

Zakład Farmakologii. Instytut Patologii Klinicznej. Wydział Lekarski.
Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Zdzisław Kleinrok

Grażyna SZURSKA

Wpływ rezerpiny, fentolaminy i propranololu na niektóre parametry układu kininowego w osoczu szczurów karmionych dietą bogatosolną

Влияние резерпина, фентоламина и пропранолола на некоторые параметры кининовой системы в плазме крыс кориленных богатосольной диетой

The Influence of Reserpine, Phentolamine and Propranolol on some Parameters of the Kininogen System in the Plasma of Rats Fed on a High Salted Diet

W poprzedniej pracy (S z u r s k a, 1976) wykazano, że dieta wzbogacona 4% NaCl, powodująca wg danych z piśmiennictwa podwyższenie ciśnienia krwi (6, 7, 9), wywołuje wyraźne zmiany w poziomie kininogenu całkowitego oraz jego frakcji w osoczu szczurów. Celem obecnej pracy było zbadanie wpływu rezerpiny, fentolaminy i propranololu na poziom kininogenu i jego obu frakcji oraz zawartość prekallikreiny w osoczu szczurów kontrolnych oraz karmionych bogatosolną dietą.

METODYKA

Doświadczenia przeprowadzono na białych szczurach samcach o wyjściowym ciężarze ciała 100—120 g. Zwierzęta podzielono na 2 grupy, z których pierwsza otrzymywała dietę standardową i stanowiła grupę kontrolną, druga natomiast przez okres 15 tygodni karmiona była dietą wzbogaconą 4% NaCl. Po tym czasie zwierzęta obu grup otrzymywały i.p. iniekcje rezerpiny (5 mg/kg) i następnie przez 3 kolejne dni 0,5 mg/kg bądź jednorazowo fentolaminy (5 mg/kg) lub propranololu (10 mg/kg). W badaniach wpływu poszczególnych leków na wybrane parametry układu kininowego w grupie zwierząt kontrolnych porównywano uzyskane wyniki z wynikami otrzymanymi u zwierząt otrzymujących w miejsce leku placebo. Krew do oznaczeń wybranych parametrów układu kininowego pobierano od szczurów w lekkiej narkozie eterowej po 24 godz. po podaniu rezerpiny, a także po 4 dniach jej stosowania i po 1,5 godz. po podaniu fentolaminy i propranololu. Oznaczenia kininogenu całkowitego, frakcji osoczowej i moczowej oraz prekallikreiny wyko-

nywano wg metod opisanych przez Briseida i wsp. (3, 4), które szczegółowo opisane zostały w poprzedniej pracy (Szurska, 1976). Wyniki opracowano statystycznie posługując się t testem Studenta.

WYNIKI

Poziom kininogenu całkowitego, jego frakcji osoczowej i moczowej oraz poziom prekallikreiny po podaniu rezerpiny

Rezerpina zastosowana jednorazowo w dawce 5 mg/kg i.p. nie wywarła wpływu na poziom kininogenu całkowitego oraz jego frakcji osoczowej i moczowej w osoczu szczurów kontrolnych. Natomiast rezerpina podawana przez dalsze 3 dni w dawce 0,5 mg/kg spowodowała wysoce statystycznie istotne obniżenie poziomu kininogenu całkowitego oraz obniżenie jego frakcji osoczowej i moczowej (tab. 1). Oznaczenia poziomu kinino-

Tab. 1. Poziom kininogenu całkowitego oraz frakcji osoczowej i moczowej po podaniu rezerpiny w osoczu szczurów kontrolnych oraz karmionych przez 15 tyg. dietą wzbogaconą 4% NaCl, wyrażone w $\mu\text{g/ml}$ osocza

Levels of total kininogen and plasmic and urine fractions in plasma after treatment with reserpine in control rats and those fed on a high salted diet (15 weeks)

