

М.Ж. Ахметова^{1*}, Р.Р. Нигматуллина², Ф.А. Миндубаева³, Г.М. Тыкежанова^{1,4}

¹Академик Е.А. Бөкетов атындағы Қарағанды университеті, Қазақстан;

²Қазан мемлекеттік медицина университеті, Ресей;

³Қарағанды медицина университеті, Қазақстан;

⁴Алтай мемлекеттік университеті

*Хат-хабарларға арналған автор: meruzhan2@mail.ru

Ересек егеуқұйрықтардың жүрегінің оң жақ қарынша миокардының жиырылғыштығына серотонин мен адреналиннің жоғарылаған концентрацияларының әсері

Соңғы жылдары ағзаның физиологиялық және патологиялық процестеріне серотониннің (5-НТ) рөлі мен оның әсер ету механизмдеріне аса көңіл бөлініп келеді. Серотониндік жүйенің қалыпты жағдайдан ауытқуы атеросклероз, артериялық гипертензия, жүректің ишемиялық ауруын тудыруына себеп болатыны кеңінен талқылануда. Бүгінгі таңда сүтқоректілер мен адамдардың миокардында анықталған серотонин рецепторларының екі түрі белгілі — 5-НТ₂ және 5-НТ₄. Жүрек қызметін басқаратын негізгі механизмдердің бірі кардиомиоциттердің адренорецепторларына катехоламиндердің әсер етуімен байланысты. Адам мен жануарлардың жүрегінде кардиомиоциттердің жиырылуына β_1 , β_4 және α_1A адренорецепторлары қатысады. Серотонин мен адреналин физиологиялық процестерін реттеуші модуляторлары болып, патология жағдайында аурудың дамуына ықпал ететін факторларға айналады. Ересек ұрғашы егеуқұйрықтардың миокардының серотонин мен адреналиннің түрлі концентрацияларына жиырылу күшін *in vitro* зерттеу барысында анықтадық. Нәтижесінде, серотониннің концентрациясының жоғарылауымен оң қарыншаның миокардында дозаға тәуелді оң инотропты әсер байқалды. Серотониннің соңғы концентрациясына оң жақ қарыншаның жиырылу күші алғашқы концентрациясымен салыстырғанда 48,3 % жоғарылаған. Алайда, адреналин концентрациясының жоғарылауымен оң инотропты реакция әлсірейді. Адреналиннің максималды 10,0 mM концентрациясына алдыңғы концентрациясымен салыстырғанда 10,4 % теріс инотропты әсер байқалды. Осылайша, жүректегі серотониндік рецепторлардың таралуы мен функционалды рөлі адренергиялық рецепторлармен сәйкес болса да, кардиомиоциттердің серотонин мен адреналинге инотропты реакциясы әртүрлі болды.

Кілт сөздер: серотонин, адреналин, миокард, жүрек, кардиомиоцит, егеуқұйрық, миокардтың жиырылғыштығы, рецептор.

Kipicne

Жүрек қызметін бақылау экстракардиалды жүйкемен, гуморалдық әсерлермен, сондай-ақ жүрекшілік құрылымдардың қатысуымен жүзеге асырылады. Сүтқоректілердің жүрегі түрлі лигандалармен өзара әрекеттесетін және жасушаішілік сигнал беру жүйесін іске қосатын тиімді рецепторлық жүйемен жабдықталған. Жүрек қызметін басқаратын негізгі механизмдердің бірі катехоламиндердің кардиомиоциттердің адренорецепторларына әсер етуімен байланысты [1; 2]. Адам мен жануарлардың жүрегінде β_1 -адренорецепторлар (АР), β_2 -АР, β_3 -АР және β_4 -АР немесе атипті β_1 -АР, сондай-ақ альфа1-АР және альфа2-АР бар екені белгілі. Жүректің шамамен 90 % β -АР, қалған 10 % α -АР құрайды. β_1 -адренорецепторлар сүтқоректілердің жүрегінде β_2 -АР қарағанда жиі кездеседі (75 %:25 %) [3]. β_1 -АР оң инотропты, хронотропты, дромотропты және батмотропты әсерлерлерді қамтамасыз ете отырып, жүректің жұмысын белсендіреді. Бұл рецепторлардың әсерінен миокардтың жиырылу күші, жүрек соғу жиілігі артады, жүрек бұлшық етінің өткізгіштігі мен қозғыштығы жоғарылайды [4].

