

Лаптев Д.С., Петунов С.Г., Нечайкина О.В., Бобков Д.В.

Влияние субхронического применения нитрита натрия на функциональные параметры изолированного сердца крысы

ФГУП «Научно-исследовательский институт гигиены, профпатологии и экологии человека» Федерального медико-биологического агентства, 188663, Ленинградская область, г.п. Кузьмоловский, Российская Федерация

Введение. Активное развитие сельского хозяйства с повсеместным использованием азотсодержащих удобрений, увеличенное потребление переработанной мясной продукции, содержащей в качестве консерванта нитрит натрия, неизбежно приводит к возрастанию азотной нагрузки на организм человека и может являться причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Материал и методы. Проведена оценка кардиотоксического действия нитрита натрия на модели изолированного сердца крысы при субхроническом внутрижелудочном введении в течение 28 дней в дозах 0,03; 0,3; 3,0 мг/кг.

Результаты. Применение нитрита натрия приводит к дилатации коронарных сосудов и миокарда, угнетению сократительной активности сердца, нарушению его электрической активности в виде укорочения интервала QT, ассоциированного с увеличенным риском формирования фибрилляции желудочков, и тенденции к увеличению амплитуды зубца T, что свидетельствует об ишемизации миокарда. В нагрузочном тесте с тотальной ишемией выявлено, что величина изменения показателей, характеризующих восстановление функции миокарда в условиях реперфузии, обратно пропорциональна используемой дозе нитрита натрия.

Ограничения исследования. Исследование выполнено на самцах белых крыс, более склонных к развитию сердечно-сосудистой патологии.

Заключение. При субхроническом введении нитрит натрия обладает кардиотоксичностью в дозе 0,028 мг/кг, что в два раза ниже установленного ВОЗ допустимого суточного потребления для человека (0,06 мг/кг).

Ключевые слова: нитрит натрия; изолированное сердце; сократительная активность сердца; субхроническая интоксикация; кардиотоксичность

Соблюдение этических стандартов. Исследование выполнено в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и одобрено Локальным этическим комитетом ФГУП «НИИ ГПЭЧ» ФМБА России.

Для цитирования: Лаптев Д.С., Петунов С.Г., Нечайкина О.В., Бобков Д.В. Влияние субхронического применения нитрита натрия на функциональные параметры изолированного сердца крысы. *Токсикологический вестник*. 2022; 30(2): 102-107. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-2-102-107>

Для корреспонденции: Лаптев Денис Сергеевич, кандидат биол. наук, заведующий лабораторией Экстремальной физиологии ФГУП «НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека» ФМБА России, 188663, Ленинградская область. E-mail: lapden@mail.ru

Участие авторов: все соавторы внесли равнозначный вклад в исследование и подготовку статьи к публикации.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов в связи с публикацией данной статьи.

Финансирование. Исследование выполнено в рамках реализации государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения».

Поступила: 18.01.2022 / Принята к печати: 21.03.2022 / Опубликовано: 30.04.2022

Laptev D.S., Petunov S.G., Nechaykina O.V., Bobkov D.V.

Effect of subchronic use of sodium nitrite on the functional parameters of an isolated rat heart

Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, FMBA, 188663, Leningrad region, Russian Federation

Introduction. The active development of agriculture with the widespread use of nitrogen-containing fertilizers, increased consumption of processed meat products containing sodium nitrite as a preservative, inevitably leads to an increase in the nitrogen load on the human body and can cause the development of cardiovascular diseases.

Materials and methods. The cardiotoxic effect of sodium nitrite was evaluated on a model of an isolated rat heart with subchronic intragastric administration for 28 days at doses of 0.03; 0.3; 3.0 mg/kg.

Results. The use of sodium nitrite leads to dilation of the coronary vessels and myocardium, inhibition of the contractile activity of the heart, disruption of its electrical activity in the form of a shortening of the QT interval associated with an increased risk of ventricular fibrillation, and a tendency to increase the amplitude of the T wave, which indicates myocardial ischemia. In a stress test with total ischemia, it was revealed that the magnitude of the change in the parameters characterizing the restoration of myocardial function under reperfusion conditions is inversely proportional to the dose of sodium nitrite used.

Limitations. The study was performed only on male white rats more prone to the development of cardiovascular pathology.

Conclusion. With subchronic administration, sodium nitrite has cardiotoxicity at a dose of 0.028 mg/kg, which is twice lower than the WHO-established permissible daily intake for humans (0.06 mg/kg).

