ANNALES
UNIVERSITATIS MARIAE CURIE-SKŁODOWSKA
LUBLIN—POLONIA
VOL. XXXV, 8 SECTIO D 1980

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

Zdzisław KLEINROK, Grażyna SZURSKA

Wpływ środków pobudzających i porażających ośrodkowe struktury dopaminergiczne na poziom kininogenu i aktywność kallikreiny w osoczu szczura

Влияние стимуляторов и ингибиторов центральных дофамергических структур на уровень кининогена и прекалликреина в плазме крыс

An Effect of Stimulation and Inhibition of Central Dopaminergic Structures on the Kininogen Level and Precallikreine Activity in the Rat Plasma

Równowaga dynamiczna endogennych związków biologicznie czynnych stanowi molekularną podstawę homeostazy każdego żywego organizmu. Aminy katecholowe należą do najlepiej poznanych endogennych związków, wywierających różnorodne i wielokierunkowe działanie, między innymi na układ kininowy. Stwierdzono, że adrenalina powoduje obniżenie poziomu kininogenu we krwi szczurów (5, 12, 13) oraz u ludzi (14), zarówno *in vivo*, jak i *in vitro*. Znacznie słabsze działanie na układ kininowy wywiera noradrenalina, której wpływ obniżający poziom kininogenu stwierdzono tylko u szczurów (5), przy braku tego działania u ludzi (14). Adrenalektomia prowadzi do zwiększenia zawartości kininogenu w osoczu (5), a związki blokujące adrenergiczny receptor β powodują zmniejszenie jego zawartości (15).

Wśród amin katecholowych szczególne miejsce zajmuje dopamina, której ośrodkowa rola została dość dobrze poznana. Natomiast na obwodowe działanie dopaminy zwrócono uwagę dopiero w ostatnich czasach (6, 7). Szereg danych doświadczalnych przemawia za obecnością w naczyniach i nerkach receptora dopaminowego blokowanego specyficznie przez neuroleptyki (2, 10).

W świetle powyższego wydało się interesujące zbadanie wpływu środków stymulujących lub hamujących receptory dopaminowe na poziom kininogenu i aktywność kallikreiny w osoczu szczura. Zagadnienie to wzbudziło nasze zainteresowanie również i z tego względu, że bradykinina zastosowana do komory bocznej mózgu szczura powoduje hipofunkcje ośrodkowego układu dopaminergicznego (11) oraz obniża poziom noradrenaliny i dopaminy w mózgu (9, 16).

MATERIAŁ I METODY

1. OZNACZANIE WPŁYWU ZWIĄZKÓW DOPAMINOMIMETYCZNYCH I DOPAMINOLITYCZNYCH NA POZIOM KININOGENU I PREKALLIKREINY

Doświadczenia przeprowadzono na białych szczurach samcach o ciężarze ciała 170—200 g. Badane leki podawano i.p. 24 godz. przed pobraniem krwi w przypadku rezerpiny (5 mg/kg), a 2 godz. przed pobraniem krwi w przypadku chloropromazyny (10 mg/kg) i haloperidolu (5 mg/kg). Natomiast amantadynę (100 mg/kg), apomorfinę (5 mg/kg) i amfetaminę (5 mg/kg) stosowano przez 3 kolejne dni, a krew pobierano 2 godz. po ostatnim podaniu. Krew do oznaczeń pobierano w lekkiej narkozie eterowej z żyły próżnej dolnej. Oznaczanie kininogenu oraz prekallikreiny wykonywano na izolowanej macicy szczura, opierając się o metodę Briseida i wsp. (3, 4). Jako standardu używano bradykininy firmy Sandoz.

2. OZNACZANIE WPŁYWU DOPAMINY NA KININOGENEZĘ *IN VITRO*

Badania wpływu dopaminy na kininogenezę wykonywano w oparciu o metodę Briseida i wsp. (3). Preparaty prekallikreiny (0,9 ml) były inkubowane przez 5 min. w 37°C z 0,1 ml różnych roztworów dopaminy, której końcowe stężenie wynosiło odpowiednio 1,2 i 5 μg/ml. Inkubat (0,5 ml) dodawano do 0,5 ml preparatu kininogenu. Po 10-minutowej inkubacji w 37°C 0,5 ml inkubatu przenoszono do 2,5 ml wrzącej soli fizjologicznej. Próbki gotowano 5 min., a następnie dopełniano solą do 5 ml. Uwalnianie kininy oznaczano jak wyżej. Uzyskane wyniki opracowano statystycznie, posługując się testem *t* Studenta.

