

БЮЛЛЕТЕНЬ  
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ  
БИОЛОГИИ  
и МЕДИЦИНЫ

8  
—  
2013

## ФИЗИОЛОГИЯ

# ИНОТРОПНОЕ ДЕЙСТВИЕ ДОФАМИНА НА СЕРДЦЕ КРЫС В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Г.А.Билалова, Л.М.Казанчикова, Т.Л.Зефиров, Ф.Г.Ситдиков

Кафедра анатомии, физиологии и охраны здоровья человека (зав. — докт. мед. наук проф. Т.Л.Зефиров) Казанского федерального университета

Исследованы эффекты дофамина в концентрациях  $10^{-9}$ ,  $10^{-8}$ ,  $10^{-7}$ ,  $10^{-6}$  и  $10^{-5}$  М на силу сокращения изолированных полосок миокарда правого предсердия и правого желудочка крыс в возрасте 21, 42, 56 и 100 дней. Дофамин оказывает положительное инотропное действие в концентрации  $10^{-9}$  М во всех исследованных возрастах. Увеличение концентрации дофамина до  $10^{-7}$ - $10^{-5}$  М вызывает только отрицательное инотропное влияние на сердце.

**Ключевые слова:** дофамин, дофаминовые рецепторы, миокард, крыса, сократимость

Дофамин известен как важнейший нейромедиатор в ЦНС, а также как гормон, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников. Дофамин является одним из химических факторов внутреннего подкрепления, у человека с его участием осуществляется контроль двигательной активности, эндокринных функций, эмоций, мышления [14]. Кроме того, дофамин участвует в развитии некоторых заболеваний — болезни Паркинсона, шизофрении, депрессии, патологической агрессивности, гиперактивного аффективного расстройства у детей [1].

Дофамин действует как ингибирующий медиатор в сонном синусе и в симпатических ганглиях, и, возможно, существует особая периферическая дофаминергическая система. Известно, что дофамин обнаружен в симпатических ганглиях, в нервах, в сердце, при этом экскреция дофамина в организме человека в 10-20 раз выше, чем адреналина и норадреналина [11].

В настоящее время известны пять подтипов дофаминовых рецепторов — D1, D2, D3, D4, D5, — которые разделены на два семейства: D1-подобные рецепторы, включающие подтипы D1 и D5 [2], и D2-подобные рецепторы, объединяющие D2-, D3- и D4-рецепторы [5].

Дофаминовые D1-подобные рецепторы связаны с аденилатциклазой и стимулируют фосфолипазу С независимо от эффектов цАМФ [5], а D2-

подобные рецепторы не связаны с аденилатциклазой и ингибируют  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы [7,12].

D1-рецепторы локализованы в цитолемме гладкомышечных клеток артерий многих органов, в том числе коронарных. Методы молекулярной биологии позволили выявить D1-рецепторы в сердце крысы и человека [13]. D2-рецепторы в стенках артерий располагаются на окончаниях симпатических постганглионарных и ингибируют выделение из них катехоламинов [2,8]. В сердце млекопитающих, включая человека, D2-подобные рецепторы (точнее подтип D4) располагаются в основном на окончаниях симпатических и парасимпатических постганглионарных нейронов и локализуются преимущественно в предсердиях [3,5,7]. Причем в предсердиях крысы концентрация D2-подобных рецепторов выше, чем в предсердиях человека [4,13].

Действие дофамина на сердце в малых концентрациях [5] опосредуется дофаминовыми рецепторами, в больших концентрациях [6] —  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторами. Низкие концентрации дофамина через D1-подобные рецепторы вызывают положительный хронотропный и инотропные эффекты [10], а отрицательное влияние возможно через D2-подобные рецепторы [9]. Средние концентрации дофамина стимулируют  $\beta$ 1-адренорецепторы, что сопровождается увеличением сердечного выброса. Дофамин в высоких концентрациях стимулирует уже  $\alpha$ -адренорецепторы и вызывает повышение АД [9].

**Адрес для корреспонденции:** g.bilalova@mail.ru. Билалова Г.А.

Несмотря на многочисленные данные, подтверждающие наличие дофаминовых рецепторов в сердце, информации об их физиологической роли в возрастном аспекте на данный момент нет.

