

1.

Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences
Volume 66, Issue 12, Pages 1761 – 1768, 2013

Благоприятни ефекти от хроничното третиране с лосартан върху поведенчески нарушения при каинатен модел на темпорална епилепсия

Иванова Н.^а, Пехливанова Д.^а, Чекаларова Я.^а, Попов Д.^б, Маркова П.б, Стойнев А.в

^аИнститут по невробиология, Българска академия на науките, 1113 София, Акад. Ул. Г. Бончев, Бл. 23, България

^бКатедра по физиология, Медицински университет в София, 1431 София, ул. Г. Софийски 1, България

^вКатедра по патофизиология, Медицински университет в София, 1431 София, ул. Г. Софийски 1, България

Резюме

Селективният AT1 рецепторен антагонист лосартан е показал невропротективен и антиконвулсивен ефект при гърчови тестове. Целта на настоящото изследване е да се анализира ефекта на хроничното третиране с лосартан по време на епилептогенеза върху денонощните ритми на поведение при плъхове Wistar при каинатен (КА) модел на темпорална епилепсия. Достигането на хроничен епилептичен стадий е потвърдено с появата на спонтанни двигателни припадъци (SMS), установени чрез 24-часово видео наблюдение. Хроничното приложение на лосартан (10 mg/kg/ден, разтворен в питейна вода, 4 седмици) удължи латентния период до появата на първия SMS у плъхове. Само контролните плъхове, третирани с разтворител, показаха денонощна ритмична активност. Денонощните ритми на двигателната активност бяха премахнати при плъхове, третирани с лосартан (контролни и с епилепсия). Третирането с лосартан потенцира КА-предизвиканата повишена двигателна активност и облекчи ниското ниво на тревожност при епилептичните плъхове. Приложението на лосартан доведе до възобновяване на денонощните вариации на тревожност при епилептични плъхове. В заключение, нашите резултати показват, че хроничното третиране с лосартан по време на епилептогенезата има потенциал да предотврати някои от съпътстващите хроничния епилептичен стадий увреждания във фазо-зависим режим.

Ключови думи:

Денонощни ритми; Каинатен модел; Лосартан; Отворено поле; Повдигнат кръстосан лабиринт; Плъхове Wistar

2.

Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences

Volume 64, Issue 1, Pages 141 – 148, 2011

Ефект на неселективно инхибиране на азотен оксид синтазата върху уринната екскреция на простагландин E2 и простагландин F2 α при спонтанно хипертензивни плъхове

Няголов Ю., Маркова П., Вучидолова В., Атанасова К., Гърчев Р.

Катедра по физиология, Медицински факултет, Медицински университет, 1431 София, бул. Г. Софийски 1, България

Резюме

Простагландините (PG) и азотния оксид са локални медиатори на различни физиологични процеси. Към техните ефекти и взаимодействия в бъбреците има повишен научен и клиничен интерес. Настоящото проучване изследва бъбречната екскреция на PG-E2 и PG-F2 α у плъхове Wistar и у спонтанно хипертензивни плъхове (SHR) по време на неселективно инхибиране на NO-синтаза (NOS) чрез N ω -нитро-L-Аргинин метилов естер (L-NAME). Експериментите бяха проведени на неанестезирани плъхове Wistar (n = 18) и SHR (n = 18). L-NAME (10 mg/kg) беше приложен болусно във феморалната вена. Артериалното кръвно налягане беше регистрирано директно във феморалната артерия. Урина беше събирана посредством имплантиран в пикочния мехур катетър. Концентрациите на PG-E2 и PG-F2 α в урината бяха определени чрез ELISA метод. Обемът отделена урина не показва различия между плъховете Wistar и SHR. Уринните концентрации и екскреции на PG-E2 и PG-F2 α у SHR бяха по-високи в сравнение с плъхове Wistar. Приложението L-NAME доведе до значимо повишаване на артериалното кръвно налягане и на обема отделена урина и в двете групи животни. Инхибирането на NOS провокира увеличаване на уринната концентрация и екскреция на PG-E2, както при плъхове Wistar, така и при SHR. Инхибирането на NOS не промени уринната концентрация и екскреция на PG-F2 α у плъхове Wistar. У SHR обаче, инхибирането на NOS доведе до намаляване на уринната концентрация на PG-F2 α и до увеличаване на екскрецията му с урината. Повишената бъбречна екскреция на PG-E2 и PG-F2 α по време на неселективно инхибиране на NOS могат да бъдат резултат на пресорна диуреза, както и на специфични вътребренни взаимодействия между азотния оксид и простагландините.

Ключови думи:

L-NAME; Азотен оксид; Простагландин E2; Простагландин F2 α ; Бъбречна екскреция на простагландин; SHR

3.

Epilepsy and Behavior

Volume 20, Issue 2, Pages 277 – 285, February 2011

Денонощни вариации в депресивен тип поведение на Wistar и спонтанно хипертензивни плъхове при каинатен модел на темпорална епилепсия

Чекаларова Я.^а, Пехливанова Д.^а, Атанасова Т.^а, Маркова П.^с, Лозанов В.^б, Стойнев А.^д

^аИнститут по невробиология, Българска академия на науките, София, България

^бДепартамент по анатомия, Медицински факултет, Медицински университет, София, България

^сКатедра по физиология, Медицински факултет, Медицински университет, София, България

^дДепартамент по патофизиология, Медицински факултет, Медицински университет, София, България

Резюме

Целта на това изследване беше да се проучи възможностите за използване на каинатният (КА) модел на темпоралната епилепсия (TLE) като модел на коморбидна епилепсия с депресия при изследване на денонощните вариации в поведението на плъхове. Развитието на хронична епилепсия беше потвърдено от наличието на спонтанни моторни гърчове (SMS) регистрирани с видео наблюдение (24 часа/3-5 месеца след епилептичния статус [SE]). Спонтанно хипертензивните плъхове (SHRs), третирани с КА, показват по-висока честота на гърчовете по време на светлата фаза през четвъртия и петия месец след SE, в сравнение с плъховете Wistar. Епилептичните плъхове Wistar развиха депресивно поведение и намалена тревожност най-вече през светлата фаза, докато у SHR не бяха установени денонощни вариации в депресивното поведение. Нивата на тревожност в контролната и епилептична SHR групи бяха еднакви. При епилептичните плъхове Wistar бяха установени понижени концентрации на серотонин, триптофан и допамин в хипокампуса, в сравнение с контролите. Нивата на изследваните моноамини у епилептичните SHRs обаче, са близки до тези на техните контроли. Депресивното поведение по време на хроничната епилептична фаза при плъхове Wistar и SHR показва денонощни разлики, които зависят от породата.

