ISSN 1999-8554

Neurocomputers

НЕЙРОКОМПЬЮТЕРЫ

разработка применение

1
2015

В номере:

НАУЧНЫЕ ДОСТИЖЕНИЯ РОССИИ

Нейронаука для медицины и психологии

По материалам
X Международного
междисциплинарного Конгресса
(г. Судак)

РАДИОТЕХНИКА

тел./факс: (495) 625-9241
e-mail: info@radiotec.ru
http://www.radiotec.ru

ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС 79241 В КАТАЛОГЕ АГЕНТСТВА "РОСПЕЧАТЬ": ГАЗЕТЫ И ЖУРНАЛЫ

УДК 57.054

Влияние дофамина на инотропию миокарда неполовозрелых крыс

© Авторы, 2015
© ЗАО «Издательство «Радиотехника», 2015

Г. А. Билалова – *к. биол.н., доцент, кафедра анатомии, физиологии и охраны здоровья человека, Казанский (Приволжский) федеральный университет*
E-mail: g.bilalova@mail.ru
Л. М. Казанчикова – *Казанский (Приволжский) федеральный университет*
E-mail: klilijam@mail.ru
Ф. Г. Ситдиков – *д.биол.н., профессор, кафедра анатомии, физиологии и охраны здоровья человека, Казанский (Приволжский) федеральный университет*
E-mail: fgsitdikov@mail.ru
Н. Б. Дикопольская – *к.биол.н., доцент, кафедра анатомии, физиологии и охраны здоровья человека, Казанский (Приволжский) федеральный университет*
E-mail: bettydn@mail.ru

Изучен in vitro дозозависимый эффект дофамина на фоне блокады α- и β-адренорецепторов, d-рецепторов на инотропную функцию сердца 21-суточных крыс.

Ключевые слова: *дофамин, сердце, крыса, сократимость миокарда.*

This work investigates the in vitro dose dependent effect on dopamine blockade against α-and β-adrenoceptors, d-receptors inotropic function of the heart 21-day old rats.

Keywords: *dopamine, heart, rat, contractility myocardial.*

Введение

Симпатические влияния на сердце формируются с 3-й по 6-ю неделю постнатального онтогенеза, именно в этом возрасте осуществляются значительные структурно-функциональные изменения сердечно-сосудистой системы. Физиологические реакции сердца на катехоламины реализуются их взаимодействием с адренорецепторами клеток миокарда. В число катехоламиновых медиаторов входит и дофамин. Дофамин – биосинтетический предшественник норадреналина и адреналина, благодаря методам молекулярной биологии дофаминовые рецепторы обнаружены в сердце крысы и человека [6].

Известно, что симпатические нервные окончания, кроме базовых медиаторов, содержат много дофамина, который воздействует на клетки-мишени как через специфические дофаминовые рецепторы, так и через кросс-связывание с α- и β-адренорецепторами [3]. Выраженность эффекта определяется дозой. В высоких дозах дофамин действует на адренорецепторы, а в низких дозах (0,5–2 мкг/кг/мин) действует на d-рецепторы [4, 5].

Выявлены особенности топографии рецепторных структур медиаторов в синусно-предсердном узле крысы, где функциональное ядро синусно-предсердного узла сердца в центральной части в значительной степени обеднено содержанием рецепторов основных нейротрансмиттеров вегетативной нервной системы [2]. Участие дофамина в регуляции деятельности сердца изучено недостаточно, особенно в зависимости от дозы леганды, имеются лишь единичные исследования.

Цель исследования: изучение влияния дофамина разных концентраций на сократительную активность миокарда неполовозрелых крыс при блокаде адренорецепторов и дофаминовых рецепторов.

Методы и результаты исследования

Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах в возрасте 21-суточного возраста с соблюдением биоэтических правил. К 21-суточному возрасту у крысят происходит полное становление симпатической иннервации сердца. Изометрическое сокращение полосок миокарда пред-

сердий и желудочков регистрировали на установке «Power Lab» (ADInstrumets) с датчиком силы «MLT 050/D» («ADInstruments»). Определяли реакцию силы сокращения миокарда предсердия и желудочка на возрастающие концентрации дофамина («Sigma») в диапазоне 10^{-9} – 10^{-5} М. Для блокады α-адренорецепторов использовался фентоламин в концентрации 10^{-6} М, β-адренорецепторов – пропранолол в концентрации 10^{-6} М и d-рецепторов – дроперидол (производство Sigma).

