

**АНАЛИЗ РОЛИ D<sub>1</sub>- И D<sub>2</sub>-РЕЦЕПТОРОВ ДОФАМИНА В МОДУЛЯЦИИ  
ФУНКЦИИ ОСМОТИЧЕСКОГО КОНЦЕНТРИРОВАНИЯ У КРЫС  
С РАЗЛИЧНЫМ УРОВНЕМ ВАЗОПРЕССИНА В КРОВИ**

© 2022 г. П. Д. Правикова<sup>1</sup>, \*, Л. Н. Иванова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск, Россия

\*E-mail: PollyPravi@yandex.ru

Поступила в редакцию 21.03.2022 г.

После доработки 28.04.2022 г.

Принята к публикации 15.05.2022 г.

Исследована роль D<sub>1</sub>- и D<sub>2</sub>-подобных рецепторов дофамина в модуляции концентрирующей функции почек на крысах линии WAG и вазопрессин-дефицитных особях линии Brattleboro. Установлено, что блокада D<sub>1</sub>-рецепторов (D<sub>1</sub>R) при введении селективного антагониста SCH-23390 гидрохлорида не вызывает существенных изменений параметров гидруреза у крыс линии WAG, в то время как у крыс Brattleboro приводит к развитию антидиуретической реакции. Блокада D<sub>2</sub>-рецепторов (D<sub>2</sub>R) сульпиридом у крыс WAG сопровождается антидиуретическим ответом вследствие снижения скорости клубочковой фильтрации, тогда как у крыс Brattleboro снижение скорости мочеотделения происходило в связи с увеличением реабсорбции воды. Введение селективного антагониста D<sub>1</sub>R, устраняющего активирующее влияние D<sub>1</sub>R на цАМФ-систему, приводит к изменениям параметров натрийуретической функции, направленность которых зависит от уровня эндогенного вазопрессина в крови. У крыс WAG при блокаде D<sub>1</sub>R установлено снижение скорости экскреции натрия, тогда как у вазопрессин-дефицитных крыс Brattleboro, напротив, выявлена натрийуретическая реакция вследствие торможения реабсорбции натрия. В то же время при введении сульпирида, стимулирующего активность аденилатциклазной системы вследствие подавления ингибирующего влияния D<sub>2</sub>R на цАМФ, фиксируется антинатрийуретическая реакция у крыс обеих линий вне зависимости от уровня эндогенного вазопрессина в крови. Результаты исследований обсуждаются в контексте литературных данных и позволяют прийти к выводу о прямом вазопрессин-независимом эффекте подавления реабсорбции воды как D<sub>1</sub>, так и D<sub>2</sub> подтипами рецепторов дофамина. Вместе с тем в условиях врожденной неспособности к синтезу эндогенного вазопрессина установлено активирующее влияние D<sub>1</sub>R на транспорт натрия, тогда как тормозящий эффект D<sub>2</sub>R на натрийуретическую функцию проявляется независимо от уровня гормона в крови и базальной активности цАМФ-системы.

*Ключевые слова:* дофамин, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-рецепторы дофамина, вазопрессин, линии крыс WAG и Brattleboro, осморегулирующая функция почек

DOI: 10.31857/S0869813922060061

В системе осморегуляции у млекопитающих основным фактором, определяющим интенсивность реабсорбции воды в почке, является нейрогипофизарный гормон вазопрессин (ВП), классический сигнальный путь действия которого в эпителии собирательных трубок представлен цАМФ-сигнальным внутриклеточным каскадом [1]. Известно, что ВП способен оказывать стимулирующий или ингибирующий эффект на транспорт воды и натрия в эпителии почечных канальцев в зависимости от во-

влечения рецепторов  $V_2$ - или  $V_{1a}$ -типа, активация которых определяется концентрацией гормона в крови [2].