Серотонин немесе 5-гидрокситриптамин (5-НТ) — мембраналық рецепторлармен байланысу арқылы өзінің түрлі физиологиялық әрекеттерін көрсететін ағзада кең таралған биогенді моноамин. Жүрек-қантамырлар жүйесінің қызметін реттеуде 5-НТ_{1A}, 5-НТ₂ және 5-НТ₃ рецепторлары маңызды роль атқарады. Кардиомиоциттерде миокардтың жиырылуын реттеуге қатысатын 5-НТ₄ және 5-НТ_{2B} серотониннің рецепторлары табылған [5].

Серотонин 5-НТ₂ рецепторлары арқылы эмбриогенез процесі барысында нейрондық тіндердің өсуінің маңызды реттеушісі болып табылады. Тышқандардың миокардында 5-НТ_{2A} және 5-

HT_{2B} рецепторларының экспрессиясы морфогенездің белсенді фазалары кезінде іске қосылатыны байқалған. Сонымен қатар, 5-HT_{2B} рецепторлары 5-HT₇ рецепторларымен қатар егеуқұйрықтардың өкпе және коронарлық артерияларының босаңсынуына қатысады. Егеуқұйрықтарда 5-HT_{2A} рецепторын ынталандыру барысында жүрек соғу жиілігі мен қан қысымы жоғарылайды. Жүрек-қантaмыр жүйесіндегі 5-HT_{2B} серотонин рецепторларының әсері өкпе артерияларында, жүрек қалқаншаларында айқын байқалады. Осылайша, 5-HT_{2B} рецепторлары жүректе, плацентада, өкпеде, бүйректе, ішектерде және асқазанда, сонымен қатар аздаған дәрежеде адам миында кең таралған [5; 6].

Серотонин рецепторлары мен адренорецепторлардың миокардтың жиырылу қызметін жүзеге асыру кезіндегі жасушаішілік сигнал беру жолдары ұқсас болып табылады. Дегенмен, миокард жиырылуының өзгеруі 5-HT/5-HT_{2B} және адреэнергиялық рецепторлардың арасында пайда болған сигналдардың қиылысуы нәтижесінде орын алатыны толық анықталуы керек.

Зерттеу мақсаты: *Wistar* тұқымдас ересек ұрғашы егеуқұйрықтардың жүрегінің оң жақ қарыншасының жиырылуына серотонин мен адреналин концентрацияларының әсерін зерттеп, өзара салыстырмалы талдау жасау.

Зерттеу материалы мен әдістері

Зерттеу жұмыстары Қазан мемлекеттік медицина университетінің қалыпты физиология кафедрасының ғылыми зертханасында жүргізілді.

Миокардтың жиырылуы *Wistar* тұқымдас ересек ұрғашы егеуқұйрықтарының жүректерінің оң жақ қарыншасының жолақтарында *in vitro* экспериментінде зерттелді. Оң жақ қарыншаның миокардының жолақтарының жиырылу күшінің реакциялары серотониннің (Serotonin hydrochloride, Sigma, АҚШ) және адреналиннің (Adrenaline, Sigma, АҚШ) 0,1 mM, 1,0 mM және 10,0 mM жоғарылаған концентрацияларында бағаланды.

Наркоз ретінде уретан (800 мг/кг) қолданылды. Егеуқұйрықтың жүрегі алынып, оттегімен қаныққан жұмыс ерітіндісі бар Петри табақшасына орналастырылды. Оң жақ қарыншаның миокардынан ұзындығы 2–3 мм және диаметрі 0,8–1 мм болатын жолақтар дайындалды. Препарат бір ұшымен күш датчигіне, екінші ұшымен — тірек нүктесіне тігінен бекітілді, содан кейін әр препарат 25 мл жұмыс ерітіндісі бар жеке резервуарға батырылды. 400 мл дистилденген суға келетін жұмыс ерітіндісінің құрамы (гр.): NaCl — 3,2, KCl — 0,12, CaCl₂ — 0,12, MgCl₂ — 0,05, NaHPO₄ — 0,016, аскорбин қышқылы — 0,019, глюкоза — 0,8.

