

**ЧТЕНИЯ ПАМЯТИ ПРОФЕССОРА  
АНАТОЛИЯ АНДРЕЕВИЧА ПОПОВА**

**Казань 2013**

## УЧАСТИЕ ДОФАМИНА В РЕГУЛЯЦИИ СОКРАТИМОСТИ МИОКАРДА

Билалова Г. А., Казанчикова Л. М. (науч. рук. д.б.н, Ситдииков Ф.Г.),  
Дикопольская Н.Б., Шайхутдинова В.Н.<sup>1</sup>

Институт физической культуры и восстановительной медицины  
К(П)ФУ, Академия наук РТ<sup>1</sup>  
g.bilalova@mail.ru, klilijam@mail.ru, bettydn@mail.ru,  
vnschaih@mail.ru

Дофамин - медиатор в центральной нервной системе - в гипоталамусе и ядрах ствола головного мозга, а также в спинном мозге и других отделах (1). Секретируется наряду с адреналином и норадреналином в мозговом веществе надпочечников. Известно, что дофамин участвует в управлении внутренними органами. Дофамин вызывает множество реакций, не объяснимых стимуляцией адренорецепторов, таких как, расширение почечных и брыжеечных артериол, прямое усиление почечной экскреции натрия, торможение выделения норадреналина из симпатических окончаний путем воздействия на пресинаптические рецепторы. В разных дозах этот естественный предшественник норадреналина действует по-разному, что позволяет его применять как при артериальной гипотонии и при сердечной недостаточности. Дофамин в низких дозах (1-2 мкг/кг/мин) благодаря стимуляции дофаминовых рецепторов расширяет почечные и брыжеечные артерии и усиливает экскрецию натрия. В дозе 2-5 мкг/кг/мин дофамин стимулирует  $\beta$ -адренорецепторы миокарда, увеличивает ЧСС, УОК, оказывает небольшое влияние на периферическое сопротивление сосудов. В более высоких дозах (свыше 5 мкг/кг/мин) препарат стимулирует  $\alpha$ -адренорецепторы и повышает артериальное давление (2). Функция дофамина реализуется благодаря двум типам специфических дофаминовых рецепторов: D1-подобным (D1 и D5) и D2-подобным (D2, D3 и D4) рецепторам. В сердечной ткани человека обнаружено четыре подтипа дофаминовых рецепторов (D1, D2, D4, D5) (5). D1 и D2-рецепторы локализованы в сердце крыс (3, 4, 7), а D3 и D4-рецепторы в сердце морской свинки (6).

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

Целью работы явилось влияние дофамина разной концентрации на сократимость миокарда 42 и 56-дневных крыс.

## Методика исследования

Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах *in vitro* в возрасте 42- и 56-суточного возраста, с соблюдением биоэтических правил. В каждой возрастной группе было 5-8 крыс. 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». Препарировались мышечные полоски миокарда правого предсердия и правого желудочка 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- 8г; KCl- 0,3г; CaCl<sub>2</sub>- 3мг; MgSO<sub>4</sub> -0,5мл; NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>- 0,04г; глюкоза - 2г; Trizma HCl- 2,4-3,9г/л). Раствор постоянно азиривали карбогеном 95% O<sub>2</sub> и 5% CO<sub>2</sub> при рН=7,4. Полоски миокарда стимулировались через платиновые электроды с частотой 6 стимулов в минуту и длительностью 5мс для 42 и 56-суточных крыс.

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 мин с добавлением в рабочий раствор дофамина (10<sup>-9</sup>-10<sup>-5</sup>М) («Sigma»). Затем препараты отмывали рабочим раствором и вновь записывали исходные данные и повторяли порядок работы с другими концентрациями дофамина. Реакцию сокращения миокарда 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

У 42-суточных крыс дофамин в концентрации 10<sup>-9</sup>М вызывает положительный инотропный эффект (рис. 1,б), в предсердиях сила сокращения миокарда увеличивается на 8,55% (p<0,05), в желудочках на 10,27% (p<0,05). При добавлении дофамина в концентрации 10<sup>-8</sup>М положительная реакция в желудочках сохраняется, а в предсердиях происходит снижение сократимости на 5,10% (p<0,05). Дофамин в концентрации 10<sup>-7</sup>М, 10<sup>-6</sup>М, 10<sup>-5</sup>М вызывает только отрицательный инотропный эффект, так агонист D-рецепторов снижает силу сокращения на 7,40%, 8,23%, 6,93% в предсердиях, и 7,15%, 9,44%, 7,95% в желудочках соответственно (рис. 1,б).

