

ฤทธิ์ของ 5-ไฮดรอกซีทริปตามีนที่มีต่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว



นางสาวปริมงคล วงษ์เชื้องาม

ศูนย์วิทยทรัพยากร
วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาวิทยาศาสตรมหาบัณฑิต
ภาควิชาสหสาขาชีววิทยา
บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2527

ISBN 974-563-804-8

009751

I 16504185

THE EFFECTS OF 5-HYDROXYTRYPTAMINE ON ISOLATED RIGHT
AND LEFT RAT ATRIA

MISS PARIMONGKOL WONGCHUENGAM

คณะวิทยาศาสตร์
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science
Interdepartment of Physiology

Graduate School

Chulalongkorn University

1984

Thesis Title The Effects of 5-Hydroxytryptamine on Isolated
Right and Left Rat Atria

By Miss Parimongkol Wongchuengam

Department Interdepartment of Physiology

Thesis Advisor Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph.D.
Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.



Accepted by the Graduate School, Chulalongkorn University in
Partial Fulfillment of the Requirement for the Master's Degree.

..... *S. Bunnag* Dean of Graduate school
(Associate Professor Supradit Bunnag, Ph.D.)

Thesis Committee

..... *Ayus Pichaicharnarong* Chairman
(Professor Ayus Pichaicharnarong, Ph.D.)

..... *Prasan Dhummaupakorn* Member
(Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph.D.)

..... *Prakorn Chudapongse* Member
(Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.)

..... *Ratree Sudsuang* Member
(Associate Professor Ratree Sudsuang, Ph.D.)

หัวข้อวิทยานิพนธ์	ฤทธิ์ของ 5-ไฮดรอกซีทริปตามีนที่มีต่อหัวใจห้องบนขวาและซ้ายที่แยกจากหนูขาว
ชื่อนิสิต	นางสาวปริมงคล วงษ์เชื่องาม
อาจารย์ที่ปรึกษา	รองศาสตราจารย์ ดร. ประสาน ธรรมอนุกรณ์ รองศาสตราจารย์ ดร. ประกร จุฑะพงษ์
ภาควิชา	สหสาขาสรีรวิทยา
ปีการศึกษา	2527



บทคัดย่อ

การศึกษาฤทธิ์ของ 5-ไฮดรอกซีทริปตามีน (5-HT) ต่อหัวใจหนูขาวโดยวิธีการแยกหัวใจห้องบนขวาและซ้ายออกจากกัน พบว่า 5-HT มีผลเพิ่มทั้งอัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาและแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้าย ผลนี้จะเพิ่มมากขึ้นตามขนาดของ 5-HT ในหัวใจห้องบนขวา 5-HT 2.0 $\mu\text{g/ml}$ เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจถึงขั้นสูงสุดประมาณ 5-10 นาทีหลังให้ยา และคงอยู่ระดับสูงเป็นเวลามากกว่า 15 นาทีที่ทำการทดลอง ส่วนแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายจะเพิ่มขึ้นสูงสุดภายใน 3-5 นาทีหลังจากให้ 5-HT และจะลดลงเล็กน้อย cyproheptadine ขนาด 0.02 $\mu\text{g/ml}$ และ methysergide ขนาด 0.47 $\mu\text{g/ml}$ ลดฤทธิ์ของ 5-HT ต่ออัตราการเต้นของหัวใจด้านขวาได้ประมาณ 50% แต่สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT ที่มีต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายได้อย่างสมบูรณ์ propranolol ขนาด 0.15 $\mu\text{g/ml}$ ลดฤทธิ์ของ 5-HT ต่ออัตราการเต้นของหัวใจได้เช่นเดียวกับ cyproheptadine และ methysergide และไม่สามารถลดหรือยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT ที่มีต่อแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายได้เลย เมื่อให้ยาร่วมกัน 2 ตัวคือ cyproheptadine ร่วมกับ propranolol หรือ methysergide ร่วมกับ propranolol สามารถยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT ต่ออัตราการเต้นของหัวใจห้องบนขวาได้เกือบสมบูรณ์และมากกว่าให้ยาตัวใดตัวหนึ่งเพียงตัวเดียวและมีนัยสำคัญทางสถิติ ผลของยา 2 ตัวร่วมกันในการยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT ที่เพิ่มแรงบีบตัวของหัวใจห้องบนซ้ายสามารถยับยั้งได้สมบูรณ์เช่นเดียวกับ cyprohep-

