

УДК 617

АТФ ИНГИБИРУЕТ СПОНТАННУЮ СОКРАТИМОСТЬ ПРЕДСЕРДИЙ КРЫС

А.А. Зверев, Т.А. Аникина, Н.Г. Исаков, Н.В. Леонов, Т.Л. Зефирова
Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань, 420008, Россия

Аннотация

Первые доказательства, что аденозинтрифосфат (АТФ) и связанные с ним нуклеотиды функционируют как нейротрансмиттеры, были получены еще в 70-х годах XX в. АТФ действует на пре- и постсинаптические рецепторы, которые получили название пуриновые. В сердце крыс обнаружены P1-рецепторы, чувствительные к аденозину, и P2-рецепторы, активируемые АТФ. Действие АТФ на показатели электрической активности и сократимость миокарда крыс изучали на препаратах правого предсердия со спонтанной активностью. Эксперименты показали, что АТФ (10^{-6} М) в высоких концентрациях вызывает отрицательное инотропное и хронотропное действие при участии P1-рецепторов. АТФ в концентрации 10^{-7} М вызывает двухфазные изменения частоты и длительности ПД на уровне 20%, 50% и 90% реполяризации, не изменяя мембранный потенциал, амплитуду и длительность деполяризации рабочих кардиомиоцитов правого предсердия.

Ключевые слова: пуринорецепторы, АТФ, потенциал действия, сократимость миокарда

Введение

Аденозинтрифосфат (АТФ) является многофункциональным нуклеотидом известным как «энергетическая валюта клетки». АТФ – это один из мономеров, необходимых для синтеза нуклеиновых кислот, а также донатор фосфатных групп для молекул системы вторичных посредников, например протеинкиназ [1]. За последние годы накопилось много данных о том, что АТФ, кроме внутриклеточной роли макроэргического соединения, может принимать участие в межклеточной передаче сигналов, где выступает в качестве трансмиттера или котрансмиттера [2]. В 70-е годы XX в. профессор Джеффри Бернсток объединил все имеющиеся на тот момент данные о медиаторных свойствах АТФ и аденозина, опубликовав их, в ставшем сегодня классическим, обзоре «Пуринергические нервы» [3]. С этого момента продолжается интенсивное изучение биологической активности и физиологической роли АТФ. Было установлено, что АТФ и аденозин могут выделяться различными клетками, в первую очередь нервными [4, 5]. Было зарегистрировано также высвобождение АТФ и аденозина из клеток сердечной мышцы [6, 7].

Участие АТФ в регуляции физиологических функций многих органов и систем осуществляется через специфические P2-рецепторы. Разнообразие пурино-

рецепторов превышает все подтипы рецепторов для классических медиаторов. Согласно современной классификации имеются два больших семейства P2-рецепторов: P2X- и P2Y-рецепторы. В каждом из семейств выделяют несколько подтипов, отличающихся особенностями молекулярной структуры и чувствительностью к действию различных производных пуриновых и пиримидиновых нуклеотидов. К настоящему времени описаны 7 подтипов P2X-рецепторов и 8 подтипов P2Y-рецепторов [8]. P2X-рецепторы по механизму действия являются неселективными ионными каналами с почти равной проницаемостью для ионов Na^+ , K^+ и значительной проницаемостью для Ca^{+2} и отвечающими за быстрые ответы АТФ. P2Y-рецепторы являются медленно функционирующими рецепторами и связаны с G-белками [9, 10].

АТФ является нестойким соединением, и наблюдаемые явления могут быть связаны как с прямым эффектом АТФ на сердце, так и с действием аденозина, который образуется при гидролизе АТФ и может действовать через собственные P1-рецепторы. Действие аденозина реализуется через аденозиновые рецепторы. Выделяют 4 подтипа аденозиновых рецепторов [9]. Все подтипы аденозиновых рецепторов относятся к рецепторам, ассоциированным с G-протеинами. A1- и A3-рецепторы связаны с Gi-протеинами, активация которых ведет к ингибированию аденилатциклазы и торможению продукции цАМФ. Эффекты, опосредованные A2A- и A2B-рецепторами, напротив, реализуются через Gs-белки, результатом активации которых являются стимуляция аденилатциклазы и активация продукции цАМФ.

