

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ДОФАМИНА НА СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА КРЫС

© Г.А.Билалова, Л.М.Казанчикова

В статье рассмотрено влияние дофамина разной концентрации на силу сокращения миокарда крыс в онтогенезе. При низких концентрациях (10^{-9} М) дофамин вызывает положительный инотропный, а при высоких (10^{-6} - 10^{-7} М) – отрицательный инотропный эффект на сердце крыс.

Ключевые слова: дофамин, дофаминовые рецепторы, сердце, онтогенез.

Первое сообщение о синтезе предшественника норадреналина – дофамина – было сделано G.Barger, P.C.Ewins (1910) и E.Mannich, W.Jacobsohn (1910), которые выяснили, что дофамин обладает слабой периферической симпатомиметической активностью. Затем было установлено, что дофамин изменяет функции сердечно-сосудистой системы, совершенно отличные от тех, которые вызывают адреналин и норадреналин [1]. Развитие методов флуоресцентной гистохимии позволило обнаружить распределение дофамина как в структурах мозга, так и в периферических тканях, что послужило основанием для предположения о самостоятельной функциональной роли дофамина как нейромедиатора [1].

Достижения в области молекулярной биологии позволили определить пять подтипов дофаминовых рецепторов [2; 3; 4; 5; 6], которые классифицируются на D1-подобные рецепторы (D1 и D5), стимулирующие аденилатциклазу и D2-подобные рецепторы – (D2, D3 и D4), ингибирующие аденилатциклазу и Ca-канал, но активирующие K-канал, причем все эти эффекты осуществляются при участии G-белков [7]. Дофамин в низких дозах ($>10^{-5}$ М) действует через дофаминовые рецепторы, а при увеличении дозы активируются β и α -адренорецепторы [8; 9]. С помощью фармакологических, биохимических и молекулярных методов было обнаружено наличие разных подтипов рецепторов дофамина в сердце [10; 11; 12; 13; 14; 15; 16]. D1-рецепторы локализованы в сердце человека и крыс [10; 11; 12], D2-рецепторы также были выявлены в сердце крыс [15; 17], а D3 и D4-рецепторы – в сердце морской свинки [16]. Положительный инотропный эффект дофамина на желудочках сердца куриного эмбриона опосредуется через стимуляцию постсинаптических β -адренорецепторов и дофаминовых рецепторов [13].

Следует отметить, что многие аспекты влияния дофамина на сократительную активность

миокарда в раннем постнатальном онтогенезе остаются малоизученными.

Целью настоящего исследования является влияние дофамина разной концентрации на сократимость миокарда предсердий и желудочков 21-, 42-, 56-суточных крыс.

Методика исследования

Все эксперименты проводились на белых лабораторных крысах в возрасте 21-, 42- и 56-суточного возраста, с соблюдением биоэтических правил. Изометрическое сокращение полосок миокарда предсердий и желудочков регистрировали на установке "Power Lab" (ADInstruments) с датчиком силы MLT 050/D (ADInstruments). У наркотизированных уретаном (1200 мг/кг) крысах быстро вынималось сердце и помещалось в чашку Петри с оксигенированным рабочим раствором при подключенном стимуляторе "ЭСЛ-2". Далее препарировались мышечные полоски миокарда предсердий и желудочков длиной 2-3 мм и диаметром 0.8-1.0 мм. Верхний конец полосок прикреплялся с помощью нити к датчику силы, а нижний конец прикреплялся к блоку, который помещался в резервуар с рабочим раствором (г/л: NaCl – 8 г; KCl – 0,3г; CaCl₂ – 3 мл; MgSO₄ – 0,5 мл; NaH₂PO₄ – 0,04 г; глюкоза – 2 г; Trizma HCl – 2,4-3,9 г/л). Раствор постоянно азиривали карбогеном 95% O₂ и 5% CO₂ pH=7.4. Полоски миокарда стимулировались через платиновые электроды с частотой 6 и 10 стимулов, длительностью 5 мс для 21-, и 42-, 56-суточных крыс соответственно.