Целью исследования являлось изучение влияния дофамина разной концентрации на сократимость миокарда правого предсердия и правого желудочка крыс в постнатальном онтогенезе.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на белых лабораторных крысах *in vitro* в 21-, 42-, 56- и 100-дневном возрасте с соблюдением биоэтических правил. В каждой возрастной группе было 5-8 крыс. Изометрическое сокращение полосок миокарда правого предсердия и правого желудочка регистрировали на установке "Power Lab" ("ADInstruments") с датчиком силы MLT 050/D ("ADInstruments"). У наркотизированных уретаном (1200 мг/кг) крыс быстро вынимали сердце и помещали в чашку Петри с оксигенированным рабочим раствором при подключенном стимуляторе "ЭСЛ-2". Затем мышечные полоски миокарда правого предсердия и правого желудочка длиной 2-3 мм и диаметром 0.8-1.0 мм препарировали. Верхний конец полосок прикрепляли с помощью нити к датчику силы, а нижний — к блоку, затем каждый препарат погружали в отдельный резервуар объемом 10 мл. В каждый резервуар подавался рабочий раствор и карбоген (95%  $O_2$  и 5%  $CO_2$ ) при 28°C. Состав рабочего раствора (на 1 л): 8 г NaCl, 0.3 г KCl, 3 мл  $CaCl_2$ , 5 мл  $MgSO_4$ , 0.04 г  $NaH_2PO_4$ , 2 г глюкозы. Для поддержания pH 7.4 в раствор добавляли основной и кислотный буферы Trizma HCl 2.4-3.9 г/л (все

вещества "Sigma"). Полоски миокарда стимулировали через платиновые электроды с частотой 6 стимулов для 42-, 56-, 100-дневных и 10 стимулов для 21-дневных крыс, продолжительностью 5 мс.

Запись кривой регистрировали на персональном компьютере с помощью программного обеспечения "Chart 5.0". Добивались стабилизации сокращений полосок миокарда после погружения в резервуары в течение 30-40 мин (приработка). По окончании приработки в течение 10 мин регистрировали исходные параметры сокращения, затем в течение 20 мин — с добавлением в рабочий раствор дофамина одной из концентраций ( $10^{-9}$ - $10^{-5}$  М; "Sigma"). По окончании стимуляции дофамином препараты 3-кратно отмывали рабочим раствором в течение 5 мин, затем регистрировали исходные показатели для каждой последующей дозы. Силу сокращения выражали в граммах, реакцию в ответ на дофамин рассчитывали в процентах от исходной, принятой за 100%.

Статистическую обработку полученных данных проводили с определением  $M$ ,  $t$  и  $\sigma$ , достоверность различий рассчитывали по  $t$  критерию Стьюдента ( $p<0.05$ ).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У 21-дневных крысят дофамин в концентрации  $10^{-9}$  М оказывал положительное инотропное действие на миокард предсердий и желудочков. В предсердиях сила сокращения увеличилась на 13.14% ( $p<0.05$ ), в желудочках — на 7.43% ( $p<0.05$ ; рис. 1, а; таблица). Дофамин в концентрации  $10^{-8}$  М вызывал разнонаправленную реакцию сократимости миокарда предсердий и желудочков. Сила сокращения

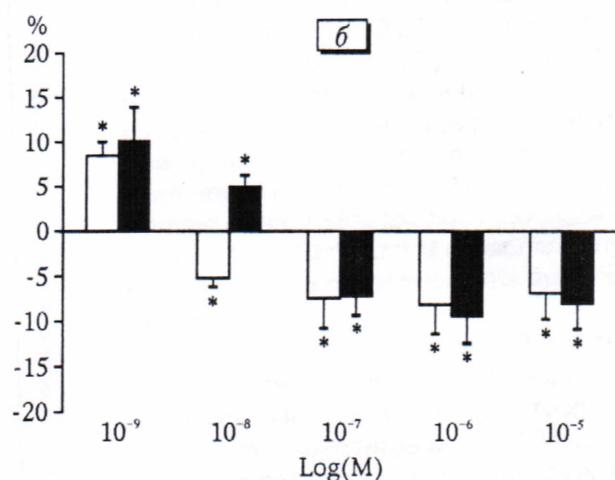
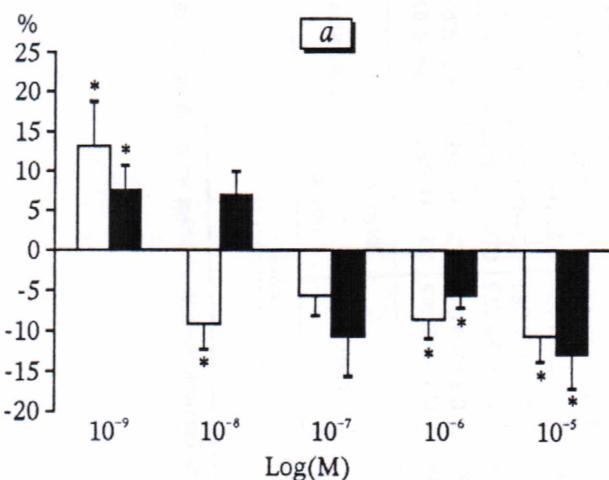


Рис. 1. Реакция силы сокращения миокарда предсердий (светлые столбики) и желудочков (темные) на дофамин в разных дозах у крыс в 21-дневном (а) и 42-дневном (б) возрасте. Здесь и на рис. 2: \* $p<0.05$  по сравнению с исходными значениями.

