

ВЛИЯНИЕ ДОФАМИНА НА СОКРАТИМОСТЬ МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ 100-СУТОЧНЫХ КРЫС

© Л.М.Казанчикова, Г.А.Билалова

В статье на взрослых крысах изучено влияние дофамина на сократимость миокарда предсердий и желудочков. Установлено отрицательное инотропное влияние дофамина на полосках миокарда предсердий и положительное инотропное влияние на желудочках.

Ключевые слова: дофамин, дофаминовые рецепторы, крыса, сердце, миокард.

Дофамин (3-окситирамин, или 3,4-диоксифенилэтиламин) – медиатор симпато-адреналовой системы, один из медиаторов возбуждения в синапсах центральной нервной системы, биосинтетический предшественник норадреналина, адреналина и гормон, вырабатываемый мозговым веществом надпочечников и другими тканями (например, почками).

Дофамин, являясь медиатором, взаимодействует с альфа- и бета-адренорецепторами, а также со специфическими рецепторами, получившими название дофаминовых. Эти рецепторы расположены в различных областях организма: в центральной нервной системе, эндокринных железах, в сердце, сосудах почек, чревной области, коронарных сосудах, сосудах конечностей и др.

Дофаминовые рецепторы относятся к метаботропному типу. В настоящее время известно, по крайней мере, пять основных подтипов этих рецепторов: D1, D2, D3, D4 и D5. На основе различий в молекулярном строении выделяют два основных рецепторных семейства. К первому (D1-подобные рецепторы) относятся D1 и D5, ко второму (D2-подобные рецепторы) – D2, D3 и D4 [1; 2]. Исследования последних десятилетий позволили накопить большое количество сведений о характеристике дофаминовых рецепторов на молекулярно-биологическом уровне, однако изучение функциональной роли различных подтипов пока затруднено в связи с отсутствием веществ, специфически взаимодействующих с каждым из них (особенно это относится к D5 и D1 рецепторам).

Рецепторы дофамина локализованы как пре-, так и постсинаптически. Предполагается, что пресинаптические ауторецепторы, принадлежащие к D2 и D3 подтипу, могут находиться на соме, дендритах и нервных терминалях. Они принимают участие в регуляции процессов синтеза и высвобождения дофамина в экстраклеточное пространство.

Для постсинаптических (D1, D5, D4) рецепторов характерна локализация не только в области

синаптического контакта, но и в значительном удалении от нее, что позволяет говорить о существовании объемной дофаминергической передачи.

Введенный внутривенно дофамин неоднородно воздействует на сердечно-сосудистую систему. В малых дозах он оказывает отрицательное хронотропное действие и расширяет кровеносные сосуды, а в больших – вызывает положительный хронотропный эффект и сужает сосуды, повышает артериальное давление [1; 2; 3]. Известно, что D2 рецепторы в сердце куриных эмбрионов располагаются в окончаниях симпатического нерва. Их стимуляция приводит к уменьшению числа сердечных сокращений [4].

Влияние дофамина на сократимость миокарда предсердий и желудочков не изучено, что и определило цель наших исследований.

Целью настоящего исследования является определение дозозависимого влияния дофамина на сократимость миокарда предсердий и желудочков 100-суточных крыс.

Задачи исследования: изучить влияние дофамина возрастающей концентрации (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} М) на силу сокращения полосок миокарда предсердий 100-суточных крыс; определить влияние дофамина возрастающей концентрации (10^{-8} , 10^{-7} , 10^{-6} М) на силу сокращения полосок миокарда желудочков 100-суточных крыс.

Методика

Исследования проводились на белых лабораторных беспородных крысах, которые содержались в виварии ТГГПУ. Животные находились в стандартных пластмассовых клетках по 3-4 особи. Условия содержания для всех крыс были одинаковыми. Клетки, поилки, кормушки и весь необходимый инвентарь систематически обрабатывались с использованием специальных дезинфицирующих средств. В качестве подстилки использовали опилки и мелкую стружку, которые менялись по мере загрязнения, но не реже 1 раза в неделю.

В состав суточного рациона крыс включались зерновая смесь (пшеница, рис, горох, овес, гречка, ячмень, перловая и манная крупы), яйца, мясо

или свежемороженая рыба, хлеб, овощи (морковь, свекла, капуста). В осенне-зимний период в рацион включались витамины А, В1, В2, С, Д. В весенне-летний период ежедневно давалась свежая зелень (злаковые, листья одуванчика и т.д.).

Для разведения использовали специально отобранных животных, строго следя за исключением смешивания родственных связей. Беременных самок после случки рассаживали в отдельные клетки. После рождения в возрасте 28-30 дней крысята выходят из гнезда, переходят на общий корм, и в это время их отделяли от матери. По достижении животными 5-6-недельного возраста самки и самцы отделялись друг от друга и помещались в отдельные клетки по 3-4 особи.

