

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

Zdzisław KLEINROK, Ryszard, CZAJKA,
Jan OLESZCZUK

Wpływ zamiany chlorku potasu przez chlorek litu lub TRIS na wrażliwość izolowanego jelita cienkiego szczura na acetylocholinę i 5-hydroksytryptaminę oraz izolowanego serca szczura na noradrenalinę

Влияние замены хлористого калия через хлористый литий или TRIS на чувствительность изолированного кишечника на ацetylхолин и 5-гидрокситриптамин и изолированного сердца крысы на норадреналин

Influence of the Substitution of Kalium Chloride by Lithium Chloride of TRIS on the Isolated Rat Jejunum Sensitivity to Acetylcholine and 5-hydroxytryptamine and the Isolated Heart Sensitivity to Noradrenaline

W poprzedniej pracy (12) wykazano, że zamiana ekwimolarnych ilości NaCl przez LiCl prowadzi do zmniejszenia wrażliwości jelita cienkiego na acetylocholinę (Ach) i 5-hydroksytryptaminę (5-HT) oraz serca szczura na noradrenalinę (NA). Wyniki te wskazują na niewątpliwe działanie jonów litu, jakkolwiek nie wykluczają wpływu niedoboru jonów sodu na czynność badanych narządów. W tym celu postanowiono zbadać wpływ zamiany ekwimolarnych ilości KCl przez LiCl lub TRIS na wrażliwość jelita cienkiego oraz serca szczura na stosowane w poprzedniej pracy neuromediatory.

METODYKA

1. Wpływ zamiany KCl przez TRIS lub LiCl na wrażliwość wyosobnionego jelita szczura na Ach.

Odcinki jelita czczego szczura o długości 10 mm umieszczano w zestawie do badania narządów izolowanych w naczynku reakcyjnym o pojemności 50 ml zawierającym perfundowany tlenem płyn Tyrode'a o stałej temp. 38°C. Po 20-minutowym okresie adaptacji do naczynka reakcyjnego dodawano kolejno wzrastające dawki Ach (BDH Ltd), uzyskując stężenia Ach wynoszące $1,25 \times 10^{-8}$; $2,5 \times 10^{-8}$; 5×10^{-8} ; 1×10^{-7} oraz 2×10^{-7} g/ml. Następnie do naczynka wprowadzono płyn Tyrode'a, w którym zastąpiono 50% KCl przez ekwimolarnie ilości TRIS (grupa D₁) lub LiCl (grupa D₂) i ponownie stosowano wymienione stężenie Ach. Porównywano wielkość skurczu jelita po podaniu Ach w poszczególnych grupach.

2. Wpływ zamiany KCl przez TRIS lub LiCl na wrażliwość wyosobnionego jelita szczura na 5-HT.

Umieszczony w naczynku reakcyjnym zestawu do badania narządów izolowanych odcinek jelita czczego szczura w analogicznych warunkach jak w przypadku Ach poddawano działaniu kolejnych wzrastających stężeń 5-HT (Koch-Light Ltd.), tj. 1×10^{-10} ; 1×10^{-9} ; 5×10^{-8} oraz 1×10^{-7} g/ml. Następnie do naczynka wprowadzono płyn Tyrode'a, w którym 25% KCl zamieniano ekwimolarnymi ilościami TRIS (grupa D₁) lub LiCl (grupa D₂) albo 50% KCl — takimi samymi ilościami TRIS (grupa D₃) lub LiCl (grupa D₄) i ponownie stosowano wymienione stężenia 5-HT. Porównywano wielkość skurczu jelita po podaniu 5-HT w poszczególnych grupach.

