

## СЕРДЕЧНАЯ, ДЫХАТЕЛЬНАЯ И МОТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ В НОРМЕ И ПОСЛЕ АКТИВАЦИИ КАТЕХОЛАМИНЕРГИЧЕСКИХ СИСТЕМ У НОВОРОЖДЕННЫХ КРЫСЯТ

© С. В. Кузнецов, Л. Е. Дмитриева, В. А. Сизонов

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт эволюционной физиологии и биохимии  
им. И. М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург, Россия  
E-mail: ksv@iephb.ru

### Резюме

На новорожденных крысятах в первые сутки после рождения (P0) и на 14-й день постнатального развития (P14) проведено исследование параметров сердечной, дыхательной и моторной активности (МА) после изменения уровня активности катехоламинергических систем. Животным вводили L-ДОФА (25—100 мг/кг) и непрямой адреномиметик изоамин (3 и 10 мг/кг). Дополнительно изучали действие L-ДОФА и изоамина после блокады D1 и D2 дофаминовых рецепторов (антагонисты SCH-23390 и sulphiride). Введение L-ДОФА вызывает дозо-зависимое усиление МА с ее последующим возможным переходом в непрерывную генерализованную активность. В P0 выброс моноаминов сопровождается развитием слабой брадикардии. Отмечена тенденция к учащению дыхания при введении малой дозы как L-ДОФА, так и изоамина и замедлению при высоких дозах. В P14 введение L-ДОФА сопровождается замедлением сердечного ритма (СР) на 8 % и учащением ритма дыхания на 26 %. Введение изоамина вызывает незначительное снижение ЧСС и увеличение частоты дыхания (ЧДД) на 8 % при малой и на 21 % при большой дозе препарата. При блокаде D1 рецепторов ЧДД остается близкой к фоновым значениям, а при блокаде D2 — незначительно снижается. Блокада D1 и D2 рецепторов не вызывает значимых изменений ЧСС. Анализ варибельности СР показал, что как после введения L-ДОФА, так и при блокаде дофаминовых рецепторов однонаправленной реакции не наблюдается: у 80 % крысят увеличивается доля нервных механизмов регуляции СР, у остальных — симпатических и гуморально-метаболических факторов при снижении парасимпатических влияний. Введение изоамина сопровождается у всех крысят смещением мощности спектра в более высокочастотную область, при этом у 60 % животных усиливаются симпатические влияния. В P14 у крысят после введения как L-ДОФА, так и изоамина фиксируется преобладание симпатических нервных влияний. Таким образом, в P0 как при выбросе эндогенных катехоламинов, так и при их избыточной концентрации у крысят происходит качественное изменение характера катехоламинергических влияний на функциональную активность возбудимых структур, особенно связанных с регуляцией дыхания.

*Ключевые слова:* ранний онтогенез, L-ДОФА, изоамин, SCH-23390, сульпирид, дофаминовые рецепторы, сердечный ритм, двигательная активность, дыхание.

### Введение

К настоящему времени накоплен большой материал о морфологическом и функциональном созревании катехоламинергических систем в онтогенезе крыс. Установлено, что деление и начало дифференциации дофаминергических нейронов происходит у крыс на стадии E11—15, а норадренергических — между E10 и E13 [1—5]. Отмечено также раннее (E13—18) появление в этих нейронах катехоламинов и ферментов, участвующих в их биосинтезе и метаболизме [5—9]. В эти же сроки появляются адренорецепторы [10]. Показано,

что концентрация дофамина в крови у плодов и новорожденных животных значительно выше, чем у беременной матери [11—12]. Несмотря на то что катехоламинергические системы в позднем плодном периоде уже морфологически довольно развиты, высказываются предположения о том, что функционально значимыми они становятся только непосредственно перед рождением [13].

У незрелорождающихся животных (в частности крыс) роль регулирующих, в том числе катехоламинергических, систем в становлении двигательной активности достаточно хорошо исследована в постна-

тальном онтогенезе. В проведенных ранее работах [14—16] было показано, что после введения L-ДОФА (далее — ДОФА) значительно увеличивается содержание катехоламинов в структурах спинного мозга. При этом у новорожденных крысят (P0) уровень дофамина в 9—30 раз превышает уровень образующегося норадреналина. Работ, посвященных исследованию влияния катехоламинергических систем на сердечный и дыхательный ритм, колебаниям ваго-симпатического баланса, а также межсистемных взаимодействий в первые сутки после рождения крысят, в доступной литературе мы не обнаружили. Вместе с тем ранее нами было показано, что стимуляция выброса эндогенных катехоламинов сопровождается у 5—10-суточных крысят значительными изменениями активности сердечно-сосудистой, дыхательной и двигательной систем [17]. Более того, известно, что у крыс возбудимые структуры изменяют свою функциональную активность в ответ на колебания уровня катехоламинов уже в плодный период развития [18—19].

подавляющее число работ, выполненных на новорожденных крысятах, посвящено исследованию катехоламинергических регуляторных влияний на деятельность какой-либо одной из функциональных систем организма, преимущественно — соматомоторной. Целью нашей работы было изучение изменений характера активности трех важнейших систем: соматомоторной, сердечно-сосудистой и дыхательной в условиях изменения уровня активности норадренергической и дофаминергической систем в первые сутки после рождения животного.

## Материал и методика

Исследования проводили в острых опытах на крысах линии Вистар. Изучали организацию и взаимосвязь сердечной деятельности, дыхательной и двигательной активности. Работы проводили в соответствии с положениями Российского национального комитета по биоэтике РАН. На новорожденных (первые 24 ч после рождения) крысятах (107 животных) исследовали ЭКГ (использовали нестандартное отведение от теменной части головы и крестцовой области для минимизации шумов, связанных с мышечной активностью и смещением электродов), частоту дыхательных движений (ЧДД) и ЭМГ мышц шеи, передних и задних лап. Животных помещали в термостатированную камеру (температура 29—30 °С), где мягко фиксировали полосками лейкопластыря на восковых пластинках. Исследование начинали через 30 мин после адаптации крысенка к окружающей среде. Общее время исследования каждого животного составляло от 90 до 120 мин. Все полученные сигналы вводили в компьютер с использованием АЦП E14-440, фирма L-card (программа «PowerGraph 3.3.8»). Период дискретизации АЦП составлял 0.5 мс, эпоха анализа — 30—60 мин. Цифровую обработку регистрируемых сигналов проводили в программах «Origin 7.5» и «PowerGraph 3.3.8». С помощью ПО «PowerGraph 3.3.8» по разработанным оригинальным алгоритмам анализировали паттерн суммарной моторной активности. Сигналы разбивали на три частотных диапазона: D1 — 0.02—0.2 Гц (5—50 с); D2 — 0.0083—0.02 Гц (50 с—2 мин); D3 — 0.0017—0.0083 Гц (2—10 мин). Спектральный анализ ЭКГ (32768 точек) осуществляли по алгоритму быстрого преобразования Фурье с

использованием окна Уолша (Welch). Сердечную деятельность оценивали по трем параметрам — средней частоте сердечных сокращений (ЧСС), изменению длительности R—R-интервалов и показателям variability сердечного ритма (VCP). Анализ VCP, или по международной терминологии HRV (Heart Rate Variability), применяется в первую очередь для выявления и оценки периодических составляющих сердечного ритма. На основании литературных и собственных экспериментальных данных весь частотный диапазон кардиоинтервалов мы разделили следующим образом. Колебания синусового ритма сердца с частотой 0.8—2.5 Гц принято считать высокочастотной составляющей (HF), физиологически связанной с парасимпатическим влиянием на сердечный ритм. Частоты в пределах 0.8—0.3 Гц являются низкочастотной составляющей (LF), преимущественно связанной с симпатическим фактором (активностью вазомоторного центра), частоты менее 0.3 Гц (VLF) — с гуморально-метаболическими воздействиями на сердечно-сосудистую систему. При этом физиология последних считается еще недостаточно изученной, хотя предполагается их обусловленность надсегментарными церебральными влияниями.