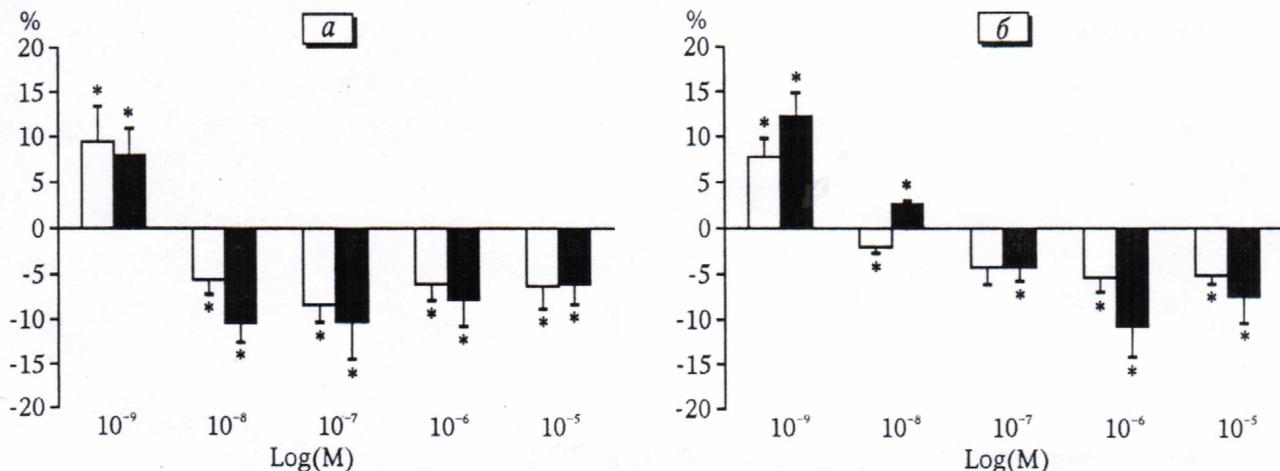


Рис. 2. Реакция силы сокращения миокарда предсердий (светлые столбики) и желудочков (темные) на дофамин в разных дозах у крыс 56-дневного (а) и 100-дневного (б) возраста.

отрицательные инотропные эффекты. При этом наибольшая отрицательная реакция наблюдалась в желудочках (рис. 1, 2). Следовательно, участие дофаминовых рецепторов, адренорецепторов в регуляции сердечной деятельности зависит от дозы вещества и возраста животных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Камкин А.Г., Каменский А.А. Фундаментальная и клиническая физиология. М., 2004.
2. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. Волгоград, 1999.
3. Amenta F. // Clin. Exp. Hypertens. 1997. Vol. 19, N 1-2. P. 27-41.
4. Amenta F., Ricci A., Tayebati S.K., Zaccheo D. // Ital. J. Anat. Embryol. 2002. Vol. 107, N 3. P. 145-167.
5. Anderson C.R. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1998. Vol. 25, N 6. P. 449-452.
6. Cavallotti C., Nuti F., Bruzzone P., Mancone M. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2002. Vol. 29, N 5-6. P. 412-418.
7. Craft N., Schwartz J.B. // Am. J. Physiol. 1995. Vol. 268, N 4, Pt. 2. P. H1441-H1452.
8. Jackson K.E., Farias M., Stanfill A.S., Caffrey J.L. // Auton. Neurosci. 2001. Vol. 94, N 1-2. P. 84-92.
9. Happola O., Lakomy M., Majewski M. et al. // Cell Tissue Res. 1993. Vol. 274, N 1. P. 181-187.
10. Leineweber K., Buscher R., Bruck H., Brodde O.E. // Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 2004. Vol. 369, N 1. P. 1-22.
11. Rubi B., Maechler P. // Endocrinology. 2010. Vol. 151, N 12. P. 5570-5581.
12. Steele P.A., Gibbins I.L., Morris J.L. // J. Auton. Nerv. Syst. 1996. Vol. 56, N 3. P. 191-200.
13. Wegener K., Kummer W. // Acta Anat. (Basel). 1994. Vol. 151, N 2. P. 112-119.
14. Carlsson A. // Biosci. Rep. 2001. Vol. 21, N 6. P. 691-710.

Получено 15.05.12