WYNIKI

1. WPŁYW ZWIĄZKÓW DOPAMINOMIMETYCZNYCH I DOPAMINOLITYCZNYCH NA POZIOM KININOGENU I PREKALLIKREINY *IN VIVO*

Amfetamina (5 mg/kg), apomorfina (5 mg/kg) i amantadyna (100 mg/kg), stosowane przez 3 kolejne dni, nie wpływają na poziom kininogenu.

Tab. 1. Wpływ amfetaminy, amantadyny oraz apomorfiny na poziom kininogenu oraz prekallikreiny w osoczu białych szczurów
Effect of amphetamine, amantadine and apomorphine on the levels of kininogen and precallikreine in the plasma of the rats

Substancja i dawka	Kininogen w μg/ml	Prekallikreina w μl
—	1,89 ±0,08 (10)*	21,15 ±1,9 (3)
Amfetamina 5 mg/kg	1,91 ±0,0078 (10)	18,25 ±0,7 (3)
Amantadyna 100 mg/kg	1,94 ±0,06 (10)	18,33 ±0,6 (3)
Apomorfina 5 mg/kg	1,87 ±0,09 (10)	15,83 ±1,6 (3)

* W nawiasach podano liczbę oznaczeń.
* In the brackets — number of examinations.

Poziom prekallikreiny ulega pod wpływem tych leków niewielkiemu, statystycznie nieistotnemu obniżeniu (tab. 1).

Chloropromazyna (10 mg/kg), rezerpina (5 mg/kg) oraz haloperidol (5 mg/kg) także nie wywołują istotnych różnic poziomu kininogenu ani prekallikreiny w porównaniu z grupą kontrolną. Uzyskane różnice są statystycznie nieistotne (tab. 2).

Tab. 2. Wpływ rezerpiny, chloropromazyny oraz haloperidolu na poziom kininogenu i prekallikreiny w osoczu białych szczurów
Effect of reserpine, chloropromazine and haloperidol on the levels of kininogen and precallikreine in the plasma of the rats

Substancja i dawka	Kininogen w µg/ml	Prekallikreina w µl
—	2,00 ±0,044 (16)	15,87 ±2,6 (2)
Rezerpina 5 mg/kg	1,96 ±0,024 (10)	15,87 ±2,6 (2)
—	1,99 ±0,09 (7)	23,62 ±4,3 (2)
Chloropromazyna 10 mg/kg	1,99 ±0,09 (7)	16,12 ±3,1 (2)
Haloperidol 5 mg/kg	1,99 ±0,09 (7)	23,62 ±4,3 (2)

* W nawiasach podano liczbę oznaczeń.
* In the brackets — number of examinations.

2. WPŁYW DOPAMINY NA KININOGENEZĘ *IN VITRO*

Inkubacja osocza z dopaminą w stężeniach 1, 2, 5 µg/ml nie powodowała aktywacji prekallikreiny do czynnej kallikreiny, a zatem po inkubacji z preparatem kininogenu nie dochodziło do uwolnienia kinin.

DYSKUSJA

Farmakologiczne pobudzenie receptorów dopaminergicznych w sposób pośredni przez amfetaminę ani też w sposób bezpośredni przez apomorfinę i amantadynę nie wywoływało żadnych zmian ani w poziomie kininogenu, ani prekallikreiny. Można zatem wnioskować, że leki te nie aktywują kininogenezy, a zatem nie uwalniają kinin. Nie stwierdzono również wpływu neuroleptyków na układ kininowy. Bowiem ani najbardziej specyficzny antagonista receptora dopaminowego — haloperidol, ani też chloropromazyna, która wywiera blokujący wpływ zarówno na receptory dopaminowe, jak i noradrenalinowe, nie zmieniały poziomu kininogenu, a także prekallikreiny. Niewielka różnica w poziomie prekallikreiny po podaniu chloropromazyny okazała się statystycznie nieistotna. Rezerpina,

