

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА ТА КЛІНІЧНА ФАРМАКОЛОГІЯ

УДК 615.254.1

<https://doi.org/10.24959/nphj.20.18>

І. І. Шевцов

Національний фармацевтичний університет, Україна

Дослідження гормоноподібних властивостей гліоксирену

Мета роботи. Вивчити можливу взаємодію гліоксирену (нової сечогінної субстанції – похідного 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти) з нирковими рецепторами мінералокортикостероїдів. З'ясувати можливу роль дофаміноподібного впливу у реалізації ниркових ефектів гліоксирену, а також провести дослідження ефективності одночасного застосування інгібіторів дофамінових рецепторів та гліоксирену.

Матеріали та методи. В експерименті на щурах вивчено взаємодію гліоксирену з периферичними нирковими рецепторами дофаміну через вплив субстанції на діурез в умовах блокади таких рецепторів домперидоном (блокатором периферичних рецепторів дофаміну) дозою 50 мг/кг. Визначались діурез, екскреція натрію і калію впродовж 2 годин. Досліджено вплив гліоксирену на рецептори мінералокортикоїдів на тлі часткової блокади цих рецепторів спіронолактоном перорально дозою 20 мг/кг. Досліджені водний діурез, екскреція натрію і калію за 2 години.

Результати та їх обговорення. Встановлені стимуляція гліоксиреном водного діурезу внаслідок посилення ниркового кровотоку, активація натрійурезу внаслідок пригнічення реабсорбції натрію в результаті впливу на епітелій каналців нефрону, стимуляція натрійурезу і зниження калійурезу внаслідок пригнічення секреції альдостерону в надниркових залозах.

Висновки. Гліоксирен має властивості агоніста ниркових рецепторів дофаміну, оскільки спричиняє ниркові ефекти, властиві дофаміну і пов'язані з активацією периферичних дофамінових рецепторів. Гліоксирен не є антагоністом ниркових рецепторів альдостерону.

Ключові слова: гліоксирен; похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти; діуретична активність; агоніст ниркових рецепторів дофаміну; конкурентний антагоніст альдостерону

I. I. Shevtsov

National University of Pharmacy, Ukraine

The study of hormone-like properties of glioxyren

Aim. To study the possible interaction of glioxyrene (a new diuretic substance – a derivative of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid) with renal receptors of mineralocorticosteroids; to find out the possible role of the dopamine-like effect in the renal effects of glioxyren, as well as study the effectiveness of the simultaneous use of inhibitors of dopamine receptors and glioxyren.

Materials and methods. In the experiment in rats the interaction of glioxyren with peripheral renal receptors of dopamine was studied through the effect of the substance on diuresis under blockade of these receptors with domperidone (a blocker of peripheral receptors of dopamine) in the dose of 50 mg/kg. Diuresis, excretion of sodium and potassium were determined for 2 hours. The effect of glioxyren on the receptors of mineralocorticoids on the background of the partial blockade of these receptors by spironolacton in the oral dose of 20 mg/kg was studied. Water diuresis, excretion of sodium and potassium was studied for 2 hours.

Results and discussion. It has been found that there is the stimulation of water diuresis with glioxyrene as a result of strengthening of the renal blood flow, activation of sodium excretion due to inhibition of sodium reabsorption as a result of the effect on the epithelium of the nephron tubules, stimulation of natriurea and reduction of potassium due to inhibition of aldosterone secretion in the adrenal glands.

Conclusions. Glioxyren has the properties of a dopamine renal receptor agonist as it causes renal dopamine-specific effects associated with the activation of peripheral dopamine receptors. Glioxyren is not an aldosterone renal receptor antagonist.

Key words: glioxyren; derivatives of 2-oxoindoline-3-glyoxylic acid; diuretic activity; dopamine-renal receptor agonist; antagonist of aldosterone

И. И. Шевцов

Национальный фармацевтический университет, Украина

Исследование гормоноподобных свойств глиоксирена

Цель работы. Изучить возможное взаимодействие глиоксирена (новое мочегонное вещество – производное 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты) с почечными рецепторами минералокортикостероидов. Выяснить возможную роль дофаминоподобного влияния в реализации почечных эффектов глиоксирена, а также изучить эффективность одновременного применения ингибиторов дофаминовых рецепторов и глиоксирена.