В последние годы при изучении механизмов модуляции осморегулирующего эффекта ВП значительное внимание уделяется роли местных, аутоактоидных факторов, выделение которых стимулирует сам гормон, формируя отрицательную обратную связь [3]. Поскольку система локальных факторов в почке является по сути механизмом саморегуляции и защиты эпителия, исследование механизмов аутокринно-паракринных взаимодействий имеет значительные научно-практические перспективы. К числу аутокринных факторов почки относится дофамин (DA), играющий значительную роль в регуляции как водно-электролитного баланса, так и кровяного давления [4, 5]. Рецепторы DA распределены гетерогенно вдоль нефрона [6] и подразделяются на два класса –  $D_1$ -подобные рецепторы (подтипы  $D_{1R}$  и  $D_{5R}$ ) и  $D_2$ -подобные рецепторы (подтипы  $D_{2R}$ ,  $D_{3R}$  и  $D_{4R}$ ) [7, 8]. Аналогично трансдукции сигнала при действии ВП [9] ключевым посредником стимуляции DA является цАМФ-сигнальный путь:  $D_1$ -подобные рецепторы сопряжены с  $G_s$  белком, активирующим аденилатциклазу [10], тогда как в условиях действия  $D_2$ -подобных рецепторов, стимулирующих  $G_{i/o}$  белок, активность цАМФ-сигнального каскада подавляется [8, 11]. Учитывая, что ключевым вторичным посредником трансдукции сигналов как ВП, так и DA является цАМФ, следует ожидать влияние DA, модулятора осморегулирующего эффекта ВП, на параметры почечной функции, реализующиеся посредством изменения активности цАМФ-системы. Кроме того, принимая во внимание особенности трансдукции сигнала различными подтипами рецепторов DA, можно предположить, что его действие на функцию осмотического концентрирования должно быть различным в зависимости от типа стимулируемого рецептора. Настоящее исследование было предпринято с целью выявления роли рецепторов DA, относящихся к разным классам, в модуляции параметров концентрирующей функции почек у крыс с различным уровнем ВП в крови.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В опытах использованы крысы в возрасте 60 дней и массой тела 150–200 г из вивария конвенциональных животных Института цитологии и генетики СО РАН, содержащиеся в условиях стандартного рациона со свободным доступом к питьевой воде и сухому корму. Эксперименты проведены на крысах инбредной линии WAG (Wistar Albino Glaxo) с высоким уровнем ВП в крови и на гомозиготных крысах линии Brattleboro, лишенных ВП вследствие мутации гена, кодирующего предшественник гормона [12]. Все процедуры, выполненные в исследованиях с участием животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ (Приложение к Приказу Министерства здравоохранения РФ № 267 от 19.06.2003), а также с учетом международных рекомендаций по работе с экспериментальными животными.

Животные каждой линии были разделены на 3 экспериментальные группы (по 9 особей в каждой): 1) контрольная группа; 2) крысы в условиях селективной блокады  $D_1$ -рецепторов; 3) крысы в условиях блокады  $D_2$ -рецепторов. Для блокады  $D_1$ -рецепторов использован селективный антагонист  $R(+)$ -SCH-23390 гидрохлорид ( $R(+)$ -7-хлоро-8-гидрокси-3-метил-1-фенил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-3-бензазепин гидрохлорид, Sigma, США) в дозе 0.1 мг/0.1 мл/100 г вводился внутривентриально дважды в течение суток (утро/вечер) [13]. Блокада  $D_2$ -рецепторов осуществлялась в условиях внутривентриального введения селективного антагониста  $D_2R$  сульпирида (Sulpiride, ( $\pm$ )-N-(1-этил-2-пирролидинилметил)-2-метокси-5-сульфамойлбензамид, Sigma, США), в дозе 0.6 мг/0.1 мл/100 г дважды в течение 3.5 ч [14]. Контрольным особям двух линий вводился физиологический раствор в объеме 0.1 мл/100 г массы тела.

Через 60 мин после последней инъекции животных высаживали на 1 ч в индивидуальные клетки с проволочным дном для сбора спонтанно экскретируемой мочи. По окончании эксперимента животных анестезировали тиопенталом натрия (10 мг/100 г массы тела, внутривенно) и забирали пробы крови.

Осмоляльность мочи и сыворотки крови измеряли криоскопическим методом (миллиосмометр ОСКР-1М КИВИ, Россия). Концентрацию креатинина в моче и сыворотке крови определяли методом Яффе на спектрофотометре (BioPhotometr plus, Erpendorf, Германия, 490 нм), скорость клубочковой фильтрации рассчитывали по клиренсу эндогенного креатинина. Содержание катионов натрия в пробах мочи и сыворотке крови измеряли методом пламенной фотометрии (Flame photometer 410 Sherwood, Великобритания). По стандартным формулам рассчитывали клиренс осмотически активных веществ (Cосм), максимальную реабсорбцию осмотически свободной воды ( $T_{H_2O}^C$ ), экскрецию натрия ( $E_{Na}$ ) и экскретируемую фракцию натрия ( $FE_{Na}$ ). Все параметры рассчитывали по стандартным формулам на 100 г массы тела.

Данные представлены в виде среднего значения  $\pm$  ошибка среднего ( $M \pm SEM$ ). Достоверность различий оценивали в программе Statistica 8.0 с помощью апостериорного LSD критерия Фишера для множественных сравнений. Для парного сравнения средних между линиями применялся критерий Стьюдента для независимых выборок. Различия считались статистически значимыми при  $p < 0.05$ .