3. Wpływ zamiany KCl przez TRIS lub LiCl na wrażliwość wyosobnionego serca szczura na NA.

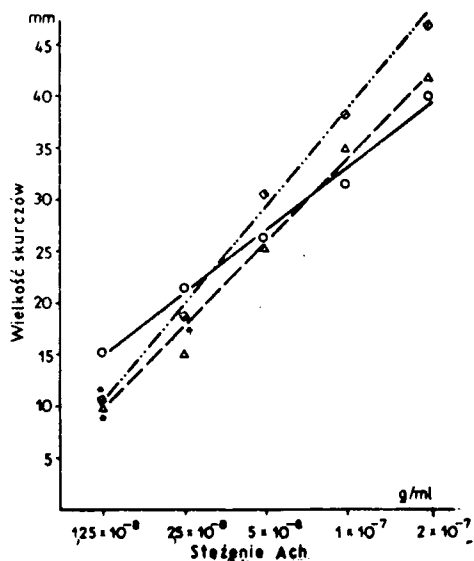
Preparat izolowanego serca szczura uzyskiwano posługując się metodą Langendorffa w modyfikacji Wiegnerhausa (28). Po 10-minutowej adaptacji stosowano kolejno NA (BDH Ltd.) w dawkach 1×10^{-12} ; 1×10^{-11} ; 1×10^{-10} ; 1×10^{-9} oraz 1×10^{-8} g. Analogicznie postępowano w doświadczeniach, w których płyn Tyrode'a zawierał w miejsce 25% KCl ekwimolarnie ilości TRIS (grupa D₁) lub LiCl (grupa D₂) albo w miejsce 50% KCl odpowiednie ilości TRIS (grupa D₃) lub LiCl (grupa D₄). We wszystkich grupach doświadczalnych określano wielkość przepływu przez naczynia wieńcowe, amplitudę skurczów i ilość skurczów na minutę przed oraz po zastosowaniu NA.

WYNIKI

1. Wpływ zamiany KCl przez TRIS lub LiCl na wrażliwość wyosobnionego jelita szczura na Ach.

Zamiana w płynie odżywczym 50% KCl przez ekwimolarnie ilości TRIS (grupa D₁) powoduje nieznaczne zmniejszenie wrażliwości na Ach, przy czym

- grupa K $r = 0,742$ $p < 0,001$ $\gamma = 7,7 \pm 6,1 X$
- ▲—△ grupa D₁ $r = 0,758$ $p < 0,001$ $\gamma = 1,7 \pm 8,1 X$
- ◆—◇ grupa D₂ $r = 0,858$ $p < 0,001$ $\gamma = 0,9 \pm 9,5 X$
- p < 0,05



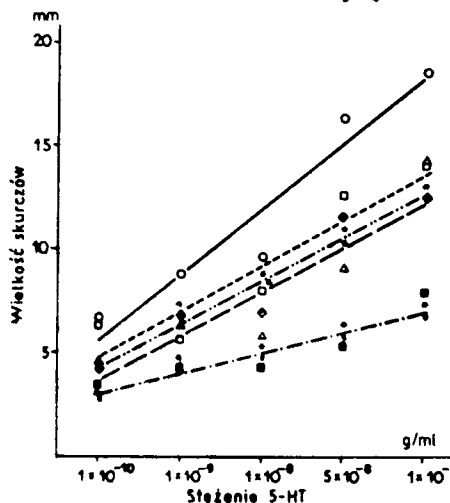
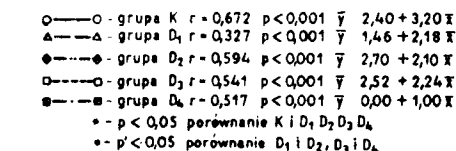
Ryc. 1. Wpływ zamiany KCl przez LiCl lub TRIS na wrażliwość izolowanego jelita cienkiego szczura na ACh

Influence of the substitution of KCl by LiCl or TRIS on the isolated rat jejunum sensitivity to ACh

statystycznie istotne różnice występują jedynie w przypadku dwóch najmniejszych stężeń Ach. Również w przypadku zamiany 50% KCl przez ekwiwalentne ilości LiCl dochodzi do zmniejszenia wrażliwości na Ach, a statystycznie istotne różnice występują jedynie w przypadku najmniejszej dawki Ach (ryc. 1).

2. Wpływ zamiany KCl przez TRIS lub LiCl na wrażliwość wyosobnionego jelita szczura na 5-HT.

Wrażliwość wyosobnionego jelita cienkiego nie ulega zmianie w wypadku zamiany 25% KCl przez TRIS (grupa D₁) po zastosowaniu 5-HT w stężeniach 1×10^{-10} , 1×10^{-9} i 1×10^{-7} , przez LiCl (grupa D₂) w stężeniach 1×10^{-10} i 1×10^{-9} oraz w wypadku zamiany 50% KCl przez TRIS (grupa D₃) w stężeniach 1×10^{-10} , 1×10^{-8} i 1×10^{-7} . W grupie D₄, w której 50% KCl zamieniano przez LiCl, stwierdzono istotne zmniejszenie wielkości skurczów po zastosowaniu pięciu kolejnych stężeń 5-HT (ryc. 2).

