

ВПЛИВ β_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРА ТАЛІНОЛОЛУ НА ТРАНСПОРТ НАТРІЮ В НИРКОВИХ КАНАЛЬЦЯХ ЩУРІВ

О.Б. Кузьмін, Р.А. Храмова*, І.Ю. Висоцький*

Оренбурзька державна медична академія, м. Оренбург, Росія;

**Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

Стаття присвячена вивченню впливу β_1 -адреноблокатора талінололу на кровоток і виведення натрію нирками щурів, а також ролі ниркових кінинів, простагландинів і дофамінових рецепторів у формуванні його судинного і каналцевого ефектів.

Авторами зроблений висновок про те, що гальмування реабсорбції натрію в нирках наркотизованих щурів при дії талінололу не зв'язане зі збудженням дофамінових рецепторів, активацією калікреїн-кінінової системи і стимуляцією синтезу простагландинів.

ВСТУП

Збудження симпатoadреналової системи в організмі приводить до зміни функціонального стану нирок, що супроводжується збільшенням реабсорбції натрію в ниркових каналцях. Цей ефект пов'язаний з активацією різних адренорецепторів у нирках.

Застосування специфічних лігандів $\beta_{1,2}$ -адренорецепторів у нирковій тканині свідчить про те, що рецептори цього типу знаходяться в клітинних мембранах проксимального відділу нефрона, дистальних каналців і збиральних трубочок, а також у клітинах юкстагломерулярного апарату нирок щурів і собак [1-4]. Виявлені β -адренорецептори в нирках свідчать про можливість їх участі в механізмі відповідної реакції на дію катехоламінів [5]. Згідно з наявними даними відповідна реакція включає як вплив на нирковий кровоток, так і безпосередню стимуляцію каналцевого транспорту і активацію біосинтезу ниркових простагландинів і системи ренін-ангіотензин-альдостерон [6-8].

Однак питання про роль різних типів β -адренорецепторів у конкретних внутрішньоклітинних механізмах, які включаються в регуляцію транспорту натрію в нирках, залишається до кінця не дослідженим.

МЕТА РОБОТИ

Провести фармакологічний аналіз ролі ниркових дофамінорецепторів, калікреїн-кінінової системи і простагландинів у механізмі внутрішньониркового гемодинамічного зсуву натрійуретичної реакції, яка виникає при вибірковій блокаді β_1 -адренорецепторів нирок специфічним блокатором талінололом.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Для вирішення поставленого питання були виконані гострі експерименти на білих безпородних щурах-самцях масою 150-250 г, наркотизованих тіопенталом натрію (50 мг/кг внутрішньоочеревинно). Розтинали черевну порожнину, ліва нирка поміщалася у плексигласову чашечку і фіксувалася розчином агар-агар, нагрітим до 40°C. В нижню порожнисту вену і сечовий міхур вводилися поліхлорвінілові катетери. Діурез підтримувався введенням 0,9% розчину хлориду натрію, що містить 0,2% інуліну, зі швидкістю 50 мкл/хв. Із сечового міхура протягом 1,5 години збирали 10-хвилинні порції сечі. Із хвостової вени збирали проби крові. В одержаних пробах антроновим методом визначали вміст інуліну. Концентрацію електролітів досліджували на полум'яному

фотометрі ПАЖ-1. Показники натрійурезу розраховували за загальноприйнятими формулами.

У корковому і зовнішньому мозковому шарах нирки досліджували кровоток за допомогою біполярних ніхромових електродів, запаяних у скляну оболонку, використовуючи метод імпедансної реоплетизмографії. Запис реограм проводили через реограф РГЧ-01 на електроенцефалографі ЕЕ ГПЧ-02.

Функція нирок щурів вивчалася в окремих серіях дослідів з талінололом, а також у комбінації його з галоперидолом, контрикалом і індометацином. Досліджувані препарати вводили підшкірно в дозах: талінолол і галоперидол – 1 мг/кг, контрикал – 3000 АТрЕ/кг. Індометацин вводили через рот протягом 5 днів у добовій дозі 3 мг/кг.