Матеріали и методи. В експерименте на крысах изучено взаимодействие глиоксирена с периферическими почечными рецепторами дофамина: влияние субстанции на диурез в условиях блокады этих рецепторов домперидоном (блокатором периферических рецепторов дофамина) в дозе 50 мг/кг. Определялись диурез, экскреция натрия и калия в течение 2 часов. Исследовано влияние глиоксирена на рецепторы минералокортикоидов на фоне частичной блокады этих рецепторов спиронолактоном внутрь в дозе 20 мг/кг. Исследовались водный диурез, экскреция натрия и калия за 2 часа.

Результаты и их обсуждение. Установлены стимуляция глиоксиреном водного диуреза вследствие усиления почечного кровотока, активация натрийуреза вследствие угнетения реабсорбции натрия в результате воздействия на эпителий канальцев нефрона, стимуляция натрийуреза и снижение калийуреза вследствие угнетения секреции альдостерона в надпочечниках.

Выводы. Глиоксирен обладает свойствами агониста почечных рецепторов дофамина, поскольку вызывает почечные эффекты, присущие дофамину и связанные с активацией периферических дофаминовых рецепторов. Глиоксирен не является антагонистом почечных рецепторов альдостерона.

Ключевые слова: глиоксирен; производные 2-оксоиндолин-3-глиоксиловой кислоты; диуретическая активность; агонист почечных рецепторов дофамина; конкурентный антагонист альдостерона

Вступ. Діуретичні засоби є сучасною широкоживованою групою лікарських засобів, що застосовуються при хронічній серцево-судинній недостатності, гіпертонічній хворобі, периферичних набряках тощо. Попри численні переваги наявних діуретиків, існує потреба створення нових препаратів цього класу. У сфері пошуку нових діуретиків перспективною є група похідних 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти, серед яких ми виділили субстанцію, умовно названу «гліоксирен», що в попередніх експериментах проявила високу сечогінну активність.

Літературні дані свідчать про важливу роль дофамінових рецепторів у регуляції водно-сольового балансу організму через вплив на тонус артеріол [1], реабсорбцію натрію та води епітелієм канальців нефрону [2], секрецію альдостерону кірковою речовиною надниркових залоз [3] тощо. Оскільки за даними літератури похідні індолу є прямими агоністами дофамінових рецепторів [4] (імовірно, і похідні 2-оксоіндолін-3-гліоксилової кислоти), а також беручи до уваги доведену здатність деяких споріднених індолу сполук (індометацину) пригнічувати активуючий вплив ангіотензину II та ангіотензину III на синтез альдостерону в наднирниках [5], було вирішено дослідити вплив гліоксирену на основні показники діяльності нирок за умови блокади рецепторів дофаміну.

Мета. Вивчити можливу взаємодію гліоксирену з нирковими рецепторами мінералокортикостероїдів. З'ясувати можливу роль дофаміноподібного впливу у реалізації ниркових ефектів гліоксирену, а також здійснили дослідження ефективності одночасного застосування інгібіторів дофамінових рецепторів та гліоксирену.

Матеріали та методи. Взаємодію гліоксирену з периферичними нирковими рецепторами дофаміну вивчали через вплив субстанції на діурез в умовах блокади таких рецепторів препаратом домперидоном (блокатором периферичних рецепторів дофаміну).

В експерименті з визначення антидіуретичної (блокуючої) дози домперидону були залучені 7 груп білих нелінійних щурів різної статі масою 165,0-185,0 г. Кожна група нараховувала 7 тварин. Щури 1-ї групи отримували лише водне навантаження з розрахунку 25 мл/кг (контроль), 2-а група отримувала додатково домперидон перорально питомою дозою 10 мг/кг; 3-я група – домперидон 20 мг/кг; 4-а гру-

па – 30 мг/кг; 5-а – 40 г/кг; 6-а група – 50 мг/кг; 7-а група – 60 мг/кг. Тварини знаходились в індивідуальних обмінних клітках, враховувалась кількість виділеної сечі за 2 години.

Дослідження впливу гліоксирену на рецептори дофаміну проведені на щурах-самцях масою 170,0-190,0 г, розподілених на 4 групи по 10 тварин у кожній. Щури 1-ої групи отримували лише водне навантаження з розрахунку 25 мл/кг маси за методом Є. Б. Берхіна [6]. Тварини 2-ої групи отримували додатково гліоксирен з розрахунку 37,1 мг/кг маси. Піддослідні щури 3-ої групи отримували водне навантаження, гліоксирен у дозі 37,1 мг/кг і домперидон з розрахунку 50 мг/кг маси тіла. Тварини 4-ої групи отримували домперидон питомою дозою 50 мг/кг і воду в кількості 25 мл/кг. Вимірювався діурез за 2 години, визначалась концентрація іонів натрію та калію у сечі за методом полум'яної фотометрії [7].