В настоящее время известно, что АТФ находится в везикулах вместе с АХ или НА и участвует в передаче нервных импульсов, выделяясь из нервных окончаний вместе с основными медиаторами. Исследования подтверждают наличие совместной секреции норадреналина, ацетилхолина и АТФ из симпатических и парасимпатических нервов, что подтверждает способность АТФ модулировать нервную передачу в сердце [11, 12]. Таким образом, действие АТФ может быть реализовано как прямым действием на кардиомиоциты, так и изменением активности регуляторных каналов сердца.

Методами иммуногистохимии с обратной транскрипцией показано наличие на поверхности кардиомиоцитов P1-, P2-рецепторов [2]. Имеются убедительные данные о хронотропных, инотропных и аритмогенных эффектах АТФ и аденозина на сердце. АТФ в небольших количествах вызывает кратковременную тахикардию, а в высоких замедляет работу сердца, вызывая атриовентрикулярную блокаду [10]. Существует ряд экспериментальных доказательств прямого действия АТФ на сердце независимо от его превращения в аденозин. Результаты исследований, в которых изучалось влияние АТФ на функции сердца, носят противоречивый характер.

Целью настоящего исследования является изучение роли АТФ разной концентрации на параметры электрической активности и сократимость полосок миокарда правого предсердия крыс с сохраненным синусным узлом.

1. Методика исследования

1.1. Животные. Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах 7- и 100-суточного возраста, которые соответствуют новорожденному периоду

и половозрелому периоду развития человека [13]. Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами, одобренными Локальным этическим комитетом Казанского федерального университета (приказ № 0.1.1.6706/101/14 от 12 июня 2014 г.). Все животные содержались в поликарбонатных коробках в лабораторных условиях при температуре 23 ± 1 °С и влажности воздуха 40–60%. В помещении поддерживался 12-часовой цикл дня и ночи.

Исследование было проведено на 44 крысах.

1.2. Эксперименты по сократимости миокарда. Сократительную активность миокарда в эксперименте *in vitro* изучали на полосках правого предсердий со спонтанной активностью. Все эксперименты проводились по требованиям Всемирного общества защиты животных (WSPA) и Европейской конвенции по защите экспериментальных животных. Эвтаназию животных осуществляли под уретановым наркозом (3 г/кг, внутривенно). Наркотизированную крысу фиксировали на специальном, освещенном операционном столе, затем вскрывали грудную клетку. Сердце быстро извлекали и помещали в ванночку с рабочим раствором. Вырезались полоски миокарда из правого предсердия в соответствии с анатомическим строением сердца. Препарат помещали вертикально в резервуар объёмом 10 мл, оксигенированный карбогеном (97% O₂ и 3% CO₂) рабочий раствор при температуре 37 °С, в состав которого входили (на 1 л): NaCl – 8 г; KCl – 0.3 г; CaCl₂ – 0,38 г; MgSO₄ – 0.125 г; NaHPO₄ – 0.04 г; глюкоза – 2 г; Trizma base – 0.25 г (Sigma). Рабочий раствор готовился в день проведения эксперимента. Для поддержания pH в пределах 7.3–7.4 в раствор добавляли основной и кислотный буферы Trizma (Sigma). Верхний конец препарата прикреплялся к нержавеющей стержню, соединённому с измерителем напряжения, нижний конец – к резиновому блоку. После погружения препарата в резервуар следовал период проработки в течение 40–60 мин, в ходе которого мышечным волокнам постепенно придавалось оптимальное натяжение. Оптимальным натяжением считалась такая точка растяжения препарата, после преодоления которой начиналось снижение силы сокращения препарата. Определение реакции сократительной функции миокарда на АТФ в трех последовательно возрастающих концентрациях. Запись кривой регистрировали на персональном компьютере при помощи программного обеспечения Chart 5.1. По окончании проработки в течение 5 мин регистрировались исходные параметры сокращения, затем в течение 20 мин с добавлением в рабочий раствор агониста одной из концентраций. По окончании стимуляции препараты трехкратно отмывали рабочим раствором в течение 20 мин, затем регистрировали исходные показатели для каждой последующей дозы. Рассчитывали реакцию силы и длительности сокращения в ответ на действие фармакологических веществ в процентах от контрольной записи без добавления фармакологического препарата. Исходные сокращения полосок миокарда принимали за 100%, относительно них рассчитывали влияние используемых фармакологических агентов. Силу сокращения (*F*) выражали в граммах. Обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Chart 5.1. Достоверность различий рассчитывали по парному критерию Стьюдента ($p < 0.05$).