В нескольких сериях экспериментов новорожденным крысятам вводили препараты, изменяющие уровень активности катехоламинергических систем. Препаратор дофамина и норадреналина L-ДОФА (Reanal) вводили в дозах 25, 50 и 100 мг/кг. Непрямой адреномиметик изоамин вводили в дозах 3 и 10 мг/кг. Блокатор D1-дофаминовых рецепторов R(+)-SCH-23390 гидрохлорид (Sigma) вводили в дозе 0.1 мг/кг, а блокатор D2-дофаминовых рецепторов (S)(-)-Сульпирид (Sigma) — в дозах 30 и 50 мг/кг. После инъекции блокаторов осуществляли последующее введение животным препаратов ДОФА (100 мг/кг) и изоамина (10 мг/кг).

Большой разброс в ряде физиологических показателей оказался связан с возрастными различиями внутри группы новорожденных крысят. Поэтому для корректного анализа полученных данных в ряде случаев крысята первого дня жизни были подразделены на возрастные подгруппы. Первые 12 ч после рождения возраст крысят условно принимали за 0, последующие часы принимали за 1. Возраст крысят в подгруппе определяли как среднее значение возрастных единиц.

Дополнительная серия экспериментов была осуществлена на крысятах двухнедельного возраста (P14), когда кардинально меняется моторное поведение и механизмы регуляции двигательных функций приобретают дефинитивный характер. Данной группе крысят осуществляли введение ДОФА в дозе 100 мг/кг и изоамина в дозах 3 и 10 мг/кг.

Статистическая обработка данных осуществлялась стандартными методами в программе Origin 7.5. Статистически обработанные данные представлены как среднее  $\pm$  стандартная ошибка.

## Результаты

**Двигательная активность.** У интактных крысят в первые сутки после рождения спонтанная периодическая моторная активность (СПМА) представлена моторными комплексами с длительностью от нескольких десятков секунд до минуты и более, моторными вспышками от 0.7 до 10 с и джерками (вздрагиваниями) длительностью менее 0.7 с. Вспышки моторной активности (МА) разделены периодами покоя, создающими декасекундный и минутный циклы «активность—покой». Паттерн моторного комплек-

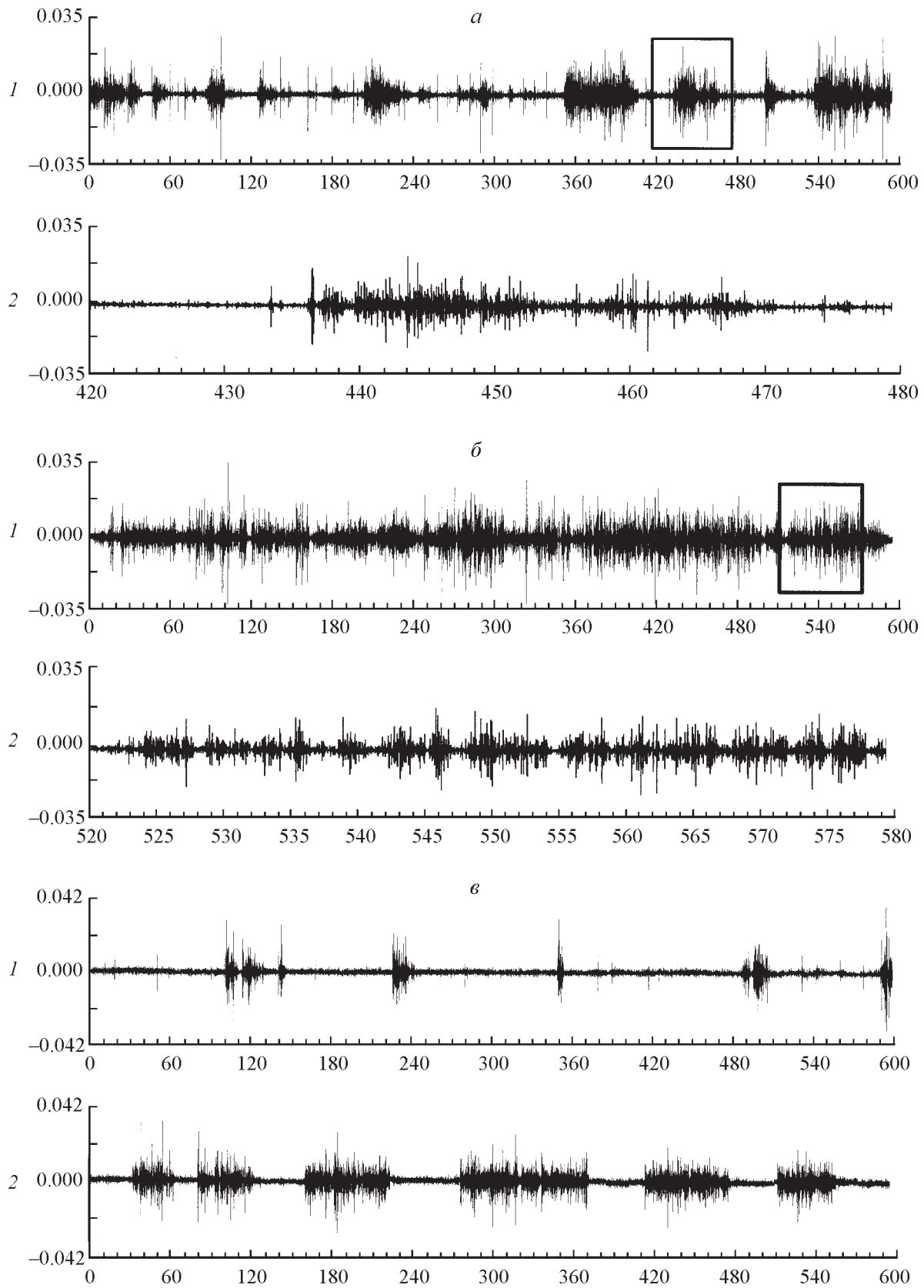


Рис. 1. СПМА у интактных новорожденных крысят (а), после введения им ДОФА в дозе 100 мг/кг (б) и изоамина в дозе 10 мг/кг (в).

На а, б: 2 — фрагмент записи 1; на в: 1 — фон, 2 — после инъекции изоамина. По оси абсцисс — время после введения препарата (с), по оси ординат — амплитуда ЭМГ (мВ).

Таблица 1

**Нормированная мощность вспышек моторной активности у крысят в норме  
и после фармакологических воздействий**

		P0-1		P14	
		мощность ЭМГ, мВ <sup>2</sup> /мин	% к фону*	мощность ЭМГ, мВ <sup>2</sup> /мин	% к фону*
ДОФА, мг/кг	Фон	244.55 ± 24.06	—	238.02 ± 22.57	—
	25	337.6 ± 39.32	138.1	—	—
	50	434.02 ± 65.6	177.5	—	—
	100	593.3 ± 120.08	242.6	473.78 ± 143.93	199.1
D1 блокатор + ДОФА (100 мг/кг)	Фон	235.44 ± 16.87	—	—	—
	SCH	268.88 ± 60.66	114.2	—	—
	ДОФА	631.24 ± 94.72	268.1	—	—
D2 блокатор + ДОФА (100 мг/кг)	Фон	244.55 ± 15.55	—	—	—
	Сульпирид	402.5 ± 101.34	164.6	—	—
	ДОФА	567.9 ± 71.1	232.2	—	—
Изоамин, мг/кг	Фон	256.88 ± 53.7	—	260.17 ± 18.84	—
	3	566.44 ± 103.47	210.5	417.89 ± 64.2	160.6
	10	711.12 ± 76.17	276.8	467.75 ± 71.52	179.8
D1 блокатор + изоамин (10 мг/кг)	Фон	223.14 ± 31.79	—	—	—
	SCH	399.85 ± 121.87	179.2	—	—
	Изоамин	687.6 ± 192.84	308.2	—	—
D2 блокатор + изоамин (10 мг/кг)	Фон	266.13 ± 40.13	—	—	—
	Сульпирид	303.38 ± 41.82	114	—	—
	Изоамин	514.91 ± 83.62	193.5	—	—

Примечание. \* Процент средних по группе.