Дослідження можливого впливу гліоксирену на рецептори мінералокортикоїдів проводили з використанням спиронолактону (верошпірону) фірми «Гедеон Ріхтер» (Угорщина) перорально дозою 20 мг/кг [8]. Експеримент поставлений на 4-х групах щурів кількістю по 10 голів і масою 160,0-180,0 г: 1 група – інтактний контроль; 2 група – щури, яким вводили гліоксирен у дозі 37,1 мг/кг (ED_{50}); 3 група – тварини, що отримували спиронолактон дозою 20 мг/кг; 4 група – сумісне введення гліоксирену і спиронолактону.

Результати дослідження були опрацьовані методами непараметричної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [9].

Результати та їх обговорення. Першим етапом експерименту – встановлення оптимальної дози домперидону, яка викликає максимальний антидіуретичний ефект. Вже перша випробувана доза (10 мг/кг) показала тенденцію до зниження сечовиділення (зниження діурезу на 11,4 %, $p > 0,05$). Дозам домперидону 50 мг/кг і 60 мг/кг відповідали майже однакові показники (зниження діурезу на 41,2 %, $p < 0,05$). Таким чином, оптимальна питома доза домперидону, яка викликає максимальний антидіуретичний ефект, становила 50 мг/кг.

Аналіз результатів досліджень впливу гліоксирену на рецептори дофаміну показав, що за умови блокади рецепторів спостерігалось зменшення об'єму

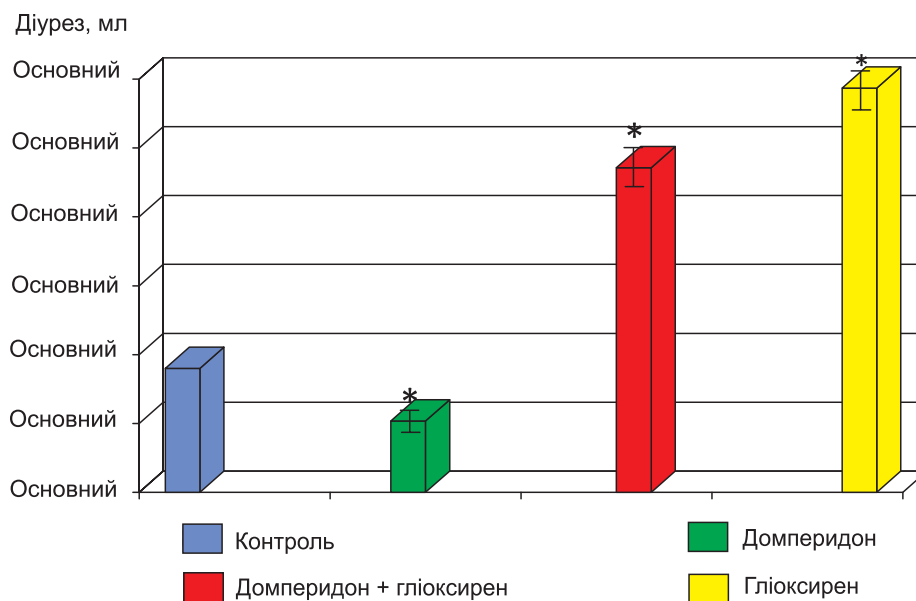


Рис. 1. Вплив гліоксирену на сечовидільну функцію нирок за умови блокади дофамінових рецепторів, $p < 0,05$

виділеної сечі на 78 % щодо групи контролю ($p < 0,05$) (рис. 1). Також спостерігалось зниження екскреції іонів натрію у 1,64 рази щодо контролю ($p < 0,05$), зниження екскреції іонів калію у 1,48 рази відносно показників контрольної групи (табл. 1). Отримані результати свідчать, що виділення з сечею води у випадку застосування домперидону знижується активніше, ніж натрійурез і калійурез. Це дозволяє припустити, що антидіуретичний ефект домперидону обумовлений переважно зниженням ниркового кровообігу і клубочкової фільтрації і меншою мірою – пригніченням натрійурезу, тобто цей фармакологічний препарат діє протилежно ендogenous дофаміну, який активує нирковий кровообіг і натрійурез.