1.3. Регистрация электрической активности. Электрическую активность кардиомицитов в эксперименте изучали с использованием микроэлектродного отведения на препарате правого предсердия крыс с сохраненным синусно-предсердным узлом и спонтанной активностью. Все эксперименты проводились с соблюдением всех этических норм. Определение электрической активности кардиомиоцитов на аппликацию АТФ проводили в трех последовательно возрастающих концентрациях (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} М).

Наркотизированным уретаном животным вскрывали грудную клетку, сердце быстро извлекали и помещали в чашку Петри с оксигенированным рабочим раствором. Далее препарировали сердце и изготавливали препарат ушка правого предсердия с синусно-предсердным узлом, поперечным гребешком и фрагментами верхней и нижней полых вен. Препарат помещали в камеру, куда подавался термостатируемый раствор (37 ± 1 °С) следующего состава: (ммоль/л: NaCl – 129, KCl – 4, CaCl₂ – 1.2, MgSO₄ – 0.5, NaH₂PO₄ – 20.9, NaHCO₃ – 20, глюкоза – 5), с кислородом (95%-ный O₂ и 5%-ный CO₂). Для поддержания pH в пределах 7.3–7.4 в раствор добавляли основной и кислотный буферы Trizma (Sigma).

Регистрацию мембранного потенциала (МП) и потенциала действия (ПД) проводили с использованием стеклянных микроэлектродов (диаметр кончика менее 1 мкм, сопротивление 30–80 МОм). Анализ полученных записей электрической активности миокарда осуществляли с помощью оригинальной программы Elph 3.0. Обработка включала в себя определение величины МП, амплитуды ПД, длительности фазы деполяризации ПД, длительности фазы реполяризации ПД на уровне 20%, 50% и 90% спада ПД (ДПД 20, ДПД 50 и ДПД 90). Регистрация параметров ПД проводилась на 7-й и 15-й минуте после аппликации нейропептида Y. В эксперименте использовали химические реактивы фирмы Sigma.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью программы PowerGraph Professional 3.3 (Disoft). Достоверность рассчитывали по парному *t*-критерию Стьюдента.

2. Результаты

Эффект АТФ на параметры сократимости, мембранного потенциала и потенциала действия изучали в концентрации 10^{-8} – 10^{-6} М. Исходная спонтанная активность сокращений правого предсердия взрослых крыс составляла 332 ± 12 в минуту ($n = 6$). Добавление АТФ вызывает дозозависимое изменение электрической активности, инотропное и хронотропное действие на препарат правого предсердия.

АТФ в концентрации 10^{-8} М не вызывает достоверных изменений амплитудно-временных параметрах сократимости и электрической активности миокарда.

АТФ в концентрации 10^{-7} М вызывает двухфазное изменение частоты и силы сокращения полосок миокарда. На 2-й минуте регистрации АТФ вызывает краткосрочное увеличение частоты сокращений на 8% ($p < 0.05$), при этом амплитуда сокращений достоверно не изменяется. К 20-й минуте АТФ уменьшает частоту спонтанной активности миокарда правого предсердия на 12% ($p < 0.05$) и амплитуду сокращения на 31% ($p < 0.05$) (рис. 1).