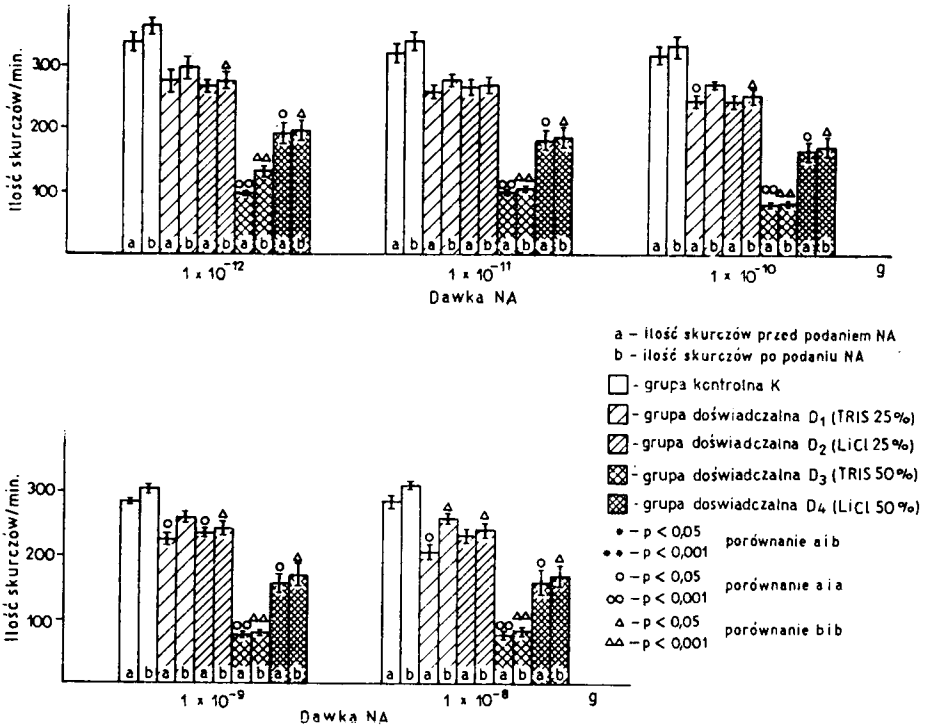


Ryc. 2. Wpływ zamiany KCl przez LiCl lub TRIS na wrażliwość izolowanego jelita cienkiego szczura na 5-HT

Influence of the substitution of KCl by LiCl or TRIS on the isolated rat jejunum sensitivity to 5-HT

3. Wpływ zamiany KCl przez TRIS lub LiCl na wrażliwość wyosobnionego serca szczura na NA.

W doświadczeniach na izolowanym sercu szczura nie stwierdzono zmian we wrażliwości na NA. Zamiana 25% KCl przez TRIS lub LiCl (grupa D₁ i D₂) nieznacznie zmniejsza liczbę skurczów wyosobnionego serca szczura. Zamiana 50% KCl przez TRIS (grupa D₃) powoduje znaczne zmniejszenie liczby skurczów wyosobnionego serca szczura zarówno przed jak, i po podaniu NA (ryc. 3), natomiast zamiana 50% KCl przez LiCl również powoduje zmniejszenie ilości skurczów, przy czym efekt ten jest wyraźnie słabszy niż w wypadku TRIS. Jak wynika z ryc. 4, TRIS (grupa D₃) powoduje w części doświadczeń istotne zmniejszenie przepływu wieńcowego. W przeciwieństwie do tego LiCl (grupa D₄) nie powoduje istotnych zmian w przepływie wień-