У наркотизированных уретаном (1200 мг/кг) крысах вынималось сердце и помещалось в чашку Петри, наполненную раствором Кребса при подключенном стимуляторе. Далее препарировались мышечные полоски миокарда желудочков и предсердий длиной 2-3 мм и диаметром 0,8-1,0 мм.

Препарат помещался вертикально в резервуар объемом 10 мл, в который поступал раствор Кребса и карбоген.

Состав раствора Кребса (в г/л):

NaCl – 8 г; KCl – 0,3 г; CaCl₂ – 3 мл; MgSO₄ – 0,5 мл; NaH₂PO₄ – 0,04 г; Глюкоза – 2 г; Trizma HCl – 2,4-3,9 г/л; Dopamine hydrochloride – 0,25 г/л (Sigma).

Раствор постоянно аэрировали карбогеном 95% O₂ и 5% CO₂ pH=7,4. Верхний конец препарата прикреплялся с помощью нити к датчику, а нижний конец прикреплялся к блоку, который

помещался в резервуар и стимулировался электрическим сигналом в 1 Гц через пару платиновых проволочек электрода, на установке Power Lab с датчиком силы MLT 050/D. Концентрации раствора дофамина рассчитывали исходя из данных Э.М. Николенко, в которых указано, что в низких дозах (1-2 мкг/кг/мин) стимулирует дофаминовые рецепторы.

В дозе 2-10 мкг/кг/мин дофамин стимулирует бета-адренорецепторы миокарда, но вызывает лишь небольшую тахикардию.

В более высоких дозах препарат стимулирует также альфа-адренорецепторы и повышает АД.

Последовательность проведения эксперимента:

1. Добивались стабилизации сокращений полосок миокарда после введения препарата в течение 30-40 минут (приработка).

2. Проводили стимуляцию полосок миокарда электрическим сигналом частотой в 1 Гц в течение 5 минут.

3. В резервуар добавляли раствор дофамина в концентрации 10⁻⁸ М, после чего проводили запись изменений ответной реакции в течение 20 минут.

4. После дофамина (10⁻⁸ М) промывали препарат раствором Кребса.

5. Вновь записывали исходные данные и повторяли порядок работы с другими концентрациями дофамина (10⁻⁷, 10⁻⁶ М).

Рассчитывали силу сокращений полосок миокарда предсердий и желудочков 100-суточных крыс.

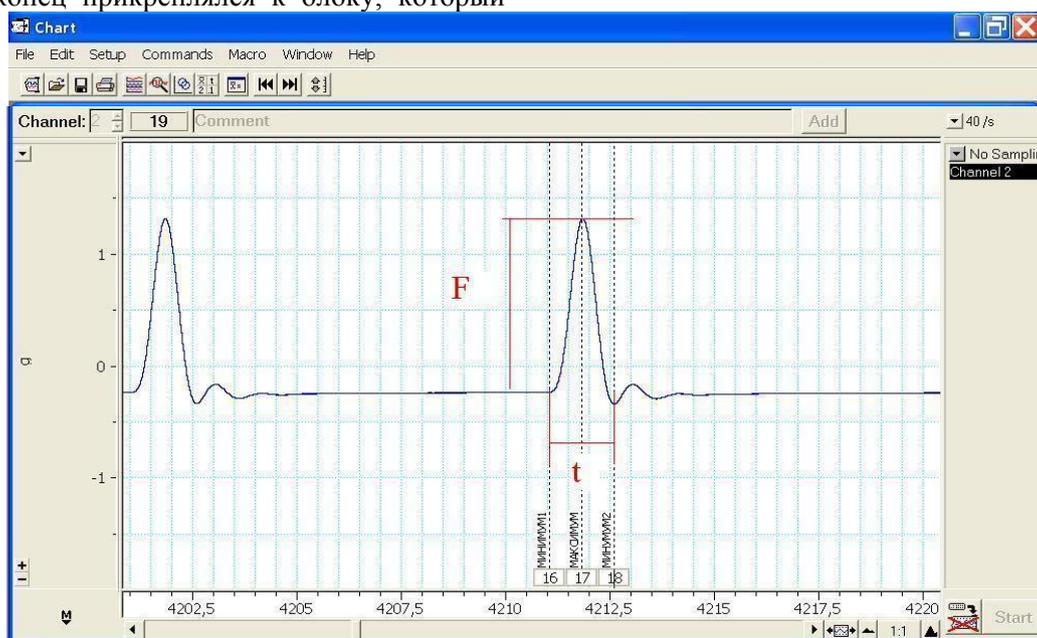


Рис. 1. Переменные для расчета показателей

Получены данные по следующей формуле:

$$F = F_{\text{максимум}} - (F_{\text{минимум1}} + F_{\text{минимум2}}) / 2,$$

где F – сила сокращения в граммах, а F_{максимум}, F_{минимум1}, F_{минимум2} – соответствующие точки.