Keywords: sodium nitrite; isolated heart; contractile activity of the heart; subchronic intoxication; cardiotoxicity

Compliance with ethical standards. The study was carried out in accordance with the requirements of the «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes» and approved by the Local Ethics Committee of the Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology.

For citation: Laptev D.S., Petunov S.G., Nechaykina O.V., Bobkov D.V. Effect of subchronic use of sodium nitrite on the functional parameters of an isolated rat heart. *Toksikologicheskii vestnik (Toxicological Review)*. 2022; 30(2): 102-107. <https://doi.org/10.47470/0869-7922-2022-30-2-102-107> (In Russian)

For correspondence: Denis S. Laptev, Candidate of Biological Sciences, Head of the Laboratory of "Extreme Physiology" of Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology of the FMBA of Russia, Leningrad region, 188663, Russian Federation. E-mail: lapden@mail.ru

Information about authors:

Laptev D.S., <https://orcid.org/0000-0002-3960-3058>Petunov S.G., <https://orcid.org/0000-0001-6781-8315>Nechaykina O.V., <https://orcid.org/0000-0001-7151-7240>Bobkov D.V., <https://orcid.org/0000-0003-3989-0437>

Author contribution: all authors have made an equal contribution to the research and preparation of the article for publication.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The study was carried out as part of the implementation of the state program of the Russian Federation "Development of healthcare".

Received: January 18, 2022 / Accepted: March 21, 2022 / Published: April 30, 2022

Введение

Соли азотистой кислоты находят широкое применение в медицине, металлургии, химическом производстве, строительстве, лёгкой и пищевой промышленности. Натрия нитрит (натрий азотистокислый, пищевая добавка E250) является веществом 2-го класса опасности при ингаляционном пути поступления (высокоопасные веще-

ства), по ГОСТ 12.1.005-88: предельно допустимая концентрация нитрита натрия в воздухе рабочей зоны составляет 0,1 мг/м³. Фоновая суммарная концентрация NO_x в плазме здоровых людей находится в диапазоне 11,1–41,6 мкМ [1, 2] и может существенно увеличиваться при приёме пищи, содержащей нитраты. В организме относительно безвредные нитраты могут трансформироваться в токсичные нитриты. Допустимая суточная доза

потребления нитрита натрия, установленная Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) для человека, составляет 0,06 мг/кг [3].

Нитриты в организме человека способны влиять на системы внутри- и межклеточной сигнализации, прежде всего на NO-опосредованные механизмы [4]. Токсическое действие при нитритных интоксикациях осуществляется на всех структурно-функциональных уровнях: от отдельных молекул до субклеточных структур, клеток, тканей, органов и организма в целом, это связано прежде всего с повышенным образованием метгемоглобина [5]. Гистологические исследования, проведенные после хронического введения нитрита натрия в дозах 100–300 мг/кг, выявили очаговую дегенерацию, фиброз сердечной мышцы, а также дилатацию коронарных артерий. Максимальной исследованной концентрацией нитрита натрия, при которой не отмечены подобные эффекты, является 10 мг/кг [6].

Органическим изменениям, происходящим в миокарде под влиянием нитрита натрия, предшествуют функциональные нарушения, которые часто не обнаруживаются в условиях *in vivo* вследствие развития компенсаторных реакций организма. Современные миографические перфузионные системы для изолированных органов (*ex vivo*) позволяют оценить действие кардиотоксических веществ на миокард, коронарные сосуды, проводящую систему сердца в отсутствие системных факторов регуляции.

Цель работы – изучение кардиотоксических эффектов нитрита натрия после субхронического его применения (в течение 28 дней) на модели изолированного по Лангендорфу сердца крысы.

Материал и методы

Экспериментальные исследования проводились на модели изолированного сердца самцов белых крыс массой тела 300–350 г, полученных из питомника «Рапполово» (Ленинградская область) с соблюдением правил биоэтики, утвержденных Европейской конвенцией о защите позвоночных животных. В помещениях, где содержались животные, поддерживали параметры микроклимата: температура 20 ± 1 °С, относительная влажность воздуха $60 \pm 5\%$, режим освещения – 12 ч день /12 ч ночь. Доступ к воде и корму был свободным.

