

РЕНАЛЬНІ ЕФЕКТИ НОВОГО СТРУКТУРНОГО АНАЛОГУ МЕЛАТОНІНУ З РЯДУ СПІРОЦИКЛІЧНИХ ПОХІДНИХ ОКСИНДОЛУ

Цубанова Н.А., Штриголь С.Ю.

*Національний фармацевтичний університет,
61001, пл. Повстання, 17 м. Харків, Україна,
tsubanova@rambler.ru*

Актуальність. На сьогоднішній день частота гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) в Україні більш ніж удвічі перевищує частоту інфаркту міокарда, щороку в реєструється більше 105 тис. випадків ГПМК. Протягом року більше 40% хворих на ГПМК помирає, а половина з тих, хто вижив, залишаються інвалідами. Поряд із ефективною церебропротекторною терапією, хворі на ГПМК потребують ведення діуретичних засобів з метою запобігання розвитку набряку мозку. У зв'язку з цим оптимальним для створення сучасного церебропротекторного препарату є наявність діуретичної дії. Вченими НФаУ к.фарм.н. Редькіним Р.Г. під керівництвом проф. Шемчука Л.А. на кафедрі органічної хімії синтезовано ряд структурних аналогів мелатоніну, серед яких обрано 4,3-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с] хромен-5-он)-5-метил-2-оксиндол], надалі сполука 77 – лідер за антигіпоксичною дією, для якої у попередніх дослідженнях встановлено значну церебропротекторну активність.

Мета дослідження: вивчення впливу сполуки 77 на видільну функцію нирок.

Матеріали та методи. Досліди виконані на 55 рандомбредних щурах-самцях масою 180-260 г. Сполуку 77 вводили одноразово у дозі 5 мг/кг, хофітол – у дозі 110 мг/кг. Діуретичну дію вивчали в навантажувальному тесті (введення води 3% від маси тіла), вміщували їх в обмінні клітки й збирали сечу протягом 2 год. На другому етапі роботи досліджували вплив сполуки 77 на кровопостачання нирки, для чого під наркозом (кетамін, 50 мг/кг внутрішньочеревинно) на ліву ниркову артерію накладали датчик ультразвукового флоуметра Т-106 (Transonic Systems Inc., США) і

вимірювали кровообіг. Сполуку 77 (доза 5 мг/кг) та препарат порівняння мексидол (100 мг/кг) вводили у шлунок протягом 3 діб, востаннє за 1 год до досліджу.

Результати та їх обговорення. У навантажувальному тесті сполука 77 виявляє діуретичну дію ($2,51 \pm 0,13$ мл/100 г): в 1,2 разу збільшує діурез і виведення навантаження відносно показників інтактного контролю ($2,12 \pm 0,09$ мл/100 г).

Механізм сечогінного ефекту пов'язано з пригніченням канальцевої реабсорбції натрію та води, про що свідчить вірогідне зростання натрійурезу на 19%, тимчасом як екскреція креатиніну – маркер клубочкової фільтрації – залишається незмінною. Привертає увагу вірогідне зростання натрій-калієвого коефіцієнту сечі в 1,3 разу під впливом сполуки 77, що свідчить про послаблення мінералокортикоїдного контролю видільної функції нирок. Діуретична дія хофітолу ($2,49 \pm 0,16$ мл/100 г) хоча і знаходиться на рівні сполуки 77 (середні значення майже співпадають), але за рахунок нестабільності ефекту (у 33,3 % тварин) і великої дисперсії показників ці відмінності з інтактним контролем не досягли статистично значущого рівня ($t=2$, $p>0,05$). Препарат порівняння, як і сполука 77, не впливав на швидкість клубочкової фільтрації, виходячи з незмінної екскреції креатиніну (хофітол – $1,96 \pm 0,07$ мкмоль/100 г, сполука 77 – $1,71 \pm 0,10$ мкмоль/100 г). Натрійурез мав тенденцію до зростання (інтактний контроль – $43,20 \pm 3,34$ мкмоль/100 г, сполука 77 – $51,37 \pm 1,86$ мкмоль/100г, хофітол – $47,15 \pm 3,44$ мкмоль/100 г). Встановлено незначне збільшення калійурезу на тлі введення препарату порівняння, що пояснюється тим, що хофітол – препарат рослинного походження – містить значну кількість солей калію. Екскреція сечовини не зазнає суттєвих змін під впливом досліджуваної сполуки та референс-препарату (інтактний контроль $11,37 \pm 0,66$ ммоль/100 г, сполука 77 – $12,12 \pm 0,95$ ммоль/100 г, хофітол – $13,98 \pm 0,87$ ммоль/100 г). Вміст білка в сечі залишається на рівні інтактного контролю при введенні сполуки 77 та хофітолу (інтактний контроль $0,21 \pm 0,01$ г/л, сполука 77 – $0,21 \pm 0,02$ г/л, хофітол – $0,19 \pm 0,01$ г/л).

На другому етапі дослідження встановлено, що введення досліджуваної сполуки та мексидолу не змінює нирковий крово-

біг: його швидкість залишається у межах показників інтактного контролю ($4,85 \pm 0,28$ мл/хв; $5,17 \pm 0,34$ мл/хв та $5,24 \pm 0,34$ мл/хв відповідно).

Висновки. В умовах водного діурезу антигіпоксанти 4,3'-спіро[(2-аміно-3-ціано-4,5-дигідропірано[3,2-с]хромен-5-он)-5-метил-2'-оксіндол] виявляє помірну діуретичну дію. У фізіологічних умовах нова сполука не змінює нирковий кровобіг. Встановлені ренальні ефекти сприятливо доповнюють встановлену раніше церебропротекторну дію досліджуваної сполуки.