Одержані результати були оброблені з використанням стандартних методів варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за допомогою критерію t Стьюдента (P_t) і критерію T Вілкоксона для парних даних (P_T).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Першочергово були виконані серії дослідів на наркотизованих щурах з метою вивчення впливу талінололу на показники транспорту натрію у нефроні. Введення щурам цього препарату в дозі, яка не впливає на величину системного артеріального тиску, спричиняло виражений зсув у функціональному стані нирок. Статистично оброблені дані про зміни показників натрійуретичної функції нирок представлені у табл. 1. Наведені результати, отримані через 30 хвилин після введення препаратів.

Таблиця 1 – Вплив галоперидолу, контрикалу та індометацину на показники натрійуретичної функції нирок щурів при дії β_1 -адреноблокатора талінололу ($M \pm m$)

Умови дослідів	Діурез (мкл/хв на 100 г)		Клубочкова фільтрація (мкл/хв на 100 г)		Екскреція натрію (мекв/хв на 100 г)		Фракція натрію, що зазнає екскреції (%)	
Талінолол	2,2± ±0,22	3,5± ±0,35**	259± ±31	283± ±43	0,33± ±0,05	0,54± ±0,13**	1,01± ±0,24	1,52± ±0,41**
Галоперидол + талінолол	2,4± ±0,15	3,7± ±0,58*	236± ±16	277± ±42	0,51± ±0,05	0,76± ±0,12*	1,55± ±0,08	2,13± ±0,19**
Контрикал + талінолол	3,2± ±0,47	5,7± ±0,71**	208± ±25	305± ±26**	0,54± ±0,11	0,97± ±0,12**	1,75± ±0,22	2,32± ±0,31**
Індометацин + талінолол	2,4± ±0,22	5,7± ±0,71**	219± ±11	304± ±25**	0,38± ±0,05	1,09± ±0,17**	1,24± ±0,16	2,72± ±0,47**

Примітка. * – $p_t < 0,05$; ** – $p_t < 0,01$

Блокада β_1 -адренорецепторів талінололом супроводжувалася підвищенням діурезу і виділення натрію з сечею. Клубочкова фільтрація суттєво не змінювалася, хоча мала тенденцію до збільшення. Значно і достовірно зростала фракція натрію, яка екскретується, що свідчить про пригнічення реабсорбції натрію у нирках. Відомо, що за фракцією натрію можна робити висновок про реабсорбцію цього іона у нефроні.

Згідно з літературними даними [9] тотальний $\beta_{1,2}$ -адреноблокатор обидан має внутрішню дофамінергічну активність і збуджує рецептори, чутливі до дофаміну. У зв'язку з цим натрійуретична реакція, яка розвивалася у щурів під впливом цього препарату, частково зумовлена стимуляцією дофамінових рецепторів ниркової тканини. Рецептори цього типу могли брати участь також у механізмі дії β_1 -адреноблокатора кордануму на нирки. Для з'ясування цього питання досліджували вплив специфічного інгібітора дофамінових рецепторів галоперидолу на натрійуретичну реакцію у щурів у відповідь на введення талінололу в умовах гострого експерименту.

Порівнюючи одержані результати з даними, отриманими у дослідах з одним талінололом, необхідно відмітити, що ін'єкція галоперидолу практично не змінювала характеру ниркової реакції на препарат. Також мали місце підвищення сечовиділення і екскреції натрію з сечею. Клубочкова фільтрація, яка визначалася за кліренсом інуліну, мала тенденцію до зростання, але цей показник був недостовірним. Таким чином, можна зробити висновок про те, що галоперидол у комбінації з талінололом пригнічує реабсорбцію натрію у ниркових канальцях, про що свідчить збільшення фракції натрію, яка екскретується. Характерно, що на фоні попередньої блокади ниркових дофамінових рецепторів у талінололу повністю зберігається здатність гальмувати реабсорбцію натрію у нефроні.

Важливу роль в регуляції функції нирок відіграє калікреїн-кінінова система. Кініни можуть спричиняти розширення судин і збільшення виведення натрію із сечею [10-12]. Для з'ясування можливості участі ниркових кінінів у відповідній реакції нирок на блокаду β_1 -адренорецепторів був використаний специфічний інгібітор біосинтезу кінінів контрикал. Одержані дані свідчать про те, що попередня ін'єкція контрикалу суттєво не змінювала у щурів реакцію нирок на талінолол. При комбінації контрикалу з талінололом відмічалось підвищення сечовиділення, яке було дещо більш вираженим. Збільшилися клубочкова фільтрація та натрійуретична реакція, яка зумовлена гальмуванням реабсорбції натрію у ниркових канальцях. Фракція натрію, яка екскретується, достовірно підвищувалася. Зроблений висновок про те, що попередня блокада контрикалом калікреїн-кінінової системи нирок не попереджує діуретичну і натрійуретичну реакції, які розвиваються під дією талінололу.

