

АННОТАЦИЯ

диссертации на соискание степени доктора философии (PhD)
по специальности 6D060700 –Биология

Ахметова Меруерт Жанатовна

Регуляция сократимости миокарда правого желудочка у крысят с измененной концентрацией серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза

Общая характеристика работы. Диссертационная работа посвящена изучению инотропной функции правого желудочка крысят с измененной концентрацией серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза.

Актуальность темы. В последнее время большое внимание уделяется изучению серотонинергической системы. Серотонин, или 5-гидрокситриптамин (5-НТ), является биогенным моноамином, который широко распространен в организме. В мировой литературе широко обсуждается роль серотонинергической системы в развитии заболеваний сердца и сосудов. В центральных механизмах регуляции сердечно-сосудистой деятельности ключевую роль играют подтипы рецепторов: активация рецепторов 5-НТ_{1А} вызывает центральное угнетение симпатических влияний и далее брадикардию, рецепторов 5-НТ₂ – возбуждение симпатического отдела, повышение артериального давления, тахикардию, развитие фибрилляций предсердий.

Развитие сердца постоянно находится под контролем серотонина. Серотонин может и активно транспортироваться через плаценту во время беременности. В культуре эмбрионов мышей был обнаружен высокий уровень 5-НТ в миокарде развивающегося сердца. Белок мембранного переносчика серотонина (SERT) был обнаружен в миокарде млекопитающих в раннем эмбриональном этапе.

Серотонин является ключевой сигнальной молекулой в клетках-предшественниках сердца, участвующий в развитии и дифференцировке миокардиальных клеток, разделении камер сердца. Было показано, что рецептор серотонина 5-НТ_{2В} является критически важным во время эмбриогенеза, поскольку нокаут этого гена у мышей вызывает пороки сердца, изменение сократительного аппарата миокарда, снижение массы желудочков и эмбриональную летальность. Механизмы, приводящие к нарушению сократительной способности могут быть изменения миофибриллярной организации, структуры вставочного диска, аномальной организации саркомеров субэпикардального слоя и отсутствие трабекул в миокарде. Следовательно, было высказано предположение, что вмешательство в серотонинергическую систему в утробе матери может нарушить нормальное развитие сердечно-сосудистой системы плода.

Оценке функции правого желудочка сердца в последнее время уделяется много внимания, что отражено в опубликованных работах. Показано, что нарушение функции правого желудочка имеет независимое значение при легочной гипертензии. У большого количества детей раннего возраста с врожденными пороками сердца, осложненными легочной артериальной гипертензией прогноз остается неблагоприятным. Поэтому, решению этой задачи требует дополнительные исследования на моделях животных.

Сердечно-сосудистая дисфункция возможно зависит от уровня циркулирующего серотонина, и является ключевым фактором в поддержании нормальной сердечно-сосудистой деятельности в эмбриональном периоде онтогенеза. Это позволит рассматривать новые перспективы использования серотонина в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечно-сосудистые эффекты серотонина сложны и его вклад в физиологические процессы миокарда остается недостаточно изученным и требует дальнейших исследований. В связи с этим, возникает необходимость изучить влияние изменения концентраций серотонина в пренатальном периоде развития на инотропную функцию сердца в раннем постнатальном онтогенезе.

Цель исследования: Изучение влияния блокады синтеза серотонина и мембранного переносчика серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза на инотропную функцию миокарда правого желудочка у новорожденных крысят.

Задачи исследования:

1. Изучить влияние блокады синтеза серотонина и мембранного переносчика серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза на инотропную функцию миокарда правого желудочка у 7- и 14- дневных крысят при воздействии возрастающих концентраций серотонина.

2. Изучить влияние блокады синтеза серотонина и мембранного переносчика серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза на инотропную функцию миокарда правого желудочка у 7- и 14- дневных крысят при воздействии возрастающих концентраций адреналина.

3. Определить влияние блокады синтеза серотонина и мембранного переносчика серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза на морфологию миокарда правого желудочка у 14- дневных крысят.

4. Определить экспрессию SERT в тромбоцитах у крысят 14-дневного возраста с блокадой синтеза серотонина и мембранного переносчика серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза.

Объектами исследования являются беременные крысы линии Вистар и их потомство в возрасте 7- и 14- дней. Предметом исследования является правый желудочек.

Экспериментальные исследования на животных одобрены локальным этическим комитетом Казанского государственного медицинского университета.