© 2010 Elsevier Inc.

Ключови думи:

Депресивен тип поведение; денонощни ритми; каинатен модел на темпорална епилепсия; спонтанно-хипертензивни плъхове; плъхове Wistar

4.

Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology
Volume 32, Issue 9, Pages 663 – 668, 2010

Ефект на AT1 рецепторния антагонист лосартан върху денонощните вариации на болковия праг у спонтанно хипертензивни плъхове

Пехливанова Д.М.^a, Маркова П.П.^b, Стойнев А.Г.^c

^aИнститут по невробиология, Българска академия на науките, Медицински университет, София, България

^bКатедра по физиология, Медицински университет, София, България

^cКатедра по патофизиология, Медицински университет, София, България

Резюме

Ангиотензин (АТ) II играе ключова роля в регулацията на кръвното налягане, водно-солевия баланс и в модулацията на ноцицепцията. Ангиотензиновите пептиди оказват влияние върху централни функции чрез активирането на AT1, AT2 или AT4 рецептори. Целта на това изследване беше да се изясни ролята на AT1 рецепторите в денонощните вариации на ноцицепцията при спонтанно хипертензивни плъхове (SHR). Мъжки плъхове Wistar и SHR (на 16 седмици) бяха поставени в индивидуални клетки, осветени от 08:00 до 20:00 часа. Използвани са метод за неинвазивно измерване на артериалното кръвно налягане (АВР), тест за определяне на прага на болка с натиск на лапа и тест за изследване на двигателната координация върху въртяща се ос. AT1 рецепторният антагонист лосартан (10 мг/кг/ден, п.к.) беше прилаган в продължение на 14 дни у SHR. Спонтанно хипертензивните плъхове показаха по-нисък праг на болка и по-малки денонощни вариации в ноцицепцията в сравнение с плъховете Wistar. Хроничното третиране с лосартан понижи АВР и обърна фазата на ноцицепция при SHR, като увеличава болковия праг в 03:00 часа. Не бяха установени видово специфични или предизвикани от третирането с лосартан промени в двигателната координация. Нашите резултати показват, че SHR има нарушения в денонощните вариации на ноцицепцията, и че AT1 рецепторът играе роля в регулирането на циркадианния ритъм на прага на механична болка при SHR.

© 2010 Prous Science, S.A.U.

5.

Bulgarian chemical communication

Volume 41, Issue 2, Pages 127-132, 2009

Бързи колебания на артериалното налягане по време на приложение на ноцицептинови аналози у плъхове от линия Wistar

Гърчев Р.А.^а, Маркова П.П.^а, Найденова Е.Д.^б, Везенков Л.Т.^б

^аКатедра по физиология, Медицински Университет-София, София 1431, бул. Г. Софийски 1, България

^бКатедра по органична химия, Химикотехнологичен и металургичен университет, София 1756, бул. Климент Охридски 8, България

Ефектите на ноцицептиновите аналози N/OFQ (1-13) -NH₂ и [Orn 9]/OFQ (1-13)-NH₂ върху вариабилността на артериалното налягане бяха изследвани на неанестезирани плъхове Wistar. Артериалното кръвно налягане (ABP) беше регистрирано директно, през катетър имплантиран във феморалната артерия, чрез трансдюсер Gould Statham, свързан към полифизиографска система Biopac MP 100WS. След контролен период ефектите на N/OFQ (1-13) -NH₂ или [Orn9]/OFQ (1-13)-NH₂, приложени в еднакви дози от 100 pmol/kg телесно тегло, i.v. бяха изследвани в рамките на девет последователни 10 минутни интервали. Спектрограмите за систолно (SAP), диастолно (DAP) и средно (MAP) артериално кръвно налягане бяха получени чрез Lab View 3.1.1., чрез бърза Фурие трансформация. Мощността на колебания (P) в ниско- (LF), средно- (MF) и високочестотната (HF) зони, в mmHg², бяха определени в спектрограмите за SAP, DAP и MAP. Прилагането на N/OFQ (1-13) -NH₂ или [Orn9]/OFQ (1-13)-NH₂ не предизвика промени в средната стойност на ABP по време на целия експеримент. Приложението на N/OFQ (1-13)-NH₂ доведе до намаляване на PLF в спектрограмите на SAP: от 2.37 ± 0.31 на 1.46 ± 0.34, 1.38 ± 0.33 и 1.55 ± 0.23 mmHg² DAP: от 2,17 ± 0,39 до 1,29 ± 0,24, 1,01 ± 0,20 и 1,31 ± 0,19 mmHg² и MAP: от 2,24 ± 0,35 до 1,42 ± 0,25, 1,14 ± 0,10 и 1,42 ± 0,15 mmHg² в първите три изследвани периода (p < 0,05). Той също така намали PMF в спектрограмите на SAP с 34,5%, 47,9%, 43,7%; DAP с 46,9%, 41%, 43% и MAP с 42,3%, 44,3%, 36,8%, (p < 0,05) в същите изследвани интервали. Прилагането на [Orn9]/OFQ (1-13) -NH₂ не промени бързите колебания на ABP. Замяната на лизин с орнитин в 9 -та позиция отменя ефектите на ноцицептиновия аналог N/OFQ (1-13) -NH₂ върху колебанията на кръвното налягане у нормотензивни плъхове Wistar.

© 2009 Българска академия на науките, Съюз на химиците в България.

Ключови думи:

Вариабилност на кръвното налягане; Аналози наноцицептина; Плъхове Wistar

6.

Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences
Volume 61, Issue 3, Pages 401 – 406, 2008

Плазмена ренинова активност у спонтанно хипертензивни плъхове. Роля на едностранната нефректомия и бъбречните нерви

Иванова Т., Маркова П., Гърчев Р.