са представляет собой ритмическую активность околосекундного (локомоторного) диапазона или асинхронную активность (иногда модулированную по амплитуде в околосекундном ритме). Возможно сосуществование как околосекундных / декасекундных комплексов МА, так и квантованной / асинхронной МА внутри комплексов (рис. 1, а).

*Влияние усиления выброса эндогенных катехоламинов (инъекция изоамина).* У новорожденных крысят выброс эндогенных катехоламинов сопровождается потенциацией СПМА (табл.1), которая представлена движениями головы, туловища и лап. После введения изоамина в малой дозе по мере развития эффекта декасекундный ритм моторных вспышек может постепенно трансформироваться в околосекундный, при этом сохраняется разделение на фазы активности и покоя. В случае введения изоамина в высокой дозе длительность следующих в минутном ритме двигательных вспышек увеличивается (рис. 1, в), переходя в некоторых случаях в непрерывную активность. Независимо от паттерна активности «внутреннее наполнение» моторных комплексов представлено околосекундным (локомоторным) ритмом или непрерывной активностью с амплитудной модуляцией с околосекундной или декасекундной периодикой. В отличие от реакции, наблюдаемой после инъекции ДОФА, при введении изоамина изменение паттерна МА зависит от характера МА в фоне. Если декасекундный ритм у интактных крысят был представлен слабо, то коэффициент

D1/(D2+D3) увеличивается с  $0.63 \pm 0.14$  у. е. в фоне до  $5.42 \pm 2.16$  у. е. после инъекции препарата в дозе 10 мг/кг. И наоборот, при коэффициенте, равном  $1.75 \pm 0.19$  у. е. в фоне, введение изоамина вызывает его уменьшение до  $0.77 \pm 0.1$  у. е.

Блокада D1 дофаминовых рецепторов (SCH-23390) приводит к усилению СПМА. Паттерн МА представлен преимущественно короткими вспышками и джерками, следующими в декасекундном, реже околосекундном ритме. Последующее введение изоамина провоцирует возникновение низкоамплитудных моторных вспышек, следующих в декасекундном ритме, постепенно трансформирующемся в околосекундный. Длительные моторные комплексы представлены правильным локомоторным ритмом. Мощность МА увеличивается на 208.2 % по отношению к исходному, фоновому уровню (табл. 1).

Введение блокатора D2 дофаминовых рецепторов сульпирида также усиливает мощность МА, но заметно меньше, чем это происходит при блокаде D1 рецепторов (табл. 1). Интервалы между длительными моторными комплексами заполняются отдельными джерками и короткими вспышками. Они в свою очередь могут группироваться, создавая дополнительные многоминутные комплексы. Последующее введение изоамина приводит к возникновению четкой минутной периодики с тенденцией нарастания периодов активности и снижения длительности фазы покоя. Коэффициент D1/(D2+D3) возрастает в подгруппе старших



крысят после блокады D1 дофаминовых рецепторов и снижается у менее зрелых животных, а также при блокаде D2 рецепторов. Последующая инъекция изоамина приводит к смещению величины коэффициента к исходному уровню (табл. 2).

*Влияние избыточного уровня катехоламинов (инъекция ДОФА).* Как и в плодный период [18], у новорожденных крысят после инъекции ДОФА происходит дозо-зависимое усиление СПМА (табл. 1). Наблюдаются стереотипные движения приподнятой (в отличие от МА, вызванной ведением изоамина) головой вверх-вниз и из стороны в сторону в сочетании с движениями корпуса и альтернирующими движениями конечностей. Значительной возрастной предстаетленность моторных всплеск, следующих в декасекундном ритме. Коэффициент D1/(D2+D3) увеличивается с  $1.16 \pm 0.38$  у. е. в фоне до  $2.74 \pm 0.72$  у. е. после введения ДОФА в дозе 100 мг/кг. По мере развития реакции на избыток катехоламинов длительность моторных комплексов может увеличиваться за счет уменьшения периодов покоя, что приводит к возникновению непрерывной моторной активности. Внутри длительных комплексов МА значительно усиливается выраженность околосекундного (локомоторного) ритма, который может принимать форму самостоятельной периодики или модулировать амплитуду асинхронной активности (рис. 1, б).

У двухнедельных крысят инъекция ДОФА также вызывает усиление МА, но в меньшей степени, чем это происходит сразу после рождения (табл. 1).

Введение блокатора D1 дофаминовых рецепторов SCH-23390 новорожденным крысятам приводит к усилению МА на 14—79 %. Последующее введение ДОФА вызывает дальнейшую стимуляцию СПМА и изменение ее паттерна. Появляются комплексы МА, следующие с периодом от 3 до 6 мин, постепенно удлиняющиеся и переходящие в непрерывную активность. Паттерн моторного комплекса представлен преимущественно локомоторным ритмом. Сохраняются характерные стереотипные движения.

Реакция на введение блокатора D2 дофаминовых рецепторов сульпирида заключается в усилении МА на 14—65 %. Последующее введение ДОФА приводит к выраженной потенциации СПМА и возникновению стереотипии, как это наблюдалось на фоне блокады D1 рецепторов, а также у плодов на E19—20 [18]. В паттерне МА доминирует околominутная, постепенно замедляющаяся периодика, внутри комплексов активности которой, как и в предыдущих случаях, усиливается околосекундная ритмика.

Следует отметить, что, несмотря на то что усредненные данные свидетельствуют о преимущественно потенцирующем моторную активность эффекте блокады дофаминовых рецепторов (табл. 1), внутри исследованных групп крысят наблюдается разделение животных практически на две равные группы: у одних происходит снижение уровня МА, у других — усиление МА. Анализ возраста подопытных крысят показал, что старшие (последняя четверть первого дня жизни) животные отвечают преимущественно снижением уровня двигательной активности в ответ на блокаду

Таблица 2

Нормированная мощность всплеск моторной активности у крысят в норме и после фармакологических воздействий

	Серия экспериментов							
	SCH + ДОФА (100 мг/кг)		сульпирид + ДОФА (100 мг/кг)		SCH + изоамин (10 мг/кг)		сульпирид + изоамин (10 мг/кг)	
	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 1	подгруппа 2	подгруппа 1	подгруппа 2
Возраст	1	1	1	1	0.7	0.25	—	—
	67.97 ± 13.37	170.13 ± 28.51	80.56 ± 7.89	233.48 ± 36.0	82.14 ± 3.2	245.31 ± 34.51	—	—
Мощность ЭМГ, % к фону*	192.6 ± 12.85	325.48 ± 46.57	277.15 ± 100.14	358.9 ± 86.72	195.7 ± 80.53	405.3 ± 153.42	—	—
	0.78 ± 0.23	1.97 ± 0.58	0.82 ± 0.181	1.34 ± 0.25	1.8 ± 0.13	2.08 ± 0.45	—	—
D1/(D2+D3)	1.59 ± 0.69	2.31 ± 1.53	1.07 ± 0.3	1.87 ± 0.66	3.36 ± 0.69	1.26 ± 0.32	—	—
	1.43 ± 0.44	2.1 ± 0.61	2.08 ± 0.68	2.16 ± 0.43	1.58 ± 0.23	1.33 ± 0.28	—	—
							0.88	124.68 ± 10.67
							—	189.14 ± 20.89
							—	1.7 ± 0.36
							—	0.96 ± 0.2
							—	1.5 ± 0.4

Примечание. \* Средний процент по группе ± стандартная ошибка.

