

A szimpatikus idegrendszerre és a renin-angiotenzin rendszerre ható farmakonok hatásának összehasonlító vizsgálata tengerimalac izolált vas deferensén.

Kovács Emőke¹, Brassai Attila², Szabó József Andor³, Dóczi K. Zoltán²

¹Marosvásárhelyi Orvosi és Gyógyszerészeti Egyetem, ²Gyógyszertan Tanszék, ³Állategészségügy, Kaposvár

Studiu comparativ despre efectele unor farmaconi asupra sistemului simpatic și al sistemului renin-angiotenzină pe vasul deferent izolat de cobai

Studiul nostru dovedește că contractilitatea vasului deferent crește mai intens sub acțiunea angiotenzinei decât sub efectul adrenalinei, iar prazosina, un blocant selectiv al receptorilor α_1 -adrenergici, are efect relaxant mai eficient asupra vasului deferent izolat de cobai decât captoprilul, un IECA.

A comparative study of the effects of the pharmacons on the sympathetic system and renin-angiotensin system on isolated guinea-pig vas deferens.

Our study demonstrates that angiotensin II increases more efficiently the contractility of isolated vas deferens than adrenaline, whereas prazosin – a selective blocker of α_1 -adrenergic receptors – has a more potent relaxant effect than captopril – an ACE inhibitor.

Orvostudományi Értesítő, 2007, 80 (4): 303-306

www.emeogysz.ro

A vas deferens egy többegységes simaizom, amely fiziológias körülmények között idegi impulzusok hatására is összehúzódik, szimpatikus beidegzéssel rendelkezik, a hatás az α_1 receptorokon közvetítődik. A vas deferensben a szimpatikus inerváció igen sűrű, ezért a noradrenerg ingerületátvitel tanulmányozására a vas deferens igen jól alkalmazható [3,4,6,9]. Másrészt a Dóczi és mtsai, illetve Rus és mtsai előző években végzett kísérletei is bizonyítják [5,8], hogy a vas deferens kontraktilitását az angiotenzin II (AT II) is stimulálja, míg az angiotenzin konvertáz enzim gátlók (ACEI) és az AT-I receptor blokkolók csökkentik. Ezekből a tényekből kiindulva összehasonlító vizsgálat tárgyává tettük a renin-angiotenzin rendszer (RAS) és a szimpatikus-adrenerg rendszer hatásait a vas deferens kontraktilitására.

Az adrenerg α_1 receptorok legjellemzőbb előfordulási helye az erek simaizomzata, ingerlésük vazokonstriktióban nyilvánul meg, amely a vérnyomás emelkedéséhez vezet [2, 9, 10]. Az erek α_1 receptorainak szelektív gátlása vazodilatációt okoz, amely a vérnyomás csökkenéséhez vezet, venodilatáció útján csökkenti a vénás visszatérést. Emellett az α_1 antagonisták a benignus prosztata hipertrófia adjuváns kezelésében is alkalmazhatóak, mivel a simaizomzat α_1 receptorait blokkolva csökken a húgyúti ellenállás [9].

A RAS a vérkeringés és a testnedvek térfogatának egyik alapvető szabályozója. Az angiotenzin II a leghatékonyabb érszűkítő anyagok közé tartozik, hatására fokozódik az aldosteronszekréció, Na^+ -reabszorpció, vazokonstriktió illetve hipervolémia alakul ki, valamint fokozódik a noradrenerg neurotranszmisszió [1, 6, 7, 9].

ACE gátlás eredményeként nem jön létre AT II, gátolt a bradikinin lebomlása inaktív fragmentumokká, így fokozódik az érendothelium NO és PG szintézise, javul az endothelium szenzibilitása vazodilatátorok iránt, mindezek a hipertóniában kialakuló endotheldiszfunkció és remodelling csökkenéséhez vezetnek [1, 6, 7].

Kísérleteinkben az adrenalin és az angiotenzin II kontraktilitásfokozó hatását hasonlítottuk össze, illetve az ACE gátló captopril és a szelektív α_1 adrenoreceptor-blokkoló prazosin elernyesztő hatását vizsgáltuk tengerimalac izolált vas deferensén.

Anyag és módszer

A tengerimalacok vas deferensét eltávolítása után szervfürdőbe helyeztük, ahol a fiziológias körülményeket 37°C-on Krebs-Henseleit oldat és 95 % O_2 és 5 % CO_2 átáramoltatásával értük el. Az oldatok folytonos körforgását egy Gilson Minipuls 2 perisztaltikus pumpa segítségével biztosítottuk. Egy 10 perces relaxációs idő után Multistim impulzusegenerátor segítségével egyenáramú impulzussorozattal (frekvencia: 1 Hz, feszültség: 50 V, impulzusszekvencia: 1000 msec) stimuláltuk a szövetet. Az ingerlés során létrejött kontrakciót izometriás traduktor elektromos jellé átalakította át, melyet a hozzá csatlakoztatott chart recorder (szenszitivitás: 9, papírsebesség: 20 mm/min) kilengésmutatója grafikusán kirajzolt.