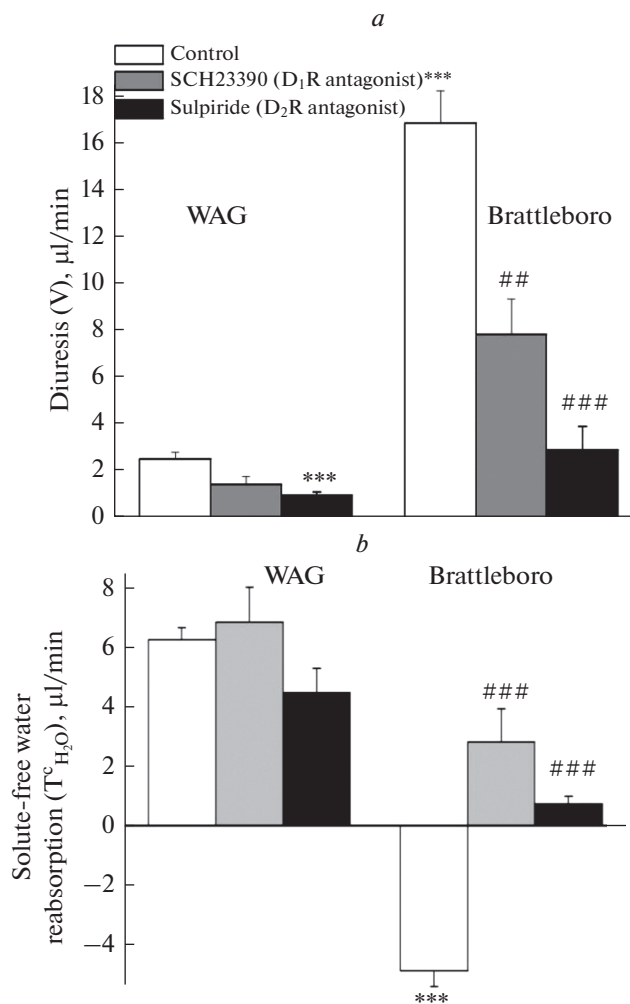
## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании в соответствии с поставленной целью были оценены параметры, характеризующие гидруретическую и натрийуретическую функции у крыс, обладающих разной способностью к синтезу эндогенного ВП, в условиях блокады как D<sub>1</sub>-, так и D<sub>2</sub>-рецепторов DA.

У контрольных крыс линии WAG зарегистрирована низкая скорость мочеотделения и положительные значения показателей реабсорбции осмотически свободной воды, отражающие нормальный уровень эндогенного ВП. В то же время для выявления ВП-независимой роли D<sub>1</sub>R и D<sub>2</sub>R в регуляции осмотического концентрирования была предпринята серия экспериментов на крысах линии Brattleboro с наследственным дефицитом эндогенного ВП. Гидруретическая функция у контрольных крыс линий WAG и крыс Brattleboro, содержащихся на стандартном водно-пищевом рационе, существенно различалась. У ВП-дефицитных крыс Brattleboro фиксировалась высокая скорость диуреза и отрицательные показатели реабсорбции воды (рис. 1).

У крыс линии WAG в условиях блокады D<sub>1</sub>R при введении SCH-23390 гидрохлорида не было выявлено существенных изменений параметров гидруреза (рис. 1), тогда как при введении антагониста D<sub>2</sub>R сульпирида установлено снижение скорости мочеотделения на фоне уменьшения скорости клубочковой фильтрации (рис. 2) при сохранении базального уровня реабсорбции осмотически свободной воды (рис. 1). Между тем, независимо от степени сродства к D<sub>1</sub>R или к D<sub>2</sub>R антагонистов, у ВП-дефицитных крыс Brattleboro развивалась антидиуретическая реакция, при этом снижение скорости мочеотделения вследствие активации реабсорбции осмотически свободной воды и снижения скорости клубочковой фильтрации (рис. 2) было более выраженным при блокаде D<sub>2</sub>R (рис. 1). Введение сульпирида способствовало снижению скорости клубочковой фильтрации как у крыс WAG, так и Brattleboro, тогда как при блокаде D<sub>1</sub>R SCH23390 гидрохлоридом не было выявлено достоверных изменений скорости клубочковой фильтрации у крыс обеих линий (рис. 2).

Контрольные показатели натрийуретической функции не имели существенных межлинейных различий (рис. 3). У крыс WAG с высоким уровнем эндогенного ВП



**Рис. 1.** Параметры гидруретической функции почек в условиях блокады как D<sub>1</sub>R SCH23390 гидрохлоридом, так и D<sub>2</sub>R сульпиридом у крыс линий WAG и Brattleboro ( $M \pm SEM$ ). *a* – скорость мочеотделения (V); *b* – реабсорбция осмотически свободной воды ( $T_{H_2O}^C$ ). Достоверность различий: \*\*\* $p < 0.001$  – сравнение с контрольными показателями крыс линии WAG; # $p < 0.05$ ; ## $p < 0.01$ ; ### $p < 0.001$  – сравнение с контрольными показателями крыс линии Brattleboro.

в крови блокада подтипов рецепторов как D<sub>1</sub>R, так и D<sub>2</sub>R приводила к развитию антинатрийуретической реакции. Введение SCH23390 гидрохлорида, блокирующего действие D<sub>1</sub>R, способствовало снижению скорости экскреции натрия на фоне отсутствия достоверных изменений уровня экскретируемой фракции (рис. 3). В то же время при введении антагониста D<sub>2</sub>R сульпирида крысам WAG антинатрийуретический ответ был более выражен: наблюдалось существенное снижение клиренса осмотически активных веществ вследствие снижения скорости экскреции и экскретируемой фракции натрия (рис. 3). Между тем, у ВП-дефицитных крыс Brattleboro направленность изменений натрийуретической функции зависела от