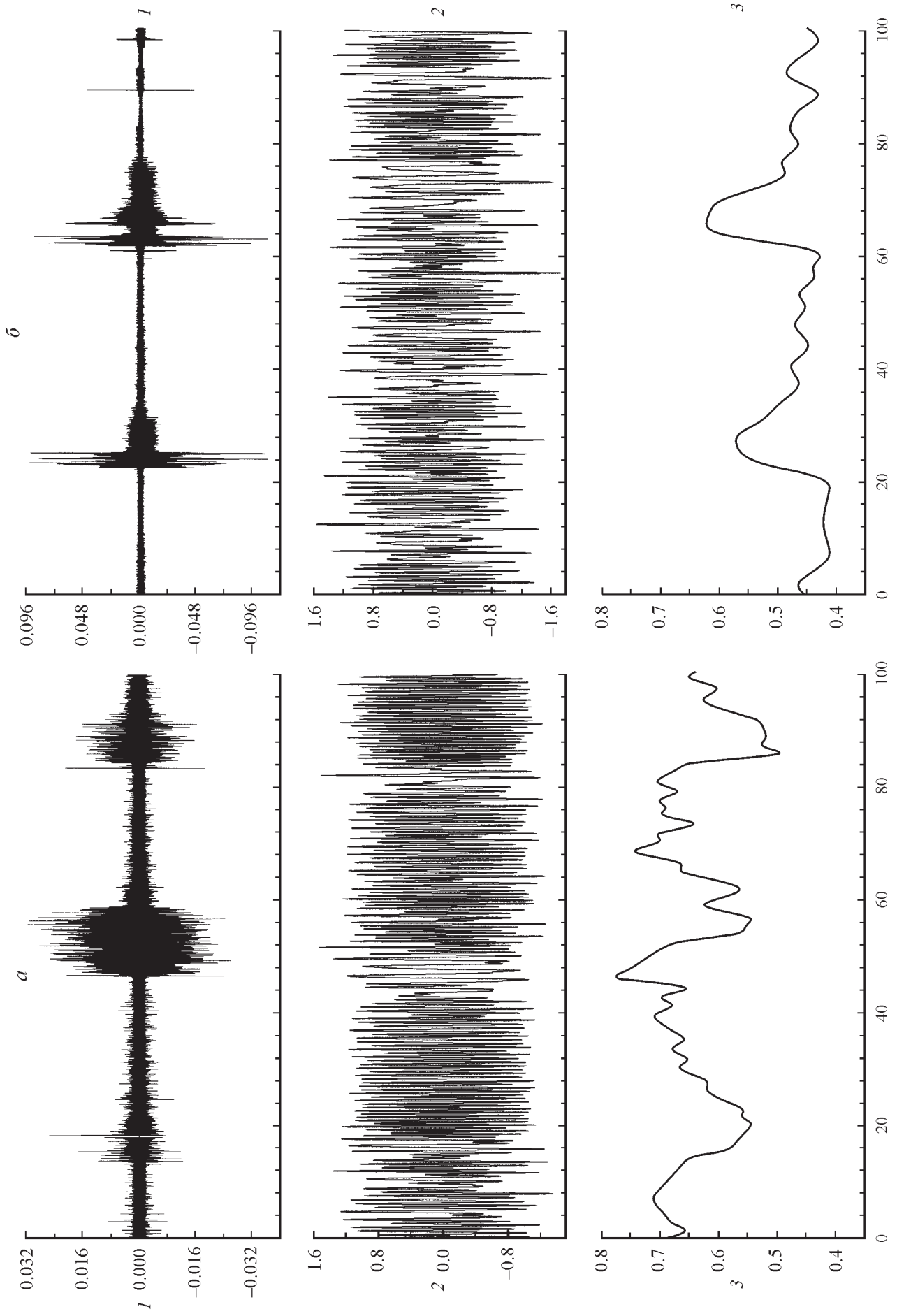


Рис. 2. Фрагменты одновременной регистрации СПМА (1) и внешнего дыхания (2), а также сглаженная периодограмма дыхания (3) у интактных новорожденных в R0 (а) и 14-дневных (б) крысят.

По оси абсцисс — время (с), по оси ординат: 1 — амплитуда ЭМГ (мВ); 2 — амплитуда пьезограммы дыхания (В); 3 — амплитуда колебаний ритма дыхания (с).

рецепторов (табл. 2). Инъекция ДОФА на фоне блокады D1 и D2 рецепторов всегда вызывает стимуляцию двигательной активности. Коэффициент D1/(D2+D3), отражающий соотношение между декасекундным и околоминутными ритмами в паттерне СПМА, возрастает после блокады дофаминовых рецепторов. Дальнейшее введение ДОФА приводит к незначительному смещению величины коэффициента к исходному уровню при блокаде D1 рецепторов и дальнейшему его росту в случае блокады D2 рецепторов (табл. 2).

Данные, приведенные в табл. 1, свидетельствуют о том, что введение изоамина, осуществляемое на фоне блокады D1 рецепторов, сопровождается более выраженным усилением МА, чем это происходит после инъекции ДОФА. Изоамин, введенный на фоне блокады D2 рецепторов, наоборот, оказывает более слабый эффект, чем ДОФА после премедикации животного сульпиридом.

Активация катехоламинергических структур после введения ДОФА или изоамина 14-дневным крысам сопровождается усилением МА (табл. 1).

Дыхание и сердечная деятельность. Для новорожденных крысят характерно нестабильное дыхание с выраженными колебаниями как частоты, так и глубины дыхательных движений. У некоторых крысят присутствуют множественные апноэ. Ритм дыхания связан с характером двигательной активности. Дестабилизацией дыхательного ритма сопровождаются не только комплексы двигательной активности, но и отдельные вздрагивания (джерки). В разных возрастных группах колебания частоты дыхания, связанные с характером МА, имеют разную направленность. У крысят в P0—1 прослеживается тенденция к урежению дыхания в периоды покоя (от конца предыдущего до начала следующего комплекса двигательной активности), причем вспышка двигательной активности сопровождается резким учащением дыхания. У двухнедельных животных (P14), наоборот, в период покоя дыхание учащается, а в момент вспышки МА — урежается (рис. 2).

Ритм сердечных сокращений интактных новорожденных крысят представляет собой синусовый ритм с амплитудно-частотными модуляциями. Иногда встречаются единичные или групповые политопные экстрасистолы.