Методы исследования. Для получения результатов исследования и их обработки были применены: метод исследования сократимости миокарда крыс *in vitro*; метод определения морфометрических изменений в миокарде;

определение экспрессии мембранного переносчика серотонина методом Вестерн-блоттинга. Статистическая обработка исследования проводилась с использованием программ Microsoft Excel 2019 и Statistica 7.0 с определением значимости различий по t-критерию Стьюдента. Работы проводились на кафедре физиологии НАО «Карагандинского университета имени Е.А. Букетова», на кафедре физиологии НАО «Карагандинского медицинского университета» и на кафедрах нормальной физиологии и общей патологии Казанского государственного медицинского университета.

Научная новизна полученных результатов.

Впервые показано влияние избытка и недостатка серотонина в эмбриональном периоде онтогенезе на инотропную функцию миокарда правого желудочка в раннем постнатальном онтогенезе у крысят 7- и 14-дневного возраста.

Впервые было изучено влияние серотонина и адреналина на сократимость миокарда правого желудочка у крысят с измененной концентрацией серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза.

Установлено, что изменение серотонинергической регуляции в эмбриональном периоде онтогенезе приводит к морфологическим изменениям кардиомиоцитов в постнатальном онтогенезе.

Впервые определена экспрессия мембранного переносчика серотонина в тромбоцитах у крысят с избытком и недостатком серотонина в эмбриональном периоде онтогенезе.

Теоретическая и практическая значимость результатов.

Теоретическая значимость работы состоит в том, что получены данные подтверждающие, что вмешательство в серотонинергическую систему в утробе матери приводит к нарушениям инотропной функции у плода. Результаты исследования позволят дополнить знания по изучению сердечно-сосудистых эффектов серотонина и его вклад в физиологические процессы миокарда.

Исследования, направленные на выявление новых звеньев сердечно-сосудистых заболеваний с моделированием на животных являются ценным вкладом в физиологию сердечно-сосудистой системы. Таким образом, практическая значимость обусловлена тем, что полученные данные позволят более глубоко понять важную роль серотонинергической системы при формировании легочной гипертензии, сердечной недостаточности, гипертрофии миокарда.

Эффекты серотонина на показатели инотропной функции сердца, такие как сила сокращения, длительность сокращения и длительность расслабления, изменяются с возрастом и существенно изменяются по мере достижения половой зрелости. Фармакологические препараты, способные изменять метаболизм серотонина или его влияние на рецепторы, используются в качестве психотропных средств, их бездумное применение в период беременности создает угрозу нарушения развития сердца плода. К веществам, которые блокируют активность ключевого фермента синтеза серотонина – триптофангидроксилазы, относится пара-хлор-фенил-аланин

(pCRA). Веществом, которое блокирует мембранный переносчик серотонина относится флуоксетин, который входит в группу селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС).

Полученные результаты развивают существующие представления о роли серотонина в регуляции насосной функции миокарда правого желудочка сердца и его сократимости в раннем постнатальном онтогенезе крыс. Результаты исследования свидетельствуют о существенном влиянии снижения и повышения количества серотонина в эмбриональном периоде, на функционирование миокарда правого желудочка сердца в раннем постнатальном онтогенезе. Результаты экспериментов на 7 и 14-дневных животных свидетельствуют о наличии особенностей в механизмах регуляции сократимости миокарда правого желудочка адреналином и серотонином, реализуемых с участием различных адreno- и серотониновых рецепторов, у крысят с дефицитом и избытком серотонина в эмбриональном периоде развития.

Полученные результаты рекомендуется использовать для трактовки результатов физиологических и фармакологических исследований функций сердечно-сосудистой системы крыс в зависимости от их возраста. Материалы исследований могут быть использованы в учебном процессе при преподавании курсов физиологии животных, возрастной и нормальной физиологии, фармакологии и кардиологии.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту.

1. Изменение концентрации серотонина в пренатальном периоде развития снижает сократительную функцию миокарда правого желудочка у новорожденных крысят.

2. Изменение концентрации серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза приводит к негативным морфологическим изменениям миокарда правого желудочка у новорожденных крысят.

3. Снижение и увеличение концентрации серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза снижает экспрессию активной фосфорилированной формы мембранного переносчика серотонина у новорожденных крысят.

