



ПОИСК НОВЫХ НЕФРОПРОТЕКТИВНЫХ СРЕДСТВ

Зав. кафедрой фармакологии
имени заслуженного деятеля науки РФ
профессора А.А. Лебедева, д.м.н., доцент
Елена Николаевна Зайцева

22 мая 2020 г.

Серотониновые рецепторы

Рецептор	Подтип	Локализация	Эффект стимуляции
5HT ₁	5HT _{1A}	ЦНС	Гиперполяризация нейронов
	5HT _{1B}		Инактивация высвобождения нейротрансммитера Ингибирование АЦ
	5HT _{1C}		
	5HT _{1D}		
	5HT _{1E}		
	5HT _{1F}	Внутричерепные сосуды	Вазоконстрикция
5HT ₂	5HT _{2A}	Гладкие мышцы сосудов, легкие, тромбоциты, ЦНС, ЖКТ	Вазоконстрикция
	5HT _{2B}	Главным образом периферический	Сокращение гладкой мускулатуры фундального отдела желудка крыс
	5HT _{2C}	ЦНС, сосудистое сплетение ГМ	Неизвестно
5HT ₃ 5HT ₄	А, В, С	Нейроны ЦНС и ПНС	Деполаризация
		Мочевой пузырь, сердце, ЖКТ, ЦНС	Высвобождение АХ в ЖКТ, тахикардия, ↓цАМФ в нейронах ЦНС
5HT ₅	А, В	ЦНС	Неизвестно
5HT ₆		ЦНС	Активация АЦ
5HT ₇		ЦНС	



Аденозиновые рецепторы

- Известно 4 типа аденозиновых рецепторов: A1, A2A, A2B, A3.
- Согласно литературным данным стимуляция A1-рецепторов в почках:
 - * ингибирует высвобождение ренина,
 - * повышает реабсорбцию натрия в проксимальных извитых канальцах
 - * снижает скорость клубочковой фильтрации.
- Однако стимуляция A2A-рецепторов при физиологических условиях и A2B-рецепторов в условиях патологии приводит к **расширению почечных артерий.**

Имидазолиновые рецепторы

- Генерация имидазолиновых рецепторов представлена двумя подтипами: **I1- и I2-рецепторы**.
- Центральные I1-рецепторы расположены в ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга, отвечающем за тонический и рефлекторный контроль над СНС.
- Периферические I1- и I2-имидазолиновые рецепторы найдены на **мембранах эпителиальных клеток почечных канальцев и хромаффинных клеток надпочечников**, в окончаниях симпатических нервов, поджелудочной железе, жировой ткани, плаценте.
- Эндогенным лигандом является декарбоксилированный аргинин - агмантин.



Цель исследования

Поиск нефропротекторов в ряду
серотонинергических,
аденозинергических и
имидазолинергических средств



Скринингу подверглись:

Агонист **5-HT₁**-рецепторов: элетриптан (0,5 мг/кг) - **в/ж**,
Агонист **5-HT₄**-рецепторов: прукалоприд (0,5 мг/кг) - **в/ж**,
Антагонисты **5-HT₃**-рецепторов: гранисетрон (0,05 и 0,5 мг/кг) - **в/м**,
палоносетрон (4 и 40 мг/кг) - **в/м**;