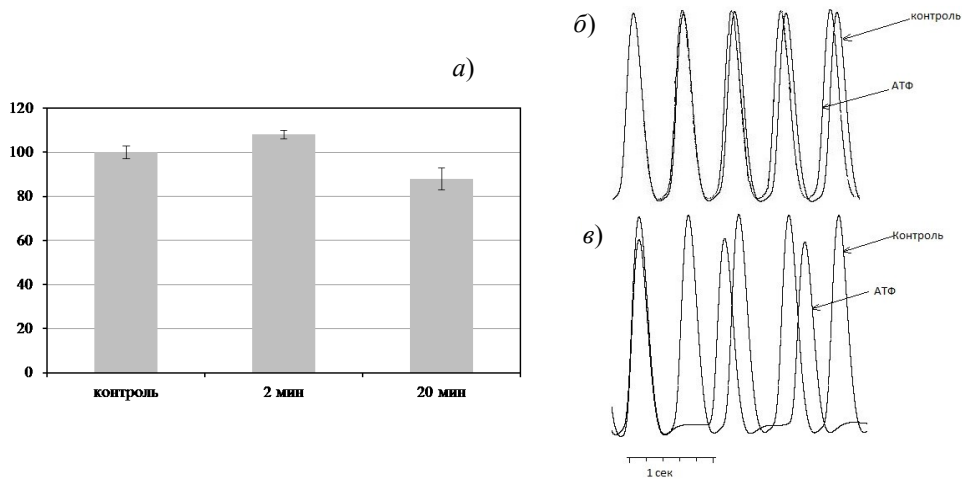


Рис. 1. Влияние АТФ (10^{-7} М) на силу сокращения (а) и частоту спонтанного сокращения миокарда правого предсердия (б – 2-я минута, в – 20-я минута эксперимента)

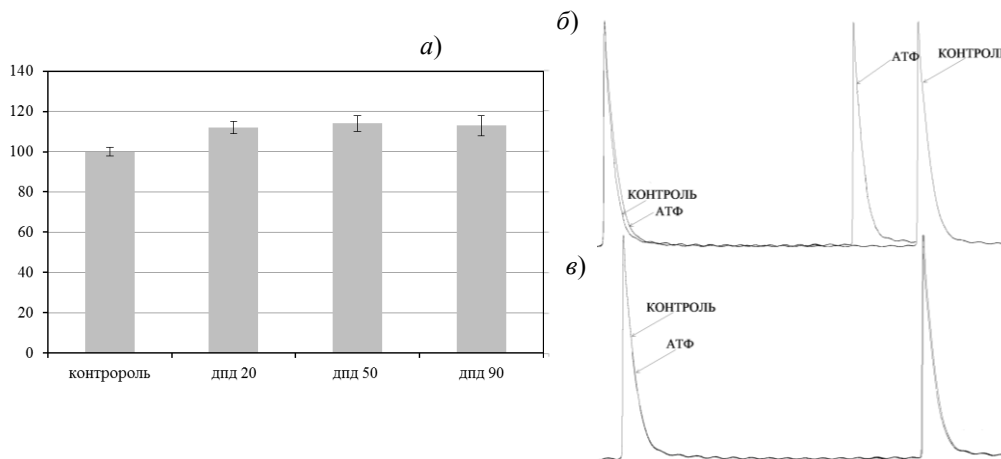


Рис. 2. Влияние АТФ (10^{-7} М) на параметры ПД (а) и частоту спонтанного сокращения миокарда правого предсердия (б – 4-я минута, в – 15-я минута эксперимента)

Увеличение концентрации агониста до 10^{-6} М приводит к дальнейшему усилению ингибирующего эффекта АТФ с одномоментной аппликацией вещества. Частота спонтанного сокращения урывается на 32% ($p < 0.05$), амплитуда сокращения уменьшается на 42% ($p < 0.05$).