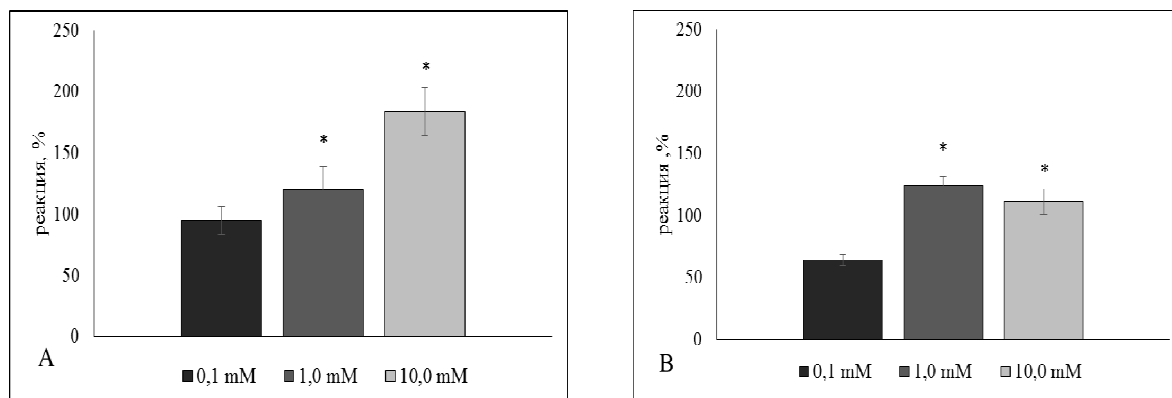
Серотонинге және адреналинге жауап ретінде жиырылу күшінің реакциясын бастапқы көрсеткіштің пайызы ретінде есептелді. Миокардтың жиырылу күшін тіркеу «AcqKnowledge 4.1» бағдарламасының көмегімен жүргізілді. Сигналдар «Elf» бағдарламасының көмегімен өңделді (авторы А.В. Захаров).

Тәжірибе нәтижелерін статистикалық талдау жұмыстары жеке компьютерде «Microsoft Office Excel 2016» және «Statistica V.6.0» бағдарламаларын қолдана отырып жүргізілді. Статистикалық өңдеу M, m және δ анықтаумен жүргізілді, айырмашылықтардың растығы Стьюденттің t-критерийі бойынша есептелді. Айырмашылықтар критерийі $p < 0,05$ болған жағдайда сенімді деп саналды.

Зерттеу нәтижелері және оны талқылау

Тәжірибенің нәтижесі бойынша ересек ұрғашы егеуқұйрықтарында серотонин концентрациясы жоғарылаған сайын, оң жақ қарыншаның миокардының жиырылу күші концентрацияға сәйкес жоғарылауымен байқалды. Серотониннің алғашқы 0,1 mM дозасына миокардтың жиырылу күші 94,8 % жоғарылаған. Екінші 1,0 mM 5-HT дозасына жиырылу күші алғашқы дозамен салыстырғанда 21,1 % көтерілген ($p < 0,05$). Серотониннің жоғарғы 10,0 mM концентрациясына жүрек қарыншасының инотропты реакциясы төмен концентрациямен 0,1 mM салыстырғанда 48,3 %, екінші концентрациямен салыстырғанда 34,4 % жоғарылаған ($p < 0,05$) (1-сур. А).

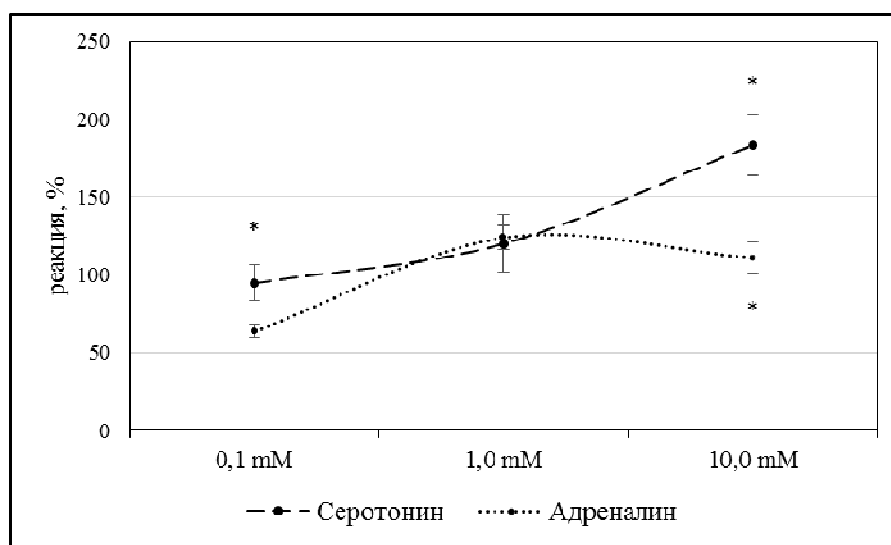
Адреналиннің 0,1 mM концентрациясына жүрек қарыншасының жиырылу күші 63,8 % көрсетті. Оң жақ қарыншаның жиырылу күші адреналиннің 1,0 mM концентрациясына 124,2 % жоғарылаған. Адреналиннің алғашқы және соңғы концентрацияларына жиырылу күшінің салыстырмалы айырмашылығы 42,5 % құрады ($p < 0,05$) (1-сур. В).