Запись кривой регистрировалась на персональном компьютере при помощи программного обеспечения "Chart 5.0". Добивались стабилизации сокращений полосок миокарда после погружения в резервуары в течение 30-40 минут (приработка). По окончании приработки 10 мин регистрировали исходные параметры сокращения, затем в течение 20 минут с добавлением в рабочий раствор дофамина (10^{-9} - 10^{-6} М) ("Sigma"). Затем препараты отмывали рабочим раствором и вновь записывали исходные данные и повторяли поря-

док работы с другими концентрациями дофамина. Реакцию силы сокращения в ответ на дофамин рассчитывали в процентах от исходной, которые принимали за 100%. Достоверность различий рассчитывали по t критерию Стьюдента ($p < 0,05$).

Результаты исследования

Определяли дозозависимый эффект дофамина (10^{-9} - 10^{-6} М) на сократительную активность миокарда крыс 21-, 42- и 56-дневных крыс.

Дофамин в концентрации 10^{-6} М и 10^{-7} М вызывает отрицательный инотропный эффект на миокард предсердий и желудочков во всех изученных возрастах. У 21-суточных крыс снижение сократимости миокарда предсердий и желудоч-

ков при концентрации дофамина 10^{-6} М составило 18% и 23% соответственно. Такая же картина наблюдается при добавлении дофамина в концентрации 10^{-7} М ($p < 0,05$) (рис.2). У 42-суточных крыс дофамин в концентрации 10^{-6} М вызывает снижение силы сокращения предсердий на 28%, при концентрации 10^{-7} М – на 20%. В концентрации дофамина 10^{-6} М реакция силы сокращения желудочков 42-суточных крыс составила 30%, при концентрации 10^{-7} М – 20% (рис.2). У крыс 56-суточного возраста дофамин в концентрации 10^{-6} М снижает силу сокращения предсердий всего на 4% (рис.1) и при концентрации 10^{-7} М сократимость предсердий снижается на 21%.

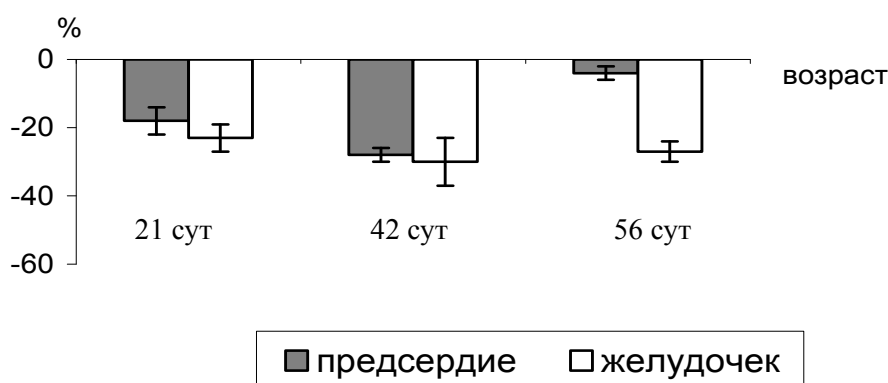


Рис.1. Влияние дофамина в концентрации 10^{-6} М на силу сокращения миокарда предсердий и желудочков крыс 21-, 42- и 56-суточного возраста.

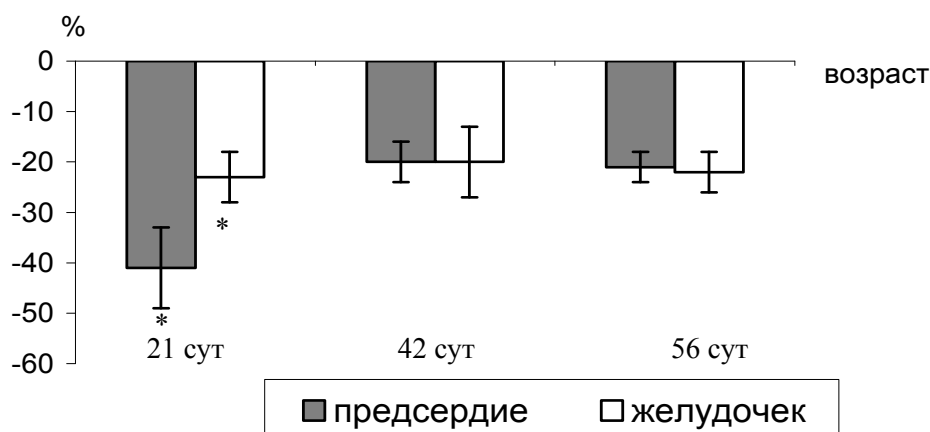


Рис.2. Влияние дофамина в концентрации 10^{-7} М на силу сокращения миокарда предсердий и желудочков крыс 21-, 42- и 56-суточного возраста.