В препарате со спонтанной активностью АТФ (10^{-7} М) не изменяет мембранный потенциал, амплитуду потенциала действия и длительность деполяризации. На 4–5-й минуте эксперимента наблюдается краткосрочное увеличение длительности потенциала действия на уровне 20%, 50% и 90% реполяризации на 12% ($p < 0.05$), 14% ($p < 0.05$) и 13% ($p < 0.05$) ($n = 8$) соответственно. К 15-й минуте эксперимента происходит восстановление длительности потенциала действия к исходным значениям.

Частота спонтанной активности препарата увеличивается к 4–5-й минуте эксперимента с 303 ± 19 до 328 ± 14 ($p < 0.05$), что соответствует 9%. На 15-й

минуте частота возникновения потенциала действия составляет 301 ± 16 . Таким образом, все изменения потенциала действия являются краткосрочными и восстановление всех параметров к исходным значениям наблюдается к 15-й минуте эксперимента (рис. 2).

Добавление АТФ в концентрации 10^{-6} М не вызывает изменения мембранного потенциала, амплитуды потенциала действия и длительность деполяризации. Увеличение длительности потенциала действия на уровне 20%, 50% и 90% реполяризации наблюдается на первых минутах эксперимента, достигая к 15-й минуте 21% ($p < 0.05$), 25% ($p < 0.05$), 27% ($p < 0.05$) соответственно.

Увеличение длительности потенциала действия сопровождалось замедлением спонтанного ритма. Частота спонтанной активности к 15-й минуте уменьшается с 308 ± 13 до 273 ± 12 ($p < 0.05$), что соответствует 12%.

3. Обсуждение

Методами иммуногистохимии показано присутствие P2X-рецепторов на клетках синусно-предсердного узла и рабочих кардиомиоцитах сердца крыс [14]. По нашим данным, АТФ изменяет спонтанную активность миокарда правого предсердия. АТФ в концентрации 10^{-7} М вызывает краткосрочное увеличение частоты спонтанных сокращений правого предсердия, что указывает на прямой эффект АТФ. Известно, что стимуляция P2X-рецепторов приводит к открытию неселективных ионных каналов с почти равной проницаемостью для ионов Na^+ , K^+ , а затем потенциал зависимых Ca^{2+} -каналов L-типа. Повышение уровня внутриклеточного Ca^{2+} приводит к увеличению сократительного ответа.

Увеличение частоты спонтанной активности препарата сопровождалось уменьшением длительности потенциала действия. По данным литературы известно, что связывание АТФ с P2-рецепторами вызывает усиление выходящего K^+ -тока, через ацетилхолин-зависимые и АТФ-зависимые калиевые каналы, что приводит к укорочению длительности потенциала действия, которое является кратковременным [15].

Долгое время влияние АТФ на сердце связывали с его распадом до аденозина, который оказывает отрицательное хронотропное и инотропное действие через P1-рецепторы. Этот механизм зависит от того, с каким рецептором взаимодействует молекула АТФ и от степени длительности взаимодействия. Существует целый ряд экспериментальных доказательств прямого действия АТФ на сократимость миокарда независимо от его превращения в аденозин [16].

Известно, что АТФ под действием эктонуклеотидаз быстро распадается до АДФ, АМФ и аденозина. АМФ и аденозин активируют P1-рецепторы, что приводит к уменьшению частоты и силы сокращения миокарда. АТФ в небольших количествах вызывает кратковременную тахикардию, а в высоких замедляет работу сердца [10]. P1-рецепторы, локализованные в клетках синусно-предсердного узла, связываясь с аденозином, вызывают отрицательное хронотропное действие, подавляя автоматию пейсмейкерных клеток сердца [17].

В нашем исследовании АТФ в концентрации 10^{-6} М вызывает уменьшение частоту и силу спонтанного сокращения правого предсердия, что связано с распадом АТФ до аденозина, который активирует собственные P1-рецепторы. Заты-

гивание длительности фазы реполяризации сопровождалось уменьшением частоты спонтанной активности правого предсердия через активацию P1-рецепторов.