tadine หรือ methysergide เพียงตัวเดียว หนูกลุ่มที่ pretreat ด้วย reserpine (5 mg/kg i.p. 2 วัน) พบว่า 5-HT เพิ่มอัตราการเต้นของหัวใจและแรงบีบตัวของหัวใจได้น้อยกว่าปกติเล็กน้อย แต่ cyproheptadine และ methysergide ยับยั้งฤทธิ์ของ 5-HT ที่มีต่ออัตราการเต้นของหัวใจอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติซึ่งต่างจากหนูปกติ

ผลจากการศึกษานี้ อาจสรุปได้ว่า 5-HT มีกลไกในการกระตุ้นหัวใจห้องบนขวา และซ้ายที่แยกจากหนูขาวแตกต่างกัน โดยที่การตอบสนองของหัวใจห้องบนขวาเป็นผลจากการกระตุ้นของ 5-HT ที่กล้ามเนื้อหัวใจร่วมกับฤทธิ์ของ 5-HT ที่กระตุ้นปลายประสาท sympathetic ให้มีการหลั่งสาร Catecholamine อีกด้วย ส่วนฤทธิ์ต่อหัวใจห้องบนซ้ายเป็นผลจากการกระตุ้นโดยตรงของ 5-HT ที่กล้ามเนื้อหัวใจเพียงอย่างเดียว

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Thesis Title The Effects of 5-Hydroxytryptamine on Isolated
Right and Left Rat Atria

Name Miss Parimongkol Wongchuengam

Thesis Advisor Associate Professor Prasan Dhumma-Upakorn, Ph.D.
Associate Professor Prakorn Chudapongse, Ph.D.

Department Interdepartment of Physiology

Academic Year 1984



ABSTRACT

The mechanism of actions of 5-hydroxytryptamine (5-HT) on the isolated rat right and left auricles have been investigated. 5-HT produced the dose-dependent positive chronotropic and inotropic effects on the right and left atria respectively. Dose of 2.0 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 5-HT produced maximum effect on right atrial rate within 5-10 min after addition and the effect was sustained for more than 15 min. The time to peak effect on left atrial isometric tension was 3-5 min after addition and the effect then slightly declined. Cyproheptadine (0.02 $\mu\text{g}/\text{ml}$) and methysergide (0.47 $\mu\text{g}/\text{ml}$) reduced the positive chronotropic effect of 5-HT about 50% from controls, but completely abolished the positive inotropic of 5-HT on left atria. Propranolol (0.15 $\mu\text{g}/\text{ml}$) attenuated the positive chronotropic effect of 5-HT similar to those of methysergide and cyproheptadine. However, propranolol did not reduce the positive inotropic effect on the left atria. Combination of two antagonists, cyproheptadine and propranolol, or methysergide and propranolol significantly

depressed the positive chronotropic effect of 5-HT on right atria. The percentage of reduction in left atrial isometric contraction was similar to those produced by either cyproheptadine or methysergide alone. The positive chronotropic and inotropic effects of 5-HT in reserpinized rats (5 mg/kg/day i.p. for two consecutive days) were slightly less than those observed in nonreserpinized rats. However, cyproheptadine or methysergide dramatically reduced the positive chronotropic effects which significantly differed from non-reserpinized rats.