Основные результаты:

- У новорожденных крысят 7- и 14 дневного возраста, которые развивались в условиях дефицита серотонина в эмбриональном периоде, выявлено снижение сократительной способности миокарда правого желудочка, реакции на возрастающие концентрации серотонина снижены по сравнению с другими группами.

- Выявлено, что у крысят 14-дневного возраста серотонин оказывает положительное инотропное действие на миокард правого желудочка во всех группах.

- В экспериментальной группе крысят 7- и 14-дневного возраста с блокадой переносчика серотонина в эмбриональном онтогенезе по сравнению с контрольной группой и экспериментальной группой крысят блокадой синтеза серотонина в эмбриональном онтогенезе под влиянием серотонина происходит наименьшее укорочение общей длительности

сокращения миокарда правого желудочка за счет уменьшения времени сокращения и расслабления.

- В постнатальном онтогенезе у крысят 7- и 14-дневного возраста реакция сокращения миокарда на возрастающие концентрации адреналина снижена в экспериментальных группах по сравнению с контрольной.

- В экспериментальной группе 7- дневных крысят, которые в раннем эмбриональном периоде онтогенеза подвергались воздействию СИОЗС флуоксетина (модель избытка серотонина) выявлено снижение общего времени сокращения на действие адреналина по сравнению с другими группами крысят.

- Установлено, что у крысят 14-дневного возраста, которые в эмбриональном периоде онтогенеза подвергались воздействию блокатора фермента триптофангидроксилазы параклорфенилаланина (модель дефицита серотонина) выявлено укорочение общей длительности сокращения миокарда правого желудочка по сравнению с другими группами.

- В экспериментальных группах крысят 14-дневного возраста обнаружены морфологические изменения миокарда правого желудочка. На первое место выступают изменения кровеносного микроциркуляторного русла, выраженный интерстициальный отек с дисконкомплексацией мышечных волокон. В отдельных наблюдениях определяются микронекрозы кардиомиоцитов.

- Выявлено, что у крысят 14-дневного возраста с измененной концентрацией серотонина в эмбриональном периоде онтогенеза активная фосфорилированная форма SERT, которая непосредственно участвует в переносе серотонина из плазмы в тромбоцит, существенно снижена.

Внедрение результатов работы.

В настоящее время результаты работы в виде методических рекомендаций внедрены в учебный процесс кафедры физиологии биолого-географического факультета НАО «Карагандинского университета имени академика Е.А. Букетова» в следующем виде: экспериментальные данные используются при проведении лабораторных работ по разделу «Сердечно-сосудистая система»; в виде методических рекомендаций внедрены в учебный процесс кафедры физиологии НАО «Медицинского университета Караганды» в следующем виде: экспериментальные данные используются при проведении практических занятий по дисциплине «Сердечно-сосудистая система, лимфатическая система», модуль «Жидкости и транспорт» для специальности «Общая медицина», по темам «Физиологические свойства сердечной мышцы» для специальности «Фармация» и «Физиология кровообращения. Нейрогуморальная регуляция кровообращения» для специальности «Биомедицина».

Связь темы диссертации с планами научных работ.

Диссертационная работа выполнялась в рамках научного проекта «Клинико-физиологическое обоснование способа ранней диагностики легочной гипертензии у детей грудного возраста» №АР05136034 (2018-2020 г.г.).

Личный вклад автора.

Автор проанализировал литературные данные, определил цели работы, провел исследование, статистическую обработку и анализ результатов. Экспериментальные работы проводились в научно-исследовательских лабораториях кафедр нормальной физиологии и общей патологии Казанского государственного медицинского университета (г. Казань, Россия) при личном участии автора.

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, списка литературы. Общий объем диссертации составляет 133 страниц. Список литературы – 288. Работа иллюстрирована 10 таблицами и 53 рисунками. Имеются 3 приложения.

Апробация работы и публикации.

Основное содержание диссертации отражено в 14 печатных работах, включая 2 статьи в рецензируемых научных изданиях, индексируемых в базе данных Scopus, в 3 статьях, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства науки и высшего образования Республики Казахстан. Ряд работ были представлены и опубликованы в материалах международных конференций, проведенных в России. Основные результаты были обсуждены на X Всероссийской школе молодых ученых, посвященной памяти академика РАН Евгения Евгеньевича Никольского, Сателлитном симпозиуме «От нейрона к мозгу» (г. Казань, 2019 г.), конференции молодых ученых «Актуальные проблемы биологии развития» (г. Москва, 2021 г.). По результатам исследования издано 1 монография.