Катедра по физиология, Софийски медицински университет, 1431 София, ул. Здраве 2, България

Резюме

Целта на нашето изследване беше да се определи ролята на едностранната нефректомия и бъбречни нерви в регулацията на плазмената ренинова активност (PRA) при спонтанно хипертензивни плъхове (SHR). Нормотензивните плъхове Wistar и SHR бяха разделени на лъжливо оперирани, двустранно денервирани, едностранно нефректомирани и едновременно едностранно нефректомирани и контралатерално денервирани. Осем дни след хирургическата интервенция артериалното кръвно налягане и сърдечната честота бяха регистрирани директно в продължение на два 40-минутни периода. В края на регистрацията, от феморалния катетър беше вземана кръв за оценка на PRA. Не беше установена разлика в PRA между лъжливо оперираните плъхове Wistar (10.79 ± 1.37 ng/ml.h) и SHR (12.01 ± 1.91 ng/ml.h). При двустранно денервираните плъхове Wistar PRA беше по-ниска (7.05 ± 0.86 ng/ml.h, $p < 0.05$) в сравнение с лъжливо оперираните плъхове Wistar. Редуцирането на бъбречната маса предизвика понижаване на PRA у SHR (6.37 ± 1.05 ng/ml.h, $p < 0.05$), но не и у нормотензивни плъхове Wistar. Едностранна нефректомия и контралатералната бъбречна денервация доведоха до намаляване на PRA при плъхове Wistar (3.63 ± 0.57 ng/ml.h, $p < 0.05$) в сравнение само с едностранната нефректомия. Отстраняването на бъбречните нерви на останалия бъбрек у SHR не доведе до промяна в PRA (6.49 ± 1.58 ng/ml.h) в сравнение с нефректомираните SHR, но PRA беше по-ниска от лъжливо оперираните SHR ($p < 0.05$). В заключение, бъбречните нерви са от голямо значение за поддържането на PRA у нормотензивни плъхове Wistar, но не играят съществена роля в регулирането на PRA у SHR. SHR, подложени на едностранна нефректомия, не успяват да компенсират PRA, за разлика от плъховете Wistar.

Ключови думи:

Плазмена ренинова активност; Бъбречни нерви; SHR; Едностранна нефректомия

7.

Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences
Volume 60, Issue 2, Pages 195 – 200, 2007

Промени в бъбречната екскреторна функция и в плазмената ренинова активност след едностранна нефректомия и при инхибиране на азотен оксид синтазата

Иванова Т., Маркова П., Гърчев Р.

Катедра по физиология, Медицински факултет, Медицински университет-София, София 1431, ул. Здраве №2, България

Предполага се, че NO е важен фактор в опосредстването на хемодинамичните промени, предизвикани от едностранна нефректомия (UNX). Целта на настоящото проучване беше да се изследват промените в бъбречната екскреторна функция и в плазмената ренинова активност (PRA) след едностранна нефректомия и инхибиране на азотен оксид синтаза (NOSI). Експериментите бяха проведени на неанестезирани мъжки плъхове Wistar с интактни бъбреци (n = 10) и с едностранна нефректомия (n = 10). Катетри бяха поставени във феморалната вена за инфузия на 0.9% NaCl и за инхибиране на NO синтазата с 10 mg/kg L-NAME, във феморалната артерия за регистрация на артериалното кръвно налягане (BP) и в пикочния мехур за събиране на урина. Бяха определяни обемът на отделената урина, концентрациите на натрий, калий и хлор, както и плазмената ренинова активност. UNX предизвика увеличаване на екскрецията на натрий от 194.46 ± 21.00 при интактни животни на 286.49 ± 23.95 nmol/min.100g b.w. при UNX животни ($p < 0,05$) и понижаване на хлоридната екскреция от $230,95 \pm 35,42$ у плъхове с интактни бъбреци на $145,29 \pm 17,47$ nmol/min.100 g b.w. след UNX ($p < 0,05$). Калиева екскреция, BP и PRA ($9,67 \pm 1,59$ и $8,15 \pm 1,16$ ng/ml.h у интактни и съответно у нефректомирани плъхове) не бяха променени след UNX. NOSI доведе до намаляване на PRA ($3,42 \pm 0,92$ при плъхове с интактни бъбреци и $3,14 \pm 1,31$ ng/ml.h при нефректомирани плъхове, ($p < 0,01$)) и до увеличаване на обема на отделената урина, екскрецията на натрий и хлориди, както и до повишаване на BP. В заключение, азотният оксид участва в компенсаторната адаптация на екскрецията на натрий и хлор и на PRA при плъхове с интактни бъбреци и след едностранна нефректомия.

Ключови думи:

Нефректомия; Азотен оксид; Бъбречна екскреторна функция

8.

Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences
Volume 60, Issue 11, Pages 1209 – 1214, 2007

Азотния оксид в регулацията на кръвното налягане, натриевата и хлорна екскреция с урината след едностранна нефректомия при спонтанно хипертензивни плъхове

Иванова Т., Маркова П., Гърчев Р.

Катедра по физиология, Медицински университет - София, София 1431, ул. Здраве 2, България

Резюме

Настоящото проучване изследва ефекта от инхибирането на азотния оксид синтазата (NOS) върху кръвното налягане, екскрецията на натрий и хлор с урината при лъжливо оперирани и едностранно нефректомирани плъхове от линията Wistar и у спонтанно хипертензивни плъхове (SHR). Катетри бяха поставени в пикочния мехур за събиране на урина, във феморалната артерия за измерване на кръвното налягане и във феморалната вена за инфузия на 25 $\mu\text{l}/\text{min}$ 0.9% NaCl и за приложение на N ω -нитро-L-аргинин метилов естер (L-NAME, 10 mg/ kg) за блокиране на азотен оксид синтазата (NOS). Урина беше събирана в два 40 минутни периода: преди и 20 минути след приложението на L-NAME. Едностранната нефректомия не предизвика промени в артериалното кръвно налягане нито при плъхове Wistar, нито при SHR. NOSI доведе до повишаване на кръвното налягане, обема отделена урина, натриевата и хлорната екскреция във всички изследвани групи ($p < 0,05$). След приложението на L-NAME, екскрецията на натрий и хлор се увеличи с 361% и с 460% ($p < 0,01$) при лъжливо оперираните плъхове Wistar и съответно с 1532% и 1493% ($p < 0,01$), при лъжливо оперираните SHR. При нефректомираните плъхове Wistar, L-NAME предизвиква увеличаване на натриевата екскреция с 805% и на хлоридната екскреция с 890% ($p < 0,01$), докато при SHR, NOSI доведе до увеличаване на екскрецията на натрий и хлор със 708% и 827% ($p < 0,01$) съответно. Нашите резултати показват, че NO играе съществена роля за поддържането на баланса на натрий и хлор у SHR. От друга страна, при едностранна нефректомия, значението на NO в поддържането на този баланс намалява, като не е изключена намеса и на други регулаторни фактори.