Az első kontroll ingerlést követően a vizsgálandó anyag (adrenalin 1 μM , 10 μM , 100 μM , prazosin 100 nM, 1 μM , 10 μM , angiotenzin II 10 nM, 100 nM, 1 μM és captopril 10 μM , 50 μM , 100 μM) bejuttatása következett, melynek hatását a szerv összehúzódására a fent vázolt módon vizsgáltuk. Minden anyag vizsgálatát 5 szöveten végeztük el, estenként 3-4 alkalommal ismételtük meg az ingerléseket, az oldatcserék között Krebs-Henseleit oldattal való átmosást alkalmaztunk, az elektromos stimulálások között 10 perces relaxációs időt biztosítottunk a szövet számára.

A kísérletek során a kontrakciók nagyságát mm-ben fejeztük ki. A Krebs-Henseleit oldatban ingerelt szövetcsoport képezte a kontrollcsoportot, ezen csoport értékeihez viszonyítottuk a vizsgált anyagok okozta hatásokat.

A kapott eredményeket SPSS 10.0 for Windows programmal dolgoztuk fel a Student t tesztet használva. Ezen program segítségével átlagot, standard deviációt és szignifikanciát számoltunk. Az eredményeket $p < 0,05$ mellett tekintettük szignifikánsnak.

Eredmények

Adrenalin jelenlétében a vas deferens kontraktilitása a koncentráció függvényében fokozódik (1. ábra). Az α_1 blokkoló



prazosin hatékonyan relaxálja a szövetet (2. ábra), a koncentráció emelésével az összehúzódás mértéke csökken ($p < 0,05$). A prazosin kifejti elernyesztő hatását adrenalin adagolást követően is, de a hatás jelentősen elmarad az adrenalin adagolás nélküli értéktől (3. ábra), ugyanakkor az adrenalin kontraktilitásfokozó hatása prazosin adagolást követően is létrejön, de mértéke jelentősen kisebb a prazosin adagolás nélkül kapott értéknél (4. ábra).

Az angiotenzin II a koncentráció emelésének függvényében fokozza a vas deferens összehúzódási képességét (5. ábra), az ACE gátló captopril jelenlétében pedig a kontraktilitás mértéke csökken a koncentráció emelésének függvényében (6. ábra).

A captopril, angiotenzin II adagolást követően is kifejti relaxáló hatását, de az elernyesztő hatás nem éri el az angiotenzin II adagolás nélküli mértéket (7. ábra), illetve az angiotenzin II fokozó hatása a vas deferens összehúzódására captopril adagolás után is létrejön (8. ábra).

Összehasonlítva az adrenalin és angiotenzin II kontraktilitásfokozó hatását, azt tapasztaltuk, hogy

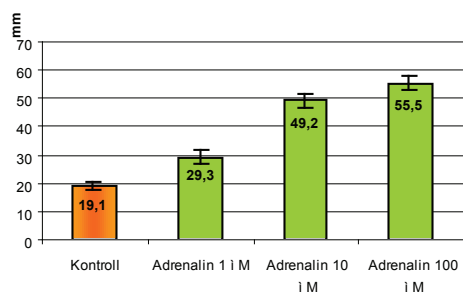
angiotenzin II-t adagolva a szervfurdőbe nagyobb mértékű kontrakciók jönnek létre (10. ábra) mint adrenalin jelenlétében (9. ábra).

A prazosin és captopril elernyesztő hatását összehasonlítva, prazosin jelenlétében kifejezettebb a relaxáló hatás a vas deferensen (11. ábra) mint captopril esetében (12. ábra).

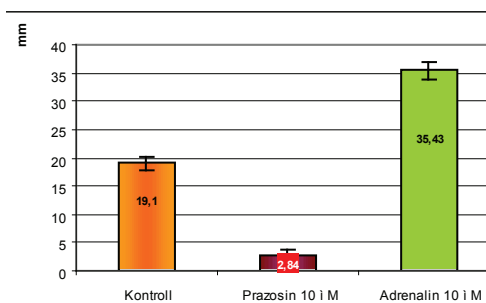
Megbeszélés, következtetések.

A kísérleteink során kapott eredmények megerősítik, hogy az adrenalin kontraktilitásfokozó hatása a vas deferens összehúzódására az α_1 receptorok stimulálásának az eredménye, ugyanis a prazosin jelenlétében a szövet kontraktilitása csökken és amennyiben előzetesen prazosinnal legátoltuk az α_1 receptorokat, az adrenalin adagolás kisebb mértékű összehúzódást eredményezett.