Медленноволновые модуляции сердечного ритма интактных новорожденных крысят представлены частотными колебаниями, охватывающими диапазоны от декасекундного до минутного. Данные модуляции могут быть как асинхронны (в большинстве случаев), так и синхронны с комплексами двигательной активности. В последнем случае модуляции носят выраженный тахикардический характер. Кроме того, в сердечном ритме наблюдаются нерегулярные, не связанные с движениями брадикардические колебания (децелерации), имеющие длительность 10—30 с и амплитуду, достигающую 130—150 % от среднего периода ритма сердечных сокращений. Колебания RR-интервалов у новорожденных модулируются околосекундным ритмом и имеют индивидуальные вариации, составляющие от 5 до 20 мс в первые часы и от 2.5 до 5 мс — к концу

Таблица 3

ЧСС и ЧДД у крысят в первые сутки после инъекции блокаторов и изоамина

	Без блокаторов				Блокада D1 рецепторов				Блокада D2 рецепторов				
	фон	изоамин, 3 мг/кг	%	изоамин, 10 мг/кг	фон	SCH	%	изоамин, 10 мг/кг	фон	сульпирид	%	изоамин, 10 мг/кг	%
ЧСС, в мин	221.2 ± 7.6	219.1 ± 5.7	99	204.8 ± 6.9	195.2 ± 10.2	193.7 ± 10.3	99	190.2 ± 10.4	242.1 ± 9.1	227.9 ± 5.0	94	222.3 ± 4.6	92
ЧДД, в мин	67.8 ± 4.8	70.0 ± 2.4	103	60.7 ± 5.9	68.3 ± 6.3	66.1 ± 6.6	97	74.7 ± 8.1	96.1 ± 5.7	90.7 ± 3.6	94	82.8 ± 4.0	86

Таблица 4

## Изменение параметров ВСП у крысят после инъекции изоамин

	Фон		Изоамин, мг/кг		
			3	10	
	P0—1	P14	P0—1	P0—1	P14
VLF	63.76 ± 9.09	77.06 ± 6.67	47.57 ± 7.45	32.18 ± 6.80	81.41 ± 5.48
LF	14.31 ± 4.13	7.63 ± 1.58	19.10 ± 4.77	22.63 ± 5.60	8.51 ± 1.22
HF	21.93 ± 5.00	15.31 ± 5.33	33.33 ± 3.46	45.20 ± 3.17	10.08 ± 4.46
LF/HF	0.580 ± 0.053	0.788 ± 0.222	0.565 ± 0.098	0.503 ± 0.130	1.589 ± 0.301
HF/То	0.219 ± 0.050	0.153 ± 0.053	0.333 ± 0.035	0.452 ± 0.032	0.101 ± 0.045

Примечание. Здесь и в табл.7 значения показателей VLF, LF, HF даны в процентах от общей мощности спектра (То). Показатели LF/HF и HF/То даны в условных единицах.

Таблица 5

## ЧСС и ЧДД у крысят в первые сутки после рождения после инъекции ДОФА

Доза ДОФА, мг/кг	ЧСС, в мин			ЧДД, в мин		
	фон	ДОФА	% к фону	фон	ДОФА	% к фону
25	198.0 ± 10.2	196.6 ± 5.6	99	78.5 ± 9.8	87.5 ± 6.0	112
50	185.6 ± 14.2	174.1 ± 7.8	94	75.8 ± 8.5	63.5 ± 5.0	84
100	210.3 ± 8.6	187.9 ± 7.6	89	69.0 ± 4.1	65.0 ± 6.0	94

Таблица 6

## ЧСС и ЧДД у крысят в первые сутки после рождения после инъекции блокаторов и ДОФА (100 мг/кг)

	ДОФА			Блокада D1 рецепторов				Блокада D2 рецепторов					
	фон	ДОФА	%	фон	SCN	%	ДОФА	%	фон	сульпирид	%	ДОФА	%
ЧСС, в мин	210.3 ± 8.6	187.9 ± 7.6	89	204.7 ± 9.7	205.9 ± 9.7	101	172.5 ± 5.2	84	203.4 ± 10.4	195.4 ± 9.4	96	180.3 ± 5.0	89
ЧДД, в мин	69.0 ± 4.1	65.0 ± 6.0	94	93.7 ± 4.5	88.8 ± 1.7	95	78.0 ± 1.4	83	76.1 ± 6.5	69.2 ± 0.6	91	62.4 ± 2.9	82

Таблица 7

## Изменение параметров ВСП у крысят после инъекции ДОФА

	Фон		ДОФА, мг/кг			
			25	50	100	
	P0—1	P14	P0—1		P0—1	P14
VLF	40.17 ± 5.79	81.68 ± 4.75	34.97 ± 5.15	23.64 ± 3.83	18.97 ± 5.37	73.18 ± 8.84
LF	22.17 ± 2.49	6.39 ± 0.87	19.83 ± 1.50	30.54 ± 4.05	26.47 ± 3.60	14.16 ± 4.72
HF	37.66 ± 3.83	11.93 ± 4.14	45.20 ± 5.21	45.82 ± 5.43	54.56 ± 3.04	12.66 ± 5.64
LF/HF	0.629 ± 0.054	0.795 ± 0.154	0.481 ± 0.079	0.626 ± 0.134	0.487 ± 0.065	1.586 ± 0.372
HF/То	0.377 ± 0.038	0.119 ± 0.041	0.452 ± 0.052	0.458 ± 0.054	0.546 ± 0.030	0.127 ± 0.057



первых суток после рождения. С возрастом размах колебаний RR-интервалов снижается и составляет у двухнедельных животных менее 2.5 мс.

*Влияние усиления выброса эндогенных катехоламинов (инъекция изоамина).* Показатели ЧСС и ЧДД у новорожденных крысят после введения им изоамина и комбинации блокаторов дофаминовых рецепторов с последующей инъекцией адrenomиметика представлены в табл. 3.

Как видно из представленных данных, спровоцированный введением высокой дозы изоамина выброс эндогенных катехоламинов сопровождается незначительным, в пределах 7—10 %, замедлением сердечного и дыхательного ритмов. Сопоставимый отрицательный хронотропный эффект сохраняется и после блокады дофаминовых рецепторов. Иная картина наблюдается после введения малой дозы изоамина: ЧСС практически не меняется, а ритм дыхания учащается на 3 %. Такая реакция, полученная в первые сутки после рождения, кардинально отличается от наблюдаемой в плодный период (E19—20), где изоамин вызывал стимуляцию дыхания на 28—141 % [19]. Основные изменения, наблюдаемые после введения изоамина (10 мг/кг), осуществляемого на фоне блокады дофаминовых рецепторов, касаются колебаний ЧДД: она увеличивается на 9 % при блокаде D1 рецепторов и уменьшается на 14 % при блокаде D2.

Введение изоамина 14-дневным крысятам не выявило качественных различий в реакциях на дозы 3 и 10 мг/кг. ЧСС в обоих случаях снизилась на 2.7 %, а ЧДД увеличилась на 8.2 % при малой и на 20.7 % при большой дозе препарата. Анализ ВСР показал (табл. 4), что активация катехоламинергических систем после введения изоамина сопровождается увеличением доли нервных механизмов регуляции сердечного ритма у 100 % новорожденных крысят, при этом усиление симпатических влияний отмечается у 60 % животных. Несмотря на это, вагосимпатический баланс смещается в сторону преобладания парасимпатических влияний из-за усиления их доли в общей мощности спектра. После блокады D1 дофаминовых рецепторов у 75 % крысят наблюдается снижение доли гуморально-метаболических влияний, у остальных — снижение парасимпатических влияний в пользу симпатических и гуморально-метаболических. Блокада D2 дофаминовых рецепторов сульпиридом вызывает у 80 % новорожденных крыс снижение вклада гуморально-метаболических факторов. На 14-е сут введение изоамина приводит к выраженному доминированию симпатических влияний в регуляции сердечного ритма.

*Влияние избыточного уровня катехоламинов (инъекция ДОФА).* Инъекция крысятам ДОФА в первые сутки после рождения приводит к снижению частоты дыхания при средней и максимальной дозе препарата и учащению при минимальной (табл. 5).

После введения SCH-23390 количество циклов вдох-выдох остается близким к фоновым значениям, уменьшаясь на 5.2 %. Последующая инъекция ДОФА усиливает неравномерность дыхания, его час-

тота становится на 16.7 % ниже фонового значения (табл. 6).

Инъекция сульпирида приводит к понижению количества циклов вдох-выдох на 9 %, а после последующего введения ДОФА — на 18 % по сравнению с фоном. При этом усиливается амплитудная модуляция и нарушается регулярность ритма дыхания.

В первые сутки после рождения у крысят при активации катехоламинергических систем в деятельности сердечно-сосудистой системы происходят изменения, отличные от наблюдаемых в последние сроки пренатального развития [18]. Вместо незначительного учащения сердечного ритма у плодов инъекция ДОФА новорожденным крысятам вызывает дозо-зависимое снижение ЧСС на 0.7—6.2—10.6 % (для 25—50—100 мг/кг соответственно, табл. 5).