Поскольку модели изолированных органов являются, как правило, более чувствительными к действию ксенобиотиков по сравнению с клас-

сическими методами токсикологии, выбор исследуемого диапазона доз нитрита натрия основывался на результатах ранее проведенных собственных исследований [7] с учётом допустимого уровня суточного потребления нитрита натрия, установленного ВОЗ для человека (0,06 мг/кг). Таким образом, животным опытных групп (по 10 особей в каждой) ежедневно в течение 28 дней внутривенно вводили 0,5 мл водного раствора нитрита натрия в дозах: НН (max) – 2,8 мг/кг, НН (med) – 0,28 мг/кг, НН (min) – 0,028 мг/кг. Животные контрольной группы получали эквивалентное количество дистиллированной воды.

По окончании курсового воздействия животные подвергались эвтаназии путем цервикальной дислокации, после чего проводили исследование сократительной и электрической активности изолированного сердца по Лангендорфу в соответствии с методикой, описанной ранее [8]. Параметры сократительной активности сердца регистрировали с помощью системы PowerLab Data acquisition system 8/30 (ADInstruments, USA) с последующей обработкой в программе LabChartProUpgrade 7.0. Регистрируемые показатели: давление перфузии (ДП), давление в левом желудочке (систолическое, диастолическое), частота сердечных сокращений (ЧСС), электрокардиограмма (ЭКГ), конечное диастолическое давление (КДД). После окончания эксперимента проводили расчет пульсового давления (ПД), интегрального показателя сократимости сердца за 1 мин ($Int_{\text{мин}}$), первой производной давления по времени ($+dP/dt$ и $-dP/dt$), характеризующей скорость развития сокращения и расслабления.

Для оценки влияния субхронического применения нитрита натрия на устойчивость изолированного миокарда к ишемии/реперфузии проводили оценку параметров сократительной активности миокарда после тотальной нормотермической 30-минутной ишемии с последующей 30-минутной реперфузией.

При анализе результатов оценивали динамику параметров сократительной и электрической активности сердца по сравнению со значениями в контрольной группе животных. Статистическую обработку результатов исследования проводили в программе GraphPad Prism 5.04. Для выявления значимости различий показателей в динамике применяли *T*-критерий Вилкоксона для связанных выборок, для выявления межгрупповых различий применяли *U*-критерий Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия при $p \leq 0,05$.

Таблица 1 / Table 1

Параметры сократительной активности изолированного сердца крысы после субхронического внутрижелудочного введения нитрита натрия
Parameters of contractile activity of an isolated heart rat after subchronic intragastric administration of sodium nitrite. Absolute data are presented in the form of $M \pm SE$, $n = 10$

Группа животных	ДП, мм рт. ст.	Int _{мин} , ед ²	ЧСС, мин ⁻¹	ПД, мм рт. ст.	+dP/dt, мм рт. ст./с	-dP/dt, мм рт. ст./с	КДД, мм рт. ст.
	$M \pm SE$ (абсолютные данные), $n = 10$						
Контроль	148,6 ± 5,1	1880,4 ± 78,7	214,5 ± 6,9	93,6 ± 4,3	2706,0 ± 82,1	-1858,0 ± 51,8	4,9 ± 0,8
НН (min)	62,4 ± 4,5*	1018,0 ± 88,0*	196,4 ± 7,5	60,9 ± 5,1*	1084,0 ± 68,7*	-1314,0 ± 85,3*	2,1 ± 0,3*
НН (med)	82,4 ± 7,3*	1082,0 ± 112,9*	218,4 ± 8,2	74,1 ± 6,0*	1662,0 ± 225,9*	-1371,0 ± 101,7*	1,39 ± 0,4*
НН (max)	72,0 ± 7,7*	1230,0 ± 44,2*	222,3 ± 4,8	60,4 ± 2,3*	1448,0 ± 124,9*	-1201,0 ± 57,1*	2,6 ± 0,5*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – статистически значимое отличие от контрольной группы животных при $p \leq 0,05$.

Результаты и обсуждение

В результате анализа влияния субхронического применения нитрита натрия на изолированном сердце крысы выявлено статистически значимое изменение всех функциональных показателей изолированного сердца по сравнению с контрольной группой крыс, за исключением ЧСС, которая оставалась стабильной во всех экспериментальных группах (табл. 1).