Ескерту: * — бірінші концентрациямен салыстырғандағы статистикалық маңызды айырмашылықтар (*p<0,05)

1-сурет. Ересек егеуқұйрықтарда серотонинге (А) және адреналинге (В) миокардтың жиырылу күшінің реакциясы

Егеуқұйрықтардың жүрегiнiң оң жақ қарыншасының жиырылу күшi серотониннiң алғашқы 0,1 mM концентрациясына жауабы адреналинге қарағанда 32,6 % (p<0,05) жоғары. Адреналиннiң екiншi концентрациясына миокардтың жиырылу күшi серотониннiң әсерiмен салыстырғанда 3,2 % жоғары болған. Соңғы 10,0 mM концентрацияда қарыншаның жиырылу күшi серотонин әсерiне 183,3 % жоғарылаған. Адреналиннiң бұл концентрациясына егеуқұйрықтардың жүрегiнiң қарыншасының жиырылу күшi 111,2 % құрады. Жоғары концентрацияларда серотонин миокардтың жиырылу күшiн жоғарылатқан болса, адреналин керiсiнше төмендеткен (2-сур.).



Ескерту: * — бастапқы мәнмен салыстырғандағы статистикалық маңызды айырмашылықтар (*p<0,05)

2-сурет. Ересек егеуқұйрықтарда серотонинге және адреналинге миокардтың жиырылу күшінің салыстырмалы реакциясы

Қорытынды

Егеуқұйрықтарда серотониннiң әсерiне жүрек қарыншасының жиырылу күшi концентрация мөлшерiне тәуелдi жоғарылауымен байқалды. Алайда, адреналин концентрациясының жоғарылауымен миокардтың оң инотропты әсерi әлсiредi. Адреналиннiң ең жоғары 10,0 mM концентрациясын енгiзген кезде терiс инотропты әсер байқалды. Осындай терiс әсердiң туындауы адреналиннiң шамадан тыс жүрек миокардының жұмысына жүктеме түсiруiмен байланысты болар. Мүмкiн, пресинаптикалық α_2 адренорецепторларының әсерiнен синапстардан норадреналиннiң шығарылуын азайтып, сол арқылы жүрек соғу күшi төмендеген.

Жүректегі серотониндік рецепторлардың таралуы мен функционалды рөлі адренергиялық рецепторлардың рөлін қайталайтынын атап өтуге болады. $\alpha 1$ -адренергиялық рецепторлары 5-HT₂ рецепторлары сияқты классикалық түрде G α /диацилглицерин/инозитолтрифосфатпен, ал бета ($\beta 1$, $\beta 2$, $\beta 4$) адренорецепторлары 5-HT₄ рецепторларына ұқсас Gs/аденилатциклазасымен байланысқан. Рецепторлар жасушаішілік екінші реттік хабаршылармен әрекеттеседі, атап айтқанда, А протеинкиназа мен С протеинкиназа, сондай-ақ киназалар тұқымдасы GPCR киназалармен (GRK). G ақуызының диссоциациясы аденилатциклазаны белсендіріп, нәтижесінде аденозинтрифосфат циклдік аденозин монофосфатына айналады. Циклдік аденозин монофосфаты ақуыз киназасын белсендіріп, нәтижесінде L-типті кальций арналары фосфорланады, соның арқасында жасушаға келетін кальций ағынын тудырады. Фосфодиэстераза циклдік аденозин монофосфатын инактивациялау арқылы оны 5-АМФ-қа айналдырады. Кальций саркоплазмалық ретикулумның рианодиндік рецепторларын белсендіріп, кальцийдің шығарылуына әкеледі. Миокардтың инотропты қызметі кардиомиоциттердің Ca²⁺ тиімді шығарылу қабілетімен анықталады [4, 5, 7].