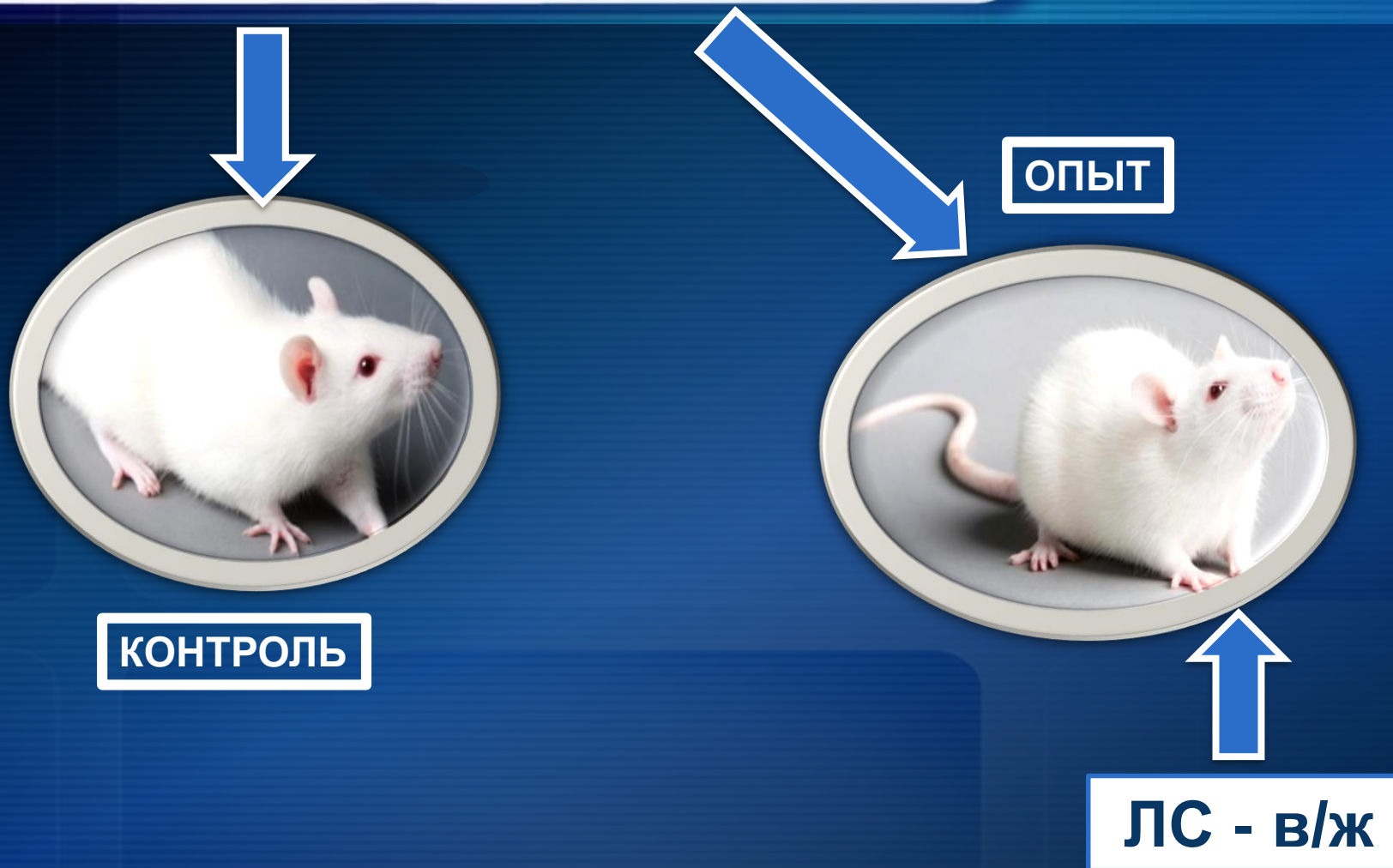
Агонист **A₁**-рецепторов: натрия АТФ (1,5 мг/кг) - **в/м**,
Антагонисты **A**-рецепторов: эуфиллин (35 и 350 мг/кг) - **в/м**,
пентоксифиллин (0,07 и 0,7 мг/кг) - **в/м**,
кофеин-бензоат натрия (35 и 350 мг/кг) - **в/м**;

Агонисты **I**-рецепторов: моксонидин (5 и 50 мкг/кг) - **в/ж**,
рилменидин (15 и 150 мкг/кг) **в/ж**.