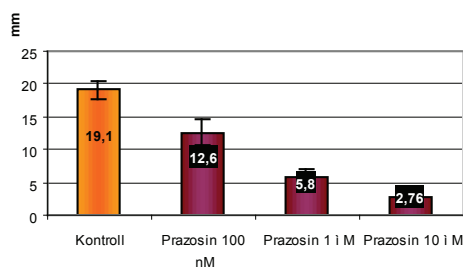
Angiotenzin II jelenlétében az összehúzódás mértéke fokozódik, az ACE gátló captopril pedig a szövet elernye-



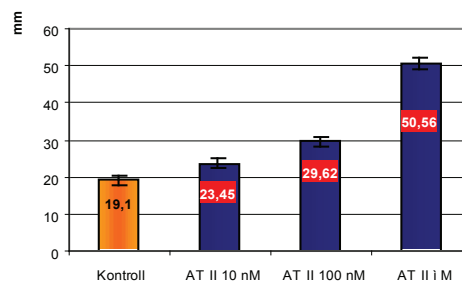
1. ábra. Adrenalin hatása a vas deferens kontraktilitására



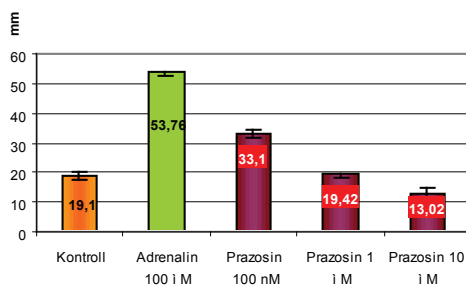
4. ábra. Adrenalin hatása a vas deferens kontraktilitására prazosin adagolást követően



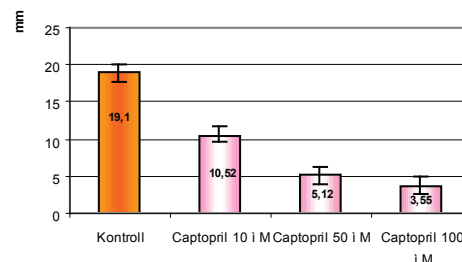
2. ábra. Prazosin hatása a vas deferens kontraktilitására



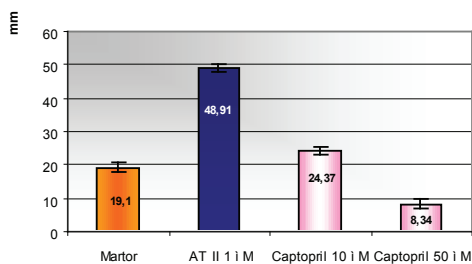
5. ábra. Angiotenzin II hatása a vas deferens kontraktilitására



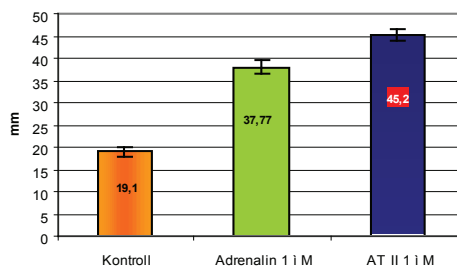
3. ábra. Prazosin hatása a vas deferens kontraktilitására adrenalin adagolást követően.



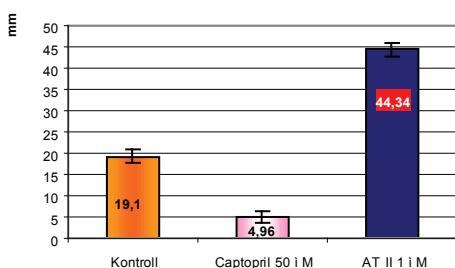
6. ábra. Captopril hatása a vas deferens kontraktilitására



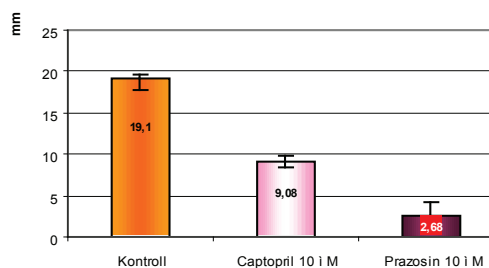
7. ábra. Captopril hatása a vas deferens kontraktilitására angiotenzin II adagolást követően



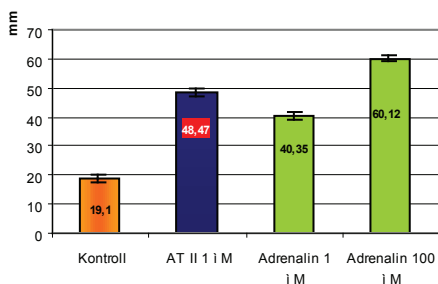
10. ábra. Angiotenzin II hatása a vas deferens kontraktilitására adrenalin adagolást követően