У наркотизированных уретаном (1200 мг/кг) крыс 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 – 8 г; KCl – 0,3 г; $CaCl_2$- – 3 мл; $MgSO_4$ – 0,5 мл; NaH_2PO_4 – 0,04 г; глюкоза – 2 г; Trizma HCl – 2,4 – 3,9 г/л). Раствор постоянно аэрировали карбогеном 95% O_2 и 5% CO_2 при pH = 7,4. Полоски миокарда стимулировались через платиновые электроды с частотой 6 стимулов в минуту и длительностью 5 мс. 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 мин (приработка). По окончании приработки в течение 10 мин регистрировали исходные параметры сокращения, затем в течение 20 мин – с добавлением в рабочий раствор дофамина. Затем препараты отмывали рабочим раствором, вновь записывали исходные данные и повторяли порядок работы с другими концентрациями дофамина. Реакцию силы сокращения в ответ на дофамин рассчитывали в процентах от исходной, которую принимали за 100%.

Достоверность различий рассчитывали по *t*-критерию Стьюдента. У 21-суточных крысят дофамин в концентрации 10^{-9} М оказывает положительное инотропное действие на миокард предсердий и желудочков. Увеличение силы сокращения миокарда в предсердиях составило 13,14% ($p < 0,05$), в желудочках 7,43% ($p < 0,05$). Дофамин в концентрации 10^{-8} М увеличивает силу сокращения в желудочках на 6,93%, в предсердиях наоборот уменьшает на 9,18% ($p < 0,05$). Дальнейшее определение дозозависимого эффекта показало, что дофамин в концентрации 10^{-7} М, 10^{-6} М и 10^{-5} М вызывает только отрицательно инотропное действие на миокард как предсердий, так и желудочков [1]. Реакция изменений силы сокращения миокарда приблизительно одинакова – на 5–13% (рис. 1).

Для выявления активации адренорецепторов и d-рецепторов следующую серию экспериментов проводили на фоне блокады α-адренорецепторов фентоламином. При выключении α-адренорецепторов у 21-суточных крыс дофамин в концентрации 10^{-9} М, 10^{-8} М, 10^{-7} М вызывает однонаправленную реакцию, т.е. снижение силы сокращения миокарда предсердий и желудочков в пределах 7–9% (рис. 2). При этом наибольшие отрицательные изменения регистрировались в предсердиях. В концентрации 10^{-6} М дофамин увеличивает силу сокращения полосок миокарда предсердий на 28,6% ($p < 0,05$), в желудочках, наоборот, уменьшает на 12,93%.

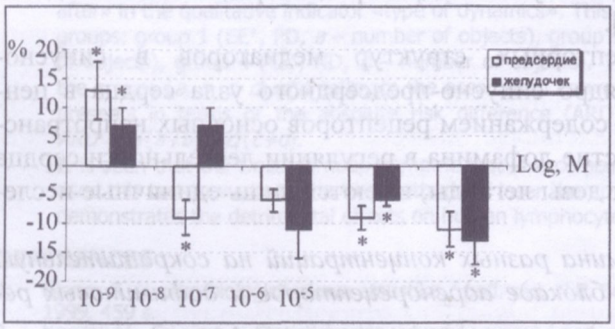

Рис. 1. Реакция силы сократимости миокарда правого предсердия и правого желудочка 21-суточных крыс на дофамин разной концентрации (* – достоверность по сравнению с исходным значением $p < 0,05$)

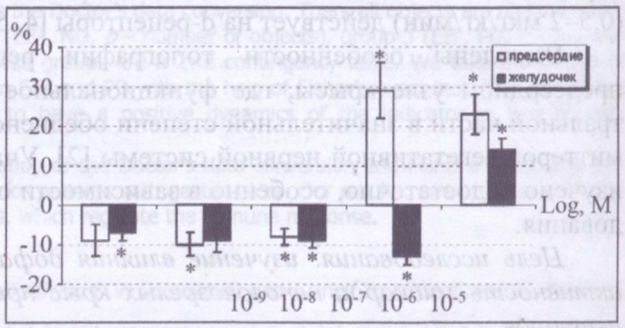

Рис. 2. Реакция силы сократимости миокарда правого предсердия и правого желудочка 21-суточных крыс на дофамин разной концентрации при блокаде α-адренорецепторов фентоламином (* – достоверность по сравнению с исходным значением $p < 0,05$)

Дофамин в концентрации 10^{-5} М вызывает увеличение силы сокращения миокарда предсердий на 23,08% ($p < 0,05$), силу сокращения желудочков на 13,39% ($p < 0,05$).

На фоне блокады β-адренорецепторов пропранололом дофамин при действии всех исследуемых концентраций (10^{-9}–10^{-5} М) вызывает только отрицательный инотропный эффект (табл. 1). Наибольшая реакция изменений силы сократимости миокарда регистрировалась в желудочках в пределах 9–14% (рис. 3).