Призначення гліоксирену за умови водного навантаження призвело до зростання діурезу у 3,27 рази ($p < 0,05$), зростання екскреції іонів натрію – у 3,46 рази ($p < 0,05$). Спостерігалось також зростання екскреції іонів калію у 2,84 рази ($p < 0,05$). За даними попередніх дослідів використання гліоксирену супроводжується суттєвим підвищенням екскреції креатиніну, що свідчить про відповідне посилення ниркового кровообігу. Зростання діурезу, яке супроводжується відповідним підвищенням натрійурезу та калійурезу і досягнуте без використання осмотично

активних сполук, дозволяє припустити, що діуретичний ефект гліоксирену обумовлений покращенням ниркового кровообігу і зростанням гломерулярної ультрафільтрації (більшою мірою) і меншою мірою – пригніченням реабсорбції іонів натрію.

Одночасне застосування гліоксирену та домперидону викликало зростання діурезу у 2,58 рази ($p < 0,05$), підвищення екскреції натрію із сечею – у 2,43 рази ($p < 0,05$). Екскреція іонів калію зростала у 1,18 рази ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать, що за умови пригнічення дофамінових рецепторів діуретична активність гліоксирену знизилася. Так, показники водного діурезу знизилися у 2,26 рази порівняно з групою щурів, які отримували гліоксирен ($p < 0,05$); щодо натрійурезу – знизилися у 1,44 рази ($p < 0,05$); щодо калійурезу – знизилися у 2,37 рази ($p < 0,05$). При сумісному застосуванні гліоксирену та домперидону порівняно з групами тварин, які отримували лише гліоксирен або чистий домперидон, нами помічена односпрямованість та близька кратність змін показників діурезу та натрійурезу. Також експеримент показав, що гліоксирен суттєво послаблює антидіуретичні ефекти домперидону, пов'язані з блокадою дофамінових рецепторів. Так, у порівнянні з показниками групи, яка отримувала лише домперидон,

Таблиця 1

Діурез та екскреція з сечею електролітів у щурів за умови використання гліоксирену на тлі блокади дофамінових рецепторів, $x \pm Sx$

Умови дослідів	Діурез, мл/2 год	Екскреція іонів Na^+ , мкмоль/2 год	Екскреція іонів K^+ , мкмоль/2 год
Контроль (водне навантаження)	$3,81 \pm 0,40$	$1,72 \pm 0,24$	$19,28 \pm 2,95$
Гліоксирен	$10,10 \pm 0,78^{*}/^{***}$	$5,97 \pm 0,31^{*}/^{***}$	$54,95 \pm 2,68^{***}$
Гліоксирен + домперидон	$9,97 \pm 0,60^{*}/^{**}/^{***}$	$4,15 \pm 0,21^{*}/^{**}/^{***}$	$22,94 \pm 2,09$
Домперидон	$2,18 \pm 0,44^{*}/^{**}$	$1,05 \pm 0,17^{**}$	$12,92 \pm 2,01^{*}/^{**}$

Примітки: $n = 10$ в усіх серіях експерименту; * – $p < 0,05$ стосовно контролю; ** – $p < 0,05$ стосовно показників гліоксирену; *** – $p < 0,05$ стосовно показників домперидону.

Вплив гліоксирену на діурез та екскрецію іонів натрію і калію у щурів за умов зниженої мінералокортикоїдної активності ($\bar{x} \pm Sx$, $n = 10$)

Групи тварин	Діурез, мл/2год	Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год	Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год
Контроль	$2,58 \pm 0,15$	$1,56 \pm 0,19$	$17,51 \pm 3,26$
Гліоксирен	$7,92 \pm 0,83^{*/***}$	$4,87 \pm 0,61^{*/***}$	$43,58 \pm 3,11^*$
Спіронолактон	$3,10 \pm 0,14^{**}$	$3,90 \pm 0,47^{**}$	$24,40 \pm 1,61$
Гліоксирен + спіронолактон	$6,55 \pm 0,87^{*/***}$	$5,12 \pm 0,34^{**/***}$	$33,99 \pm 2,50^{**/***}$

Примітка: * – $p < 0,05$ в порівнянні з інтактним контролем; ** – $p < 0,05$ в порівнянні з гліоксиреном; *** – $p < 0,05$ в порівнянні зі спіронолактоном.