Дофамин в концентрации 10^{-8} М увеличивает амплитуду сокращения миокарда предсердий у 21-суточных крыс на 14% по сравнению с исходной, а в желудочках – на 10% ($p < 0,05$). У 42-суточных и 56-суточных животных наблюдалась разнонаправленная реакция предсердий и желудочков. Так, дофамин в концентрации 10^{-8} М у 42-суточных крыс снижает сократимость мио-

карда предсердий на 18% и увеличивает сократимость миокарда желудочков на 5%. Аналогичные изменения сократимости миокарда предсердий и желудочков наблюдались у крыс 56 суток. Отрицательная реакция сократимости миокарда предсердий составила 13% и положительная желудочков – 22% (рис.3).

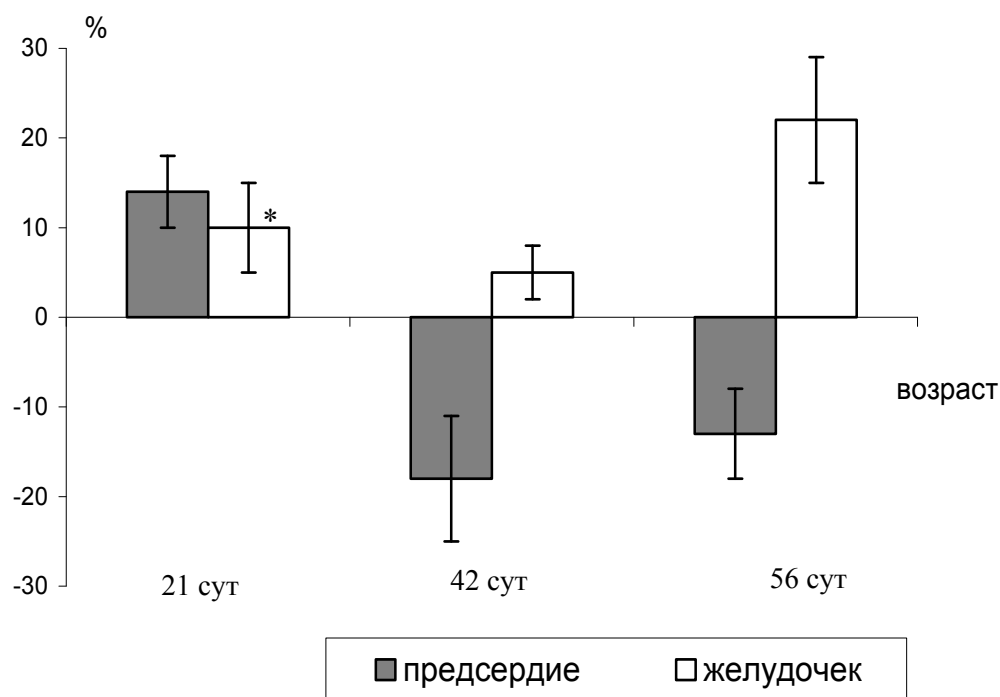


Рис.3. Влияние дофамина в концентрации 10^{-8} М на силу сокращения миокарда предсердий и желудочков крыс 21-, 42- и 56-суточного возраста.