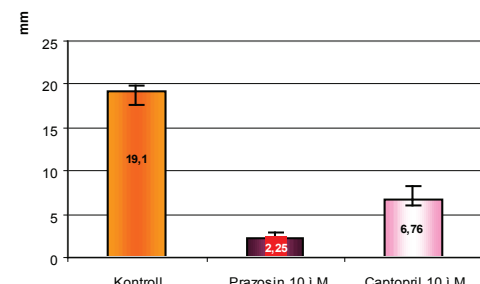
8. ábra. Angiotenzin II hatása a vas deferens kontraktilitására captopril adagolást követően



11. ábra. Prazosin hatása a vas deferens kontraktilitására Captopril adagolást követően



9. ábra. Adrenalin hatása a vas deferens kontraktilitására angiotenzin II adagolást követően



12. ábra. Captopril hatása a vas deferens kontraktilitására prazosin adagolást követően

déséhez vezet. Az angiotenzin II hatását az AT1 receptorok közvetítik, a receptor aktiválta Ca^{2+} csatornákon át megnövekedett intracelluláris Ca^{2+} -szint eredménye a simaizom-összehúzódás. Ugyanakkor az angiotenzin II a noradrenerg neurotranszmisszió preszinaptikus facilitációját okozza.

Az ACE gátlás megakadályozza az angiotenzin II képződését, ezáltal nem jönnek létre az endogén angiotenzin II által okozott hatások, de a szervfürdőbe kívülről bejuttatott AT II hatása érvényesülni tud.

Az összehasonlítások során kapott eredmények alapján megállapítható, hogy az angiotenzin II jelenlétében az összehúzódás mértéke erősebb, mint adrenalin esetében, illetve a prazosin fokozottabban relaxálja a szövetet mint a captopril. Mindez megegyezik a klinikumban szerzett ismereteinkkel.

A vas deferens simaizom-rétege szerkezeti hasonlóságot mutat az erekkel, így a vizsgálataink során kapott adatok bizonyos különbségekkel az erekre is vonatkoztathatóak.

A hipertónia kialakulásában a szimpatikus idegrendszer illetve a renin-angiotenzin rendszer egyaránt szerepet játszik, a két rendszer kölcsönösen modulálja egymás funkcióját. A hatékony gyógyszeres kezelés megválasztásánál fontos a célzott, személyreszabott terápia alkalmazása a két érintett rendszer területén.

Irodalom

1. Akers W.S., Cross A., Speth R. et al. - *Renin-angiotensin system and sympathetic nervous system in cardiac pressure-overload hypertrophy*, Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2000, 279:H2797-806.
2. Bohmann C., Rump L. C., Schaible U. et al. - *α -adrenoceptor modulation of norepinephrine and ATP release in isolated kidneys of spontaneously hypertensive rats*, Hypertension, 1995, 25: 1224-1231.

3. Cleary L., Vandeputte C., Docherty R. J. - *Investigation of postjunctional α_1 - and α_2 -adrenoceptor subtypes in vas deferens from wild-type and $\alpha_{2A/D}$ -adrenoceptor knockout mice*, British Journal of Pharmacology, 2003, 138: 1069-1076.
4. Driessen B., Kügelgen I., Starke K. - *Neural ATP release and α_2 -adrenoceptor-mediated modulation in guinea-pig vas deferens*, Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol., 1993, 348: 358-366.
5. Dóczy K. Z., Brassai A., Szabó J. A. et al. - *ACE gátlók hatásának vizsgálata a tengerimalac vas deferensének összehúzóására*, EME, OrvTud. Értesítő, 2003, 76: 493-498.
6. Fonyó A. - *Az orvosi élettan tankönyve*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1999, 186-187.
7. Gohlke P., Linz W., Scholkens B.A. - *Effect of chronic high- and low-dose ACE inhibitor treatment on cardiac and vascular hypertrophy and vascular function in spontaneously hypertensive rats*, Exp Nephrol. 1994, 2:93-99.
8. Rus J., Muresan A. K., Ruff R. - *Renin-angiotenzin rendszerre ható gyógyszerek befolyása tengerimalac vas deferens összehúzóására*, EME, OrvTud. Értesítő, 2006, 79: 235-241.
9. Vizi E. Sz. - *Humán farmakológia*, Medicina Könyvkiadó, Budapest, 1997, 244-251, 489-494.
10. Woznian M., Schramm L., Limbird E.L. - *The noradrenergic receptor subtypes*, Neuropsychopharmacology, 2000 (www.acnp.org)