lek przyspieszający katabolizm dopaminy, również nie wpływała na badane parametry układu kininowego. Podobne wyniki uzyskali Arntzen i Briseid (1), którzy nie stwierdzili zmian w zawartości kininogenu w poziomie prekallikreiny w osoczu szczurów po 24 godz. od podania rezerpiny w dawce 5 mg/kg. Również wyniki uzyskane w doświadczeniu *in vitro* wskazują na brak aktywacji kininogenezy przez dopaminę.

Mechanizm obwodowego działania dopaminy nie jest jednorodny. Wykazano jej działanie poprzez wpływ na układ adrenergiczny, poprzez działanie antycholinergiczne oraz działanie własne (8). Próba zbadania zależności dopaminy z układem kininowym dała wynik negatywny. Własności aktywujące kininogenezę posiada jedynie adrenalina i w mniejszym stopniu noradrenalina (5, 11, 12).

Zakładając możliwość działania dopaminy na obwodowe receptory adrenergiczne, należało się spodziewać stymulującego jej działania na kininogenezę, podobnego do działania noradrenaliny (5). Jednakże działanie to jest chyba zbyt słabe, aby w wyniku stymulacji zakończeń noradrenergicznych przez dopaminę ujawniło się jej działanie na kininogenezę.

PIŚMIENNICTWO

1. Arntzen F. C., Briseid K.: Acta Pharmacol. Toxicol. **32**, 179—192, 1973.
2. Baisset A., Andrieu M., Cotonat J., Montastruc J. L., Montastruc P.: Rev. Med. Toulouse **12**, 725—739, 1976.
3. Briseid K., Dyrud O. K., Öie Svein: Acta Pharmacol. Toxicol. **28**, 238—244, 1970.
4. Briseid K., Dyrud O. K., Öie Svein: Acta Pharmacol. Toxicol. **28**, 124—137, 1970.
5. Castania A., Rothschild A. M.: Br. J. Pharmacol. **50**, 375—389, 1974.
6. Crumly H. J. Jr., Pinder R. M., Hinshaw W. B., Goldberg L. J.: Nature Lond. **259**, 584—587, 1976.
7. Goldberg L. J.: Pharmac. Rev. **24**, 1—29, 1972.
8. Kleinrok Z.: Dopamina [w:] „Psychofarmakologia kliniczna". Red. Pużyński I., Kostowski W., PZWL, Warszawa 1979.
9. Moniuszko-Jakoniuk J., Wiśniewski K.: Pol. J. Pharmacol. Pharm. **28**, 655—659, 1976.
10. Nyback H., Sedvall G.: J. Pharm. Pharmac. **23**, 322—326, 1973.
11. Przesmycki K., Kleinrok Z.: Pol. J. Pharmacol. Pharm. **28**, 673—678, 1976.
12. Rothschild A. M., Cordeiro R. S. B., Castania A.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. **282**, 323—327, 1974.
13. Rothschild A. M., Castania A.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. Pharmacol. **295**, 177—184, 1976.
14. Sicuteri F.: Hanbuch der experimentellen Pharmakologie, Springer Verlag 610—619, 1970.
15. Szurska G., Kleinrok Z.: J. Pharm. Pharmacol. **30**, 323—324, 1978.
16. Wiśniewski K.: Pol. J. Pharmacol. Pharm. **28**, 647—654, 1976.

Otrzymano 14 XII 1979.

РЕЗЮМЕ

Фармакологическое возбуждение дофаминергических рецепторов амфетамином, апоморфином и амантадином не влияло на уровень кининогена и прекалликреина в крови крыс. Неуролептики (резерпин, хлоропромазин и халоперидол) тоже не влияли на кининовую систему в плазме крыс.

SUMMARY

Pharmacological stimulation of dopaminergic receptors indirectly by amphetamine and, directly, by apomorphine and amantadine did not affect the kininogen and precallikreine levels in the plasma of the rat. The neuroleptics (reserpine, chloropromazine and haloperidol) had also no effect on the kinin system in the rat plasma.