Наступні досліди були призначені для з'ясування можливої участі у механізмі натрійуретичного ефекту талінололу ниркових простагландинів. Згідно з даними літератури блокада β -адренорецепторів нирок пропранололом індукує синтез простагландинів [13], які проявляють судинорозширювальну дію. Для оцінки ролі простагландинів у механізмі натрійуретичної дії талінололу досліджували реакцію нирок щурів на цей препарат на фоні дії інгібітора циклооксигенази індометацину. Попереднє введення тваринам індометацину не змінювало діуретичної і натрійуретичної реакції нирок на талінолол. При цьому діуретичний і натрійуретичний ефекти навіть посилювалися. Також суттєво збільшувалася фракція натрію, яка екскретується. Отже, можна зробити висновок про те, що попередня блокада індометацином синтезу простагландинів не змінює відповідну натрійуретичну реакцію нирок щурів при інгібуванні β_1 -адренорецепторів талінололом.

Аналогічна серія дослідів з талінололом і комбінації його з галоперидолом, контрикалом та індометацином була зроблена для з'ясування зміни рівня кровотоку у різних зонах ниркової тканини.

Одержаний фармакологічний аналіз ролі ниркових дофамінових рецепторів, кінінів, простагландинів у механізмі судинної реакції β_1 -адреноблокатора талінололу наведений у таблиці 2.

Таблиця 2 – Вплив галоперидолу, контрикалу та індометацину на місцевий кровоток у корковому і зовнішньому мозковому шарах нирок щурів при дії β_1 -адреноблокатора талінололу

Умови досліджу	Зміни величин показників (% до контрольного рівня, $\Delta M \pm m$)	
	Корковий шар	Зовнішній мозковий шар
Талінолол	+32,8±11,4*	+33,5±5,88***
Галоперидол + талінолол	+40,6±15,1*	+2,6±6,7
Контрикал + талінолол	+46,1±8,64***	+46,0±7,22***
Індометацин + талінолол	+36,3±7,61**	+36,6±11,6*

Примітка. * – $p_t < 0,05$; ** – $p_t < 0,01$; *** – $p_t < 0,001$

Як видно із таблиці, блокада β_1 -адренорецепторів нирок талінололом супроводжується достовірним підвищенням кровопостачання коркового шару і зовнішньої зони мозкової речовини. Приріст кровотоку в корковому шарі нирок при дії талінололу не попереджається попереднім введенням галоперидолу, хоча послаблюється у зовнішньому мозковому шарі нирок.

Введення щурам інгібітора калікреїну контрикалу не тільки не зменшує, але й навпаки сприяє судинорозширювальній дії талінололу у корі і зовнішньому мозковому шарі нирки. Аналогічно, попереднє введення тваринам інгібітора синтезу простагландинів індометацину не перешкоджало судинорозширювальній дії талінололу у корковому і зовнішньому мозковому шарах нирки.

ВИСНОВКИ

1 Селективний β_1 -адреноблокатор талінолол спричиняє у наркотизованих щурів натрійуретичну реакцію, пов'язану з гальмуванням реабсорбції натрію у нефроні, і збільшує кровопостачання кори і зовнішнього мозкового шару нирок.

2 Реалізація каналцевого і судинного ефектів талінололу у корі нирок наркотизованих щурів не пов'язана з активацією ниркових дофамінових рецепторів, оскільки попередня блокада рецепторів цього типу галоперидолом не попереджає натрійуретичну реакцію і збільшення кровотоку у вказаній зоні ниркової тканини.

3 Калікреїн-кінінова система нирок не бере участі у формуванні натрійуретичної і судинної реакції нирок наркотизованих щурів при дії талінололу, оскільки блокатор біосинтезу кінінів контрикал не перешкоджає збільшенню натрійурезу і розширенню судин коркового і зовнішнього мозкового шарів нирок при дії β_1 -адреноблокатора.