Для подсчета данных написали макрос – подпрограмму программы Chart, что позволяло брать данные из Блокнота программы и переносить их в матрицу подсчета, представленную Казанским государственным медицинским университетом.

Результаты и обсуждение

На полосках миокарда предсердий и желудочков взрослых крыс были получены следующие результаты:

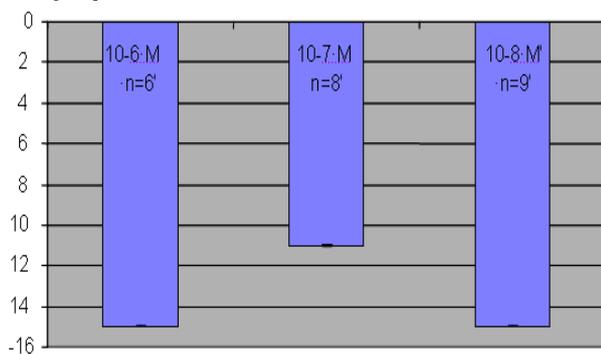


Рис.2. Инотропный эффект на полосках миокарда предсердий при введении дофамина. По оси ординат представлено изменение сократимости полосок миокарда в процентах от исходного.

Дофамин в концентрации 10^{-6} М вызывает снижение силы сокращения предсердий на 15% к 15 минуте эксперимента, при концентрации 10^{-7} М сила сокращения предсердий так же снижается на 11% к 11 минуте, а при концентрации дофамина 10^{-8} М значение силы сокращения миокарда предсердий снижается на 15% к 16 минуте по сравнению с ее исходными показателями.

В концентрации 10^{-6} М дофамин вызывает снижение силы сокращения желудочков на 20% к 15 минуте, а при концентрации 10^{-7} М увеличивает сократимость полосок миокарда на 6% к 6 минуте. Аналогично концентрация дофамина в концентрации 10^{-8} М повышает силу сокращения миокарда желудочков на 10% к 8 минуте по сравнению с ее исходными показателями.

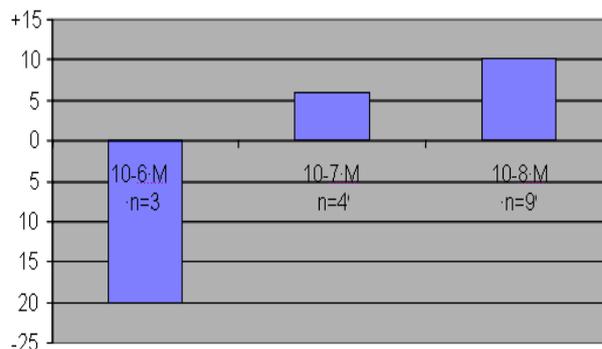


Рис.3. Инотропный эффект на полосках миокарда желудочков при введении дофамина. По оси ординат представлено изменение сократимости полосок миокарда в процентах от исходного.

Выводы:

1. Дофамин в концентрации 10^{-7} , 10^{-8} М вызывает усиление силы сокращений полосок миокарда желудочков 100-суточных крыс.
2. Дофамин в концентрации 10^{-6} , 10^{-7} , 10^{-8} М на полосках миокарда предсердий вызывает отрицательный инотропный эффект.
3. Более высокие концентрации дофамина (10^{-6} М) на полосках миокарда желудочков вызывает отрицательный инотропный эффект, что, возможно, обусловлено участием разных типов дофаминовых рецепторов и разной их плотностью и чувствительностью к дофамину в желудочках, что является задачей наших дальнейших исследований.

1. Раевский К.С. Функциональная роль и фармакологическая регуляция дофаминергических систем мозга // Вестник РАМН. – 1998. – №8. – С.19-24.
2. Casagrande C. // Herz.. – 1991. – Vol.16. – №2. – P.102-115.
3. Van Woerkens L.J., Duncker D.J., Den. Boer M.O., Mc Falls E.D., Sassen L.M. // Br.J. Pharmacol. – 1991. – Vol.104. – №1. – P.246-250.
4. Yoon J.H., Ko C.M., Ahn Y.S., Park K.S. // Yonsei Med. J. – 1994. – Vol.35. – №4. – P.411-419.

THE INFLUENCE OF DOPAMINE ON THE MYOCARDIAL CONTRACTILITY OF THE ATRIA AND THE VENTRICLES OF ONE HUNDRED-DAY-OLD RATS

L.M.Kazanchikova, G.A.Bilalova

The authors of the article studied the influence of dopamine on the myocardium of the atria and ventricles of adult mature rats. Negative inotropic effect of dopamine on strips of atrial myocardium and positive inotropic effect on ventricles were found out.

Key words: dopamine, dopamine receptors, rat, heart, a myocardium.

* * * * *

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

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

Поступила в редакцию 24.06.2011