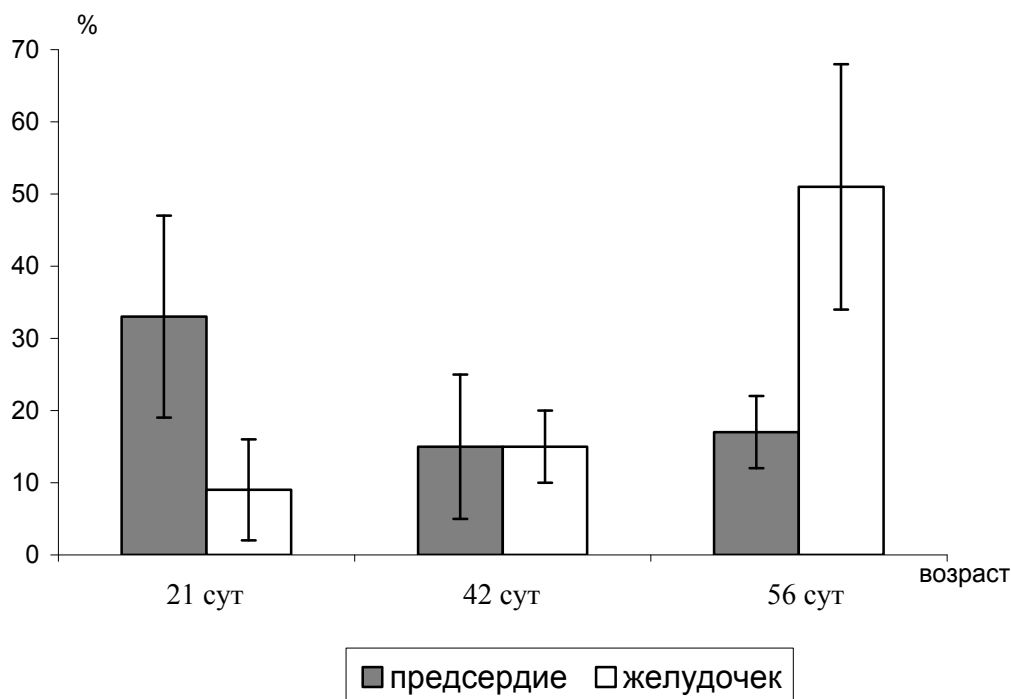


Рис.4. Влияние дофамина в концентрации 10^{-9} М на силу сокращения миокарда предсердий и желудочков крыс 21-, 42- и 56-суточного возраста.

Дальнейшее снижение концентрации дофамина до 10^{-9} М вызывает повышение сократимости миокарда предсердий и желудочков крыс 21-, 42- и 56-суточного возраста. У 21-суточных крыс сила сокращения миокарда повышается на 33%, желудочков – на 9%. Сила сокращения миокарда предсердий и желудочков 42-суточных крыс повышается на 15%. У 56-суточных крыс дофамин также увеличивает силу сокращения миокарда

предсердий и желудочков на 17% и 51% соответственно по сравнению с исходной (рис.4). При этом наибольшая положительная реакция наблюдалась в предсердиях 21-суточных крыс и в желудочках 56-суточных животных.

Таким образом, было выявлено, что низкие концентрации дофамина (10^{-8} М, 10^{-9} М) вызывают усиление силы сокращений полосок миокарда

да, вероятно, в этом и проявляется его влияние на дофаминовые рецепторы [8, 9].