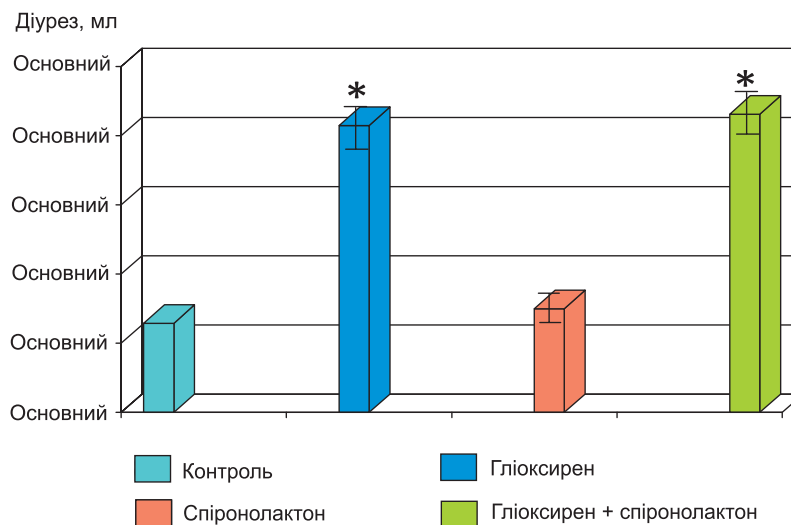


Рис. 2. Вплив гліоксирену на сечовидільну функцію нирок за умов блокади альдостеронових рецепторів, $p < 0,05$

у групі з використанням одночасно гліоксирену та домперидону відзначено суттєве зростання діурезу (у 4,61 рази, $p < 0,05$), зростання натрійурезу (у 3,97 рази, $p < 0,05$), збільшення калійурезу (у 1,75 рази, $p < 0,05$). Згідно з літературними даними [6] саме такий вплив на нирки (стимуляція водного діурезу внаслідок посилення ниркового кровообігу, активація натрійурезу через пригнічення реабсорбції натрію внаслідок впливу на епітелій каналців нефрону, стимуляція натрійурезу та зменшення калійурезу внаслідок пригнічення секреції альдостерону в корі надниркових залоз) притаманний дофаміну. Таким чином, враховуючи результати експерименту, а також літературні відомості про належність похідних індолу (до яких відноситься гліоксирен) до прямих агоністів рецепторів дофаміну, можна стверджувати, що гліоксирен викликає ниркові ефекти, притаманні дофаміну і пов'язані з активацією дофамінових рецепторів. На наш погляд, наведені дані свідчать, що гліоксирен є агоністом ниркових рецепторів дофаміну.

В ході експерименту з вивчення взаємодії гліоксирену з рецепторами альдостерону встановлено, що спіронолактон підвищує діурез в 1,2 рази в порівнянні з інтактним контролем (табл. 2). При цьому зросло також виділення іонів натрію з сечею в

3,16 рази ($p < 0,05$). Ми спостерігали також і підвищення екскреції іонів калію з сечею, однак дані статистично недостовірні ($p > 0,05$). При сумісному застосуванні гліоксирену і спіронолактону сечовиділення перевищувало показники при окремому введенні гліоксирену і спіронолактону і вірогідно зросло в 2,13 рази порівняно із спіронолактоном і в 2,55 рази – в порівнянні з інтактним контролем (рис. 2). Таким чином, гліоксирен підвищував сечогінний ефект спіронолактону. Разом з тим при сумісному застосуванні гліоксирену і спіронолактону спостерігалось підвищення натрійурезу у 1,33 рази порівняно із показниками спіронолактону, та у 1,06 рази – порівняно з показниками гліоксирену. Екскреція іонів натрію перевищувала дані інтактного контролю в 3,29 рази. Літературні дані [4] свідчать, що механізми діуретичної дії спіронолактону пов'язані з конкурентним антагонізмом із молекулами альдостерону за специфічні рецептори мінералокортикоїдів. Дані дослідження вказують на те, що гліоксирен у ED_{50} (37,1 мг/кг) не запобігав діуретичному ефекту спіронолактону, для здійснення якого необхідні вільні альдостеронові рецептори. Тому можемо вважати, що гліоксирен у дозі ED_{50} (37,1 мг/кг) не зв'язується із рецепторами мінералокортикоїдних гормонів, розташованими на плазм

матичній мембрані клітин-ефекторів, і не є конкурентним антагоністом альдостерону.

Висновки та перспективи подальших досліджень

1. Гліоксирен має властивості агоніста ниркових рецепторів дофаміну, оскільки викликає ниркові ефек-

ти, властиві дофаміну і пов'язані з активацією периферичних дофамінових рецепторів.