Литература

1. *Champe P.C., Harvey R.A., Ferrier D.R.* Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry. – Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2004. – 608 p.
2. *Ralevic V., Burnstock G.* Roles of P2-purinoceptors in the cardiovascular system // *Circulation*. – 1991. – V. 84, No 1. – P. 1–14. – doi: 10.1161/01.CIR.84.1.1.
3. *Burnstock G.* Purinergic nerves // *Pharmacol. Rev.* – 1972. – V. 24, No 3. – P. 509–581.
4. *White T.D.* Characteristics of neuronal release of ATP // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1984. – V. 8, No 4–6. – P. 487–493. – doi: 10.1016/0278-5846(84)90005-8.
5. *Zimmermann H.* Signaling via ATP in the nervous system // *Trends Neurosci.* – 1994. – V. 17, No 10. – P. 420–426. – doi: 10.1016/0166-2236(94)90016-7.
6. *Forrester T.* Release of ATP from heart. Presentation of a release model using human erythrocyte // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 1990. – V. 603. – P. 335–352. – doi: 10.1111/j.1749-6632.1990.tb37684.x.
7. *Katsuragi T., Tokunaga T., Ohba M., Sato C., Furucawa T.* Implication of ATP released from atrial, but not papillary, muscle segments of guinea-pig by isoproterenol and forskolin // *Life Sci.* – 1993. – V. 53, No 11. – P. 961–967. – doi: 10.1016/0024-3205(93)90449-D.
8. *Abbracchio M.P., Burnstock G., Boeynaems J.M., Barnard E.A., Boyer J.L., Kennedy C., Knight G.E., Fumagalli M., Gachet C., Jacobson K.A., Weisman G.A.* International Union of Pharmacology LVIII: Update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: From molecular mechanisms and pathophysiology to therapy // *Trends Pharmacol. Sci.* – 2003. – V. 58, No 3. – P. 281–341.
9. *Ralevic V.* Receptors for purines and pyrimidines // *Pharmacol. Rev.* – 1998. – V. 50, No 3. – P. 413–492.
10. *Vassort G.* Adenosine 5'-triphosphate: A P2-purinergic agonist in the myocardium // *Physiol. Rev.* – 2001. – V. 81, No 2. – P. 767–806. – doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.767.
11. *Ennion S., Hagan S., Evans R.J.* The role of positively charged amino acids in ATP recognition by human P2X1 receptors // *J. Biol. Chem.* – 2000. – V. 275, No 38. – P. 29361–29367. – doi: 10.1074/jbc.M005481200.
12. *Boehm S., Kubista H.* Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors // *Pharmacol. Rev.* – 2002. – V. 54, No 1. – P. 43–99.
13. *Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В.* Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. – Киев: Вища шк., 1983. – 383 с.
14. *Hansen M.A., Bennett M.R., Barden J.A.* Distribution of purinergic P2X receptors in the rat heart // *J. Auton. Nerv. Syst.* – 1999. – V. 78, No 1. – P. 1–9. – doi: 10.1016/S0165-1838(99)00046-6.
15. *Hara Y., Nakaya H.* Dual effects of extracellular ATP on the muscarinic acetylcholine receptor-operated K⁺ current in guinea-pig atrial cells // *Eur. J. Pharmacol.* – 1997. – V. 324, No 2–3. – P. 295–303. – doi: 10.1016/S0014-2999(97)00088-5.
16. *Anikina T.A., Bilalova G.A., Zverev A.A., Sitdikov F.G.* Effect of ATP and its analogs on contractility of rat myocardium during ontogeny // *Bull. Exp. Biol. Med.* – 2007. – V. 144, No 1. – P. 4–7. – doi: 10.1007/s10517-007-0239-z.

17. *Gessi S., Merighi S., Varani K., Borea P.A.* Adenosine receptors in health and disease // *Adv. Pharmacol.* – 2011. – V. 61. – P. 41–75. – doi: 10.1016/B978-0-12-385526-8.00002-3.