Ключови думи:

Азотен оксид; SHR; Екскреция на натрий и хлор; Едностранна нефректомия

9.

Comptes Rendus de L'Academie Bulgare des Sciences

Volume 60, Issue 3, Pages 327 - 332, 2007

Участието на бъбречните нерви в регулацията на бъбречната екскреторна функция, променена след едностранна нефректомия

Иванова Т., Маркова П., Гърчев Р.

Катедра по физиология, Медицински университет в София, София 1431, ул. Здраве 2, България

Резюме

Хирургичното отстраняване на единия бъбрек води до компенсаторен растеж на останалия бъбрек. Целта на настоящото изследване беше да се проучи участието на бъбречните нерви в компенсаторната екскреторна функция на останалия след нефректомия бъбрек на 8 -ия ден след едностранна нефректомия у неанестезирани нормотензивни плъхове Wistar. Животните бяха разделени на четири групи: I група - контролни плъхове с интактни бъбреци и бъбречни нерви (n = 15); група II – плъхове с двустранна бъбречна денервация (n = 12); група III - едностранно нефректомирани плъхове (n =16); IV група (n = 12) - едностранно нефректомирани с хирургично отстранени бъбречни нерви на останалия след нефректомия бъбрек. След двустранна бъбречна денервация обемът на отделената урина не се различаваше значимо от контролата. Осмоларитетът на урината беше понижен от $806,22 \pm 97,55$ на $548,92 \pm 58,46$ mosm/kg H₂O, ($p < 0,05$), не бяха установени промени в екскрецията на натрий, калий и хлор. Едностранна нефректомия не предизвика промени в обема на отделената урина и в калиевата екскреция, но доведе до увеличаване на екскрецията на натрий с 47,33% ($p < 0,01$) и намаляване на хлорната екскреция с 37,09% ($p < 0,05$). Осмолалитетът на урината беше понижен с 26,17% (до $595,22 \pm 49,62$ mosm/kg H₂O ($p < 0,05$)). В група IV установихме понижаване на натриевата екскреция (138.19 ± 25.18 nmol/min.100 g телесно тегло) в сравнение с група III, а също и увеличаване на осмолалитета на урината и осмотичната екскреция. В заключение, бъбречните нерви имат важно значение за ретулацията на тубулните транспортни плоцеси в бъбреците, особено след едностранна нефректомия.

Ключови думи:

Екскреторна функция на бъбреците; Бъбречна денервация; Едностранна нефректомия

10.

Physiological Research

Volume 56, Issue 1, Pages 25 – 35 February 2007

Участие на бъбречните нерви в ефектите на инхибирането на азотен оксид и ET A/ETB рецепторите у спонтанно хипертензивни плъхове

Гърчев Р., Маркова П.

Катедра по физиология, Медицински университет, София 1431, бул. "Софийски" 1, България

Резюме

Изследвано беше влиянието на бъбречните нерви върху ефектите на едновременното инхибиране на NO синтазата ($10 \text{ mg kg}^{-1} \text{ b.w. i.v. L-NAME}$) и блокиране на ETA/ETB рецепторите (10 mg.kg^{-1} интравенозно приложение на bosentan) върху бъбречната екскреторна функция и кръвно налягане при неанестезирани спонтанно хипертензивни плъхове (SHR). Приложението на L-NAME предизвика повишаване на кръвното налягане, обема на отделената урина, фракционалната екскреция на натрий, хлор и фосфати, както у нормотензивните плъхове Wistar, така и у SHR с интактни бъбречни нерви ($p < 0,01$). GFR и RBF не бяха променени в изследваните групи. Ефектите на L-NAME върху бъбречната екскреторна функция бяха атенюирани от бозентан, като стойностите на изследваните показатели достигнаха до контролното ниво при нормотензивни плъхове, докато при SHR стойностите на изследваните показатели също бяха понижени след бозентан, но останаха на ниво по-високо от контролното, ($p < 0,05$). Хипертензивният отговор, индуциран от L-NAME, у SHR се дължи частично на активиране на ендогенни ендотелини, но това не зависи от бъбречните нерви. Хронична двустранна бъбречна денервацията премахва ефекта на L-NAME върху екскрецията на натрий и хлор при нормотензивните плъхове, докато у SHR този ефект не се установява. Участието на ендогенни ендотелини в промените на бъбречната екскреторна функция след инхибиране на NO синтазата е намалена у SHR в сравнение с плъховете Wistar.

© 2007 Институт по физиология, Академия на науките на Чешката република.

Ключови думи:

Двустранна бъбречна денервация; Bosentan; L-NAME; Бъбречна екскреторна функция; SHR

11.

Kidney and Blood Pressure Research

Volume 29, Issue 2, Pages 126 – 134, August 2006

Взаимодействието на ендотелина с бъбречните нерви модулира бъбречната функция у спонтанно хипертензивни плъхове