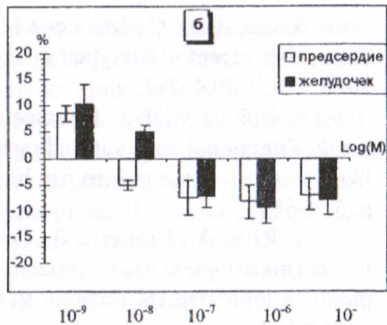
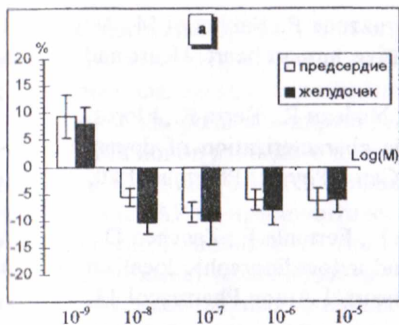


Рис 1. Реакция силы сокращения миокарда предсердий и желудочков на дофамин в разных дозах у крыс: **а** - 56-суточного возраста, **б** - 42-суточного возраста.

У 56-суточных крыс дофамин в концентрации  $10^{-9}$  М вызывает увеличение силы сокращения предсердий на 9,41% ( $p < 0,05$ ) и желудочков на 8,00% ( $p < 0,05$ ). Во всех остальных концентрациях дофамин действует однонаправлено, вызывая снижение силы сокращения миокарда как предсердий, так и желудочков (рис. 2, а). При этом наибольшая отрицательная реакция наблюдалась в желудочках.

Следовательно, положительное инотропное влияние дофамина у 42 и 56-суточных животных получили в дозе  $10^{-9}$  М. У 42-суточных крысят положительная реакция сокращения миокарда желудочков сохраняется и при влиянии дофамина в дозе  $10^{-8}$  М. Более высокие дозы дофамина ( $10^{-7}$  М,  $10^{-6}$  М,  $10^{-5}$  М) вызывают отрицательные инотропные эффекты. Возможно эти эффекты реализуются через различные подтипы дофаминовых рецепторов.

#### Литература

1. Камкин А., Каменский А. Фундаментальная и клиническая физиология, Учебное пособие. - М.: Академия, 2004. - 1073 с.
2. Николаенко Э.М. Инотропные и вазоактивные средства в реаниматологии и интенсивной терапии II Сборник статей. -М.: Lilly, 1999. -66 с.
3. 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 27, 1996. - p. 693-703.
4. 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 29, 2002. - p. 412-418.

5. Cavallotti C., Mancone M., Bruzzone P., Sabbatini M., Mignini F. Dopamine receptor subtypes in the native human heart. *Heart and vessels* 2010; 25(5): P. 432-7.

6. 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* 80, 2002. – p. 578-587.

7. Ricci A., Bronzetti E., Fedele F., Ferrante F., Zaccheo D., Amenta F. Pharmacological characterization and autoradiographic localization of a putative dopamine D4 receptor in the heart. *J Auton Pharmacol* 18, 1998. – p. 115-121.

### **ОСОБЕННОСТИ СОКРАТИТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ МИОКАРДА ПРЕДСЕРДИЙ И ЖЕЛУДОЧКОВ ВЗРОСЛЫХ КРЫС НА ВВЕДЕНИЕ ИЗОПРОТЕРЕНОЛА, НОРАДРЕНАЛИНА И ФЕНИЛЭФРИНА**

*Галиева М, Герасимова Л, Григорьева А.*

*(науч. рук.-ли: д.м.н., Зефиоров Т.Л, к.б.н., Зиятдинова Н.И.)  
Институт фундаментальной медицины и биологии К(П)ФУ  
Violet-diva@mail.ru*

Долгое время много исследователей изучают механизмы регуляции сердечной деятельности (Абзалов Р.А., 1985; Гайнуллин А.А., 1995; Зефиоров Т. Л. И др, 1998, 2001; Косицкий Г.И., Червова И.А., 1968; Курмаев О.Д., 1950; Ситдииков Ф.Г., 1998; Удельнов М.Г., 1975; Чинкин А.С., 1987; Brodde O.E., 1993; Mangoni, Nargeot, 2008). Классическими являются представления о том, что определяющее значение в становлении и регуляции сердечного ритма играют симпатический и парасимпатический отделы автономной (вегетативной) нервной системы.

В настоящее время исследования механизмов регуляции сердечной деятельности проводятся с применением фармакологических агентов, позволяющих стимулировать или блокировать различные типы и подтипы как пресинаптических, так и постсинаптических адренорецепторов сердца. Адренорецепторы - биохимические структуры клеток, взаимодействующие с адренергическими медиаторами (норадреналином, адреналином, дофамином) и преобразующие энергию этого взаимодействия в энергию специфического эффекта (нервного импульса, мышечного сокращения).