Так как нитрит натрия является донором NO, то вполне ожидаемо выявление снижения ДП изолированного сердца в группах НН (min), НН (med) и НН (max) по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) на 58, 45 и 52% соответственно. Снижение давления перфузии может являться следствием избыточной дилатации сосудов коронарного русла, что приводит к нарушению трофики миокарда. На этом фоне отмечается развитие отрицательного инотропного эффекта, о чем свидетельствует значительное снижение ПД изолированного сердца на 35, 21 и 35%

по сравнению с контролем в группах НН (min), НН (med) и НН (max) соответственно ($p \leq 0,05$). Снижение ПД ожидаемо приводило к уменьшению показателя Int_{мин} миокарда на 46, 43 и 35% соответственно. Выявленное уменьшение сократимости миокарда может быть также следствием дилатационного действия нитрита натрия, о чем свидетельствует снижение КДД. Следует отметить, что показатели, характеризующие максимальную скорость сокращения (+dP/dt) и расслабления (-dP/dt) левого желудочка и отражающие состояние энергетического метаболизма миокарда, также статистически значимо снижаются в опытных группах по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$) на 47–60 и 26–36% соответственно.

В результате анализа электрической активности изолированного сердца животных, получавших нитрит натрия в течение 28 дней, выявлено статистически значимое ($p \leq 0,05$) по сравнению с контролем укорочение интервала QT в опытной группе НН (max) (табл. 2).

Таблица 2 / Table 2

Параметры ЭКГ изолированного сердца крысы после субхронического внутрижелудочного введения нитрита натрия
ECG parameters of an isolated heart rat after subchronic intragastric administration of sodium nitrite. Absolute data are presented in the form of $M \pm SE$, $n = 10$

Группа животных	PR интервал, с	p продолжительность, с	QRS интервал, с	QT интервал, с	Амплитуда R, мВ	Амплитуда T, мВ
	$M \pm SE$ (абсолютные данные), $n = 10$					
Контроль	0,054 ± 0,002	0,020 ± 0,001	0,020 ± 0,001	0,074 ± 0,008	9,07 ± 0,89	0,732 ± 0,152
НН (min)	0,053 ± 0,003	0,019 ± 0,002	0,019 ± 0,002	0,056 ± 0,003*	10,8 ± 1,10	1,050 ± 0,669
НН (med)	0,052 ± 0,004	0,018 ± 0,002	0,018 ± 0,001	0,064 ± 0,005	10,15 ± 1,12	0,880 ± 0,450
НН (max)	0,049 ± 0,003	0,019 ± 0,002	0,018 ± 0,001	0,066 ± 0,008	8,49 ± 1,27	1,190 ± 0,340

Таблица 3 / Table 3

Параметры сократительной активности изолированного сердца крысы в условиях ишемии-реперфузии при субхроническом внутрижелудочном введении нитрита натрия

Parameters of contractile activity of an isolated heart rat under conditions of ischemia-reperfusion with subchronic intragastric administration of sodium nitrite

Группа животных	ДП, %	Int (1м), %	ЧСС, %	ПД, %	+dP/dt, %	-dP/dt, %	КДД, мм.рт.ст.
	<i>M ± SE, n = 10</i>						
Контроль	76,9 ± 11,7	55,8 ± 6,7	91,1 ± 7,1	53,7 ± 7,6	58,7 ± 7,3	70,3 ± 7,7	48,9 ± 5,3
НН (min)	148,8 ± 10,2*	7,9 ± 1,2*	91,6 ± 3,4	8,4 ± 1,2*	24,9 ± 5,6*	25,3 ± 7,7*	83,3 ± 5,6*
НН (med)	145,1 ± 14,3*	28,7 ± 8,7	94,5 ± 8,7	28,9 ± 5,7*	63,2 ± 17,7	54,6 ± 15,8	69,8 ± 5,8*
НН (max)	114,4 ± 11,9*	72,0 ± 16,8	100,8 ± 5,3	53,04 ± 15,8	97,9 ± 17,3*	72,1 ± 8,6	52,5 ± 5,5

Укорочение интервала QT ассоциировано с увеличенным риском формирования фибрилляции желудочков. В свою очередь тенденция к увеличению амплитуды зубца Т, выявленная во всех опытных группах, может являться прогностическим признаком, свидетельствующим об ишемизации миокарда.

При изучении влияния нитрита натрия на устойчивость изолированного сердца крысы к ишемии и способность миокарда восстанавливать свои функции в условиях реперфузии выявлено обратно пропорциональное дозозависимое изменение показателей сократимости (табл. 3).