Біздің зерттеуіміз көрсеткендей, серотонин мен адреналиннің жүректегі рецепторлық жасушаішілік жолдары ұқсас болғанымен ересек егеуқұйрықтардың оң қарынша миокардының инотропты қызметіне серотонин мен адреналиннің концентрацияларына әртүрлі әсер етуімен байқалды.

Бұл жұмыс «Емшектегі балаларда өкпелік гипертензияны ерте диагностикалау әдісін клиникалық-физиологиялық негіздеу» атты № AP05136034 ғылыми жоба негізінде гранттық қаржыландырудан қолдау тапты.

Әдебиеттер тізімі

- 1 Kensuke K. Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves / K. Kensuke, I. Masaki, F. Keiichi // Circulation Research. — 2012. — No. 110 (2). — P. 325–336.
- 2 Ciccarelli M. Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease / M. Ciccarelli, G. Santulli, V. Pascale, B. Trimarco, G. Iaccarino // Front Physiol. — 2013. — No. 4. — P. 265–270.
- 3 Чинкин А.С. Соотношения адреналин: норадреналин и альфа-: бета-адренорецепторы в миокарде и адренергические хроно- и инотропные реакции при экстремальных состояниях и адаптации / А.С. Чинкин // Наука и спорт: современные тенденции. — 2014. — № 4 (3). — С. 10–18.
- 4 Grisan F. Studying $\beta 1$ and $\beta 2$ adrenergic receptor signals in cardiac cells using FRET-based sensors / F. Grisan, A. Burdyga, L. Iannucci, N. Surdo, T. Pozzan, G. Benedetto, K. Lefkimmiatis // Progress in Biophysics and Molecular Biology. — 2020. — No.154. — P. 30–38.
- 5 Lauder M. Expression of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors in the mouse embryo / M. Lauder, M. Wilkie, C. Wu, S. Singh // Int. J. Dev. Neuroscience. — 2000. — No. 18. — P. 653–662.
- 6 Nebigil C.G. Serotonin 2B receptor is required for heart development / C.G. Nebigil, D.S. Choi, A. Dierich, P. Hickel, M. Le Meur, N. Messaddeq, J.M. Launay et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2000. — No. 97. — P. 9508–9513.
- 7 Gurevich V.V. GPCRs and Signal Transducers: Interaction Stoichiometry / V.V. Gurevich, E.V. Gurevich // Trends Pharmacol. Sci. — 2000. — No. 98. — P. 9508–9513.

М.Ж. Ахметова, Р.Р. Нигматуллина, Ф.А. Миндубаева, Г.М. Тыкежанова

Влияние возрастающих концентраций серотонина и адреналина на сократимость миокарда правого желудочка сердца взрослых крыс

За последние годы в исследованиях о роли серотонина в физиологических и патологических процессах организма и механизмов его действия очевиден прогресс. Определена роль серотониновой системы в развитии таких заболеваний, как атеросклероз, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца. В миокарде млекопитающих и человека выявлено два типа серотониновых рецепторов (5-HT₂ и 5-HT₄). Деятельность сердца также контролируется при воздействии катехоламинов на адренорецепторы кардиомиоцитов. В сердце человека и животных в сокращении кардиомиоцитов участвуют $\beta 1$, $\beta 4$ и $\alpha 1A$ адренорецепторы. Серотонин вместе с адреналином являются регуляторами и модуляторами физиологических процессов в организме. При патологических состояниях они могут способствовать развитию сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях по сократимости миокарда *in vitro* у взрослых крыс в результате эксперимента было

показано, что при повышении каждой концентрации серотонина, в зависимости от дозы, наблюдалась положительная инотропная реакция на миокард правого желудочка. На последнюю концентрацию серотонина сила сокращения правого желудочка увеличилась на 48,3 % по сравнению с первой концентрацией. Однако с увеличением концентрации адреналина положительный инотропный ответ ослабевал. На максимальную концентрацию адреналина 10,0 мМ наблюдался отрицательный инотропный эффект на 10,4 % по сравнению с начальной концентрацией. Таким образом, несмотря на то, что распределение и функции серотонинергических рецепторов в сердце повторяют роль адренергических рецепторов, инотропная реакция кардиомиоцитов на серотонин и адреналин различная.