2. Гліоксирен не є антагоністом ниркових рецепторів альдостерону.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Молекулярная и нанофармакология / Н. Л. Шимановский, М. А. Епинетов, М. Я. Мельников. – М. : Физматлит, 2010. – 624 с.
2. Грачева, В. В. Основы физиологии почки / В. В. Грачева, И. В. Карпова; под общ. ред. А. Ф. Якимовского. – С–Пб. : СпецЛит, 2017. – 153 с.
3. Luther, J. M. Aldosterone in vascular and metabolic dysfunction / J. M. Luther // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2016. – Vol. 25 (1). – P. 16–21. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000189>
4. Орлов, В. Д. Медицинская химия / В. Д. Орлов, В. В. Липсон, В. В. Иванов. – Х. : Фолио, 2005. – 461 с.
5. Сергеев, П. В. Рецепторы физиологически активных веществ / П. В. Сергеев, Н. Л. Шимановский, В. Н. Петров. – Волгоград : Изд-во «Семь ветров», 1999. – 508 с.
6. Берхин, Е. Б. Методы изучения влияния новых химических соединений на функцию почек / Е. Б. Берхин // *Хим.-фармац. журн.* – 1977. – Т. 11, № 5. – С. 3–11.
7. Атомно-абсорбционный фотометрический спектральный анализ и фотометрия пламени / В. В. Бардин, Е. С. Войчинова, М. И. Булатов ; под ред. В. Б. Алесковского // в кн. : Физико-химические методы анализа : практическое рук. – Ленинград : Химия, 1988. – С. 138–176.
8. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России 2018 / под ред. Е. А. Толмачевой. – М. : Видаль Рус, 2018. – 1240 с.
9. Сернов, Л. Н. Элементы экспериментальной фармакологии / Л. Н. Сернов, В. В. Гацура. – М. : Медицина, 2000. – С. 308–315, С. 117–126, С. 318–320, С. 236–315.

REFERENCES

1. Shimanovskii, N. L., Epinetov, M. A., Melnikov, M. Ia. (2010). *Molekuliarnaia i nanofarmakologiya*. Moscow : Fizmatlit, 624.
2. Gracheva, V. V., Karpova, I. V., Iakimovskogo, A. F. (Eds.). (2017). *Osnovy fiziologii pochki pod obshchei redaktsiei*. St-Petersburg : SpetsLit, 153.
3. Luther, J. M. (2016). Aldosterone in vascular and metabolic dysfunction. *Current Opinion in Nephrology and Hypertension*, 25 (1), 16–21. <https://doi.org/10.1097/mnh.0000000000000189>
4. Orlov, V. D., Lipson, V. V., Ivanov, V. V. (2005). *Meditsinskaia khimiia*. Kharkov: Folio, 461.
5. Sergeev, P. V., Shimanovskii, N. L., Petrov, V. N. (1999). *Retseptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv*. Volgograd: Izd-vo "Sem ветров", 508.
6. Berkhin, E. B. (1977). Metody izucheniia vliianiia novykh khimicheskikh soedinenii na funktsiiu pochek. *Khimiko-farmatsevticheskii zhurnal*, 11 (5), 3–11.
7. Aleskovskii, V. B., Bardin, V. V., Boichinova, E. S., Bulatov, M. I. (1988). Atomno-absorbtsionnyi fotometricheskii spektralnyi analiz i fotometriia plameni. *Fiziko-khimicheskie metody analiza: Prakticheskoe rukovodstvo*. Leningrad : Khimiia, 138–176.
8. Tolmacheva, E. A. (Ed.). (2018). *Spravochnik Vidal. Lekarstvennye preparaty v Rossii 2018*. Vidal Rus, 1240.
9. Sernov, L. N., Gatsura, V. V. (2000). *Elementy eksperimentalnoi farmakologii*. Moscow : Meditsina, 308–315, 117–126, 318–320, 236–315.

Відомості про авторів:

Шевцов І. І., доцент кафедри патологічної фізіології, Національний фармацевтичний університет. E-mail: shevtsovigor94@gmail.com

Information about authors:

Shevtsov I. I., associate professor of the Department of Pathological Physiology, National University of Pharmacy.

E-mail: shevtsovigor94@gmail.com

Сведения об авторах:

Шевцов И. И., доцент кафедры патологической физиологии, Национальный фармацевтический университет.

E-mail: shevtsovigor94@gmail.com

Надійшла до редакції 30.05.2019 р.