* * * * *

1. Раевский К. С. Функциональная роль и фармакологическая регуляция дофаминергических систем мозга // Вестник Рос. АМН. – 1998. – №8. – С.19-24.
2. Bunzow J.R., Van Tol.H.H., Grandy D.K., Albert P., Salon J., Christie M., Machida C.A., Neve K.A., Civelli O. Cloning and expression of a rat D2 dopamine receptor cDNA. // Nature. – 1988. – Vol.336. – №22-29. – P.783-787.
3. Zhou Q.Y., Grandy D.K., Thambi L., Kushner J.A., Van Tol.H.H., Cone R., Pribnow D., Salon J., Bunzow J.R., Civelli O. Cloning and expression of human and rat D1 dopamine receptors. // Nature. – 1990. – Vol.347. – P.76-80.
4. Socoloff P., Giros B., Martres M.P., Bouthenet M.L., Schwartz J.C. Molecular cloning and characterization of a novel dopamine receptor (D3) as a target for neuroleptics // Nature. – 1990. – Vol.347. – P.146-150.
5. Weinshank R., Adham N., Macchi M., Olsen M.A., Branchek T.A., Hartig P.R. Molecular cloning and characterization of a high affinity dopamine receptor (D1 β) and its pseudogene // J Biol Chem. – 1991. – Vol.266. – P.22427-22435.
6. Van Tol.H.H., Bunzow J.R., Guan H.C., Sunahara R.K., Seeman P., Niznik H.B., Civelli O. Cloning for gene for a human dopamine D4 receptor with high affinity for the antipsychotic clozapine // Nature. – 1991. – Vol.50. – P.610-614.
7. Goldberg L.I., Kohli J.D. Peripheral pre- and postsynaptic dopamine receptors: are they different from dopamine receptors in the central nervous system? // Commun Psychopharmacol. – 1979. – Vol.3. – P.447-456.
8. Emilien G., Maloteaux J.M., Geurts M., Hoogenberg K., Cragg S. Dopamine receptors – physiological understanding to therapeutic intervention potential // Pharmacol Ther. – 1999. – Vol.84. – P.133-156.
9. Murphy M.B. Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension // J Hum Hypertens. – 2000. – Vol.14. – P.47-50.
10. Ozono R., O'connell D.P., Vaughan C., Botkin C.J., Walk S.F., Felder R.A., Carey R.M. Expression of the subtype 1A dopamine receptor in the rat heart // Hypertension. – 1996. – Vol.27. – P.693-703.
11. Ozono R., O'connell D.P., Wang Z.Q., Moore A.F., Sanada H., Felder R.A., Carey R.M. Localization of the dopamine D1 receptor protein in the human heart and kidney // Hypertension. – 1997. – Vol.30. – P.725-729.
12. Zhang H., Qiao Z., Zhao Y., Zhao R. Transcription of dopamine D1A receptor mRNAs in rat heart // Methods Find Exp Clin. Pharmacol. – 1996. – Vol.18. – P.183-187.
13. Ouedraogo L., Magnon M., Sawadogo L., Tricoche R. Receptors involved in the positive inotropic action induced by dopamine on the ventricle of a 7-day-old chick embryo heart // Fundam Clin. Pharmacol. – 1998. – Vol.12. – P.133-142.
14. Amenta F., Ricci A., Rossodivita I., Avola R., Tayebati S.K. The dopaminergic system in hypertension // Clin Exp Hypertens. – 2001. – Vol.23. – P.15-24.
15. Cavallotti C., Nuti F., Bruzzone P., Mancone M. Age-related changes in dopamine D2 receptors in rat heart and coronary vessels // Clin Exp Pharmacol Physiol. – 2002. – Vol.29. – P.412-418.
16. Gomez MDE J., Rousseau G., Nadeau R., Berra R., Flores G., Suarez J. Functional and autoradiographic characterization of dopamine D2-like receptors in the guinea pig heart // Can J Physiol Pharmacol. – 2002. – Vol.80. – P.578-587.
17. Ricci A., Bronzetti E., Fedele F., Ferrante F., Zaccaro D., Amenta F. Pharmacological characterization and autoradiographic localization of a putative dopamine D4 receptor in the heart // J Auton Pharmacol. – 1998. – Vol.18. – P.115-121.

AGE-DEPENDENT INFLUENCE OF DOPAMINE ON MYOCARDIAL CONTRACTILITY IN RATS

G.A.Bilalova, L.M.Kazanchikova

In this article we examine the effect different concentrations of dopamine have on the force of contraction of myocardium of the rats in ontogenesis. At low concentrations (10^{-9} M), dopamine produces positive inotropic effect while high concentrations (10^{-6} - 10^{-7} M) have negative inotropic effect on the heart in rats.

Key words: dopamine, dopamine receptors, heart, ontogeny.

* * * * *

Билалова Гульфия Альбертовна – кандидат биологических наук, доцент кафедры анатомии, физиологии и охраны здоровья человека Института физической культуры и восстановительной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: g.bilalova@mail.ru

Казанчикова Лилия Маратовна – аспирант кафедры анатомии, физиологии и охраны здоровья человека Института физической культуры и восстановительной медицины Казанского (Приволжского) федерального университета.

E-mail: klilijam@mail.ru

Поступила в редакцию 21.11.2011