Ключевые слова: серотонин, адреналин, миокард, сердце, кардиомиоцит, крыса, сократимость миокарда, рецептор.

M.Zh. Akhmetova, R.R. Nigmatullina, F.A. Mindubayeva, G.M. Tykezhanova

Effect of increasing concentrations of serotonin and adrenaline on contractility myocardium of the right ventricle of the heart of adult rats

In recent years, progress has been evident in studies of the importance of serotonin in the physiological and pathological processes of the body and its mechanisms. The role of the serotonin system in the development of diseases such as atherosclerosis, arterial hypertension, and ischemic heart disease is largely discussed. In the myocardium of mammals and humans, two types of serotonin receptors (5-HT₂ and 5-HT₄) have been identified. The activity of the heart is also controlled by the action of catecholamines on the adrenergic receptors of cardiomyocytes. In the implementation of the contraction of cardiomyocytes in the hearts of humans and animals, there is also activation of adrenergic receptors, such as β_1 , β_4 and α_1A . Serotonin and adrenaline are regulators and modulators of physiological processes in organism, which, under pathological conditions, turn into factors contributing to the development of the disease. In studies on myocardial contractility in vitro, in adult rats, we found that with an increase in each concentration of serotonin, depending on the dose, a positive inotropic response to the right ventricular myocardium was observed. The effect of serotonin at the last dose on the force of contraction of the right ventricle compared with the first dose increased by 48.3 %. However, with an increase in the dose of epinephrine, the positive inotropic response weakened. At the maximum concentration of 10.0 mM epinephrine, a negative inotropic effect of 10.4 % was observed compared to the previous concentration. Thus, despite the fact that the distribution and functional role of serotonergic receptors in the heart repeats the role of adrenergic receptors, the inotropic response of cardiomyocytes to serotonin and adrenaline is different.

Keywords: serotonin, adrenaline, miocard, heart, cardiomyocyte, rat, myocardial contractility, receptor.

References

- 1 Kensuke, K., Masaki, I. & Keiichi, F. (2012). Development, maturation, and transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves. *Circulation Research*, 110, 2, 325–336.
- 2 Ciccarelli, M., Santulli, G., Pascale, V., Trimarco, B. & Iaccarino G. (2013). Adrenergic receptors and metabolism: role in development of cardiovascular disease. *Front Physiol*, 4, 265–270.
- 3 Chinkin, A.S. (2014). Sootnosheniia adrenalina: noradrenalin i alfa-: beta-adrenoretseptory v miokarde i adrenergicheskie khrono- i inotropnye reaktsii pri eksperimentalnykh sostoianiiakh i adaptatsii [The adrenaline: noradrenaline and alpha-: beta-adrenoreceptor ratios in the myocardium, and the adrenergic chrono- and inotropic reactions in extreme states and adaptation]. *Nauka i sport: sovremennye tendentsii — Science and sports: current trends*, 4, 3, 10–18 [in Russian].
- 4 Grisan, F., Burdyga, A., Iannucci, L., Surdo, N., Pozzan, T., Benedetto, G. & Lefkimiatis K. (2020). Studying β_1 and β_2 adrenergic receptor signals in cardiac cells using FRET-based sensors. *Circulation Research*, 154, 30–38.
- 5 Lauder, M., Wilkie, M., Wu, C. & Singh S. (2000). Expression of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} and 5-HT_{2C} receptors in the mouse embryo. *Int. J. Dev. Neuroscience*, 18, 653–662.
- 6 Nebigil, C.G., Choi, D.S., Dierich, A., Hickel, P., Le Meur, M., Messaddeq, N., Launay J. M. & al. (2000). Serotonin 2B receptor is required for heart development. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 97, 9508–9513.
- 7 Gurevich, V.V. & Gurevich E.V. (2000). GPCRs and Signal Transducers: Interaction Stoichiometry. *Trends Pharmacol. Sci*, 98, 9508–9513.