Grupa	Kininogen całkowity	Frakcja osoczowa	Frakcja moczowa
Kontrola	2,00 \pm 0,044 (16)	1,22 \pm 0,036 (14)	1,08 \pm 0,036 (14)
Rezerpina 5 mg/kg i.p. 24 godz.	1,86 \pm 0,024 (10)	1,10 \pm 0,022 (6)	1,12 \pm 0,058 (16)
Rezerpina 5 mg/kg, 0,5 mg/kg — 3 dni i.p.	1,37 \pm 0,024 $p < 0,001$ (14)	1,02 \pm 0,07 $p < 0,001$ (6)	0,88 \pm 0,022 $p < 0,001$ (10)
Kontrola z 4% NaCl	2,80 \pm 0,066 (7)	1,67 \pm 0,061 (7)	1,56 \pm 0,08 (9)
Rezerpina 5 mg/kg i.p. 24 godz.	2,05 \pm 0,14 $p < 0,001$ (7)	1,35 \pm 0,11 $p < 0,001$ (12)	1,19 \pm 0,034 $p < 0,001$ (10)
Rezerpina 5 mg/kg, 0,5 mg/kg — 3 dni i.p.	1,89 \pm 0,14 $p < 0,001$ (7)	1,32 \pm 0,045 $p < 0,001$ (8)	1,32 \pm 0,10 $p < 0,001$ (13)

p — obliczano w stosunku do grupy kontrolnej; w nawiasach podano liczbę oznaczeń.

p — calculated versus control group; the number of estimations in parentheses.

geny całkowitego i jego frakcji w osoczu szczurów karmionych dietą z dodatkiem 4% NaCl wykazały obniżenie wszystkich trzech badanych parametrów układu kininowego po obu dawkach leku. Uzyskany spadek kininogenu całkowitego oraz obu frakcji okazał się statystycznie istotny (tab. 1). Wykonane oznaczenia zawartości prekallikreiny zarówno po 24 godz., jak i po 4 dniach stosowania leku nie wykazały istotnych różnic w porównaniu z zawartością proenzymu w grupie kontrolnej (tab. 4).

Poziom kininogenu całkowitego, frakcji osoczowej i moczowej oraz poziom prekallikreiny po podaniu fentolaminy

Fentolamina zastosowana w dawce 5 mg/kg i.p. nie wywarła u zwierząt kontrolnych istotnego wpływu na poziom kininogenu całkowitego oraz jego obu frakcji ani też na poziom prekallikreiny (tab. 2, tab. 4). Oznaczenia wykonane u zwierząt karmionych dietą wzbogaconą 4% NaCl po 1,5 godz. po podaniu fentolaminy wykazały obniżenie zawartości kininogenu całkowitego, któremu towarzyszyło obniżenie zawartości zarówno frakcji osoczowej, jak i moczowej (tab. 2).

Tab. 2. Poziom kininogenu całkowitego oraz frakcji osoczowej i moczowej po podaniu fentolaminy w osoczu szczurów kontrolnych oraz karmionych przez 15 tyg. dietą wzbogaconą 4% NaCl, wyrażony w $\mu\text{g/ml}$ osocza

Levels of total kininogen and plasmic and urine fractions in plasma after treatment with fentolamine in control rats and those fed on a high salted diet- (15 weeks)

Grupa	Kininogen całkowity	Frakcja osoczowa	Frakcja moczowa
Kontrola	2,0 \pm 0,036 (16)	1,22 \pm 0,044 (14)	1,08 \pm 0,036 (14)
Fentolamina 5 mg/kg i.p.	1,99 \pm 0,07 (20)	1,26 \pm 0,16 (6)	1,13 \pm 0,11 (18)
Kontrola z 4% NaCl	2,80 \pm 0,066 (7)	1,67 \pm 0,061 (7)	1,56 \pm 0,08 (9)
Fentolamina 5 mg/kg i.p.	1,97 \pm 0,09 p<0,001 (7)	1,30 \pm 0,06 p<0,001 (12)	1,41 \pm 0,034 (9)

p — obliczono w stosunku do kontroli; w nawiasach podano ilość oznaczeń.

p — calculated versus control group, the number of estimations in parentheses.

Poziom kininogenu całkowitego, frakcji osoczowej i moczowej oraz poziom prekallikreiny po podaniu propranololu

Oznaczenia poziomu kininogenu całkowitego oraz jego frakcji osoczowej i moczowej wykonane po 1,5 godz. po podaniu propranololu (10 mg/kg i.p.) szczurom kontrolnym wykazały istotne obniżenie poziomu wszystkich trzech badanych parametrów (tab. 3). Oznaczenia kininogenu całkowitego oraz jego frakcji osoczowej i moczowej, wykonane po 1,5 godz. po podaniu propranololu szczurom, które karmione były przez 15 tygodni dietą wzbogaconą 4% NaCl, wykazały jeszcze większy aniżeli w grupie kontrolnej spadek poziomu kininogenu całkowitego oraz frakcji osoczowej i moczowej (tab. 3). Wykonane po 1,5 godz. po podaniu propranololu oznaczenia poziomu prekallikreiny wykazały obniżenie jej zawartości zarówno w grupie zwierząt kontrolnych, jak i karmionych dietą bogatosolną. Różnice te nie były statystycznie istotne (tab. 4.)