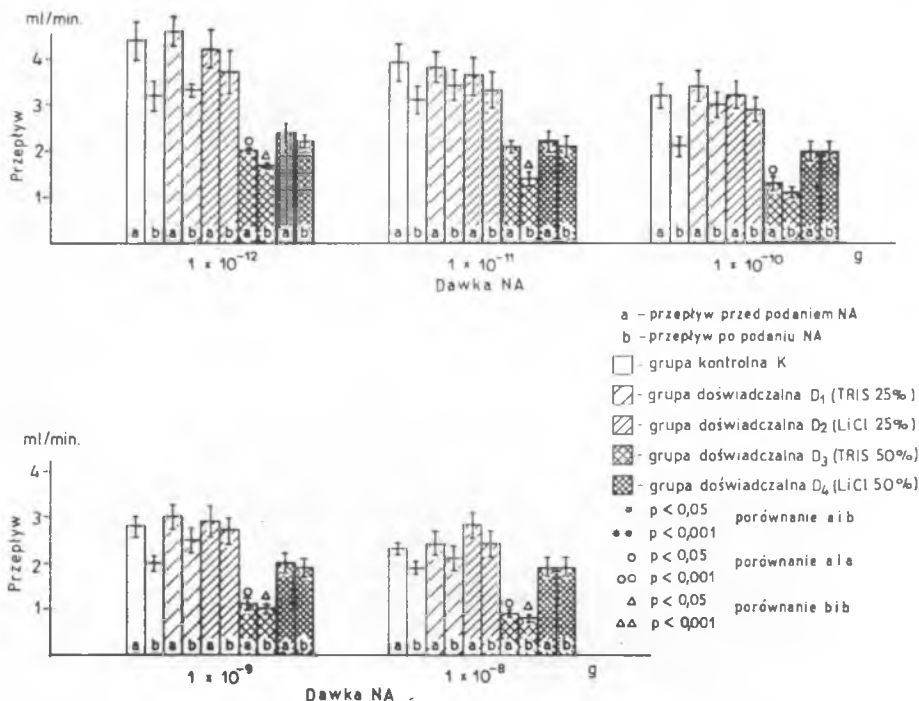
Ryc. 3. Wpływ zamiany KCl przez LiCl lub TRIS na ilość skurczów wyosobnionego serca szczura

The influence of the substitution of KCl by LiCl or TRIS on the rate of the isolated rat heart

cowym. Natomiast co do wielkości amplitudy skurczów działanie LiCl i TRIS jest podobne i polega na zmniejszeniu amplitudy skurczów w części doświadczalnej (ryc. 5).

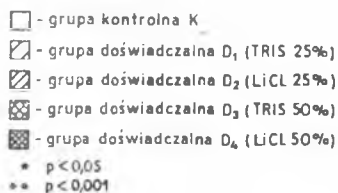
OMÓWIENIE WYNIKÓW I DYSKUSJA

Z przeprowadzonych badań wynika, że częściowa zamiana w płynie odżywczym jonów potasu przez jony litu powoduje statystycznie istotne zmniejszenie wrażliwości jelita cienkiego szczura na 5-HT, natomiast w zasadzie nie zmienia wrażliwości na Ach. Częściowa zamiana jonów potasu przez TRIS praktycznie nie zmienia wrażliwości jelita cienkiego na 5-HT i Ach. W doświadczeniach przeprowadzonych na wyosobnionym sercu wykazano, że zamiana 25% KCl przez TRIS lub LiCl nieznacznie zmniejsza liczbę skurczów i wielkość amplitudy, nie wpływając na przepływ przez naczyń wieńcowe. W przeciwieństwie do tego zamiana 50% KCl przez TRIS powoduje wyraźne zmniejszenie liczby skurczów i przepływu wieńcowego. Natomiast zamiana 50% KCl przez LiCl powoduje znacznie mniejsze efekty. Podobne efekty uzyskali w badaniach na wyosobnionym sercu żółwia i psa Butcher i wsp. (2, 3) oraz Mc Kusick (14) w badaniach świnki morskiej. Autorzy ci stwierdzili osłabienie pracy serca przy niedoborze lub braku w płynie odżywczym jonów potasu oraz wykazali, że jony litu mogą objawy tego niedoboru niwelować. Również w przypadku zamiany jonów sodu przez jony litu w bada-



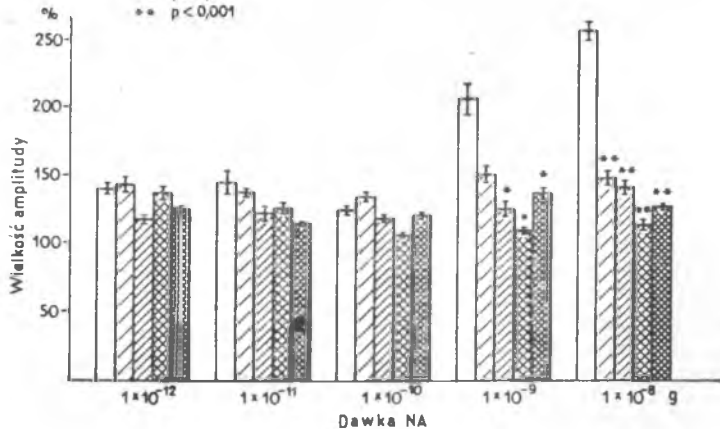
Ryc. 4. Wpływ zamiany KCl przez LiCl lub TRIS na przepływ wieńcowy wyosobnionego serca szczura