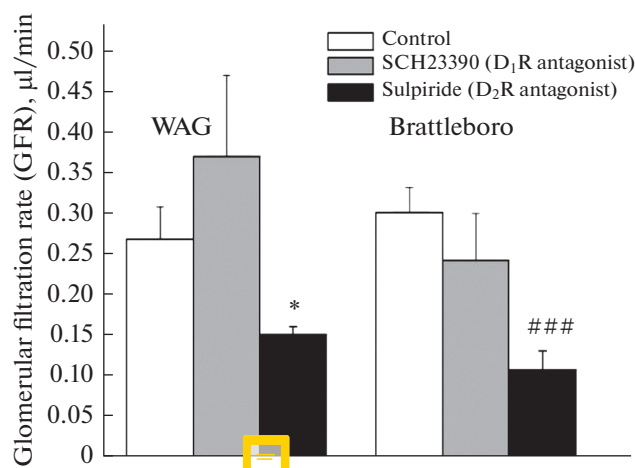


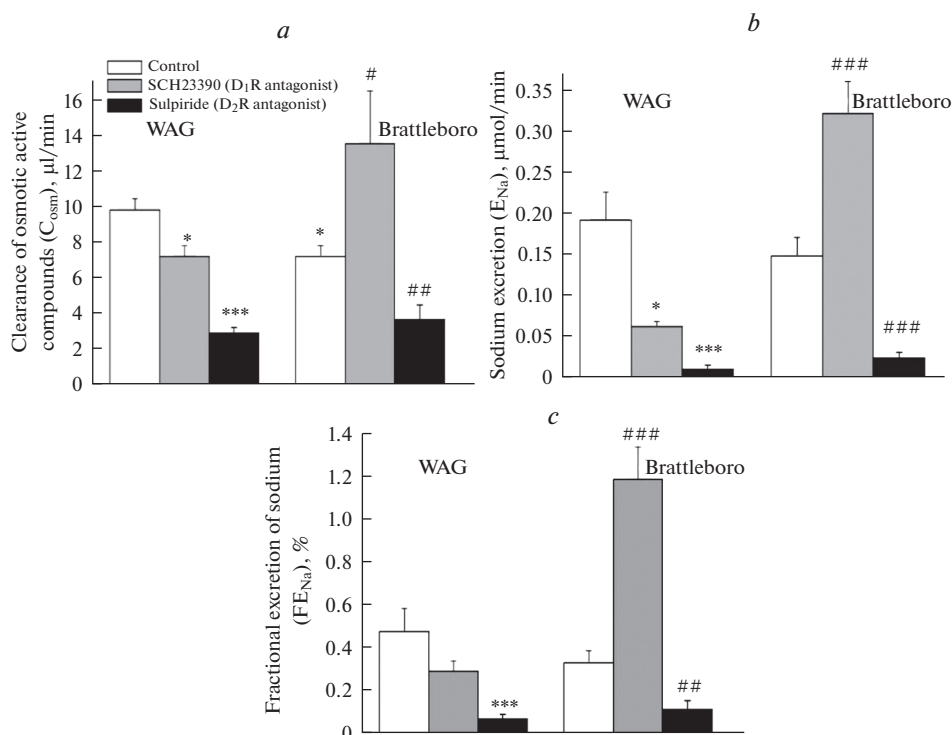
Рис. 2. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в условиях блокады как D<sub>1</sub>R SCH23390 гидрохлоридом, так и D<sub>2</sub>R сульпиридом у крыс линий WAG и Brattleboro ( $M \pm SEM$ ). Достоверность различий: \* $p < 0.05$  – сравнение с контрольными показателями крыс линии WAG; ### $p < 0.001$  – сравнение с контрольными показателями крыс линии Brattleboro.

селективности антагониста рецепторов DA: при устранении действия D<sub>1</sub>R был зафиксирован рост осмотического очищения при усилении экскреции натрия вследствие торможения его реабсорбции, в то время как при введении сульпирида, блокирующего D<sub>2</sub>R, напротив, был установлен антинатрийурез (рис. 3). Таким образом, селективная блокада D<sub>1</sub>R приводила к изменению параметров натрийуретической функции, направленность которой определялась уровнем эндогенного ВП в крови, поскольку у ВП-дефицитных крыс Brattleboro, в отличие от особей WAG, была выявлена натрийуретическая реакция – увеличение экскретируемой фракции и скорости экскреции натрия.

### ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Поскольку паракринная система почки активируется при повышенной нагрузке, почечные аутокоиды нередко рассматриваются в качестве протективных факторов, предотвращающих повреждения путем подавления транспортных процессов в эпителиоцитах почки [3]. Ранее дофаминергическая система почки характеризовалась диуретическим и натрийуретическим эффектом, а также в качестве сосудорасширяющего фактора [4, 5]. Вместе с тем, учитывая особенности трансдукции сигнала DA-рецепторов [8, 10], а также их распределение в почечной ткани [6], представляло интерес оценить роль рецепторов DA, относящихся к разным классам, как в ВП-независимой регуляции концентрирующей функции почки, так и в модуляции осморегулирующего эффекта ВП.