Tab. 3. Poziom kininogenu całkowitego oraz frakcji osoczowej i moczowej po podaniu propranololu w osoczu szczurów kontrolnych oraz karmionych przez 15 tyg. dietą wzbogaconą 4% NaCl, wyrażony w $\mu\text{g/ml}$
 Levels of total kininogen and plasmic and urine fractions in plasma after treatment with propranolol in control rats and those fed on a high salted diet (15 weeks)

Grupa	Kininogen całkowity	Frakcja osoczowa	Frakcja moczowa
Kontrola	2,0 \pm 0,036 (16)	1,22 \pm 0,044 (14)	1,08 \pm 0,036 (14)
Propranolol 10 mg/kg i.p.	1,58 \pm 0,048 p<0,001 (14)	1,08 \pm 0,08 (6)	1,00 \pm 0,046 (15)
Kontrola z 4% NaCl	2,80 \pm 0,066 (7)	1,67 \pm 0,061 (7)	1,56 \pm 0,08 (9)
Propranolol 10 mg/kg i.p.	1,63 \pm 0,09 p<0,001 (9)	1,11 \pm 0,058 p<0,001 (9)	1,19 \pm 0,05 p<0,001 (9)

p — obliczano w stosunku do kontroli, w nawiasach podano ilość oznaczeń.
 p — calculated versus control group, the number of estimations in parentheses.

OMÓWIENIE WYNIKÓW

Z trzech zastosowanych leków najefektywniejszym okazał się propranolol, który obniżał poziom kininogenu całkowitego oraz jego frakcji w obydwu grupach zwierząt, tzn. w grupie kontrolnej oraz w grupie karmionej dietą wzbogaconą 4% NaCl. Propranolol powodował także obniżenie poziomu prekallikreiny, jednak statystycznie nieistotne. Można zatem przypuszczać, że uwalniał kininy przez aktywację prekallikreiny do czynnego enzymu. Rezerpina podawana przez 4 dni powodowała także w grupie kontrolnej obniżenie poziomu kininogenu całkowitego oraz obu jego frakcji. Nie wpływała natomiast na poziom prekallikreiny. Rezerpina, podana w dawce 5 mg/kg nie wpływała na poziom żadnego z badanych parametrów po 24 godz. po podaniu. Podobnie fentolamina nie wywołała żadnych zmian w grupie zwierząt kontrolnych. Natomiast rezerpina i fentolamina powodowały obniżenie poziomu kininogenu całkowitego i jego frakcji u szczurów otrzymujących dietę bogatosolną, przy czym uzyskane wartości zbliżone były do wartości otrzymywanych u szczurów kontrolnych.

Arntzen i Briseid (2) także nie uzyskali zmian w zawartości kininogenu całkowitego i jego frakcji osoczowej i moczowej ani w poziomie prekallikreiny w osoczu szczurów po 24 godz. po podaniu rezerpiny w dawce 5 mg/kg. Nie znaleziono natomiast w dostępnym piśmiennictwie prac na temat wpływu fentolaminy i propranololu na poziom kininogenu względnie prekallikreiny. W przeciwieństwie do tego różni autorzy, posługujący się różnymi narządami izolowanymi, donoszą o różnym wpływie propranololu, fentolaminy i rezerpiny na działanie egzogennej bradykininy (1, 5, 8). Antonio (1) stwierdził, że leki blokujące zakończenia

Tab. 4. Poziom prekallikreiny w osoczu szczurów po podaniu rezerpiny, propranololu i fentolaminy wyrażony w $\mu\text{l/ml}$ osoczaThe prekallikreine level after treatment of reserpine (5 mg/kg — 24 hr; 0,5 mg/kg — 3 days), fentolamine (5 mg/kg) and propranolol (10 mg/kg) in rats' plasma in $\mu\text{l/ml}$