The influence of the substitution of KCl by LiCl or TRIS on the coronary flow of the isolated rat heart



Ryc. 5. Wpływ zamiany KCl przez LiCl lub TRIS na wielkość amplitudy skurczów wyosobnionego serca szczura

The influence of the substitution of KCl by LiCl or TRIS on the contraction amplitude of isolated rat heart



niach na mięśniach szkieletowych (13, 29), mięśniu sercowym (10) czy też przewodnictwa nerwowego (9, 27) stwierdzono zaburzenia czynności tych narządów.

Z naszych badań wynika, że jony litu są w stanie spełniać rolę jonów potasu oraz że niezależnie od tego wywierają one własne działanie na czynność wysobnionego serca lub jelita szczura. W mechanizmie działania jonów litu szczególną rolę odgrywa zaburzenie równowagi jonowej. Jony litu posiadają zdolność przenikania przez błony komórkowe do komórek (6, 19, 25), gdzie osiągają stosunkowo wysokie stężenia, ponieważ są one z komórek usuwane około dziesięciokrotnie wolniej w porównaniu z jonami sodu (11). Ho i wsp. (8), a także inni badacze (4, 22, 23) stwierdzili, że lit również wypiera wewnątrzkomórkowy potas. Różnica stężeń litu wewnątrz i poza komórką jest wielokrotnie mniejsza od gradientu stężeń sodu i potasu. Jednakże dłuższe oddziaływanie na komórki czy tkanki szczególnie dużych stężeń jonów litu prowadzi do zmiany ich właściwości biologicznych, co przejawia się między innymi zmianą wrażliwości na działanie różnych neuromediatorów. Działanie to jest proporcjonalne do zastosowanych stężeń jonów litu. Z tego względu w badaniach, w których zamieniono w płynie odżywcym ekwimolarne ilości NaCl przez LiCl obserwowano zmniejszoną wrażliwość na Ach, 5-HT oraz NA (12), a w przypadku analogicznych badań z zamianą KCl na LiCl, w których stężenie jonów litu jest wielokrotnie mniejsze, zmniejszenie wrażliwości stwierdzono jedynie w przypadku 5-HT. Niezależnie od zaburzeń jonowych sole litu mogą wpływać na metabolizm Ach, NA i 5-HT (1, 5, 7, 15, 17, 18, 20, 21, 24, 26), co również w sposób pośredni może zaburzać efekty wywołane podaniem tych mediatorów z zewnątrz.

Występujące w wyniku działania jonów litu zmiany jonowe, prowadzące do zaburzeń przepuszczalności błon komórkowych oraz zaburzenia metabolizmu amin biogennych, co powoduje zmiany ich poziomów, prowadzą z kolei do zmian wrażliwości na stosowane z zewnątrz neuromediatory. Obserwowane zmiany wrażliwości zależą od stężeń jonów litu w płynie odżywcym. Najwyraźniejsze zmiany występują w przypadku 5-HT, a mniejsze w przypadku Ach i NA.