Гърчев Р.А.^{b, c}, Backer A.^a, Маркова П.П.^b, Kramer H.J.^a

^aБъбречна секция, Медицинска поликлиника, Университет в Бон, Бон, Германия

^bКатедра по физиология, Медицински университет, София, България

^cКатедра по физиология, Медицински университет, BG-1431 София, България

Резюме

Въведение и методи: Изследвана беше бъбречната функция, концентрацията на бъбречен ендотелин-1, препро-ендотелин-1 mRNA, експресия на ендотелин-A и ендотелин-B рецепторна mRNA, както и характеристики на ендотелиновите рецептори при нормотензивни плъхове Wistar-Kyoto (WKY) и спонтанно хипертонични плъхове (SHR) с интактни бъбречни нерви и 7 дни след бъбречна денервация. В допълнение беше изследван отговора на бъбречната функция към неселективно блокиране на ETA/ETB рецепторите с бозентан (10 mg/kg венозно, болусно инжектиране). Резултати: У SHR, експресията на препро-ендотелин-1 mRNA в бъбречната папила, тъканните концентрации на ендотелин-1 и плътността на ендотелиновите рецептори е значително по-ниска, отколкото при нормотензивни плъхове. Бъбречна денервация у плъхове WKY е свързана с намаляване на препроендотелин-1 mRNA в бъбречната папила, както и със значително понижаване на ендотелин-1, обаче без промяна в плътността на ET рецепторите. Бозентанът не предизвика промени в бъбречния кръвен поток или в гломерулна филтрация, но доведе до понижаване на обема на отделената урина у интактни нормотензивни и хипертензивни плъхове, обаче само при интактни WKY понижи натриевата и калиевата екскреция с урината. Бозентанът не предизвика промени в бъбречната функция у плъхове с денервирани бъбреци. Заключение: Поради това, че ендотелин-1 в бъбречната папила може да противодейства на задържането на течности и натрий, медирирани от бъбречната нервна активност, нарушеният синтез на бъбречният ендотелин-1 у SHR може да допринесе за прекомерното задържане на натрий и по този начин до патогенезата на хипертонията у SHR.

Copyright ©2006 S. Karger AG.

Ключови думи:

Бозентан; Ендотелин; Хипертония; Бъбречна денервация; Бъбречна функция; Спонтанно хипертензивни плъхове; Плъхове Wistar-Kyoto

12.

Journal of Physiology and Pharmacology
Volume 57, Issue 1, Pages 17 – 27, March 2006

Влияние на бъбречната денервация върху бъбречните ефекти на остро инхибиране на азотния оксид и на ETA/ETB рецепторите у неанестезирани нормотензивни плъхове

Гърчев Р.^{a, b}, Маркова П.^a, Вучидолова В.^a

^aКатедра по физиология, Медицински университет, София 1431, България

^bКатедра по физиология, Медицински университет, София 1431, ул. "Софийски" 1, България

Резюме

У неанестезирани нормотензивни плъхове Wistar беше изследвана ролята на бъбречните нерви в опосредстването на ефектите от едновременното инхибиране на NO синтазата и неселективното блокиране на ETA/ETB рецепторите върху бъбречната функция. Самостоятелното инхибиране на NO синтаза (10 mg/kg b. w., i.v. L-NAME) при лъжливо оперирани плъхове с интактни бъбречни нерви предизвика повишаване на систолното, диастолното и средното артериално налягане, обемът на отделената на урина, екскрецията на натрий, хлор и калций ($p < 0,05$). Ефектът на L-NAME беше значително отслабен от приложението на бозентан (10 mg/kg b.w. i.v.) и стойностите на обема отделена урина, екскрециите на натрий, хлор и калций бяха върнати до контролното ниво ($p < 0,05$). Приложението на L-NAME една седмица след двустранна бъбречна денервация повиши кръвното налягане, както и при плъховете с лъжлива операция, но понижи обема на отделената урина ($p < 0,05$) и не промени екскрецията на електролити. Инхибирането на ETA/ETB рецепторите с бозентан по време на инхибиране на NO синтазата при плъхове с денервирани бъбреците не предизвика промени в обема на отделената урина и в екскрецията на електролити. Инхибирането на NO синтазата, както и едновременното инхибиране NO синтаза и блокирането на ETA/ETB рецепторите не предизвикаха промени в клирънса на инулин или на парааминохипурова киселина при лъжливо оперирани или бъбречно денервирани плъхове. Тези резултати показват, че бъбречните симпатикови нерви играят важна модулираща роля в ефектите на NO и ендотелините върху бъбречната екскреторна функция.

Ключови думи:

Двустранна бъбречна денервация; Бозентан; L-NAME; Бъбречна екскреторна функция; Плъхове Wistar

13.

Acta Physiologica

Volume 186, Issue 1, Pages 67 – 76 January 2006

Бъбречна ендотелинова система и екскреторна функция у плъхове Wistar-Kyoto и Long-Evans

Гърчев Р.^a, Backer A.^b, Маркова П.^a, Kramer H.J.^{b,c}

^aКатедра по физиология, Медицински университет, София, България

^bБъбречна секция, Медицинска поликлиника, Университет в Бон, Бон, Германия

^c Медицински университет Poliklinik, D-53111 Бон, Wilhelmstrasse 35-37, Германия

Резюме

Цел: Ролята на бъбречната ендотелинова система в регулацията на водната и електролитната екскреция е изследвана при плъхове Wistar-Kyoto (WKY) и Long-Evans (LE), при които в предишни проучвания забелязахме различия в бъбречния екскреторен отговор на ендотелин-А рецепторна блокада.

Методи: Бъбречна функция и бъбречната ендотелинова система бяха изследвани у неанестезирани, хронично инструментирани плъхове от линиите WKY и LE след венозно приложение (50 минутна инфузия) на селективните антагонисти на ендотелин А и В рецепторите: BQ-123 (16,4 nmol kg⁻¹ min⁻¹) и BQ-788 (25 nmol kg⁻¹ min⁻¹).

Резултати: Без ефекти върху гломерулна филтрация или бъбречния кръвен поток, BQ-123 и BQ-788 понижиха с повече от 50% (p<0,01), както обема на отделената урина, така и екскрецията на електролити у плъхове WKY, докато у плъховете LE понижиха само обема на отделената урина (P <0,05). Съдържание на ендотелин-1, съотношението rproET-1/GPDH mRNA, B_{max} и K_d в ендотелиновите рецепторите на бъбречната кора не се различават между двете изследвани групи животни. Обратно, концентрацията на плазмения ендотелин-1 (0,58 ± 0,04 спрямо 1,05 ± 0,01 fmol ml⁻¹; P <0,01), концентрацията на ET-1 в бъбречната папила (бъбречната папиларна 68 ± 5 спрямо 478 ± 62 fmol mg⁻¹ протеин; P <0,01) и съотношение на rproET-1/GPDH mRNA (0,65 ± 0,09 спрямо 0,88 ± 0,05; P <0,05), както и общия брой ендотелинови рецептори в бъбречната папила (B_{max} 5,3 ± 0,4 спрямо 9,0 ± 1,2 pmol mg⁻¹ протеин; P <0,05) са значително по-ниски у плъховете от линия LE, в сравнение с плъховете от линия WKY. In vitro проучвания показват, че и в двете изследвани линии животни, количеството на ETB рецепторите в бъбречните кортикални мембрани е между 65% и 67% и в папиларните мембрани е между 85% и 88%.