It is concluded that 5-HT mediates the positive chronotropic and inotropic effects on isolated rat right and left auricles respectively by different mechanisms. The effect on right atria is due to the combined direct effect on 5-HT receptor and indirect effect which is most likely the release of catecholamine from the adrenergic nerve in right atria. The positive inotropic effect is mainly due to a direct action of 5-HT and does not involve endogenous catecholamine release.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ACKNOWLEDGEMENTS



I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Dr. Prasan Dhumma-Upakorn, and my co-advisor, Dr. Prakorn Chudapongse, for their kind advice, guidance, keen interest, and constant encouragement throughout this study.

I am also indebted to Dr. Pavich Tongroach and the staff of the Department of Physiology, Faculty of Pharmacy, Chulalongkorn University, for providing advice and facilities used in experimental works. This study supported in part by Chulalongkorn University Graduate School.

Finally, I would like to extend my appreciation to my parents for their extremely useful support given to me and their encouragement.

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย



TABLE OF CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT	iv
ENGLISH ABSTRACT	vi
ACKNOWLEDGEMENTS	viii
TABLE OF CONTENTS	ix
LIST OF FIGURES	xi
ABBREVIATIONS	xiii
CHAPTER	
I. INTRODUCTION	1
II. MATERIALS AND METHODS	
1. Animals	8
2. Groups of animals for experiment	8
3. Preparation of isolated rat atria	9
4. The organ bath	10
5. Drugs	10
6. Drugs administration	10
7. Analysis of Data	11
III. RESULTS	
1. Effects of 5-HT on isolated rat atria	12
2. Antagonism of 5-HT effects on right atrial rate and left atrial isometric tension by 5-HT antagonists	13

	Page
3. Effects of beta-blocking agent (propranolol) on positive chronotropic and inotropic actions of 5-HT	14
4. Effects of 5-HT antagonists and beta-blocking agent on positive chronotropic and inotropic actions of 5-HT	15
5. Effects of 5-HT antagonists on isolated reserpinized rat atria	16
IV. DISCUSSION AND CONCLUSION	36
REFERENCES	42
VITA	47

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1. Concentration-response curves for the positive chronotropic effect of 5-HT	18
2. Concentration-response curves for the positive inotropic effect of 5-HT	19
3. The inhibition of positive chronotropic effect of 5-HT by cyproheptadine	20
4. The inhibition of positive inotropic effect of 5-HT by cyproheptadine	21
5. The inhibition of positive chronotropic effect of 5-HT by methysergide	22
6. The inhibition of positive inotropic effect of 5-HT by methysergide	23
7. The inhibition of positive chronotropic effect of 5-HT by propranolol	24
8. The inhibition of positive inotropic effect of 5-HT by propranolol	25
9. The inhibition of positive chronotropic effect of 5-HT by cyproheptadine and propranolol ...	26
10. The inhibition of positive inotropic effect of 5-HT by cyproheptadine and propranolol ...	27
11. The inhibition of positive chronotropic effect of 5-HT by methysergide and propranolol	28

Figure		Page
12.	The inhibition of positive inotropic effect of 5-HT by methysergide and propranolol	29
13.	Comparison of positive chronotropic effect of 5-HT in normal and reserpinized rats	30
14.	Comparison of positive inotropic effect of 5-HT in normal and reserpinized rats	31
15.	The inhibition of positive chronotropic effect of 5-HT in reserpinized rats by cyproheptadine	32
16.	The inhibition of positive inotropic effect of 5-HT in reserpinized rats by cyproheptadine	33
17.	The inhibition of positive chronotropic effect of 5-HT in reserpinized rats by methysergide	34
18.	The inhibition of positive inotropic effect of 5-HT in reserpinized rats by methysergide	35

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ABBREVIATIONS



Fig.	=	Figure
gm.	=	gram
5-HT	=	5-Hydroxytryptamine
μg	=	microgram.
ml	=	millilitre
min	=	minute
m sec	=	millisecond
v	=	Volt

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย