

ФАРМАКОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ МЕХАНІЗМУ ДІЇ ІНДЕРАЛУ НА НИРКОВИЙ КРОВОТІК І ТРАНСПОРТ НАТРІЮ В НЕФРОНІ ЩУРІВ

Р. А. Храмова, канд. мед. наук, доцент;

О. Б. Кузьмін¹, д-р мед. наук, професор;

І. Ю. Висоцький, д-р мед. наук, професор,

Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми;

¹Оренбурзька державна медична академія, м. Оренбург, Росія

В експериментах на анестезованих щурах було встановлено, що -адреноблокатор індерал пригнічує каналцеву реабсорбцію натрію в нирках і провокує натрійуретичну реакцію, яка корелює з підвищенням кровотоком у кортикальному і зовнішньому медулярному шарах. Інгібітор синтезу простагландинів індометацин та інгібітор калікреїн-кінінової системи контрикал не змінювали ниркову відповідь на досліджуваний препарат. Блокатор дофамінових рецепторів галоперидол попереджав гемодинамічний зсув в кортикальному і зовнішньому медулярному шарах і попереджав пригнічувальну дію індералу на каналцевий транспорт натрію. Зроблений висновок, що натрійуретична відповідь на дію -адреноблокаторів не зв'язана з підвищенням біосинтезу простагландинів у нирках або з активацією калікреїн-кінінової системи, але частково регулюється стимуляцією дофамінових рецепторів нирок.

Ключові слова: нирки, -адреноблокатори, кініни, простагландини, дофамінові рецептори.

ВСТУП

При лікуванні захворювань серцево-судинної системи, що супроводжуються порушенням водно-сольового обміну, часто використовуються діуретики. Нерідко при тривалому їх застосуванні розвивається толерантність, яка важко коригується. У механізмі зниження ефекту діуретиків суттєву роль відіграє активація симпатoadреналової системи, що забезпечує включення гемостатичних механізмів затримки натрію в організмі [1, 5, 6, 8]. Застосування в таких ситуаціях адреноблокаторів сприяє збільшенню натрійурезу і підвищенню ефективності діуретикотерапії [3, 7]. У механізмі дії -адреноблокаторів суттєву роль відіграє блокада відповідних рецепторів у дистальному відділі нефрона і в клітинах юкстагломерулярного апарату нирок, що продукують ренін [4].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Провести фармакологічний аналіз ролі ниркових дофамінових рецепторів, калікреїн-кінінової системи і простагландинів у механізмі зміни ниркового кровотоку і натрійуретичної реакції, що виникають при введенні -адреноблокатора індералу.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Досліди проводили на 120 щурах-самцях масою 150–200 г, наркотизованих тіопенталом натрію (50 мг/кг, внутрішньовенно). Після розвитку наркозу щура фіксували на спині на операційному столі. Середнім та боковим надрізом відкривали черевну порожнину. Ліву нирку поміщали в плексигласову чашку і для фіксації заливали розчином агар-агару, підігрітим до 40 °С. У задню порожнисту вену і сечовий міхур вводили поліхлорвінілові катетери для інфузії 0,9 % розчину натрію хлориду, що містить 0,25 % інуліну з постійною швидкістю 0,05 мл/хв. Із сечового міхура впродовж 1,5 години збирали 10-хвилинні порції сечі, із хвостової вени періодично брали порції крові.

В отриманих зразках антроновим методом визначали вміст інуліну [4], концентрацію електролітів досліджували на полум'яному фотометрі ФПЛ-1. Показники натрійуретичної функції нирок розраховували за загальноприйнятими формулами. У корі та зовнішньому мозковому шарі нирок за допомогою ніхромових біполярних електродів визначали місцевий кровотік методом імпедансної реоплетизмографії. Реограми записували за допомогою реографа РГ4-01 на 4-канальному електроенцефалографі ЕЕП4-02. Локалізацію електродів перевіряли візуально після закінчення досліджу.

Дослідження функції нирок проводили з препаратом індералом, а потім у комбінації індералу з блокатором простагландинів індометацином, блокатором калікреїн-кінінової системи контрикалом і блокатором дофамінових рецепторів галоперидолом. Усі препарати вводили під шкіру у дозах: індерал – 0,25–0,5 мг/кг; контрикал – 2500 АТрЕ/кг; галоперидол – 1 мг/кг. Індометацин щурі отримували через рот упродовж 5 днів у добовій дозі 3 мг/кг.

При статистичній обробці результатів розраховували коефіцієнт кореляції методом деякими параметрами ниркової функції. Достовірність отриманих даних оцінювали за допомогою критерію t Стьюдента (P) і непараметричного критерію T Вілкоксона (Pm).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При введенні підшкірно -адреноблокатора індералу були отримані результати, які свідчать про збільшення діурезу і натрійурезу з сечею. Кліренс інуліну, який характеризує об'єм клубочкової фільтрації, не змінювався, хоча екскретована фракція натрію достовірно підвищувалася. Це свідчить про пригнічення реабсорбції натрію в ниркових каналцях. Калікреїн-кінінова система нирок, а також ниркові простагландини викликають розширення ниркових судин і збільшення екскреції натрію [5]. Для вивчення ролі цих метаболітів у механізмі дії -адреноблокаторів було використано попереднє введення блокатора калікреїн-кінінової системи контрикалу і блокатора синтезу простагландинів індометацину. Отримані результати свідчать про те, що ці препарати не перешкоджали натрійуретичній дії індералу. Зберігалася виражена натрійуретична і діуретична реакції. Екскретована фракція натрію ще помітніше зростала.

У той самий час введення галоперидолу, який блокує ниркові дофамінові рецептори, практично повністю усувало відповідну реакцію нирок щурів на введення -адреноблокатора. На фоні блокади дофамінових рецепторів індерал знижував клубочкову фільтрацію, натрійурез і екскретовану фракцію натрію (табл. 1).

Таблиця 1 – Вплив індометацину, контрикалу і галоперидолу на натрійуретичну функцію нирок щурів при дії індералу ($M \pm t$, $n=10$)

Умови досліджу	Діурез, мкл/хв на 100 г		Клубочкова фільтрація, мкл/хв на 100 г		Екскреція натрію, мекв/хв на 100 г		Екскретована фракція натрію, %	
	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід	контроль	дослід
Індерал	2,2±0,17	3,1±0,38*	326±46	360±47	0,40±0,05	0,59±0,07*	0,80±0,10	1,22±0,16*
Індометацин+ + індерал	2,7±0,17	5,3±0,42*	268±27	334±39*	0,46±0,06	0,96±0,15*	1,22±0,09	2,09±0,24*
Контрикал+ + індерал	2,3±0,15	3,9±0,52*	325±84	348±74	0,42±0,08	0,79±0,17*	1,22±0,21	2,0±0,48*
Галоперидол+ + індерал	2,8±0,32	2,7±0,49	287±29	231±27*	0,51±0,07	0,47±0,07	1,32±0,14	1,45±0,17

* P m<0,05

При вивченні динаміки кровотоку у різних зонах ниркової тканини було встановлено, що блокада α -адренорецепторів індералом супроводжувалася збільшенням кровопостачання у кірковому і зовнішньому мозковому шарах нирки. Попереднє введення індометацину і контрикалу не змінювало динаміки кровотоку у зазначених зонах на досліджуваній препарат, хоча було відмічено деяке недостатнє зниження приросту кровопостачання у кірковому шарі нирки. Блокатор дофамінових рецепторів галоперидол практично повністю усував гемодинамічний зсув у корі і зовнішньому мозковому шарі нирок щурів на фоні індералу (табл. 2).

Таблиця 2 – Вплив індометацину і галоперидолу на місцевий кровотік у кірковому та зовнішньому мозковому шарах нирок щурів при дії індералу (зменшення показників у відсотках від контрольного рівня, $M \pm m$)

Умови досліджу	Кірковий шар нирок	Зовнішній мозковий шар нирок
Індерал	+41,7±0,04*, n=10	+46,6±9,71*, n=12
Індометацин + індерал	+33,7±8,91*, n=10	+43,7±10,5*, n=10
Контрикал + індерал	+34,1±7,38*, n=10	+42,7±6,74*, n=10
Галоперидол + індерал	+4,3±5,36, n=9	+2,4±8,97, n=11
* p<0,05		

Проведений аналіз отриманих результатів дозволяє відмітити наявність тісної кореляції між змінами ниркового кровопостачання у досліджуваних зонах і екскретованої фракції натрію на фоні α -адреноблокатора. Ці дані збігаються з літературними даними [2], що свідчить про існування залежності реабсорбції натрію і величини кровопостачання в корі і зовнішньому мозковому шарі нирок.

Проведені експерименти при комбінації індералу з блокатором калікреїн-кінінової системи і комбінації індералу з інгібітором синтезу простагландинів дозволяють зробити висновок, що достовірна кореляція між збільшенням кровопостачання кіркового і мозкового шарів нирки та збільшенням екскретованої фракції натрію повністю зберігається. Ця кореляція повністю усувалася при введенні індералу на фоні попередньої блокади дофамінових рецепторів галоперидолом.

Отримані результати дозволяють зробити висновки про те, що натрійуретична реакція, яка виникає у щурів при дії індералу, не пов'язана зі збільшенням у нирках рівня простагландинів або стимуляцією активності калікреїн-кінінової системи, хоча обидва фактори викликають розширення ниркових судин і гальмують реабсорбцію натрію в епітелії ниркових каналців. У той самий час у механізмі натрійуретичного ефекту α -адреноблокатора безпосередньо задіяні ниркові дофамінові рецептори. Активація цих рецепторів на фоні індералу викликає у щурів збільшення кровотоку у кірковому і зовнішньому мозковому шарах нирок і одночасно гальмує реабсорбцію натрію у нефроні [6].