Независимо от врожденной способности к синтезу эндогенного ВП, у крыс при блокаде D<sub>1</sub>R SCH23390 гидрохлоридом, снижающего активность цАМФ-сигнального каскада [10, 13], не было выявлено достоверных изменений скорости клубочковой фильтрации, поскольку, как известно, в клубочке почек D<sub>1</sub>R не локализованы [7]. Кроме того, согласно ранее полученным данным, блокада D<sub>1</sub>R приводила к снижению скорости клубочковой фильтрации только на фоне высокосолевого диеты, в то время как при нормальном потреблении натрия скорость клубочковой фильтрации оставалась неизменной [15]. В то же время блокада D<sub>2</sub>-рецепторов сульпиридом способствовала выраженному снижению скорости клубочковой



**Рис. 3.** Параметры натрийуретической функции в условиях блокады как D<sub>1</sub>R SCH23390 гидрохлоридом, так и D<sub>2</sub>R сульпиридом у крыс линий WAG и Brattleboro ( $M \pm SEM$ ). *a* – осмоляльное очищение ( $C_{осм}$ ); *b* – скорость экскреции натрия ( $E_{Na}$ ); *c* – экскретируемая фракция натрия ( $FE_{Na}$ ). Достоверность различий: \* $p < 0.05$ ; \*\*\* $p < 0.001$  – сравнение с контрольными показателями крыс WAG; # $p < 0.05$ ; ## $p < 0.01$ ; ### $p < 0.001$  – сравнение с контрольными показателями крыс линии Brattleboro.

филтрации у крыс обеих линий, что является следствием устранения сосудорасширяющего эффекта D<sub>2</sub>-рецепторов [16] и способствует снижению скорости мочеотделения. Предполагается, что применение сульпирида, устраняющего блокирующее влияние D<sub>2</sub>R на аденилатциклазу [14], может явиться новым терапевтическим подходом при лечении клубочковой гиперфилтрации [17]. Сохранение уровня скорости клубочковой филтрации на прежнем уровне у крыс WAG при блокаде D<sub>1</sub>R сопровождалось отсутствием достоверных изменений показателей гидруретической функции, в то время как введение антагониста D<sub>2</sub>R способствовало развитию антидиуреза вследствие снижения скорости филтрации без существенных изменений реабсорбции воды. Отсутствие изменений показателя реабсорбции осмотически свободной воды у крыс WAG при блокаде как D<sub>1</sub>R, так и D<sub>2</sub>R объясняется, по всей видимости, преобладающим влиянием высокого уровня эндогенного ВП на факультативную реабсорбцию воды. На сегодняшний день не выявлено межлинейных различий дофаминергической системы почки у крыс линий WAG и Brattleboro, несмотря на зафиксированное ранее снижение уровня DA в лобной коре на фоне гиперфункции DA в полосатом теле у ВП-дефицитных особей Brattleboro [18, 19]. В то же время у ВП-дефицитных крыс Brattleboro при введении блокатора D<sub>1</sub>R SCH-23390 гидрохлорида, а также в условиях применения антагониста D<sub>2</sub>R сульпирида было зафиксировано снижение скорости мочеотделения, обусловленное

ВП-независимыми механизмами. Более выраженный антидиуретический ответ у крыс Brattleboro был выявлен в условиях введения сульпирида, который обусловлен увеличением реабсорбции осмотически свободной воды, а также снижением скорости клубочковой фильтрации. Кроме того, увеличение эффективности осмотического концентрирования у особей Brattleboro на фоне блокады D<sub>2</sub>R, по-видимому, было в связи с увеличением внутривнепочечного концентрационного градиента, поскольку при введении сульпирида был установлен антинатрийурез вследствие устранения ингибирующего влияния D<sub>2</sub>R на реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Между тем, у крыс Brattleboro в условиях блокады D<sub>1</sub>R SCH-23390 на фоне отсутствия достоверных изменений скорости фильтрации при действии гидрохлорида было зафиксировано снижение скорости мочеотделения, обусловленное, в первую очередь, увеличением реабсорбции осмотически свободной воды. Блокада D<sub>1</sub>R приводит к устранению стимулирующего влияния на цАМФ-систему, поскольку, известно, что D<sub>1</sub>R сопряжены с G<sub>s</sub>-белком, активирующим аденилатциклазу [10]. Между тем ранее предполагалось, что DA-индуцированный диурез и натрийурез опосредован стимуляцией D<sub>1</sub>R, приводящей к стимуляции фосфолипидного сигнального каскада [20], способствующей, как известно, снижению водопроницаемости эпителия собирательных трубок [21]. Позднее было выявлено, что стимуляция альтернативного Ca-зависимого фосфолипидного сигнального пути является следствием синергизма D<sub>1</sub>/D<sub>2</sub>-рецепторов [22], обусловленного коэкспрессией D<sub>1</sub>R и D<sub>2</sub>R в собирательных трубках [16, 23]. Вместе с тем, принимая во внимание, что ВП-дефицитные крысы Brattleboro характеризуются сниженной активностью всех изоформ аденилатциклазы [24], можно предположить, что трансдукция сигнала D<sub>1</sub>R идет по альтернативному фосфолипидному пути, блокада которого приводит к устранению его тормозящего влияния на реабсорбцию воды.