После предъявления тотальной нормотермической ишемии во время реперфузии ДП изолированного сердца в опытных группах НН (min), НН (med) и НН (max) значительно превышает контрольный уровень на 71,9, 68,2 и 37,5% соответственно ($p \leq 0,05$). Иными словами, субхроническое применение нитрита натрия приводит к тому, что в условиях ишемии-реперфузии развивается вазоконстрикция коронарных сосудов, ограничивающая поступление кислорода и энергетических субстратов к миокарду.

Таблица 4 / Table 4

Массовые коэффициенты сердца (отношение массы органа (мг) к общей массе тела (г) у крыс-самцов через 28 дней внутрижелудочного введения нитрита натрия

Heart mass coefficients (ratio of organ mass (mg) to total mass (g) in male rats after 28 days of intragastric administration of sodium nitrite

Группа животных	Массовый коэффициент сердца
Контроль	4,31 ± 0,10
НН (min)	4,76 ± 0,19
НН (med)	4,75 ± 0,28
НН (max)	4,86 ± 0,13*

На фоне развивающегося дисбаланса энергетического метаболизма изолированного сердца в опытных группах животных НН (min) и НН (med) показано статистически значимое увеличение КДД по сравнению с контролем на 70,3 и 42,7% соответственно. Увеличение КДД может являться следствием нарушения обратного захвата ионов Ca^{2+} из цитоплазмы в внутриклеточные депо, что приводит к снижению эластичности стенки желудочков, уменьшению диастолического наполнения сердца и в целом к снижению его насосной функции. Нарушение диастолической функции сердца под влиянием нитрита натрия является одной из причин снижения Int_{min} изолированного сердца в условиях ишемии с последующей реперфузией в группах животных НН (min) и НН (med) на 47,9 и 27,1% соответственно. В опытной группе НН (max) в этих же условиях показана тенденция к увеличению показателя Int_{min} сердца, что, вероятно, свидетельствует о формировании в течение экспериментального периода (28 дней) гипоксической устойчивости миокарда как результата прекондиционирования, вызванного образованием метгемоглобина под влиянием высоких доз нитрита натрия. Полученные результаты согласуются с результатами исследования о влиянии гипоксического прекондиционирования с использованием нитрита натрия на функциональную активность изолированного сердца крысы в условиях ишемического и реперфузионного повреждения миокарда, в котором показано, что экзогенный нитрит натрия уменьшает зону инфаркта и апоптоза сердечной мышцы после ишемии-реперфузии и может способствовать ослаблению перекисного окисления липидов в тканях сердца [9].

Результаты, полученные на модели изолированного сердца, подтверждаются увеличением массового коэффициента сердца: в виде тенденции в группах НН (max), НН (med) и статистически значимо по сравнению с контролем в группе НН (max) (табл. 4).

Указанные данные могут свидетельствовать о развитии дистрофии левого желудочка животных опытных групп, вероятно, развивающейся вследствие нитратной метгемоглобинемии. Каких либо других изменений (артериального давления, ЧСС, массы тела), свидетельствующих о токсичности исследуемых доз нитрита натрия, в условиях *in vivo* выявлено не было.

Показанные результаты получены в исследованиях на самцах белых крыс, как объекте более склонном к развитию сердечно-сосудистой патологии. Поэтому в перспективе представляет интерес получение данных о влиянии нитрита натрия на сердечно-сосудистую систему в зависимости от пола.

Заключение

Таким образом, данные, полученные на модели изолированного сердца, свидетельствуют о

кардиотоксическом действии нитрита натрия во всех исследуемых дозах, начиная с 0,028 мг/кг, что в 2 раза ниже установленного ВОЗ допустимого суточного потребления для человека. Чувствительность методики *ex vivo* позволяет выявить функциональные изменения при использовании более низких доз токсиканта, чем в условиях *in vivo*, в которых не было выявлено существенных изменений АД и ЧСС. Влияние нитрита натрия на сердце выражается в дилатационном действии на коронарные сосуды и миокард, угнетении сократительной активности сердца, вероятно, вследствие снижения энергетического метаболизма. Вместе с тем можно отметить формирование устойчивости миокарда к гипоксии в результате ишемического preconditionирования при применении нитрита натрия в больших дозах (2,8 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

(пп. 2, 3, 6 см. в References)

1. Жлоба А.А., Субботина Т.Ф., Алексеевская Е.С. Содержание окислов азота в плазме крови здоровых лиц в зависимости от возраста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2016; 61(11): 760-5.
2. Реутов В.П., Сорокина Е.Г. Цикл окиси азота – новый метаболический цикл, участвующий в регуляции внутриклеточной сигнализации. *Молекулярная биология*. 1998; 2(32): 377-8.
3. Плехова Н.Г., Сомова Л.М. Физиологическая роль оксида азота при инфекционном процессе. *Успехи физиологических наук*. 2012; 3(43): 62-81.
4. Лаптев Д.С., Петунов С.Г., Нечайкина О.В., Бобков Д.В. Кардиотропное действие сублетальных и летальных концентраций нитрита натрия на функциональную активность изолированного сердца. *MEDLINE.RU, Экспериментальная токсикология*. 2020; 21: 366-76.
5. Лаптев Д.С., Петунов С.Г., Бобков Д.В., Радиллов А.С. Влияние β-эндорфина на функциональную активность изолированного сердца крысы. Роль δ-опиоидных рецепторов. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*. 2015; 3(55): 66-71.
6. Петенкова А.А., Коваленко Р.И., Рубец Е.Д., Машкина Е.А., Ноздрачев А.Д. Гипоксическое preconditionирование и функционирование изолированного сердца. *В материалах XXIII съезда физиологического общества им. И.П. Павлова с международным участием*. Москва: 2017.

REFERENCES

1. Zhloba A.A., Subbotina T.F., Alekseevskaya E.S. The content of nitrogen oxides in the blood plasma of healthy individuals, depending on age. *Clinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2016; 61 (11): 760-5. (in Russian)
2. Dejam A., Hunter C.J., Pelletier M.M., Hsu L.L., Machado R.F. Erythrocytes are the major intravascular storage sites of nitrite in human blood. *Blood*. 2005; 106: 734-9.
3. Evaluation of certain food additives and contaminants. *World Health Organization, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, WHO Technical Report Series*. 1995; 859: 29-35.
4. Reutov V.P., Sorokina E.G. The nitric oxide cycle is a new metabolic cycle involved in the regulation of intracellular signaling. *Molekulyarnaya biologiya*. 1998; 2 (32): 377-8. (in Russian)
5. Plekhova N.G., Somova L.M. Physiological role of nitric oxide in the infectious process. *Uspеkhi fiziologicheskikh nauk*. 2012; 3(43): 62-81. (in Russian)
6. Nitrate in vegetables: scientific opinion of the panel on contaminants in the food chain. *The EFSA Journal*. 2008; 689: 1-79.
7. Laptev D.S., Petunov S.G., Nechaykina O.V., Bobkov D.V. Cardiotropic effect of sublethal and lethal concentrations of sodium nitrite on the functional activity of an isolated heart. *MEDLINE.RU, Experimentalnaya toxicologiya*. 2020; 21: 366-76. (in Russian)
8. Laptev D.S., Petunov S.G., Bobkov D.V., Radilov A.S. The influence of β-endorphin on the functional activity of the isolated heart of rat. The role δ-opioid receptors. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkuljacija*. 2015; 3(55): 66-71. (in Russian)
9. Petenkova A.A., Kovalenko R.I., Rubets E.D., Mashkina E.A., Nozdrachev A.D. Hypoxic preconditioning and functioning of an isolated heart. *In Proceedings of the XXIII Congress of the physiological society I.P. Pavlova with international participation*. Moscow: 2017. (in Russian)

ОБ АВТОРАХ:

Лаптев Денис Сергеевич (Laptev Denis Sergeevich) – кандидат биологических наук, заведующий лабораторией экстремальной физиологии ФГУП НИИ ГПЭЧ ФМБА России, 188663, Ленинградская область. E-mail: lapden@mail.ru

Петунов Сергей Гервасиевич (Petunov Sergey Gervasievich) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий научно-организационным отделом ФГУП НИИ ГПЭЧ ФМБА России, 188663, Ленинградская область. E-mail: sergey-petunov@mail.ru

Нечайкина Ольга Валерьевна (Nechaykina Olga Valerievna) – старший научный сотрудник лаборатории экстремальной физиологии ФГУП НИИ ГПЭЧ ФМБА России, 188663, Ленинградская область. E-mail: olga2278@mail.ru

Бобков Дмитрий Владимирович (Bobkov Dmitriy Vladimirovich) – старший научный сотрудник лаборатории экстремальной физиологии ФГУП НИИ ГПЭЧ ФМБА России, 188663, Ленинградская область. E-mail: bdv21@yandex.ru