ВИСНОВКИ

1. Індерал викликає у щурів натрійуретичну реакцію і одночасно збільшує кровотік у кірковому і зовнішньому мозковому шарах нирок.
2. Індометацин і контрикал не перешкоджають натрійуретичному ефекту індералу і гемодинамічному зсуву у корі і зовнішньому мозковому шарі нирок щурів.
3. Галоперидол попереджує у щурів натрійуретичну реакцію індералу і підвищення кровотоку у корі і зовнішньому мозковому шарі нирок на фоні α -адреноблокатора.

ФАРМАКАЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ИНДЕРАЛА НА ПОЧЕЧНЫЙ КРОВОТОК И ТРАНСПОРТИРОВАНИЕ НАТРИЯ В НЕФРОНЫ КРЫС

Р. А. Храмова, О. Б. Кузьмин¹, И. Ю. Висоцкий,

Медицинский институт сумского государственного университета, г. Сумы;

¹Оренбургская государственная медицинская академия, г. Оренбург, Россия

В экспериментах на анестезированных крысах было установлено, что α -адреноблокатор индерал угнетает канальцевую реабсорбцию натрия в почках и провоцирует натрийуретическую реакцию, которая коррелирует с повышенным кровотоком в кортикальном и внешнем медулярном слоях. Ингибитор синтеза простагландинов индометацин и ингибитор калликреин-кининовой системы контрикал не изменяли почечной реакции на исследуемый препарат. Блокатор дофаминовых рецепторов галоперидол предупреждал гемодинамический сдвиг в кортикальном и внешнем медулярном слоях и предупреждал угнетающее действие индерала на канальцевую транспортировку натрия. Отсюда сделан вывод, что натрийуретическая реакция в ответ на действие α -адреноблокаторов не связана с повышением биосинтеза простагландинов в почках или с активацией калликреин-кининовой системы, но частично регулируется стимуляцией дофаминовых рецепторов почек.

Ключевые слова: почки, α -адреноблокаторы, кинины, простагландины, дофаминовые рецепторы.

PHARMACOLOGICAL ANALYSIS OF ACTION MECHANISM OF INDERAL ON RENAL BLOOD FLOW AND TRANSPORTATION OF SODIUM TO RATS' NEPHRONS

R. A. Chramova, O. B. Kuzmin¹, I. Yu. Vysotsky,

Medical Institute of Sumy State University, Sumy;

¹Orenburg State Medical Academy, Orenburg, Russia

It has been established in experiments on anesthetized rats that the α -adrenoblocker inderal inhibiting tubular sodium reabsorption in the kidneys provokes the natriuretic reaction which correlates with the increased blood flow in the cortex and in the external medullary substance. The inhibitor of prostaglandin biosynthesis indomethacin and the inhibitor of the kallikrein-kinin system contrykal did not affect the renal response to the drug under study. The dopamine blocker haloperidol prevented the hemodynamic shift in the cortical and in the external medullary layers and interfered with the inhibitory action of inderal in tubular sodium transport. It is inferred that the natriuretic response to the action of α -adrenoblockers is not linked with the increased prostaglandin biosynthesis in the kidneys or with activation of the kallikrein-kinin system but is partially governed by stimulation of dopamine receptors of the kidneys.

Key words: kidneys, α -adrenergic antagonists, kinines, prostaglandines, dopaminergic receptors.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Борисов И. А. Некоторые вопросы физиологии почек // Терапевтический архив. – 1992. – Т. 64, № 6. – С. 107–113.
2. Кузьмин О. Б. Вплив α_1 -адреноблокатора талінололу на транспорт натрію у ниркових каналцях щурів / О. Б. Кузьмін, Р. А. Храмова, І. Ю. Висоцький // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2008. – Т. 1, № 2. – С. 22–26.
3. Кузьмин О. Б. Нейропротекторная терапия гипертензивных больных с хронической болезнью почек: есть ли в ней место для α -адреноблокаторов третьего поколения и агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов? / О. Б. Кузьмин, М. О. Пугаева, В. В. Жета / Нефрология. – 2006. – № 2. – С. 18–27.
4. Кузьмин О. Б. Роль адренорецепторов и дофаминовых рецепторов почек в реализации фармакологических эффектов лекарственных веществ / О. Б. Кузьмин // Фармакология и токсикология. – 1985. – № 5. – С. 113–119.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Свіщенко Е. П., Вагрій А. Е., Єна Л. М. та ін. – К., 2004. – 86 с.
6. Фармакологічний аналіз механізму дії дофаміну на кровотік і транспорт натрію в ниркових каналцях щурів / О. Б. Кузьмін, Р. А. Храмова, І. Ю. Висоцький // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2010. – № 2. – С. 35–39.
7. 2003 European society of Hypertension – society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // I. Hypertension. – 2003. – Vol. 21. – P. 1011–1053.
8. The seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high pressure (INC-7 Express) // NIH Publication. – 2003. – P. 34.

Надійшла до редакції 14 червня 2012 р.