4 Натрійуретичний ефект, розширення судин кори і зовнішнього мозкового шару, які виникають в нирках наркотизованих щурів при дії талінололу, не залежать від змін функціонального стану простагландинової системи, оскільки інгібітор біосинтезу простагландинів індометацин не змінює реакцію нирок на досліджуваний препарат.

SUMMARY

INFLUENCE OF β_1 -ADRENOBLOCKER TALINOLOL UPON TRANSPORT OF SODIUM IN THE KIDNEYS' TUBULES OF RATS

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

Blockade of kidneys' β_1 -adrenoceptors with talinolol entailed in anesthetized rats a sodium-uretic response accompanied by inhibition of sodium reabsorption and an increase of the blood flow in cortical and external layers. Haloperidol prevented the increase of blood flow in the

external layer but did not affect the cortical hemodynamic shift or the depressing influence of talinolol on the channel transport of sodium. The inhibiting agent for the callicrein-kinin system contralateral and the inhibiting agent for prostaglandin synthesis indometacin did not alter the kidney response to the drug under study. The hemodynamic shift as well as the inhibition of sodium reabsorption seems to be unrelated either to excitation of receptors sensitive to dopamine, or to activation of the callicrein-kinin system or stimulation of prostaglandin synthesis.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Atlas D., Malamed E., Lahav M. β -Adrenergic receptors in the rat kidney // Lab. Invest. – 1977. – V. 36, № 5. – P. 465-468.
2. Montgomery S., Lose P., Spiro P. Regional differences in the binding affinities of β -adrenergic receptors in the canine kidney // Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. – 1979. – V.62, №2. – P. 260-263.
3. Torgetti I. Sympathetic control of renin release // Rev. Pharmacol. and Toxicol. Palo-Alto, Calif. – 1982. – V. 22. – P. 67-92.
4. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. – М.: Медицина, 1987. – 400 с.
5. Bakris G.L. Hart P., Ritz E. Beta blockers in the management of chronic kidney disease // Kidney Int. – 2006. – V. 70, №11. – P. 1905-1913.
6. Лебедев А.А., Кузьмин О.Б. Адренергические механизмы регуляции канальцевого транспорта натрия // Фармакол. и токсикол. – 1979. – Т. 42, № 3. – С. 311-317.
7. Багров Я.Ю. Водно-солевой гомеостаз при недостаточности кровообращения. – Л.: Наука, 1984. – 185 с.
8. Кузьмин О.Б. Роль адренорецепторов и дофаминовых рецепторов почек в реализации фармакологических эффектов лекарственных веществ // Фармакол. и токсикол. – 1985. – Т. 48, № 5. – С. 113-119.
9. Кузьмин О.Б., Крюкова Р.А. Роль простагландинов, калликреин-кининовой системы и дофаминовых рецепторов почек в механизме натрийуретического действия β -адреноблокатора обзидана // Фармакол. и токсикол. – 1983. – № 5. – С. 56-59.
10. Levinsky N.G. The renal kallikrein-kinin system // Circulat. Res. – 1979. – V. 44, № 4. – P. 441-451.
11. Levy S.B., Frigon P.R., Stone R. The relationship of urinary kallikrein activity to renal salt and water excretion // Clin. Sci. Mol. Med. – 1988. – V. 54, №1. – P. 39-45.
12. Role of kinins in the control of renal papillary blood flow, pressure natriuresis, and arterial pressure / J. Tornel, M.I. Madrid, M. Garcia-Salom et al. // Circ. Res. – 2000. – V. 86, №5. – P. 589-595.
13. Gotoh S., Ogihara T., Ohde H. Release of prostaglandin I₂ from hog kidney by propranolol // Prostagland. Leukotrien. and Med. – 1982. – V. 8, № 6. – P. 537-544.

Кузьмін О.Б., д-р. мед. наук, професор,
Оренбурзька державна медична академія,
м. Оренбург, Росія;
Храмова Р.А., канд. мед. наук, доцент,
Медичний інститут СумДУ, м. Суми;
Висоцький І.Ю., д-р. мед. наук,
Медичний інститут СумДУ, м. Суми.

Надійшла до редакції 7 липня 2008 р.