Заключение: Настоящите данни показват, че селективната блокада на ETA или на ETB рецепторите влияе по различен начин тубулните механизми за регулация на вода и соли, което се проявява при условия на намален брой на ендотелиновите рецептори в бъбречната папила и понижена тъканна концентрация на ендотелин-1.

Ключови думи:

BQ-123; BQ-788; плъхове Long-Evans; бъбречни ендотелини; бъбречна екскреторна функция; плъхове Wistar-Kyoto

Влияние на неселективната блокада на ETA/ETB рецепторите върху бъбречната функция при неанестезирани плъхове: Ефекти на бъбречна денервация

Гърчев Р.^{a, b}, Маркова П.^a, Вучидолова В.^a

^aКатедра по физиология, Медицински университет, София, България

^bКатедра по физиология, Медицински университет, София 1431, ул. Здраве 2, България

Резюме

Ефектите от неселективната блокада на ETA/ETB рецепторите с интравенозно болусно инжектиране на бозентан (10 mg/kg) върху бъбречната екскреторна функция и кръвното налягане бяха изследвани у неанестезирани, мъжки, нормотензивни плъхове Wistar преди и една седмица след двустранна бъбречна денервация. Бъбречната денервация беше последвана от увеличаване на обема на отделената урина от $4,54 \pm 0,38$ на $5,72 \pm 0,36$ $\mu\text{l}/\text{min}$. 100 g телесно тегло ($p < 0,05$) и намаляване на осмолалитета на урината от $855,5 \pm 44,6$ на $707,4 \pm 47,5$ mosm/kg H₂O ($p < 0,05$). Прилагането на бозентан на лъжливо оперирани плъхове доведе до намаляване на обема на отделената урина от $4,54 \pm 0,38$ до $3,49 \pm 0,34$ $\mu\text{l}/\text{min}$. 100 g телесно тегло ($p < 0,05$) и повишаване на осмолалитета на урината от $855,5 \pm 44$ до $1075,0 \pm 76,1$ mosm/kg H₂O ($p < 0,05$). Екскрецията на натрий беше понижена от $226,9 \pm 20,0$ на $155,1 \pm 11,0$ nmol/min. 100 g телесно тегло ($p < 0,01$). Прилагането на бозентан при плъхове с денервирани бъбреци не води до промени в бъбречната водна и електролитна екскреция. Кръвното налягане, сърдечна честота, клирънсът на инулин и клирънсът на парааминохипуровата киселина (ПАХ) не бяха променени у лъжливо оперираните и при плъховете с двестранна бъбречна денервация по време на неселективна ETA/ETB, рецепторна блокада. Приложението на бозентан не предизвика промени в чувствителността барорефлексия механизъм и на симпатико-вагусовия баланс при лъжливо оперираните и при денервираните плъхове. В заключение: Получените резултати показват възможно участие на взаимодействието между ендотелините и бъбречните нерви в регулацията на бъбречната екскреторна функция.

Ключови думи:

Бозентан; Ендотелини; Бъбречна денервация; Бъбречна екскреторна функция

15.

Kidney International

Volume 65, Issue 3, Pages 982 – 989 March 2004

Нарушен отговор на денервирания бъбрек към блокада на ендотелиновите рецептори при нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове

Гърчев Р., Backer A., Маркова П., Kramer H.J.

Dept. of Medicine and Nephrology, Med. Univ. Poliklinik, D-53111 Бон, Wilhelmstrasse 35-37, Германия

Въведение: Налични са оскъдни данни за ролята на ендотелините (ЕТ), действащи чрез ендотелин-А (ЕТА) рецепторите в бъбречната регулация на натрия и водата и за потенциалните функционални последици от взаимодействието на бъбречната ЕТ система с бъбречните нерви у нормотензивни и спонтанно хипертензивни плъхове.

Методи: Експериментите бяха проведени на мъжки неанестезирани плъхове: 64 със спонтанна хипертония и 56 нормотензивни Wistar-Kyoto (WKY). Двустранната бъбречна денервация (BRD) беше извършена на 32 спонтанно хипертензивни и 28 WKY плъхове, 7 дни преди експериментите. Антагонистът на ЕТА рецепторите, BQ-123 (16.4 pmol/kg.min, венозно) или антагонистът на ендотелин-В рецепторите (ЕТВ), BQ-788 (25 pmol/kg. min, венозно) бяха инфузирани със скорост 25 µL/min за 50 минути. Резултати: Бъбречната папиларна концентрация на ЕТ-1 при интактни спонтанно хипертензивни плъхове беше с 67,8% по-ниска от тази при интактни плъхове WKY (154 ± 40 fmol/mg протеин спрямо 478 ± 62 fmol/mg протеин, $P < 0,01$). BRD понижи папиларния ЕТ-1 със 73,5% при плъхове WKY до 127 ± 19 fmol/mg протеин ($P < 0,001$), но нямаше ефект при спонтанно хипертензивните плъхове (122 ± 37 fmol/mg протеин). BRD, BQ-123 или BQ-788 не повлияха гломерулна филтрация (GFR) или бъбречния кръвен поток (RBF) в изследваните групи животни. BQ-123 у WKY предизвика понижение на обема на отделената урина (V) от $4,65 \pm 0,44$ nL/min.100 g телесно тегло до $2,44 \pm 0,35$ nL/min.100 g телесно тегло ($P < 0,01$), екскрецията на натрий с урината (UNaV) от $238,2 \pm 27,4$ до $100,2 \pm 17,0$ ($P < 0,01$) и калий (UKV) от $532,1 \pm 62,6$ pmol/min.100 g телесно тегло до $243,0 \pm 34,2$ pmol/min.100 g телесно тегло ($P < 0,001$), докато BQ-788 понижи само V и UNaV. При бъбречно денервираните WKY, BQ-123 или BQ-788 не промениха V, UNaV или UKV. При спонтанно хипертензивните плъхове с интактни бъбречни нерви, BQ-123, но не и BQ-788 намалиха V от $3,94 \pm 0,48$ nL/min.100 g телесно тегло до $2,55 \pm 0,44$ µL/мин. 100 g телесно тегло ($P < 0,05$). При бъбречно денервираните спонтанно хипертензивни плъхове нито BQ-123, нито BQ-788 засегнаха V, U NaV или UKV. Заключение: Взаимодействието между ЕТ и бъбречните нерви участва в контрола на бъбречната функция. Освен това бъбречните нерви участват в регулирането на производството на ЕТ-1 в бъбреците. Намаленият синтез на ЕТ-1 в бъбречната папила у спонтанно хипертензивните плъхове може да допринесе за развитието и/или поддържането на хипертония поради модулиране на бъбречната екскреторна функция.