Блокада D1 дофаминовых рецепторов практически не изменяет ЧСС (увеличение на 0.6 %), а блокада D2 рецепторов вызывает снижение ЧСС на 3.9 % (табл. 6).

Введение 14-дневным крысятам ДОФА в дозе 100 мг/кг сопровождается замедлением сердечного ритма на 8 % и учащением ритма дыхания на 25.6 %.

Анализ ВСР показал, что у 75 % новорожденных крысят введение ДОФА приводит к смещению спектра в более высокочастотную область, т. е. снижается доля влияний со стороны гуморально-метаболических факторов. Наблюдающиеся у крысят изменения вагосимпатического баланса в равной пропорции направлены как в сторону усиления симпатических, так и парасимпатических влияний. Однако степень выраженности эффекта выше в случае усиления парасимпатических влияний, что отразилось на средних значениях коэффициента LF/HF. К 14-м сут у крысят после введения ДОФА, наоборот, фиксируется преобладание симпатических влияний (табл. 7).

При блокаде D1 и D2 дофаминовых рецепторов, как и после введения ДОФА, однонаправленной реакции не наблюдается: у 50—80 % крысят отмечается смещение мощности спектра в более высокочастотную область, у остальных — снижение парасимпатических влияний в пользу симпатических и гуморально-метаболических. Вместе с тем если у плодов крыс, особенно на E17—18, имеется большой индивидуальный разброс в балансе влияний со стороны различных регуляторных систем [18], то у новорожденных крысят имеются уже более однонаправленные сдвиги спектра при изменении активности катехоламинергических систем.

Сопоставление динамики изменения мощности спектра различных частотных диапазонов кардиоинтервалограмм с колебаниями других физиологических показателей, регистрируемых после фармакологических воздействий, показало, что в первые сутки постнатального развития еще нет четкой зависимости между сдвигами показателей ВСР и колебаниями значений ЧСС и ЧДД. Однако полученные данные достаточно противоречивы и требуют дополнительного анализа.

### Обсуждение

Нами установлено, что влияние катехоламинергических систем на регуляторные механизмы сердечной деятельности и дыхания кардинальным образом меняются сразу после рождения животного. Ранее было показано, что концентрация дофамина в плазме крови у плодов крыс уменьшается с E18 по E21. К третьим суткам после рождения достоверно увеличивается как его концентрация в крови, так и содержание в мозговой ткани [20]. Особенно ярко перестройка катехоламинергической регуляции проявляется в условиях избытка катехоламинов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о том, что существует определенная дозо-зависимая реакция между показателями функциональной активности возбудимых структур и уровнем катехоламинергической активации, вызванной избытком медиаторов. К сожалению, нам не удалось обнаружить данных о соотношении метаболитов, образующихся после инъекции различных доз ДОФА в перинатальный период онтогенеза крыс. Однако некоторое представление можно получить из работы, выполненной на взрослых крысах. Показано, что после введения ДОФА в дозах 30, 100 и 300 мг/кг количество дофамина в ткани сердца увеличивается на 36, 356 и 920 % соответственно, норадреналина — на 7, 26 и 19 % [21]. Таким образом, увеличение дозы прекурсора приводит к существенному переизбытку дофамина, но не норадреналина. Нельзя исключить, что подобная «асимметрия» имеет место и в перинатальный период, вызывая неравномерную нагрузку на отдельные звенья катехоламинергических регуляторных систем. В проведенных ранее работах [14, 22] было показано, что после введения ДОФА значительно увеличивается содержание катехоламинов в структурах спинного мозга. При этом у новорожденных крысят (P0) уровень дофамина в 9—30 раз превышает уровень образующегося норадреналина. Вероятно, этим могут быть объяснены различия, которые были обнаружены нами в реакциях на введение ДОФА и изоамина. В последнем случае происходит вытеснение эндогенных норадреналина и дофамина, причем инъекция высокой дозы изоамина сопровождается более выраженной активацией норадренергической системы и, как следствие, усилением периферической адренергической активности [23].

В проведенном нами исследовании было выявлено разнонаправленное изменение частоты дыхания и сердечных сокращений у новорожденных крысят после введения ДОФА в дозе 25 и 50—100 мг/кг (табл. 5). Инъекция малой дозы препарата не вызывает значимого изменения сердечного ритма, так как концентрация норадреналина при этом возрастает незначительно, а дофамин в малых концентрациях заметного влияния на ЧСС не оказывает. Увеличение дозы прекурсора сопровождается усилением отрицательного хронотропного эффекта, как это происходит и на 14-е сут постнатального развития. Снижение ЧСС может быть связано с несколькими причинами, наиболее вероятными из которых являются: активация вагуса в ответ на повышение артериального давления, связанного с повыше-

нием концентрации норадреналина в синаптической щели, а также с активацией  $\alpha_2$ -адренорецепторов на пресинаптических мембранах симпатических волокон, что вызывает торможение высвобождения из них норадреналина и как следствие уменьшение периферического сопротивления сосудов и развитие брадикардии. В пользу гипотезы об усилении вагусных влияний говорят и полученные нами результаты анализа ВСР (табл. 7). Известно, что у взрослых крыс инъекция экзогенного ДОФА приводит к дозо-зависимому изменению уровня систолического давления. Введение ДОФА в дозе 30 мг/кг вызывает падение, а в дозах 100 и 300 мг/кг — увеличение артериального давления [21]. Вместе с тем на плодах крыс [24] показано отсутствие изменений уровня артериального давления после введения кофеина и его незначительные колебания у плодов овец [25] после инъекции дофамина. В обоих случаях имели место изменения ЧСС. В нашей работе, проведенной на плодах крыс в E17—20, показано незначительное (в пределах 0.2—4.4 %) увеличение ЧСС после введения разных доз ДОФА, при этом явных возрастных и дозо-зависимых закономерностей изменения ВСР не обнаружено [18].

Разнонаправленный эффект после введения разных доз ДОФА выявлен при анализе дыхательного ритма новорожденных крысят. Инъекция препарата в дозе 25 мг/кг сопровождается учащением дыхания. Подобная тенденция была обнаружена нами ранее у плодов крыс в E17—20. Введение ДОФА плодам приводило к стимуляции дыхательной активности и увеличению плодных дыхательных движений (гаспингов) в 2—6 раз [18]. Но уже в первые сутки после рождения увеличение дозы прекурсора вызывает замедление частоты дыхания. На 14-е сут инъекция ДОФА в дозе 100 мг/кг вызывает учащение дыхания. Таким образом, реакция на избыточное содержание катехоламинов сразу после рождения животного отличается от более раннего и более позднего сроков онтогенеза. Французскими исследователями было высказано предположение, что ранние стадии развития дыхательной функции тесно связаны с формированием катехоламинергических, преимущественно норадренергических, модулирующих механизмов [26]. Нейроны адренергических ядер моста A5 и A6 оказывают противоположные влияния на центр генерации дыхательного ритма: тормозные (A5) и облегчающие (A6). Норадреналин, продуцируемый нейронами ядра A6, усиливает дыхательную активность через  $\alpha_2$ -адренорецепторы продолговатого мозга. В то же время локальное подведение норадреналина или агонистов  $\alpha_2$ -адренорецепторов избирательно тормозит нейроны A5 и активирует дыхательный ритм. Тормозное действие на дыхательный ритмогенез со стороны ядра A5 особенно сильно в перинатальном периоде развития [27]. В экспериментах на взрослых крысах показано, что падение ЧДД может быть связано с действием дофамина на нейронные структуры ядра солитарного тракта [28]. Однако наши исследования показали, что снижение ЧДД у новорожденных крысят наступает только при введении высоких доз ДОФА и изоамина, т. е. при увеличении выброса норадреналина. Малые дозы адреномимети-

ков, когда усиливаются преимущественно дофаминергические влияния, напротив, оказывают стимулирующее действие на дыхательную активность. У двухнедельных крысят активация катехоламинергических структур как в условиях выброса эндогенных катехоламинов, так и в условиях их избытка сопровождается увеличением ЧДД. Увеличение плодных дыхательных движений отмечено и при введении изоамина (3 и 10 мг/кг) в плодный период развития крыс [19]. Таким образом, полученные в данном исследовании данные свидетельствуют о том, что у крыс первые сутки после рождения характеризуются особым характером дофаминергических влияний на регуляторные механизмы дыхательной системы.

Установлено, что в пренатальный период блокада D1 рецепторов увеличивает количество гаспингов на 44 % на E17—18 и не меняет на E19—20. Инъекция ДОФА после блокатора приводит к увеличению количества гаспингов на E17—20 в четыре—пять раз. При блокаде D2 рецепторов наблюдается тенденция к слабому увеличению количества гаспингов на E17—18 и его снижению на E19—20. Инъекция ДОФА после блокатора приводит на E17—18 к пятикратному, а на E19—20 — трехкратному увеличению количества дыхательных движений [18]. Введение изоамина приводит к увеличению количества гаспингов на 28—147 %, а осуществленное на фоне блокады дофаминовых рецепторов вызывает у большинства плодов на 17—18-й плодный день активацию, а на E19—20 — торможение дыхания [19]. Полученные данные позволяют предполагать участие дофаминергической системы в регуляции плодного дыхания. Однако можно сделать вывод о том, что уровень содержания эндогенных катехоламинов еще недостаточен для обеспечения полноценной регуляции системы дыхания. В отличие от плодов у новорожденных крысят блокада D2 и в несколько меньшей степени D1 дофаминовых рецепторов приводит к замедлению дыхания. Сопоставление этих данных с результатами, полученными в пренатальный период, свидетельствует о гетерохронии созревания (функциональной зрелости) D1 и D2 рецепторов, участвующих в регуляции дыхания. Происходит смена характера реакции дыхательной системы в ответ на блокаду D1 рецепторов от стимулирующего в E17—18, через ее отсутствие в E19—20 к тормозной в P0. Блокада D2 рецепторов уже в E19—20 демонстрирует функционально более зрелую реакцию, сопоставимую с наблюдаемой у крысят сразу после рождения. Ранее было выдвинуто предположение, что D1 рецепторы являются функционально заторможенными в первые 30 дней постнатального развития [29]. О функциональной незрелости как D1, так и D2 подтипа дофаминовых рецепторов свидетельствуют и другие исследования [30, 31]. Однако в нашей предыдущей работе показано [18], что у плодов крыс уже на E17 блокада этого типа рецепторов вызывает выраженные изменения активности дыхательной системы. Вместе с тем имеются различия в характере реакции на E17—18 и E19—20. Сходные с нашими результаты были получены ранее при анализе двигательных реакций у крыс на E21 после блокады D1 и D2 рецепторов [31]. Считают,

что становление дефинитивного морфофункционального состояния завершается на второй—третьей неделе постнатального развития [32].

Кардинальные различия между пре- и постнатальным периодами заключаются в характере реакции дыхательной системы на избыточный уровень катехоламинов на фоне блокады дофаминовых рецепторов. Если у плодов введение ДОФА на фоне блокады резко усиливает дыхательную активность, то у новорожденных, наоборот, вызывает дальнейшее снижение ЧДД. Возможно, причина этих отличий кроется в разных механизмах генерации дыхательного ритма в плодный и постнатальный период. Обращает на себя внимание и требует дальнейшего исследования тот факт, что введение изоамина на фоне блокады двух типов дофаминовых рецепторов вызывает разнонаправленный характер реакции дыхательной системы на это воздействие (повышение ЧДД на фоне блокады D1 и снижение при блокаде D2). Также на сегодняшний день требует дополнительного анализа разнонаправленное изменение частоты дыхания при разных путях активации (создание избытка катехоламинов и выделение эндогенных медиаторов) катехоламинергических систем на фоне блокады D1 дофаминовых рецепторов.

Исходя из совокупности полученных нами данных, можно заключить, что в первые сутки после рождения у крысят происходят существенные изменения катехоламинергической регуляторной системы. Особенно выраженными являются перестройки катехоламинергических влияний на механизмы регуляции дыхания. У новорожденных животных в течение нескольких часов наблюдается качественное изменение характера реакции дыхательной системы как в условиях выброса эндогенных моноаминов, так и при их избыточной концентрации. Варибельность характера наблюдаемой реакции зависит от ряда факторов, наиболее значимыми из которых являются время после рождения, степень сытости животного и сезон года. Важность двух последних факторов для функциональной активности новорожденных крысят была показана нами ранее в комплексном физиолого-биохимическом исследовании [33].

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (проект 09-04-01550-а).

#### Список литературы

- [1] Loizou L. A. The postnatal development of monoamine-containing structures in the hypothalamo-hypophyseal system of the albino rat // *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 1971. V. 114. N 2. P. 234—252.
- [2] Loizou L. A. The postnatal ontogeny of monoamine-containing neurones in the central nervous system of the albino rat // *Brain Res.* 1972. V. 40. P. 395—418.
- [3] Olson L., Seiger A. Early prenatal ontogeny of central monoamine neurones in the rat: fluorescence histochemical observations // *Z. Anat. Entwicklungsgesch.* 1972. V. 137. N 3. P. 301—316.
- [4] Lauder J. M., Bloom F. E. Ontogeny of monoamine neurones in the locus coeruleus, Raphe nuclei and substantia