Как известно, основной физиологический эффект DA при модуляции функции осмотического концентрирования – увеличение натрийуреза вследствие подавления реабсорбции натрия в эпителии почечных канальцев [4]. Независимо от степени сродства антагонистов к D<sub>1</sub>R или к D<sub>2</sub>R у крыс WAG был зафиксирован антинатрийуретическая реакция, которая была более выражена при блокаде D<sub>2</sub>R. Известно, что стимуляция D<sub>1</sub>R подавляет экспрессию Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>-обменника (NHE3), а также активность Na<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-АТФазы в эпителиоцитах как проксимального канальца, так и толстого восходящего колена петли Генле [25–27]. В то же время зафиксированное у крыс WAG сохранение начального уровня экскретируемой фракции натрия несмотря на снижение скорости его экскреции при введении антагониста D<sub>1</sub>R, очевидно, явилось следствием сохранения преобладающего эффекта ВП на натрийуретическую функцию почек в собирательных трубках и дистальных сегментах нефрона [2]. Вместе с тем при введении крысам обеих линий сульпирида, приводящего, напротив, к прекращению подавляющего действия D<sub>2</sub>R на цАМФ-сигнальный путь, антинатрийуретический ответ был обусловлен активацией реабсорбции натрия, по-видимому, в проксимальных частях нефрона, что подтверждается ранее полученными данными [28]. Установленное влияние блокады D<sub>2</sub>R на реабсорбцию натрия не зависит от уровня эндогенного ВП и обусловлено устранением D<sub>2</sub>R-опосредованного натрийуретического эффекта в проксимальных канальцах нефрона [29]. Кроме того, предполагается, что установленный антинатрийурез у крыс WAG при введении сульпирида является, в том числе, следствием нивелирования блокирующего влияния DA на ВП-зависимую реабсорбцию натрия в кортикальной части собирательных трубок [30]. Между тем, в отличие от однонаправленной межлинейной реакции при устранении D<sub>2</sub>R, эффект блокады D<sub>1</sub>R зависел от уровня ВП в крови. У ВП-дефицитных крыс Brattleboro, в противоположность особям WAG, была зафиксирована натрийуретическая реакция в ответ

на введение антагониста D<sub>1</sub>R SCH-23390. У крыс Brattleboro зафиксированное торможение транспорта натрия при введении блокатора D<sub>1</sub>R SCH23390 гидрохлорида является по сути прямым компенсаторным эффектом устранения стимулирующего действия D<sub>1</sub>R на цАМФ-систему при сниженной базальной активности аденилатциклазы [24]. Кроме того, обсуждая особенности почечной дофаминергической системы и связанных с ней факторов, важно упомянуть о семействе ферментов циклооксигеназ (ЦОГ). Известно, что натрийуретическая дофаминергическая система по механизму обратной связи подавляет синтез ЦОГ-1,2, которые, в свою очередь, приводят к стимуляции реабсорбции натрия посредством активации ренин-ангиотензиновой системы [31]. В то же время ранее было установлено, что у крыс Brattleboro обнаруживается снижение уровня экспрессии ЦОГ-1,2 во всех зонах почки [32], что, вероятно, является причиной развития натрийуретической реакции на фоне блокады D<sub>1</sub>R при отсутствии стимулирующего влияния ЦОГ-системы на транспорт натрия.

Таким образом, вне зависимости от типа блокируемого рецептора DA был выявлен ВП-независимый антидиуретический ответ вследствие устранения прямого ингибирующего влияния как D<sub>1</sub>R, так и D<sub>2</sub>R на реабсорбцию воды. Кроме того, результаты исследования позволяют прийти к выводу о стимулирующем эффекте D<sub>1</sub>R на транспорт натрия на фоне врожденного дефицита эндогенного ВП, тогда как влияние D<sub>2</sub>R, подавляющего уровень цАМФ, направлено на торможение реабсорбции натрия и не зависит от уровня ВП в крови и базальной активности цАМФ-системы.

#### ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 20-04-00298 А), а также за счет средств бюджетного финансирования по государственному заданию № FWNR-2022-0007.

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы (Л.Н.И.), планирование эксперимента (Л.Н.И., П.Д.П.), сбор данных (П.Д.П.), обработка данных (П.Д.П.), написание манускрипта (Л.Н.И., П.Д.П.), редактирование манускрипта (Л.Н.И.).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Tamma G, Robben JH, Trimpert C, Boone M, Deen PM* (2011) Regulation of AQP2 localization by S256 and S261 phosphorylation and ubiquitination. *Am J Physiol Cell Physiol* 300: 636–646. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00433.2009>. Epub 2010 Dec 9. PMID: 21148409
2. *Bankir L, Bichet DG, Bouby N* (2010) Vasopressin V2 receptors, ENaC, and sodium reabsorption: a risk factor for hypertension? *Am J Physiol Renal Physiol* 299(5): F917–F928. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00413.2010>
3. *Leipziger J, Praetorius H* (2020) Renal Autocrine and Paracrine Signaling: A Story of Self-protection. *Physiol Rev* 100(3): 1229–1289. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2019>
4. *Armando I, Villar VAM, Jose PA* (2011) Dopamine and renal function and blood pressure regulation. *Compr Physiol* 1: 1075–1117. <https://doi.org/10.1002/cphy.c100032>
5. *Cuevas S, Villar VA, Jose PA, Armando I* (2013) Renal dopamine receptors, oxidative stress and hypertension. *Int J Mol Sci* 14: 17553–17572. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8106>
6. *Olivares-Hernández A, Figuero-Pérez L, Cruz-Hernández JJ, González Sarmiento R, Usategui-Martin R, Miramontes-González JP* (2021) Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview



- of Health- and Pharmacological-Targeted Implications. *Biomolecules*. 11(2): 254.  
<https://doi.org/10.3390/biom11020254>
7. *Hussain T, Lokhandwala MF* (2003) Renal dopamine receptors and hypertension. *Exp Biol Med* (Maywood) 228: 134–142.  
<https://doi.org/10.1161/01.HYP.32.2.187>
  8. *Zeng C, Armando I, Luo Y, Eisner GM, Felder RA, Jose PA* (2008) Dysregulation of dopamine-dependent mechanisms as a determinant of hypertension: studies in dopamine receptor knockout mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 294: H551–H569.  
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.01036.2007>
  9. *Agre P, King LS, Yasui M, Guggino WB, Ottersen OP, Fujiyoshi Y, Engel A, Nielsen S* (2002) Aquaporin water channels – from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 542: 3–16.  
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2002.020818>
  10. *Shonesy BC, Stepheson JR, Marks CR, Colbran RJ* (2020) Cyclic AMP-dependent protein kinase and D1 dopamine receptors regulate diacylglycerol lipase- and synaptic 2-arachidonoyl glycerol signaling. *J Neurochem* 153: 334–345.  
<https://doi.org/10.1111/jnc.14972>
  11. *Holmes A, Lachowicz JE, Sibley DR* (2004) Phenotypic analysis of dopamine receptor knockout mice; recent insights into the functional specificity of dopamine receptor subtypes. *Neuropharmacology* 47: 1117–1134.  
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2004.07.034>
  12. *Valtin H, Schroeder HA* (1997) Familial hypothalamic diabetes insipidus in rats (Brattleboro rat). 1964 [classical article]. *J Am Soc Nephrol* 8: 1333–1341.  
<https://doi.org/10.1681/ASN.V881333>
  13. *Di Ciano LA, Azurmendi PJ, Colombero C, Levin G, Oddo EM, Arrizurieta EE, Nowicki S, Ibarra FR* (2015) Defective renal dopamine function and sodium-sensitive hypertension in adult ovariectomized Wistar rats: role of the cytochrome P-450 pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 308(12): F1358–F1368.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00450.2014>
  14. *Del Compare JA, Aguirre JA, Ibarra FR, Barontini M, Armando I* (2001) Effects of thyroid hormone on the renal dopaminergic system. *Endocrine* 15(3): 297–303.  
<https://doi.org/10.1385/ENDO:15:3:297>
  15. *Ibarra ME, Albertoni Borghese MF, Majowicz MP, Ortiz MC, Loidl F, Rey-Funes M, Di Ciano LA, Ibarra FR* (2017) Concerted regulation of renal plasma flow and glomerular filtration rate by renal dopamine and NOS I in rats on high salt intake. *Physiol Rep* 5(6): e13202.  
<https://doi.org/10.14814/phy2.13202>
  16. *Gao DQ, Canessa LM, Mouradian MM, Jose PA* (1994) Expression of the D2 subfamily of dopamine receptor genes in kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 266: 646–650.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.1994.266.4.F646>
  17. *Luippold G, Schneider S, Stefanescu A, Benöhr P, Mühlbauer B* (2001) Dopamine D2-like receptors and amino acid-induced glomerular hyperfiltration in humans. *Br J Clin Pharmacol* 51(5): 415–421.  
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01373.x>
  18. *Shilling PD, Kinkead B, Murray T, Melendez G, Nemeroff CB, Feifel D* (2006) Upregulation of striatal dopamine-2 receptors in Brattleboro rats with prepulse inhibition deficits. *Biol Psychiatry* 60(11): 1278–1281.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.03.045>
  19. *Cilia J, Gartlon JE, Shilliam C, Dawson LA, Moore SH, Jones DN* (2010) Further neurochemical and behavioural investigation of Brattleboro rats as a putative model of schizophrenia. *J Psychopharmacol* 24(3): 407–419.  
<https://doi.org/10.1177/0269881108098787>
  20. *Lokhandwala MF, Amenta F* (1991) Anatomical distribution and function of dopamine receptors in the kidney. *FASEB J* 5(15): 3023–3030.  
<https://doi.org/10.1096/fasebj.5.15.1683844>
  21. *Ma F, Chen G, Rodriguez EL, Klein JD, Sands JM, Wang Y* (2020) Adrenomedullin Inhibits Osmotic Water Permeability in Rat Inner Medullary Collecting Ducts. *Cells* 9(12): 2533.  
<https://doi.org/10.3390/cells9122533>
  22. *Lee SP, So CH, Rashid AJ, Varghese G, Cheng R, Lanca AJ, O'Dowd BF, George SR* (2004) Dopamine D1 and D2 receptor Co-activation generates a novel phospholipase C-mediated calcium signal. *J Biol Chem* 279: 35671–35678.  
<https://doi.org/10.1074/jbc.M401923200>
  23. *Ohbu K, Felder RA* (1991) DA1 dopamine receptors in renal cortical collecting duct. *Am J Physiol* 261: 890–895.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.1991.261.5.F890>
  24. *Schen T, Suzuki Y, Poyard M, Miyamoto N., Defer N, Hanoune J.* (1997) Expression of adenylyl cyclase mRNAs in the adult, in developing, and in the Brattleboro rat kidney. *Am J Physiol Cell Physiol* 273: 323–330.  
<https://doi.org/10.1152/ajpcell.1997.273.1.C323>

