83. N 4. P. 1223–1267.
2. Yanni J., Tellez J.O., Sutyagin P.V., Boyett M.R., Dobrzynski H.J. Structural remodelling of the sinoatrial node in obese old rats // J. Mol. Cell. Cardiol. 2010. Vol. 48. N 4. P. 653–662.
3. Kelly R.G., Buckingham M.E. The anterior heart-forming field: voyage to the arterial pole of the heart // Trends Genet. 2002. Vol. 18. N 4. P. 210–216.
4. Davis J.S., Hassanzadeh S., Winitsky S., Lin H., Satorius C., Vemuri R., Aletras A.H., Wen H., Epstein N.D. The overall pattern of cardiac contraction depends on a spatial gradient of myosin

regulatory light chain phosphorylation // *Cell*. 2001. Vol. 107. N 5. P. 631–641.

5. Rentschler S., Vaidya D.M., Tamaddon H., Degenhardt K., Sassoon D., Morley G.E., Jalife J., Fishman G.I. Visualization and functional characterization of the developing murine cardiac conduction system // *Development*. 2001. Vol. 128. N 10. P. 1785–1792.

6. Højgaard M.V., Holstein-Rathlou N.H., Agner E., Kanter J.K. Reproducibility of heart rate variability, blood pressure variability and baroreceptor sensitivity during rest and head-up tilt // *Blood Press. Monit.* 2005. Vol. 10. N 1. P. 19–24.

7. Moorman A.F.M., Jong F.De., Denyn M.M., Lamers W.H. Development of the cardiac conduction system // *Circ. Res.* 1998. Vol. 82. N 6. P. 629–644.

8. Moorman A.F.M., Anderson R.H. Development of the pulmonary vein // *Int. J. Cardiol.* 2011. Vol. 147. N 1. P. 182.

9. Pustovit K.B., Kuzmin V.S., Abramochkin D.V. Diadenosine tetra- and pentaphosphates affect contractility and bioelectrical activity in the rat heart via P2 purinergic receptors // *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2016. Vol. 389. N 3. P. 303–313.

10. Pustovit K.B., Potekhina V.M., Ivanova A.D., Petrov A.M., Abramochkin D.V., Kuzmin V.S. Extracellular ATP and β -NAD alter electrical properties and cholinergic effects in the rat heart in age-specific manner // *Pur. Sign.* 2019. Vol. 15. N 1. P. 107–111.

11. Hoffman B.F., Cranefield P.F. *Electrophysiology of the heart*. N.Y.: McGraw-Hill, 1960. 390 pp.

12. O'Connell T.D.O., 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.* 2014. Vol. 66. N 1. P. 308–333.

13. Egorov Y.V., Kuzmin V.S., Glukhov A.V., Rosenshtaukh L.V. Electrophysiological characteristics, rhythm, disturbances and conduction discontinuities under autonomic

stimulation in the rat pulmonary vein myocardium // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2015. Vol. 26. N 10. P. 1130–1139.

14. Xiao R.-P., Zhu W., Zheng M., Cao C., Zhang Y., Lakatta E.G., Han Q. Subtype-specific α_1 - and β -adrenoceptor signaling in the heart // *Trends Pharmacol. Sci.* 2006. Vol. 27. N 6. P. 330–337.

15. Reimann F., Ashcroft F.M. Inwardly rectifying potassium channels // *Curr. Opin. Cell Biol.* 1999. Vol. 11. N 4. P. 503–508.

16. Anumonwo J.M.B., Lopatin A.N. Cardiac strong inward rectifier potassium channels // *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2010. Vol. 48. N 1. P. 45–54.

17. Oliva C., Cohen I.S., Pennefather P. The mechanism of rectification of i_{K1} in canine Purkinje myocytes // *J. Gen. Physiol.* 1990. Vol. 96. N 2. P. 299–318.

18. Ibarra J., Morley G.E., Delmar M. Dynamics of the inward rectifier K^+ current during the action potential of guinea pig ventricular myocytes // *Biophys. J.* 1991. Vol. 60. N 6. P. 1534–1539.

19. Zhong M., Rees, C.M., Terentyev D., Choi B., Koren G., Karma A. NCX-mediated subcellular Ca^{2+} dynamics underlying early afterdepolarizations in *Iqt2* cardiomyocytes // *J. Biophys.* 2018. Vol. 115. N 6. P. 1019–1032.