PIŚMIENNICTWO

1. Bogdański D. F., Brodie B. B.: *Life Sci.*, 5, 1563—1569, 1966.
2. Butcher W. A., Wakim K. G., Essex H. E., Pruitt R. D., Burchell H. B.: *American Heart Journal*, 41, 801—814, 1952.
3. Butcher W. A., Wakim K. G., Essex H. E., Burchell H. B.: *Am. Heart J.*, 45, 855—863, 1953.
4. Coppens A., Nalleson A., Show D. M.: *Lancet*, 1, 682—683, 1965.
5. Douglas W. W., Rubin R. P.: *J. Physiol.*, 159, 40—57, 1961.
6. Foulks J., Mudge G. H., Gilman A.: *Amer. J. Physiol.*, 168, 642—649, 1952.
7. Grahame-Smith D. G., Green A. R.: *Brit. J. Pharmacol.*, 50, 443—444.
8. Ho A. K. S., Gershon S., Pinckney L.: *Arch. Intern. Pharmacodyn.*, 186, 54—65, 1970.
9. Hodgkin A. L., Katz B.: *J. Physiol.*, 108, 37—77, 1949.
10. Johansen K. T., Ulrich K.: *Acta Psychiat. Scand. Suppl.*, 207, 91—95, 1968.
11. Keyness R. D., Swan R. C.: *J. Physiol.*, 147, 626—638, 1959.
12. Kleinrok Z., Czajka R., Oleszczuk J.: *Ann. Univ. M. Curie Skłodowska sectio D*, 24, 189—200, Lublin 1973.
13. Lillie E. S.: *Amer. J. Physiol.* 24, 459—492, 1909.
14. McKusick V. A.: *J. Clin. Invest.*, 33, 598—610, 1954.
15. Pappano A. J., Volle R. F.: *J. Pharmacol. Exp. Therap.*: 157, 346—355, 1967.
16. Perez-Cruet J., Tagliamonte A., Tagliamonte P., Gessa G. L.: *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 178, 325—330, 1971.

17. Schanberg S. M., Schildkraut J. J., Kopin I. J.: *Biochem. Pharmacol.*, 16, 393—399, 1967.
18. Schildkraut J. J., Schanberg S. M., Kopin I. J.: *Life Sci.*, 5, 1479—1483, 1966.
19. Schou M.: *Pharmacol. Rev.*, 9, 17—58, 1957.
20. Schubert J.: *Psychopharmacologia (Berl.)* 32, 301—311, 1973.
21. Sheard M. H., Aghajanian G. K.: *Life Sci.*, 9, 285—290, 1970.
22. Simon S. L., Johnstonal B. M., Shankly K. H., Shaw F. H.: *J. Gen. Physiol.*, 43, 55—79, 1959.
23. Shopsin B. S., Gershon S., Pinckney L.: *Int. Pharmacopsychiat.*, 2, 148—169, 1969.
24. Stern D. N., Fieve R. R., Neff N. H., Costa F.: *Psychopharmacologia (Berl.)*, 14, 351—322, 1969.
25. Taslo P. J., Clarke R. W.: *Amer. J. Physiol.*, 166, 202—208, 1951.
26. Vizi E. S., Iilles P., Ronai A., Knoll J.: *Neuropharmacology*, 11, 521—530, 1972.
27. Weischer M. Z.: *Psychopharmacologia*, 15, 245—254, 1969.
28. Wiegert hausen B.: *Acta Biol. Med. Germ.*, 9, 517—533, 1962.
29. Zoethout W. D.: *Amer. J. Physiol.*, 10, 211—221, 1904.

Otrzymano 19 XII 1974.

РЕЗЮМЕ

В исследованиях на изолированном кишечнике крысы доказано, что замена в питающем растворе 25% или 50% KCl через эквимольные количества LiCl или TRIS вызывает уменьшение чувствительности изолированного кишечника на 5-гидрокситриптамиин (1×10^{-10} , 1×10^{-9} , 1×10^{-8} , 5×10^{-8} , 1×10^{-7} г/мл), а не влияет на чувствительность к ацетилхолину ($1,25 \times 10^{-8}$, $2,5 \times 10^{-8}$, 5×10^{-8} , 1×10^{-7} , 2×10^{-7} г/мл). То же замена таких самых концентраций KCl на LiCl или TRIS не влияет на чувствительность изолированного сердца крысы к норадреналину (1×10^{-12} , 1×10^{-11} , 1×10^{-10} , 1×10^{-9} , 1×10^{-8} г/мл).

SUMMARY

Investigations performed on the isolated jejunum of a rat showed that the substitution of 25% or 50% of KCl in a nutritional solution by the equimolar quantities LiCl or TRIS induced a decrease in the sensitivity of the jejunum to 5-hydroxytryptamine (from 1×10^{-10} to 1×10^{-7} g/ml), but didn't influence the sensitivity to acetylcholine (from $1,25 \times 10^{-8}$ to 2×10^{-7} g/ml). The same substitution of KCl by LiCl or TRIS also didn't change the sensitivity of the isolated heart rat to noradrenaline (from 1×10^{-12} to 1×10^{-8} g/ml).