Таблица 1. ***Показатели силы сократимости миокарда предсердий и желудочков 21-суточных крыс***

Предсердие/	Сила сократимости миокарда, g									
	Исходное	Дофамин 10^{-5} М	Исходное	Дофамин 10^{-6} М	Исходное	Дофамин 10^{-7} М	Исходное	Дофамин 10^{-8} М	Исходное	Дофамин 10^{-9} М
П	0,218±0,085	0,187±0,052*	0,179±0,010	0,166±0,010*	0,503±0,269	0,474±0,235	0,175±0,014	0,159±0,012*	0,454±0,074	0,512±0,084*
Ж	0,300±0,046	0,267±0,041*	0,368±0,033	0,351±0,033*	0,488±0,083	0,451±0,102	0,458±0,126	0,478±0,120	0,701±0,494	0,740±0,495*
При блокаде фентоламином										
П	0,238±0,051	0,297±0,087*	0,273±0,062	0,337±0,065*	0,303±0,060	0,278±0,052*	0,284±0,040	0,250±0,023*	0,363±0,050	0,338±0,338
Ж	0,293±0,042	0,330±0,050*	0,259±0,032	0,224±0,021*	0,656±0,402	0,588±0,290*	0,442±0,042	0,409±0,050	0,636±0,217	0,604±0,213*
При блокаде дроперидолом										
П	0,388±0,012	0,417±0,001*	0,372±0,041	0,428±0,041*	0,459±0,061	0,417±0,051	0,548±0,036	0,492±0,032	0,863±0,095	0,755±0,061
Ж	0,105±0,010	0,127±0,014	0,123±0,008	0,117±0,007	0,165±0,014	0,071±0,010	0,208±0,003	0,184±0,002*	0,392±0,011	0,330±0,008*
При блокаде пропранололом										
П	0,304±0,076	0,271±0,046*	0,406±0,149	0,370±0,115*	0,405±0,090	0,390±0,090*	0,465±0,012	0,401±0,011*	0,751±0,083	0,683±0,098*
Ж	0,320±0,151	0,271±0,083*	0,332±0,054	0,301±0,039*	0,388±0,084	0,341±0,093	0,217±0,001	0,194±0,002*	0,514±0,045	0,448±0,038*

Примечание: достоверность по сравнению с исходным значением $p < 0,05$.

После блокады d-рецепторов дроперидолом у 21-суточных крыс дофамин в концентрации 10^{-9} М, 10^{-8} М, 10^{-7} М снижает сократительную активность и предсердий и желудочков. Отрицательная реакция в желудочках сохраняется и в концентрации 10^{-6} М. Дофамин в концентрации 10^{-5} М увеличивает силу сокращения полосок миокарда предсердий на 33,51% ($p < 0,05$) и желудочков на 10,34% (рис. 4).

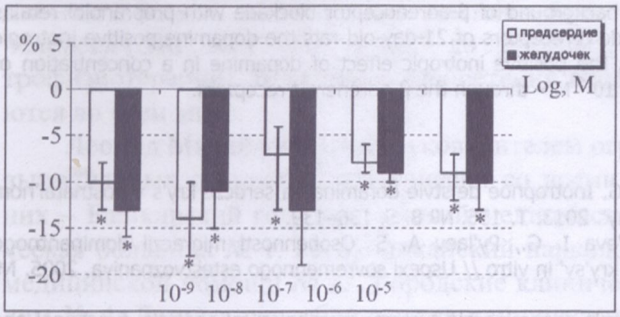

Рис. 3. Реакция силы сократимости миокарда правого предсердия и правого желудочка 21-суточных крыс на дофамин разной концентрации при блокаде β-адренорецепторов пропранололом (* – достоверность по сравнению с исходным значением $p < 0,05$)

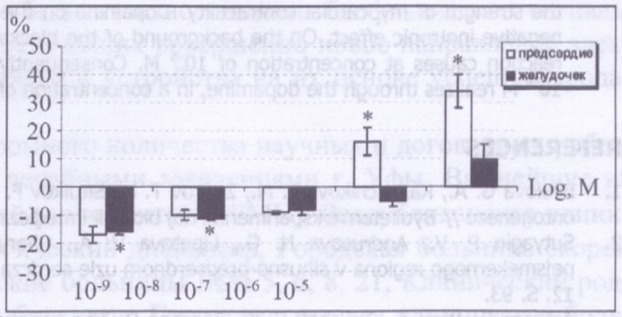

Рис. 4. Реакция силы сократимости миокарда правого предсердия и правого желудочка 21-суточных крыс на дофамин разной концентрации при блокаде d-рецепторов дроперидолом (* – достоверность по сравнению с исходным значением $p < 0,05$)

Заключение

При выключении α-адренорецепторов и при блокаде d-рецепторов дофамин в концентрации 10^{-5} М сохраняет положительный инотропный эффект сердца. Положительный эффект дофамина исчезает при блокаде β-адренорецепторов, что доказывает влияние дофамина в высоких концентрациях на β-адренорецепторы. Агонист d-рецепторов в концентрации 10^{-9} М реализует свой эффект на сердце у 21 суточных крыс через дофаминовые рецепторы.