20. Kapoor N., Tran A., Kang J., Zhang R., Philipson K.D., Goldhaber J. Regulation of calcium clock-mediated pacemaking by inositol-1,4,5-trisphosphate receptors in mouse sinoatrial nodal cells // *J. Physiol.* 2015. Vol. 593. N 12. P. 2649–2663.

21. Giladi M., Tal I., Khananshvil D. Structural features of ion transport and allosteric regulation in sodium-calcium exchanger (NCX) proteins // *Front. Physiol.* 2016. Vol. 7: 30.

22. Roell W., Lewalter T., Sasse P., Tallini Y.N., Choi B.R., Breitbart M., Doran R., Becher U.M., Hwang S.M., Bostani T., Von Maltzahn J. Engraftment of connexin 43-expressing cells prevents post-infarct arrhythmia // *Nature*. 2007. Vol. 450. N 7171. P. 819–824.

Поступила в редакцию 14.03.2019 г.

После доработки 02.07.2019 г.

Принята в печать 08.07.2019 г.

RESEARCH ARTICLE

 α_1 -ADRENORECEPTORS' ACTIVATION EFFECTS IN THE INTERATRIAL SEPTUM MYOCARDIUM IN NEWBORN AND ADULT RATSK.B. Pustovit^{1,2,*}, E.A. Malolina³¹*Department of Human and Animal Physiology, Faculty of Biology, Lomonosov Moscow State University, Leninskiye gory 1–12, Moscow, 119234, Russia;*²*Department of Physiology, Pirogov Russian National Research Medical University, Ostrovitianov str. 1, Moscow, 117997, Russia;*³*Laboratory of Evolutionary Biology of Development, Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Vavilova str. 26, Moscow, 119334, Russia***e-mail: k_pustovit@mail.ru*

The bioelectric properties of various forming parts of the heart undergo significant changes during pre- and postnatal ontogenesis. Nevertheless, the early stages of embryogenesis determine not only the general scheme of the structure of the heart, but also the features of bioelectric activity in various parts of the mature heart. In particular, the presence of a myocardium with is similar to pacemaker was shown by histological methods in the interatrial septum (AS) of the mammalian heart. However, the electrical activity in this structure remains unexplored. The purpose of this work was to study the ability of AS to generate spontaneous action potentials (AP), as well as to study the effects of adrenergic effects on the bioelectric activity of heart AS. For this, the resting potential and AP were recorded using standard microelectrode techniques in multicellular perfused isolated AS and left atrium preparations obtained from the rat heart at the end of the first day of postnatal development, as well as on the 60th day of life. In our work, α_1 -adrenomimetic phenylephrine (PE affected the configuration of AP in both AS and atrial tissue obtained from animals of both age groups. In addition, in dormant preparations, PE caused spontaneous activity in AS, but not in atrium, which may be due to fluctuations in the level of cytoplasmic calcium. With the application of a blocker current, activated by hyperpolarization (I_f), ZD7288 against the background of PE, showed us a decrease in the rate of slow diastolic depolarization of AP in AS - pacemaker cells, a decrease in frequency and the appearance of burst activity, up to complete suppression of AP generation. Thus, the myocardium of the AS in newborn rats generates spontaneous electrical activity in the absence of adrenergic stimulation, which in adult rats is a necessary condition for the appearance of the AS-pacemaker activity. The ability for spontaneous activity is highly – likely to be associated with the presence of pacemaker current I_f in cardiomyocytes of AS.

Keywords: *heart, interatrial septum, pacemaker, bioelectric activity, action potential, postnatal development*

Сведения об авторах

Пустовит Ксения Борисовна – науч. сотр. кафедры физиологии человека и животных, биологического факультета МГУ; науч. сотр. кафедры физиологии Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н.И. Пирогова. Тел.: 8-495-939-14-16; e-mail: k_pustovit@mail.ru

Малолina Екатерина Андреевна – науч. сотр. лаборатории эволюционной биологии развития, Института биологии развития имени Н.К. Кольцова РАН. Тел.: 8-499-135-33-22; e-mail: kate.ma85@gmail.com