Ключови думи:

Двустранна бъбречна денервация; BQ-123; BQ-788; Нормотензивни плъхове WKY; Бъбречна екскреторна функция; Спонтанно хипертензивни плъхове

Бъбречни и сърдечно-съдови ефекти на бъбречната денервация у неанестезирани плъхове след приложение на аденозин и инхибиране на азотен оксид синтазата

Гърчев Р.^{ab}, Михов Д.^a, Маркова П.^a

^aКатедра по физиология, Медицински университет, София, България

^bКатедра по физиология, Медицински университет, София 1431, ул. Здраве 2, България

Резюме

Изследвана беше ролята на бъбречните нерви върху бъбречните и сърдечно-съдовите отговори при прилагане на аденозин и/или остро инхибиране на NO синтазата. Експериментите бяха проведени на неанестезирани мъжки плъхове Wistar с имплантирани катетри във феморалната артерия за регистриране на кръвното налягане, феморалната вена за инфузии и в пикочния мехур за събиране на урина. Аденозинът беше прилаган i.v. (1,0 mg/kg телесно тегло) болус, последвано от инфузия на 0,1 mg/kg · min и/или инхибиране на азотен оксид синтаза (NOSI) беше постигано чрез венозно приложение на 10 mg/kg N- Ω -нитро-L-аргинин метилов естер (L-NAME) преди и 1 седмица след двустранна бъбречна денервация (BRD). NOSI предизвика понижаване на HR и повишаване на SAP, MAP и DAP както при интактни, така и при BRD плъхове. Барорефлексната чувствителност беше повишена и в двете изследвани групи животни. Аденозинът не промени HR, кръвното налягане или барорефлексната чувствителност при интактни и при плъхове с BRD. NOSI увеличи V, VUNa и VUCI при интактни плъхове, но предизвика понижаване на V и не промени VUNa и VUCI при плъховете с BRD. Аденозинът повиши V, VUCI и Ccr у интактните плъхове, но не предизвика промени в бъбречната екскреторна функция при плъховете с BRD. Комбинираното приложение на аденозин и L-NAME доведе до драматично увеличаване на V, VUNa, VUCI и Ccr при интактни плъхове. Въпреки това, VUNa и VUCI при плъховете с BRD бяха по-ниски в сравнение с интактните плъхове. Следователно, бъбречните промени в екскреторната функция, наблюдавани след NOSI, не са резултат само на пресорна диуреза и натриуреза, но зависят и от бъбречните нерви. Бъбречната денервация намалява бъбречния екскреторен отговор на аденозин. Симпатиковата нервна система е важна за опосредстването на ефектите на аденозин и/или NO върху бъбречната екскреторна функция. Бъбречната денервация не промени барорефлексната чувствителност след прилагане на аденозин и/или L-NAME.

Авторско право © 2002 S. Karger AG.

Ключови думи:

Аденозин; Барорефлекс чувствителност; L-NAME; Бъбречна денервация; Бъбречна екскреторна функция

17.

Kidney and Blood Pressure Research
Volume 24, Issue 1, Pages 5 – 9, 2001

Участие на бъбречните нерви и ендотелините в регулирането на водната екскрецията на при плъхове с безвкусен диабет

Гърчев Р.^{а,б}, Маркова П.^а, Михов Д.^а, Аврамова Т.а, Nattcheff N.^а

^аКатедра по физиология, Медицински университет, София, България

^бКатедра по физиология, Медицински университет, София 1431, България

Резюме

Изследвана беше ролята на взаимодействието между бъбречните нерви, ендотелините, действащи чрез ендотелин-А рецептори и вазопресина в регулацията на бъбречната екскреторна функция. Експериментите бяха проведени на неанестезирани плъхове с безвкусен диабет (DI) от линия Brattleboro и техните контроли, плъхове от линия Long-Evans (LE) с интактни бъбречни нерви и с двустранна бъбречна денервация. ЕТА рецепторния антагонист BQ-123 беше прилаган чрез венозна инфузия в доза 16.4 pmol/kg/min в продължение на 50 минути. Кръвното налягане, регистрирано във феморалната артерия, сърдечната честота, Ccr, V · UNa, V · Uк и V · UC не се различаваха в изследваните групи. Обемът на отделената урина беше понижен с 38.1% (p < 0.02), докато осмоларитетът на урината беше увеличен с 30.3% (p < 0,05) в резултат на инфузия на BQ-123 в интактните LE плъхове, но нито обемът на отделената урина, нито уринния осмоларитет бяха променени при плъховете с DI. За разлика от интактните LE плъхове, инфузията на BQ-123 в бъбречно денервираните LE плъхове не предизвика промени в обема на отделената урина или в осмоларитета на урината. Обемът на отделената урина у плъхове с DI изненадващо намаля със 71,1% (p < 0,01), докато осмоларитетът на урината се увеличи с 161% (p < 0,001) в резултат на инфузия на BQ-123. Ендогенните ендотелини регулират екскрецията на вода, чрез активиране на ЕТА рецепторите. Бъбречните симпатикови нерви модулират бъбречната вода екскреция, повлиявайки опосредстваните от ЕТА рецепторите ефекти на ендотелините в бъбрека.

Авторско право ©2001 г. S. Karger AG, Базел.

Ключови думи

BQ-123; плъхове Brattleboro; инхибиране на ЕТА рецепторите; бъбречна денервация

18.

Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical
Volume 84, Issue 1-2, Pages 107 – 110, 30 October 2000

Взаимодействие на бъбречни нерви и ендотелините в контрола на бъбречната екскреторна функция у неанестезирани плъхове Long-Evans

Гърчев Р., Маркова П., Михов Д., Аврамова Т., Начев Н.
Катедра по физиология, Медицински университет, София 1431, ул. Здраве 2, България

Резюме

Изследвана беше ролята на бъбречните нерви и ендотелините, осъществяващи ефектите си чрез ET (A) рецепторите в регулацията на бъбречната екскреторната функция у мъжки плъхове Long-Evans. Във феморалната вена, за инфузии, феморалната артерия, за регистрация на артериалното налягане, както и в пикочния мехур, за събиране на урина, бяха имплантирани катетри. ET (A) рецепторния антагонист BQ-123 беше инфузиран в доза 16,4 nmol/kg/min в продължение на 50 минути на свободно движещи се плъхове, с интактни бъбречни нерви и с бъбречна денервация. В резултат на инфузията на BQ-123, обемът на отделената урина беше понижен ($P < 0.02$), а U (osm) увеличен ($P < 0.05$) при интактните плъхове, но не и при плъхове с бъбречна денервация.

Двустранната бъбречна денервация, както и инхибирането на ET (A) рецепторите, при интактните, и при бъбречно денервираните плъхове не предизвика промени в средното артериално налягане, сърдечната честота или в екскрецията на натрий, калий и хлор. Получените данни предполагат взаимовръзка между бъбречните нерви и ендотелин-A рецепторите в регулацията на бъбречната водна екскреция.

© 2000 Elsevier Science B.V.

Ключови думи

BQ-123; неанестезирани плъхове; инхибиране на ET (A)-рецепторите; бъбречна денервация

Промени в бъбречната функция и кръвното налягане след инхибиране на азотен оксид синтазата при бъбречно денервирани неанестезирани плъхове

Гърчев Р., Михов Д., Маркова П., Вучидолова В.
Катедра по физиология, Медицински университет, София, България

Резюме

В експериментите бяха използвани неанестезирани плъхове Wistar с имплантирани катетри във феморалната артерия, за регистрация на кръвното налягане, феморалната вена, за инфузии и пикочния мехур за събиране на урина. Инхибирането на азотен оксид синтазата (NOSI) беше постигано, чрез интравенозно приложение на 10 mg/kg телесно тегло N (омега)-нитро-L-аргинин метилов естер (L-NAME) преди и една седмица след двустранна бъбречна денервация. Бъбречната денервация доведе до намаляване на осмолалитета на урината ($p < 0,05$). NOSI предизвика понижаване на сърдечна честота ($p < 0,001$) и повишаване на систолното, средното и диастолното артериално налягане както у интактните, така и у плъховете с двустранна бъбречна денервация, ($p < 0,001$). Отношението P (MF)/P (HF) в спектъра на сърдечната честота, използвано за критерий при определянето на симпатико-вагусовия баланс, беше понижено след NOSI при интактните и при бъбречно денервираните плъхове ($p < 0,001$). Барорефлексвата чувствителност след NOSI беше увеличена у плъховете с интактни бъбречни нерви и у плъховете с двустранна бъбречна денервация. При интактните плъхове, NOSI предизвика повишаване на обема отделена урина с 48,7% ($p < 0,05$), екскрецията на натрий с 339,7% ($p < 0,01$) и хлорната екскреция с 272,1% ($p < 0,01$). За разлика от плъховете с интактни бъбречни нерви, при бъбречно денервираните плъхове, NOSI доведе до понижаване на обема отделена урина с 35,5% ($p < 0,05$) и не предизвика промени в натриевата и в хлорната екскреция. Хроничната бъбречна денервация отмени диуретичния и ясно намали натриуретичния и хлоруретичен отговор към остро NOSI, без да повлияе повишаването на кръвното налягане. Следователно, повишеният обем на отделената урина, както и екскрецията на натрий и хлор след NOSI не са само резултат на пресорна диуреза, но в някаква степен зависят от бъбречната симпатикова нервна активност. Бъбречната денервация не промени симпатико-вагусовия баланс и барорефлексната чувствителност, модифицирана от инхибирането на NO-синтазата.

20.

Acta Physiologica et Pharmacologica Bulgarica

Volume 23, Issue 3-4, Pages 73 – 77, 1999

Бъбречна екскреторна функция у неанестезирани Long Evans плъхове и плъхове с дефицит на вазопресин (Brattleboro) след инхибиране на ендотелин-А рецепторите

Гърчев Р., Маркова П., Михов Д., Начев Н.

Катедра по физиология, Медицински факултет, София 1431, ул. Здраве 2, България

Резюме

Експериментите бяха проведени на неанестезирани, свободно движещи се мъжки плъхове от линията Long Evans и на плъхове с Diabetes insipidus (Brattleboro) с тегло 300-320 g. Ендотелин-А (ЕТ (А)) рецепторния антагонист ВQ-123 (Neosystem) беше прилаган през катетър във феморалната вена. Артериалното кръвно налягане беше измервано директно, през катетър във феморална артерия. Пикочният мехур беше канюлиран за събиране на урина. След контролен период от 40 минути, беше стартирана инфузия на ВQ-123 (16,4 nmol/kg/min, 25 µl/min) в продължение на 50 минути. У неанестезирани плъхове от линията Brattleboro беше изследван и ефекта от инфузията на ВQ-123, приложен в доза 32,8 nmol/kg/min. В плазмата и урината бяха определяни концентрациите на натрий, калий и хлор, както и концентрацията на осмотично активни вещества. Гломерулна филтрация (GFR) беше оценена чрез клирънса на ендогенния креатинин. Инхибирането на ендотелин-А рецепторите с 16,4 nmol/kg/min инфузия на ВQ-123 при плъхове от линията Long-Evans предизвика понижение на обема на отделената урина с 38,4% ($p < 0,02$) и повишение на осмолалитета на урината с 30,3% ($p < 0,05$). Екскрецията на натрий, калий, хлорид не беше променена. Инхибирането на Ендотелин-А рецепторите с 16,4 nmol/kg/min и с 32,8 nmol/kg/min инфузия на ВQ-123 у неанестезирани плъхове Brattleboro не доведе до промени в обема на отделената урина, както на осмолалитета и на екскрецията на изследваните електролити. Ендотелините, действащи чрез ЕТ(А) рецепторите, могат да функционират като инхибитори на водата реабсорбция в бъбреците у неанестезирани плъхове.

Ключови думи:

ВQ-123; плъхове Brattleboro; Ендотелин-А рецептори