

Rola wybranych receptorów purynowych P1 w regulacji funkcji nerek u szczura. Znaczenie receptorów P1-A2B w hiperglikemii indukowanej streptozotocyną.

Mgr Joanna Dorota Sitek, III rok SD

Promotor: dr hab. Leszek Dobrowolski

Zakład Fizjologii Nerek i Płynów Ustrojowych, IMDiK PAN

Rola zależnych od adenozy (Ado) receptorów purynowych typu P1 (RP1) w regulacji funkcji nerek ulega modyfikacji w stanach patologicznych, np. cukrzyca. Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że rola P1- R może zmieniać się wraz z długością rozwoju cukrzyca. W badaniach wykorzystano model zwierzęcy indukowanej streptozotocyną (STZ) hiperglikemii, podobnej do ludzkiej cukrzyca typu 1. Dorosłe samce szczura Sprague Dawley (Tac:Cmd:SD) po podaniu STZ (60 mg/kg i.p.) lub rozpuszczalnika podzielono na dwie główne grupy: krótko- (14 Dni) i długo-terminową (60 Dni). W każdej wykonano doświadczenia w narkozie (thiopental, 100 mg/kg i.p.), u zwierząt z hiperglikemią (DM), jak i u normoglikemicznych (NG), tj. 14 lub 60 dni po iniekcji, odpowiednio STZ lub rozpuszczalnika.

Celem badań było ustalenie czy rola endogennej Ado i RP1 typu A2B (RP1-A2B) w regulacji ukrwienia i wydalania nerkowego zmienia się wraz z czasem trwania hiperglikemii. Badano wpływ trzech substancji aktywnych, podawanych wprost do tętnicy nerkowej: 1) deaminazy adenozy (ADA, enzym degradujący Ado), 2) BAY 60-6583 (BAY, agonista RP1-A2B) oraz 3) PSB-1115 (antagonista RP1-A2B). Podczas eksperymentów, u chirurgicznie przygotowanych zwierząt, monitorowano ciśnienie tętnicze (ABP), całkowity przepływ krwi przez nerki (RBF, czujnik na tętnicy nerkowej) i ukrwienie różnych obszarów nerki (czujniki laser-Doppler): górnej warstwy kory (CBF), rdzenia zewnętrznego (OMBF) i wewnętrznego (IMBF) oraz wydalanie moczu (V), substancji osmotycznie czynnych (UosmV), sodu (UNaV) i potasu (UKV).

ADA (140 j/kg m.c.) podana po 14 dniach wywołała istotne zmiany tylko u zwierząt NG: zwiększenie CBF (5%) i obniżenie OMBF (9%). Natomiast, podana po 60 dniach zwiększyła RBF (17%) i CBF (8%), u szczurów NG, podczas gdy u DM wywołała ich zmniejszenie, odpowiednio o 23% i 12% oraz zmiany ukrwienia rdzenia: przejściowe obniżenie OMBF (8%) i trwałe IMBF (20%). Niewielki efekt antydiuretyczny ADA obserwowano u młodszych szczurów NG, bez zmian w UNaV zarówno u NG jak i DM. Natomiast, u starszych NG, ADA obniżała V zarówno u NG i DM (20-25%), a UNaV uległo zmianie tylko u DM (obniżenie o 34%).

Tymczasem BAY (0,38 mg/300 g m.c.) po 14 dniach wywołał poprawę lokalnego ukrwienia nerki zarówno u szczurów NG, jak i DM. U zwierząt NG przejściowy wzrost CBF (7%) i IMBF (13%), a trwały OMBF (26%), podczas gdy u szczurów DM przejściowy wzrost CBF (12%) i OMBF (19%), a trwały IMBF (45%). Natomiast w grupie 60-dniowej, u szczurów NG obserwowano istotne zwiększenie ukrwienia jedynie OMBF (15%), podczas gdy u DM przejściowy wzrost CBF (9%), a trwały OMBF (31%) i IMBF (36%). Ponadto, tylko u szczurów starszych obserwowano obniżenie ABP (u NG o 3%, a u DM o 8%) oraz wzrost RBF (u NG o 9%, u DM o 16%), co wskazuje na większe obniżenie oporu naczyń nerkowych u szczurów z hiperglikemią. U szczurów 14-dniowych (zarówno NG, jak i DM) po podaniu BAY obserwowano przejściowy wzrost V o 41% i o 33% oraz UosmV o 35% (w obu grupach). Ponadto, u NG trwale obniżyło się UNaV i UKV o ok. 27%, podczas gdy u DM obserwowano wzrost UKV o 20%. Podobnie, u szczurów 60-dniowych (zarówno NG jak i DM) po podaniu BAY obserwowano wzrost V o 33% i UosmV o ok. 24% (trwały u NG, przejściowy u DM), a tylko u NG trwale wzrosło UNaV (103%).

Natomiast wstępne wyniki badań z PSB (0,38 mg/300 g m.c.) są niejednoznaczne, wskazują, że u szczurów, zwłaszcza cukrzycowych, występuje duża zmienność osobnicza efektów nerkowych po infuzji antagonisty P1R-A2B. Podczas gdy u niektórych szczurów obserwowano drastyczne zmniejszenie ukrwienia różnych obszarów nerki tuż po podaniu PSB, to u innych, wyraźne efekty zauważono dopiero, gdy infuzję znacząco wydłużono. Utrudnia to interpretację uzyskanych wyników i wymaga dalszych badań.

Reasumując, wykazano, że w modelu indukowanej STZ cukrzyca rola endogennej Ado może zmieniać się wraz z wiekiem zwierzęcia oraz czasem trwania hiperglikemii. U młodych szczurów, niezależnie od stanu glikemii, wpływ Ado na krążenie krwi i czynność wydalniczą nerki jest niewielki i przejściowy. Natomiast u szczurów starszych rola Ado w regulacji ukrwienia kory nerki (poprawa lub pogorszenie) może zależeć od stanu glikemii, podczas gdy udział Ado w regulacji krążenia rdzeniowego oraz wydalania sodu wykazano jedynie u zwierząt z hiperglikemią. Z kolei wyniki doświadczeń z BAY wskazują, że u zwierząt z cukrzycą, w efektach Ado na krążenie nerkowe (zwłaszcza rdzeniowe) mogą pośredniczyć receptory P1-A2B, a ich rola nabiera znaczenia wraz z wydłużeniem hiperglikemii. Natomiast czas trwania cukrzyca nie ma wpływu na udział tych receptorów w regulacji wydalania sodu, podczas gdy wraz z wiekiem zwierzęcia ich rola w kanalikowym transporcie sodu zmienia się w przeciwnych kierunkach.