Литература

1. *Билалова Г. А., Казанчикова Л. М., Зефиров Т. Л., Ситдиков Ф. Г.* Инотропное действие дофамина на сердце крыс в постнатальном онтогенезе // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013. Т. 156. № 8. С. 136–139.
2. *Сутягин П. В., Андрусова Н. Г., Липатова В. А., Чарыева И. Г., Пылаев А. С.* Особенности миграции доминантного пейсмекерного региона в синусно-предсердном узле сердца крысы in vitro // Успехи современного естествознания. 2005. № 12. С. 93.
3. *Amenta F., Ricci A., Tayebati S. K., Zaccheo D.* The peripherals dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications // Ital. J. Anat. Embryol. 2002. V. 107. №. 3. P. 145–167.
4. *Emilien G., Maloteaux J.M., Geurts M., Hoogenberg K., Cragg S.* // Dopamine receptors – physiological understanding to therapeutic intervention potential. // Pharmacol Ther. 1999. V.84. P. 133–156.
5. *Murphy M.B.* // Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension // J Hum Hypertens. 2000. V. 14. P. 47–50.
6. *Wegener K., Kummer W.* // Acta Anat. (Basel). 1994. V. 151. № 2. P. 112–119.

Поступила 18 февраля 2014 г.

Effect of dopamine on myocardial inotropy immature rats

© Authors, 2015
© Radiotekhnika, 2015

G.A. Bilalova *– Ph.D. (Biol.), Associate Professor, Department of Anatomy, Physiology and Human Health, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan)*
L.M. Kazanchikova *– Post-graduate Student, Department of Anatomy, Physiology and Human Health, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan)*
F.G. Sitdikov *– Dr. Sc. (Biol.) Sciences, Professor, Department of Anatomy, Physiology and Human Health, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan)*
N.B. Dikopolskaya *– Ph. D. (Biol.), Associate Professor, Department of Anatomy, Physiology and Human Health, Kazan (Volga region) Federal University (Kazan)*

Investigated the effects of dopamine at concentrations 10^{-9} -10^{-5}M on the myocardial contractile activity of the rat 21-day age. In analyzing of the isometric contraction strips infarction it has been found that the dopamine in a concentration of 10^{-9} M increases the force of myocardial contraction. Further determination of dose response showed that dopamine in a concentration of 10^{-7} M, 10^{-6} M, 10^{-5} M, has only a negative inotropic effects on the myocardium of the atria and ventricles. Adding dopamine during blockade of α-adrenergic receptors by the phentolamine on 21-day-old rats resulted in an increase of the force of contraction of the myocardium at a concentration of 10^{-5} M. All subsequent concentration caused decrease of the strength of myocardial contractility. Dopamine on the background of β-adrenoceptor blockade with propranolol retains negative inotropic effect. On the background of the blockade d-receptors of 21-day-old rats the dopamine positive inotropic reaction causes at concentration of 10^{-5} M. Consequently, the positive inotropic effect of dopamine in a concentration of 10^{-9} M realizes through the dopamine, in a concentration of 10^{-5} M – through the β-adrenergic receptors.

REFERENCES

1. Bilalova G. A., Kazanchikova L. M., Zefirov T. L., Sitdikov F. G. Inotropnoe dejstvie dofamina na serdcze kry's v postnatal'nom ontogeneze // Byulleten' e'ksperimental'noj biologii i mediciny'. 2013. T. 156. № 8. S. 136–139.
2. Sutyagin P. V., Andrusova N. G., Lipatova V. A., Chary'eva I. G., Py'laev A. S. Osobennosti migraczii dominantnogo pejsmekernogo regiona v sinusno-predserdnom uzle serdcza kry'sy' in vitro // Uspexi sovremennogo estestvoznaniya. 2005. № 12. S. 93.
3. Amenta F., Ricci A., Tayebati S. K., Zaccheo D. The peripherals dopaminergic system: morphological analysis, functional and clinical applications // Ital. J. Anat. Embryol. 2002. V. 107. №. 3. P. 145–167.
4. Emilien G., Maloteaux J.M., Geurts M., Hoogenberg K., Cragg S. // Dopamine receptors – physiological understanding to therapeutic intervention potential. // Pharmacol Ther. 1999. V.84. P. 133–156.
5. Murphy M.B. // Dopamine: a role in the pathogenesis and treatment of hypertension // J Hum Hypertens. 2000. V. 14. P. 47–50.
6. Wegener K., Kummer W. // Acta Anat. (Basel). 1994. V. 151. № 2. P. 112–119.