- nigra of the rat. I. Cell differentiation // *J. Comp. Neurol.* 1974. V. 155. N 4. P. 469—481.
- [5] *Schlumpf M., Lichtensteiger W., Shoemaker W., Bloom F.* Fetal monoamine systems: early stages and cortical projections // *Biogenic Amines in Development* (Eds H. Parves, S. Parves). North Holland: Elsevier. Biomedical Press, 1980. Part 3. P. 567—590.
- [6] *Lundborg P., Kellogg C.* Formation of (3H) noradrenaline and (3H) dopamine in the brain and heart of the rat foetus // *Brain Res.* 1971. V. 29. N 2. P. 387—389.
- [7] *Coyle J. T., Henry D.* Catecholamines in fetal and newborn rat brain // *J. Neurochem.* 1973. V. 21. N 1. P. 61—67.
- [8] *Commissiong J. W.* The synthesis and metabolism of catecholamines in the spinal cord of the rat after acute and chronic transections // *Brain Res.* 1985. V. 347. N 1. P. 104—111.
- [9] *Borisova N. A., Sapronova A. V., Proshlayakova E. V., Ugrumov M. V.* Ontogenesis of the hypothalamic catecholaminergic system in rats: synthesis, uptake and release of catecholamines // *Neuroscience.* 1991. V. 43. N 1. P. 223—229.
- [10] *Ross L. L., Pylypiw A., Chmielewski W.* Development of catecholamines and adrenergic receptors in the rat spinal cord // *Soc. Neurosci. Abstr.* 1982. V. 8. P. 175—184.
- [11] *Ben-Jonathan N., Maxson R. E.* Elevation of dopamine in fetal plasma and the amniotic fluid during gestation // *Endocrinology.* 1978. V. 102. N 2. P. 649—652.
- [12] *Peleg D., Arbogast L. A., Peleg E., Ben-Jonathan N.* Predominance of L-dopa in fetal plasma and the amniotic fluid during late gestation in the rat // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1984. V. 149. N 8. P. 880—883.
- [13] *Herregodts P., Velkeniers B., Ebinger G., Michotte Y., Vanhaelst L., Hooghe-Peters E.* Development of monoaminergic neurotransmitters in fetal and postnatal rat brain: analysis by HPLC with electrochemical detection // *J. Neurochem.* 1990. V. 55. N 3. P. 774—779.
- [14] *Kellogg C., Lundborg P.* Ontogenic variations in responses to L-DOPA and monoamine receptor-stimulating agents // *Psychopharmacologia.* 1972. V. 23. N 2. P. 187—200.
- [15] *Commissiong J. W.* Development of catecholaminergic nerves in the spinal cord of the rat // *Brain Res.* 1983. V. 264. N 2. P. 197—208.
- [16] *Бурсуан А. В., Тимофеева О. П.* Об участии катехоламинергических систем в регуляции спонтанной моторной активности крысят // *Усп. физиол. наук.* 1991. Т. 22. № 1. С. 3—19.
- [17] *Кузнецов С. В.* Характер висцеро- и соматомоторных взаимодействий у крысят при изменении уровня активности адренергических структур // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* 2004. Т. 40. С. 238—249.
- [18] *Тимофеева О. П., Вдовиченко Н. Д., Кузнецов С. В.* Влияние изменения уровня активности катехоламинергических систем на дыхательную, двигательную и сердечную деятельность у плодов крыс // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* 2012. Т. 48. С. 264—273.
- [19] *Тимофеева О. П., Вдовиченко Н. Д., Кузнецов С. В.* Изменение характера двигательной, дыхательной и сердечной деятельности у плодов крыс при стимуляции выброса эндогенных катехоламинов // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* 2012. Т. 48. С. 295—298.
- [20] *Лаврентьева А. В., Мельникова В. И., Сапронова А. Я., Прошлякова Е. В., Воронова С. Н., Угрюмов М. В.* Мозг — один из важнейших источников дофамина в общей системе циркуляции в перинатальном периоде онтогенеза у крыс // *Рос. физиол. ж.* 2006. Т. 92. № 8. С. 975—983.
- [21] *Kammermeier M., Grobecker H. F.* Cardiotoxicity of catecholamines after application of L-DOPA in Wistar-Kyoto (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR) // *Hypertens. Res.* 1995. Suppl 1. S. 165—168.
- [22] *Commissiong J. W.* The development of catecholaminergic nerves in the spinal cord of rat. II. Regional development // *Dev. Brain Res.* 1983. V. 11. Issue 1. P. 75—92.
- [23] *Аничков С. В.* Нейрофармакология. Л., 1982.
- [24] *Nakazawa M., Miyagawa S., Ohno T., Miura S., Takao A.* Developmental hemodynamic changes in rat embryos at 11 to 15 days of gestation: normal data of blood pressure and the effect of caffeine compared to data from chick embryo // *Pediatr. Res.* 1988. V. 23. N 2. P. 200—205.
- [25] *Harris W. H., Van Petten G. R.* The effects of dopamine of blood pressure and heart rate of the unanesthetized fetal lamb // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1978. V. 130. N 2. P. 211—215.
- [26] *Hilaire G., Viemari J. C., Coulon P., Simonneau M., Bévençut M.* Modulation of the respiratory rhythm generator by the pontine noradrenergic A5 and A6 groups in rodents // *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2004. V. 143. N 2—3. P. 187—197.
- [27] *Viemari J. C., Burnet H., Bevençut M., Hilaire G.* Perinatal maturation of the mouse respiratory rhythm-generator: in vivo and in vitro studies // *Eur. J. Neurosci.* 2003. V. 17. N 6. P. 1233—1244.
- [28] *Ведясова О. А.* Респираторные эффекты при микроинъекциях дофамина и апоморфина в ядро солитарного тракта // *Вестн. СамГУ. Естеств. сер.* 2003. Второй спец. вып. С. 174—181.
- [29] *Chen Y. I., Choi J. K., Xu H., Ren J., Andersen S. L., Jenkins B. G.* Pharmacologic neuroimaging of the ontogeny of dopamine receptor function // *Dev. Neurosci.* 2010. V. 32. N 2. P. 125—138.
- [30] *Moody C. A., Spear L. P.* Ontogenetic differences in the psychopharmacological responses to separate and combined stimulation of D1 and D2 dopamine receptors during the neonatal to weanling age period // *Psychopharmacology.* 1992. V. 106. P. 161—168.
- [31] *Moody C. A., Robinson S. R., Spear L. P., Smotherman W. P.* Fetal behavior and the dopamine system: activity effects of D1 and D2 receptor manipulations // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1993. V. 44. N 4. P. 843—850.
- [32] *Sales N., Martres M. P., Bouthenet M. L., Schwartz J. C.* Ontogeny of dopaminergic D-2 receptors in the rat nervous system: characterization and detailed autoradiographic mapping with [<sup>125</sup>I]iodosulpride // *Neuroscience.* 1989. V. 28. N 3. P. 673—700.
- [33] *Кузнецов С. В., Селина Е. Н., Кузнецова Н. Н.* Содержание глюкозы в крови новорожденных крысят в зависимости от уровня и паттерна спонтанной моторной активности // *Ж. эвол. биохим. и физиол.* 2011. Т. 47. С. 318—324.

## CARDIAC, RESPIRATORY, AND MOTOR ACTIVITY IN NORM AND AFTER ACTIVATION OF CATECHOLAMINERGIC SYSTEMS IN NEWBORN RAT PUPS

© S. V. Kuznetsov, L. E. Dmitrieva, and V. A. Sizonov

Sechenov Institute of Evolutional Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences,  
St. Petersburg, Russia

## ABSTRACT

Study of parameters of the cardiac, respiratory, and motor activity (MA) was carried out on newborn rat pups for the first day after birth (P0) and at the 14th day of postnatal development (P14) after change of the level of activity of catecholaminergic systems. The animals were administered with L-DOPA (25—100 mg/kg) and the indirect adrenomimetic isoamine (3 and 10 mg/kg). Additionally there were studied effects of L-DOPA and isoamine after blockade of D1 and D2 dopamine receptors (antagonists SCH-23390 and sulpiride). The L-DOPA administration produced a dose-dependent MA enhancement with its possible transition into the uninterrupted activity. In P0 the release of monoamines was accompanied by development of weak bradycardia. There was noted a tendency for acceleration of respiration at administration of the low dose both of L-DOPA and of isoamine and for its retardation at high doses. In P14 the L-DOPA administration was accompanied by retardation of the heart rate (HR) by 8 % and by acceleration of respiratory rate by 26 %. The isoamine administration produced an insignificant decrease of HR and an increase of respiratory rate (RR) by 8 % at the low dose and by 21 % at the high dose of the agent. At the blockade of D1 receptors, RR remained close to the background values, while at the blockade of D2 — decreased insignificantly. Blockade of D1 and D2 receptors did not cause significant HR changes. Analysis of the HR variability has shown that both after L-DOPA administration and at blockade of dopamine receptors no unidirectional reaction was observed: in 80 % of rat pups the portion of nerve mechanisms of HR regulation increased, while in the rest — of sympathetic and humoral factors at a decrease of parasympathetic effects. In all rat pups the isoamine administration was accompanied by a shift of the specter power into the higher frequency area; in 60 % of animals there were enhanced sympathetic influences. In P14 in rat pups after administration both of L-DOPA and of isoamine, the sympathetic nervous influences were predominant. Thus, in P0 both at release of endogenous catecholamines and at their excessive concentration in rat pups there occurs a qualitative change of character of the catecholaminergic influences on functional activity of excitable structures, especially of those connected with regulation of respiration.

*Key words:* early ontogenesis, L-DOPA, isoamine, SCH-23390, sulpiride, dopamine receptors, cardiac rhythm, motor activity, respiration.