Grupa	Ilość preparatu kallikreiny
Kontrola	15,87 \pm 2,6 (2)
Rezerpina 5 mg/kg i.p.	15,87 \pm 2,6 (2)
Rezerpina 5 mg/kg, 0,5 mg/kg — 3 dni i.p.	17,37 \pm 3,6 (2)
Kontrola	16,66 \pm 1,40 (3)
Fentolamina 5 mg/kg i.p.	16,66 \pm 1,40 (3)
Kontrola	30,43 \pm 5,7 (4)
Propranolol 10 mg/kg i.p.	48,83 \pm 9,4 (2)
Kontrola z 4% NaCl	13,12 \pm 3,3 (4)
Propranolol 10 mg/kg i.p.	25,50 \pm 6,0 (4)

W nawiasach podano ilość oznaczeń.

alfa i beta adrenergiczne nie antagonizują relaksacji dwunastnicy wywołanej podaniem bradykininy. Autor ten wnioskuje, że rozkurcz dwunastnicy nie może być wywołany uwolnieniem katecholamin. Leki, które blokują receptory beta adrenergiczne, przesuwają krzywą dawka efekt, uzyskaną po podaniu bradykininy na lewo zwiększając maksymalnie osiągalną reakcję (5, 8). Leki hamujące inne mechanizmy adrenergiczne, takie jak rezerpina i guanetydyna, potęgują także reakcję wywołaną przez bradykininę (11). Wykazano również, że fentolamina zmniejsza o 50% hipotensję wywołaną przez podanie bradykininy u królików (12). Z drugiej strony wiadomo, że adrenalina obniża poziom kininogenu po 20 min. po podaniu, natomiast noradrenalina nie wywołuje tego efektu. Widoczny jest tylko wzrost aktywności kininaz (10). Uwalniające kininy, przez aktywację prekallikreiny działanie propranololu, może tłumaczyć, wywołane przez ten lek stany hipotonii, a także przeciwskazanie stosowania propranololu w dychawicy oskrzelowej. Uwolnione bowiem przez propranolol kininy mogą nasilać stany spastyczne oskrzeli. Reasumując należy stwierdzić, że w mechanizmie hipotensyjnego działania rezerpiny, fentolaminy, a zwłaszcza propranololu bierze udział między innymi układ kininowy osocza.

PIŚMIENNICTWO

1. Antonio A.: *Brit. J. Pharmacol.*, **32**, 78—83, 1968.
 2. Arntzen F. C., Briseid K.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **32**, 179—192, 1973.
 3. Briseid K., Dyrud O. K., Arntzen F. C.: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **28**, 138—144, 1970.
 4. Briseid K., Dyrud O. K., Öie Svein: *Acta Pharmacol. Toxicol.*, **28**, 124—137, 1970.
 5. Collier H. O.: Kinins and ventilation of the lung. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Verl., Berlin—Heidelberg—New York, vol. **25**, 409—420, 1970.
 6. Honore L. H., Gardner D. L.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **164**, 173—178, 1966.
 7. Honore L. H., Gardner D. L.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **164**, 179—184, 1966.
 8. James G. W. L.: *J. Pharm. Pharmacol.*, **21**, 379—386, 1969.
 9. Meneely G. R., Lemley - Stone J., Derby W. J.: *Am. J. Cardiol.*, **8**, 527—532, 1961.
 10. Sicuteri F.: Summary of literature published in Italian. *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer Verl., Berlin—Heidelberg—New York, vol. **25**, 610—616, 1970.
 11. Simke J., Graeme M. L., Sigg E. B.: *Arch. int. Pharmacodyn.*, **165**, 291—293, 1967.
 12. Szurska G.: *Ann. Univ. M. Curie-Skłodowska, sec. D*, **31**, 155—161, 1976.
 13. Vargaftig B.: *Experientia*, **22**, 182—183, 1966.
- Otrzymano 10 VII 1975.

РЕЗЮМЕ

Исследовалось влияние резерпина, фентоламина и пропранолола на уровень общего кининогена, его плазмовой и мочевой фракций и прекалликреина в плазме крыс. Полученные результаты позволяют предполагать, что в механизме гипотензивного действия 3-х исследованных лекарств участвует также кининовая система.

SUMMARY

The influence of reserpine, phentolamine and propranolol on the content of total kininogen, its plasmic and urine fractions and on the level of prekallikrein in rat serum has been investigated. The above results indicate, that the kinin system is involved in the hypotensive action of all tested drugs.