Поступила в редакцию
10.07.18

Зверев Алексей Анатольевич, кандидат биологических наук, доцент кафедры охраны здоровья человека

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *Aleksei5@rambler.ru*

Аникина Татьяна Андреевна, доктор биологических наук, профессор кафедры охраны здоровья человека

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *TAAnikina@kpfu.ru*

Искаков Никита Георгиевич, ассистент кафедры охраны здоровья человека

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *nikitaiskakov1992@mail.ru*

Леонов Николай Владиславович, аспирант кафедры охраны здоровья человека

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *leo_0610-1993@mail.ru*

Зефилов Тимур Львович, доктор медицинских наук, профессор кафедры охраны здоровья человека

Казанский (Приволжский) федеральный университет
ул. Кремлевская, д. 18, г. Казань, 420008, Россия
E-mail: *zefirovtl@mail.ru*

ISSN 2542-064X (Print)
ISSN 2500-218X (Online)

UCHENYE ZAPISKI KAZANSKOGO UNIVERSITETA. SERIYA ESTESTVENNYE NAUKI
(Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series)

2018, vol. 160, no. 4, pp. 558–567

ATP Inhibits the Spontaneous Contractility of Atria in Rats

A.A. Zverev^{*}, *T.A. Anikina*^{**}, *N.G. Iskakov*^{***}, *N.V. Leonov*^{****}, *T.L. Zefirov*^{*****}

Kazan Federal University, Kazan, 420008 Russia

E-mail: ^{*}*Aleksei5@rambler.ru*, ^{**}*TAAnikina@kpfu.ru*, ^{***}*nikitaiskakov1992@mail.ru*,
^{****}*leo_0610-1993@mail.ru*, ^{*****}*zefirovtl@mail.ru*

Received July 10, 2018

Abstract

ATP is a multifunctional nucleotide. In recent years, strong evidence has accumulated that ATP may participate in intercellular signaling, where ATP acts as a cotransmitter. ATP participation in the regulation of physiological functions in the organism is carried out through specific purinoreceptors, which were found in many tissues of the organism, including the heart. The aim of our research was to study the role

of ATP at different concentrations on the parameters of electrical activity and the contractility of the myocardium of the right atrium of rats with a preserved sinus node.

The experiments were performed on the myocardium of the right atrium of rats with spontaneous activity. Isometric reduction and electrical activity of the drugs were recorded.

ATP at the concentration of 10^{-8} M caused no significant changes in the parameters under study. ATP at the concentration of 10^{-7} M caused two-phase changes in the amplitude-time parameters of myocardial contractility and electrical activity of the right atrium myocardium. In the first minutes of the experiment, ATP caused an increase in the frequency and strength of myocardium contraction and the duration of the action potential at the level of 20, 50, and 90% repolarization. By the 15th minute, the studied parameters were restored. ATP at the concentration of 10^{-6} M caused a negative inotropic and chronotropic effect, through the activation of adenosine receptors.

Keywords: purinoreceptors, ATP, action potential, myocardial contractility

Figure Captions

Fig. 1. Effect of ATP (10^{-7} M) on the strength (*a*) and frequency of spontaneous contraction of the right atrium myocardium (*b* – in the 2nd minute of the experiment, *c* – in the 29th minute of the experiment).

Fig. 2. Effect of ATP (10^{-7} M) on the AP parameters (*a*) and the frequency of spontaneous contraction of the right atrium myocardium (*b* – in the 4th minute of the experiment, *c* – in the 15th minute of the experiment).