25. *Beaulieu JM, Gainetdinov RR* (2011) The physiology, signaling, and pharmacology of dopamine receptors. *Pharmacol Rev* 63: 182–217.  
<https://doi.org/10.1124/pr.110.002642>
26. *Zeng C, Felder RA, Jose PA* (2006) A new approach for treatment of hypertension: modifying D1 dopamine receptor function. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 4: 369–377.  
<https://doi.org/10.2174/187152506778520727>
27. *Wang T, Weinbaum S, Weinstein AM* (2017) Regulation of glomerulotubular balance: flow-activated proximal tubule function. *Pflugers Arch* 469(5–6): 643–654.  
<https://doi.org/10.1007/s00424-017-1960-8>
28. *Smit AJ, Meijer S, Wesseling H, Donker AJ, Reitsma WD* (1990) Dissociation of renal vasodilator and natriuretic effects of dopamine during sulpiride infusion in normal man. *Eur J Clin Pharmacol* 39(3): 221–226.  
<https://doi.org/10.1007/BF00315100>
29. *Ozono R, Ueda A, Oishi Y, Yano A, Kambe M, Katsuki M, Oshima T* (2003) Dopamine D2 receptor modulates sodium handling via local production of dopamine in the Kidney. *J Cardiovasc Pharmacol* 42: S75–S79.  
<https://doi.org/10.1097/00005344-200312001-00017>
30. *Edwards RM, Brooks DP* (2001) Dopamine inhibits vasopressin action in the rat inner medullary collecting duct via  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *J Pharmacol Exp Ther* 298: 1001–1006.
31. *Zhang MZ, Yao B, McKanna JA, Harris RC* (2004) Cross talk between the intrarenal dopaminergic and cyclooxygenase-2 systems. *Am J Physiol Renal Physiol* 288(4): F840–F845.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00240.2004>
32. *Kotnik P, Nielsen J, Kwon TH, Krzysnik C, Frøkiaer J, Nielsen S* (2005) Altered expression of COX-1, COX-2, and mPGES in rats with nephrogenic and central diabetes insipidus. *Am J Physiol Renal Physiol* 288(5): F1053–F1068.  
<https://doi.org/10.1152/ajprenal.00114.2004>

#### Analysis of Dopamine D<sub>1</sub>- and D<sub>2</sub>-Receptors Effect on Renal Osmoregulatory Function in Rats with Different Blood Vasopressin Level

P. D. Pravikova<sup>a</sup>, \* and L. N. Ivanova<sup>a</sup>

<sup>a</sup>*Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia*

\*e-mail: PollyPravi@yandex.ru

We studied the effect of D<sub>1</sub>- and D<sub>2</sub>-like dopamine receptors on the modulation of the renal osmoregulatory function in WAG and vasopressin-deficient Brattleboro rats. It was established that in WAG rats SCH-23390-induced blockade of D<sub>1</sub>-receptors (D<sub>1</sub>R) did not lead to changes in the renal hydruretic function, while in Brattleboro rats it promoted the development of antidiuretic response. Blockade of D<sub>2</sub>-receptors (D<sub>2</sub>R) by sulpiride in WAG rats is accompanied by an antidiuretic response due to the decrease in glomerular filtration rate, while in Brattleboro rats, a decrease in urinary flow rate occurred due to the increase in water reabsorption. The administration of a selective D<sub>1</sub>R antagonist, which eliminates the activating effect of D<sub>1</sub>R on the cAMP-system, lead to changes in the renal natriuretic function, the direction of which depended on the blood level of endogenous vasopressin (AVP). In WAG rats with D<sub>1</sub>R blockade, a decrease in the sodium excretion rate was found, while in AVP-deficient Brattleboro rats, on the contrary, a natriuretic response was detected due to inhibition of sodium reabsorption. At the same time, the administration of sulpiride, which stimulates the cAMP-system due to the suppression of the inhibitory effect of D<sub>2</sub>R on cAMP, results in an antinatriuretic reaction in rats of both lines, regardless of the AVP level. These results were discussed in the context of the literature data and allow us to conclude that there is a direct AVP-independent effect of the suppression of water reabsorption by both D<sub>1</sub>- and D<sub>2</sub>- dopamine receptor subtypes. At the same time, activating effect of D<sub>1</sub>R on sodium transport in conditions of congenital AVP deficiency was established, while an inhibitory effect of D<sub>2</sub>R on natriuretic function, regardless of the AVP level and the basal activity of the cAMP-system.

**Keywords:** dopamine, D<sub>1</sub>-, D<sub>2</sub>-dopamine receptors, vasopressin, WAG, Brattleboro, renal osmoregulatory function