References

1. Champe P.C., Harvey R.A., Ferrier D.R. *Lippincott's Illustrated Reviews: Biochemistry*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2004. 608 p.
2. Ralevic V. Burnstock G. Roles of P2-purinoreceptors in the cardiovascular system. *Circulation*, 1991, vol. 84, no. 1, pp. 1–14. doi: 10.1161/01.CIR.84.1.1.
3. Burnstock G. Purinergic nerves. *Pharmacol. Rev.*, 1972, vol. 24, no. 3, pp. 509–581.
4. White T.D. Characteristics of neuronal release of ATP. *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 1984, vol. 8, nos. 4–6, pp. 487–493. doi: 10.1016/0278-5846(84)90005-8.
5. Zimmermann H. Signaling via ATP in the nervous system. *Trends Neurosci.*, 1994, vol. 17, no. 10, pp. 420–426. doi: 10.1016/0166-2236(94)90016-7.
6. Forrester T. Release of ATP from heart. Presentation of a release model using human erythrocyte. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 1990, vol. 603, pp. 335–352. doi:10.1111/j.1749-6632.1990.tb37684.x.
7. Katsuragi T., Tokunaga T., Ohba M., Sato C., Furucawa T. Implication of ATP released from atrial, but not papillary, muscle segments of guinea-pig by isoproterenol and forskolin. *Life Sci.*, 1993, vol. 53, no. 11, pp. 961–967. doi: 10.1016/0024-3205(93)90449-D.
8. Abbracchio M.P., Burnstock G., Boeynaems J.M., Barnard E.A., Boyer J.L., Kennedy C., Knight G.E., Fumagalli M., Gachet C., Jacobson K.A., Weisman G.A. International Union of Pharmacology LVIII: Update on the P2Y G protein-coupled nucleotide receptors: from molecular mechanisms and pathophysiology to therapy. *Trends Pharmacol. Sci.*, 2003, vol. 58, no. 3, pp. 281–341.
9. Ralevic V. Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol. Rev.*, 1998, vol. 50, no. 3, pp. 413–492.
10. Vassort G. Adenosine 5'-triphosphate: A P2-purinergic agonist in the myocardium. *Physiol. Rev.*, 2001, vol. 81, no. 2, pp. 767–806. doi: 10.1152/physrev.2001.81.2.767.
11. Ennion S., Hagan S., Evans R.J. The role of positively charged amino acids in ATP recognition by human P2X1 receptors. *J. Biol. Chem.*, 2000, vol. 275, no. 38, pp. 29361–29367. doi: 10.1074/jbc.M005481200.
12. Boehm S., Kubista H. Fine tuning of sympathetic transmitter release via ionotropic and metabotropic presynaptic receptors. *Pharmacol. Rev.*, 2002, vol. 54, no. 1, pp. 43–99.
13. Zapadnyuk I.P., Zapadnyuk V.I., Zakhariya E.A., Zapadnyuk B.V. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispol'zovanie v eksperimente* [Laboratory Animals. Breeding, Housing, and Use in Experiments]. Kiev, Vishcha Shk., 1983. 383 p. (In Russian)
14. Hansen M.A., Bennett M.R., Barden J.A. Distribution of purinergic P2X receptors in the rat heart. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 1999, vol. 78, no. 1, pp. 1–9. doi: 10.1016/S0165-1838(99)00046-6.

15. Hara Y., Nakaya H. Dual effects of extracellular ATP on the muscarinic acetylcholine receptor-operated K⁺ current in guinea-pig atrial cells. *Eur. J. Pharmacol.*, 1997, vol. 324, nos. 2–3, pp. 295–303. doi: 10.1016/S0014-2999(97)00088-5.
16. Anikina T.A., Bilalova G.A., Zverev A.A., Sitdikov F.G. Effect of ATP and its analogs on contractility of rat myocardium during ontogeny. *Bull. Exp. Biol. Med.*, 2007, vol. 144, no. 1, pp. 4–7. doi: 10.1007/s10517-007-0239-z.
17. Gessi S., Merighi S., Varani K., Borea P.A. Adenosine receptors in health and disease. *Adv. Pharmacol.*, 2011, vol. 61, pp. 41–75. doi: 10.1016/B978-0-12-385526-8.00002-3.

Для цитирования: Зверев А.А., Аникина Т.А., Искаков Н.Г., Леонов Н.В., Зефирова Т.Л. АТФ ингибирует спонтанную сократимость предсердий крыс // Учен. зап. Казан. ун-та. Сер. Естеств. науки. – 2018. – Т. 160, кн. 4. – С. 558–567.

For citation: Zverev A.A., Anikina T.A., Iskakov N.G., Leonov N.V., Zefirova T.L. ATP inhibits the spontaneous contractility of atria in rats. *Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki*, 2018, vol. 160, no. 4, pp. 558–567. (In Russian)