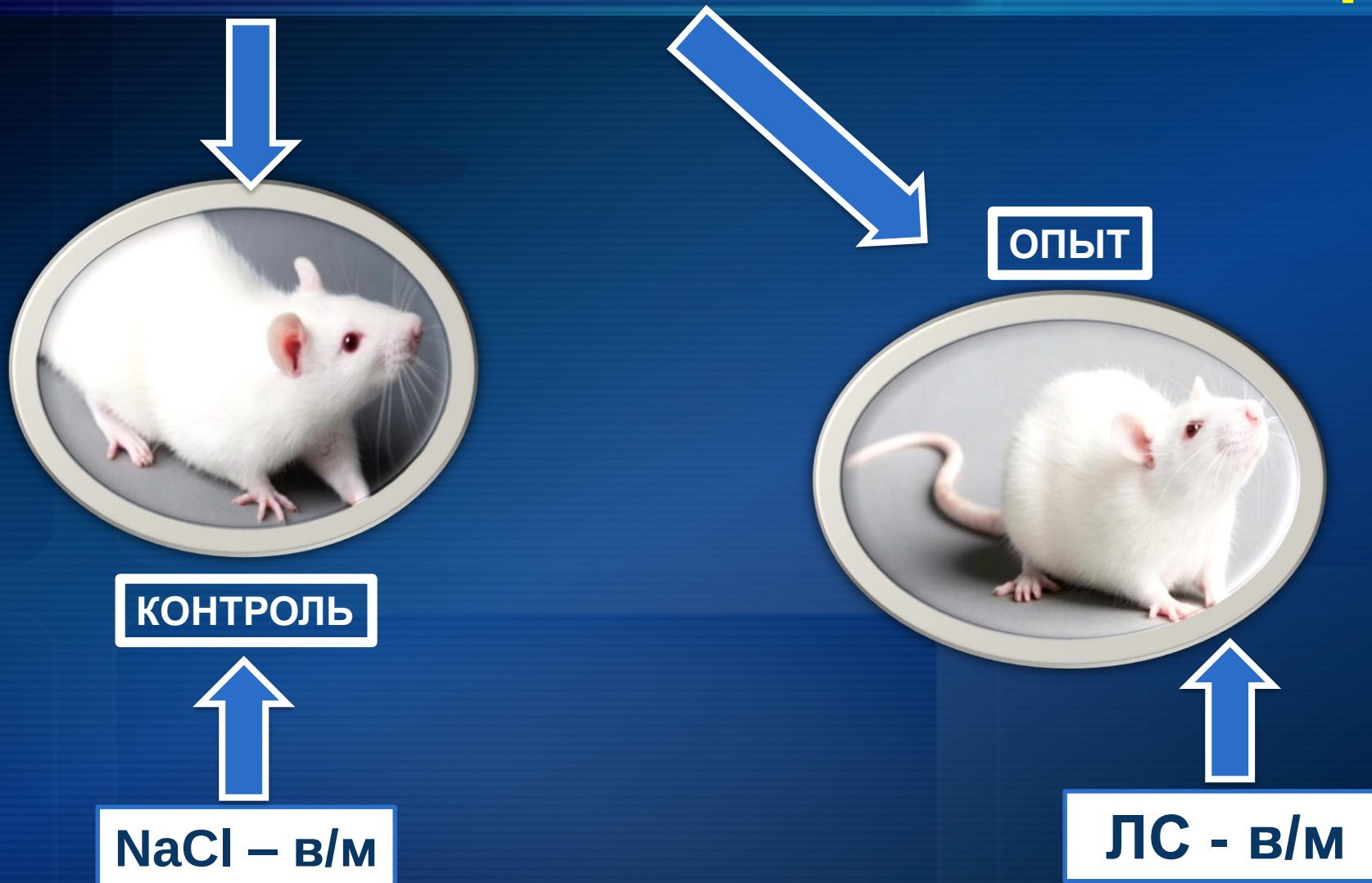
3% водная нагрузка - в/ж

Дизайн исследования:



3% водная нагрузка – в/ж

Дизайн исследования:



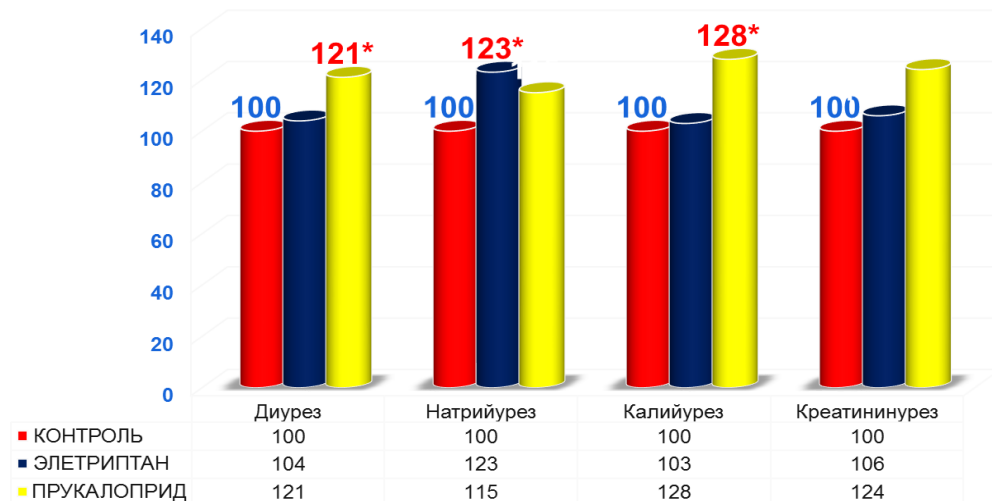
Дизайн исследования:



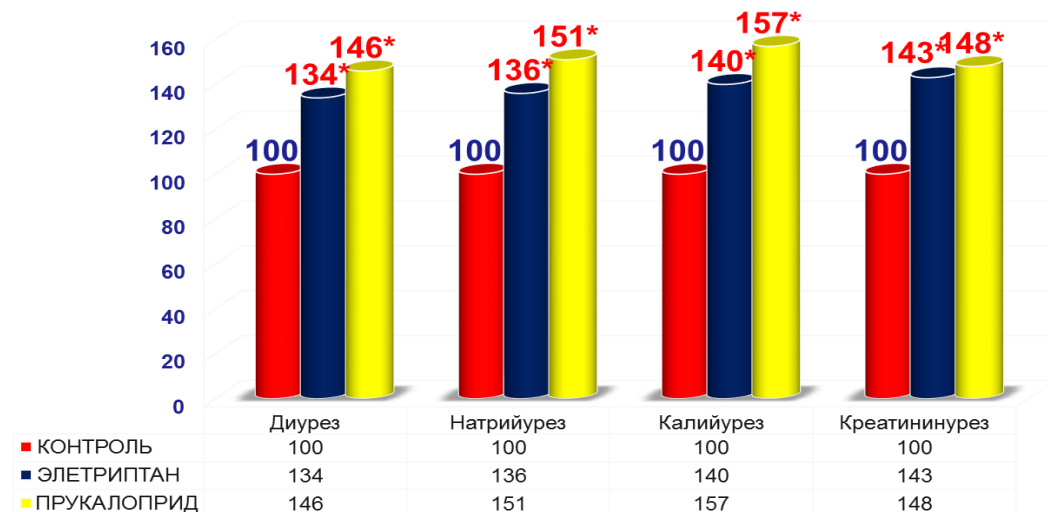
- Хронические опыты проводили на белых беспородных крысах.
- После всех манипуляций животные рассаживались по обменным клеткам.
- Собирались 4-х и 24-х ч порции мочи.
- В пробах определялся объем, концентрация натрия, калия и креатинина.

Результаты исследований:

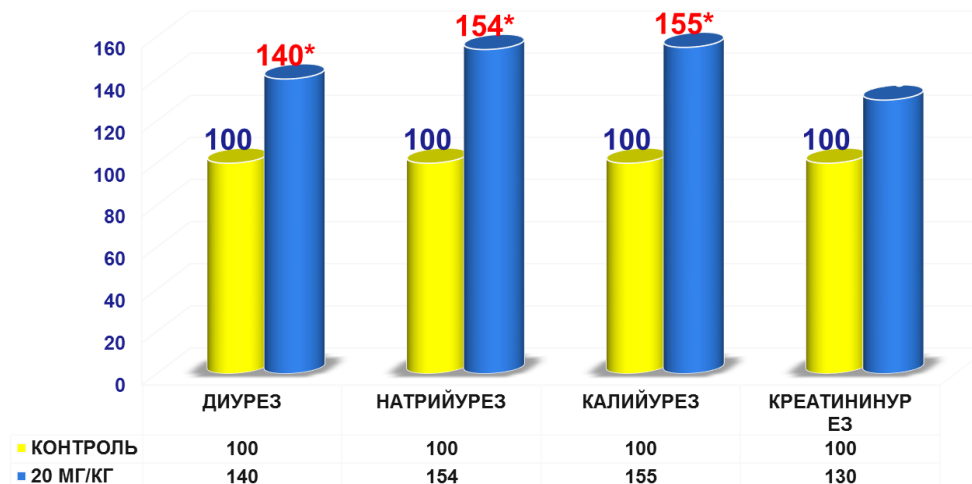
Внутрижелудочное введение ЭЛЕТРИПТАНА и ПРУКАЛОПРИДА в дозе 0,5 и 0,01 мг/кг 4 часа ХЭ:



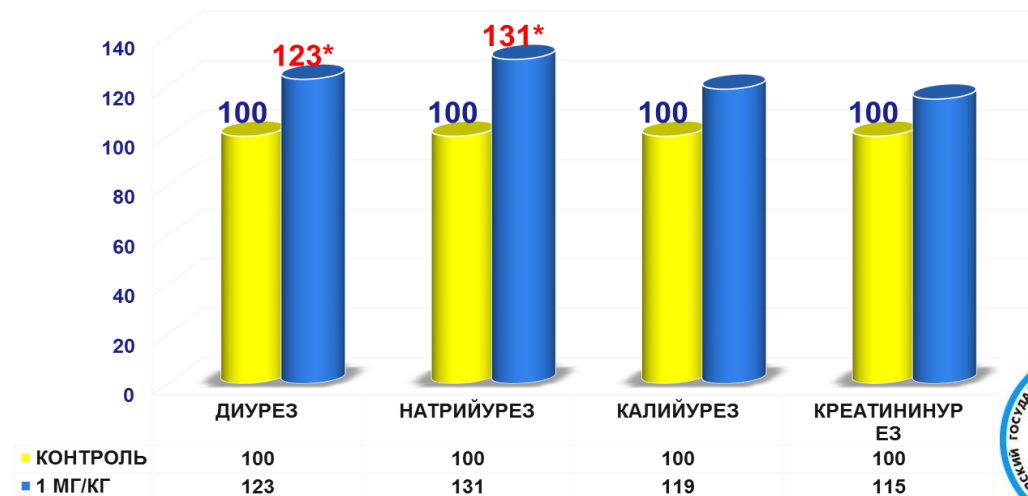
Внутрижелудочное введение ЭЛЕТРИПТАНА и ПРУКАЛОПРИДА в дозе 0,5 и 0,01 мг/кг 24 часа ХЭ:



Внутримышечное введение ГИПОТИАЗИДА в дозе 20 мг/кг:

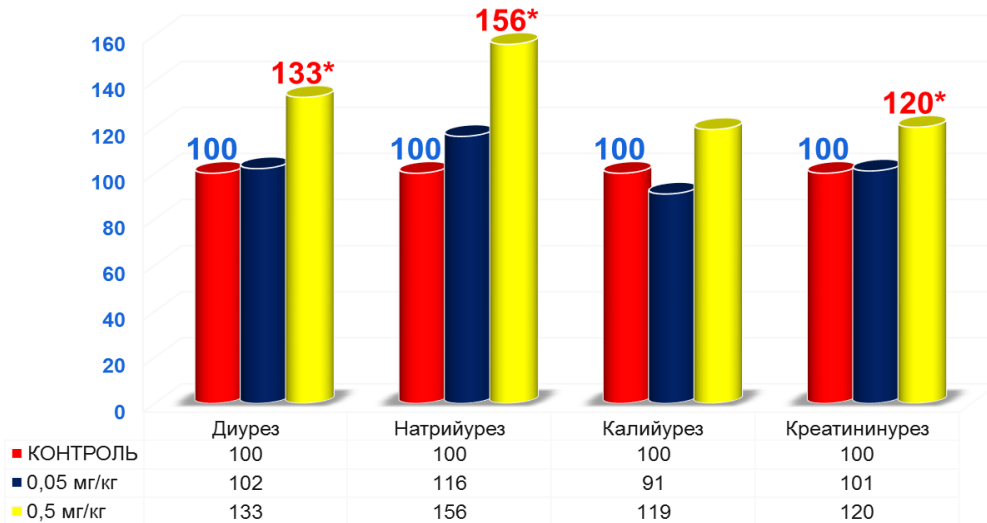


Внутримышечное введение ФУРОСЕМИДА в дозе 1 мг/кг:

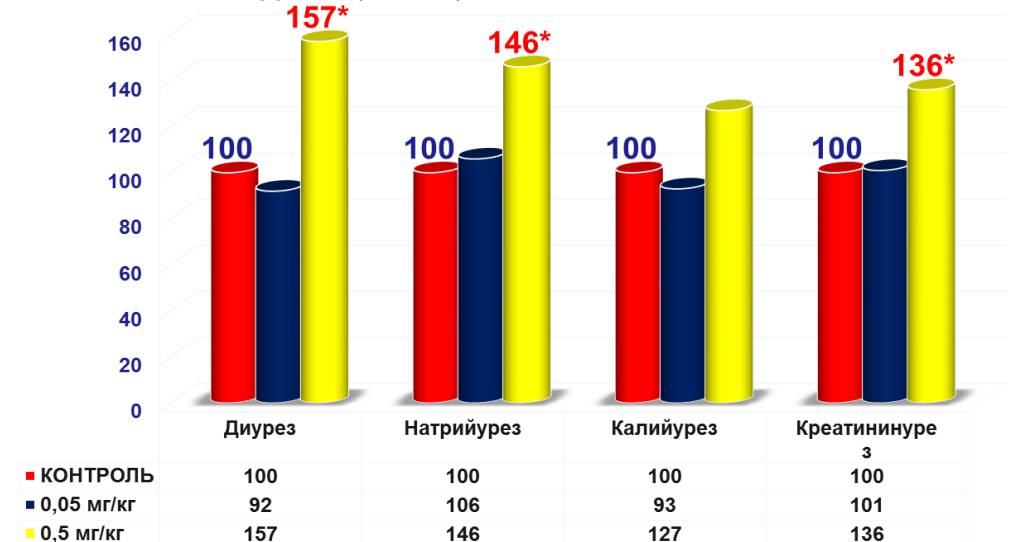


Результаты исследований:

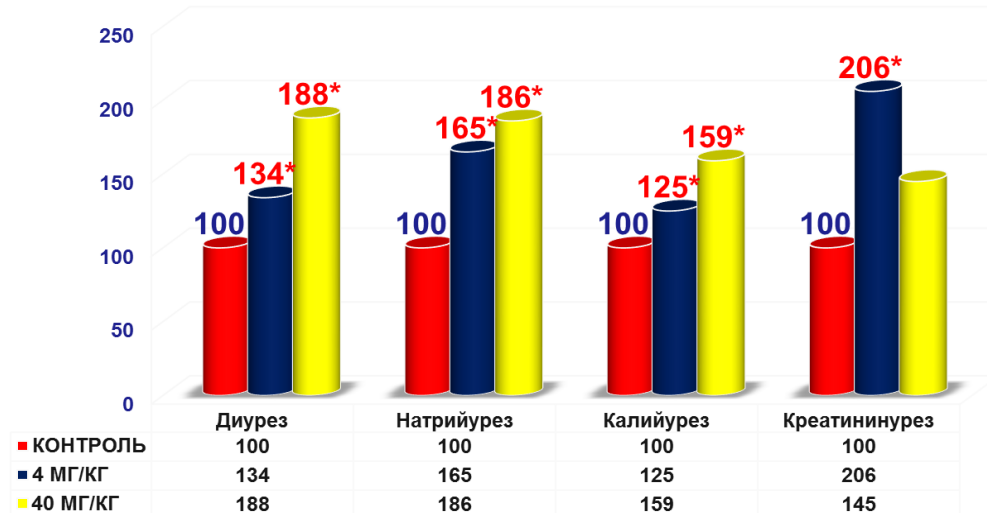
Внутримышечное введение ГРАНИСЕТРОНА
в дозе 0,05 и 0,5 мг/кг 4 часа ХЭ:



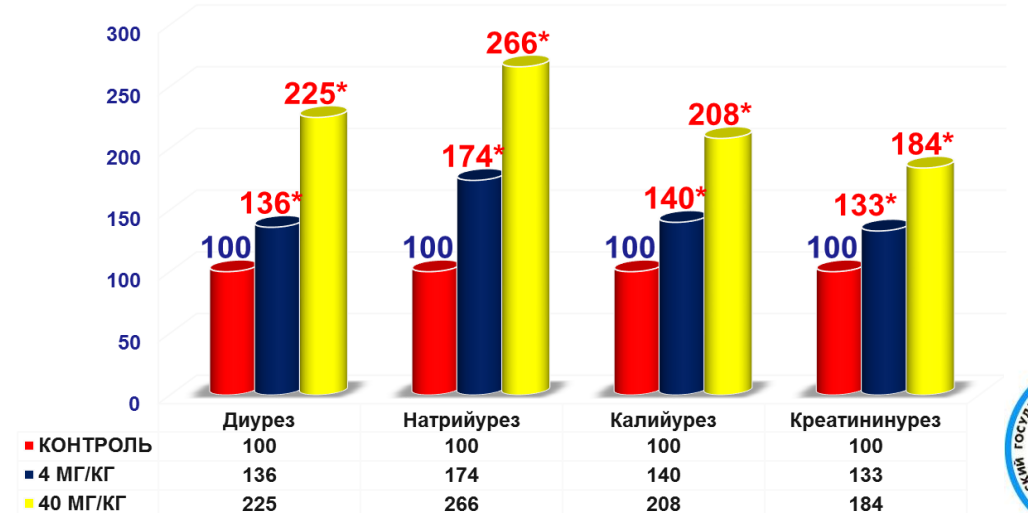
Внутримышечное введение ГРАНИСЕТРОНА
в дозе 0,05 и 0,5 мг/кг 24 часа ХЭ:



Внутримышечное введение ПАЛОНОСЕТРОНА
в дозе 4 и 40 мг/кг 4 часа ХЭ:

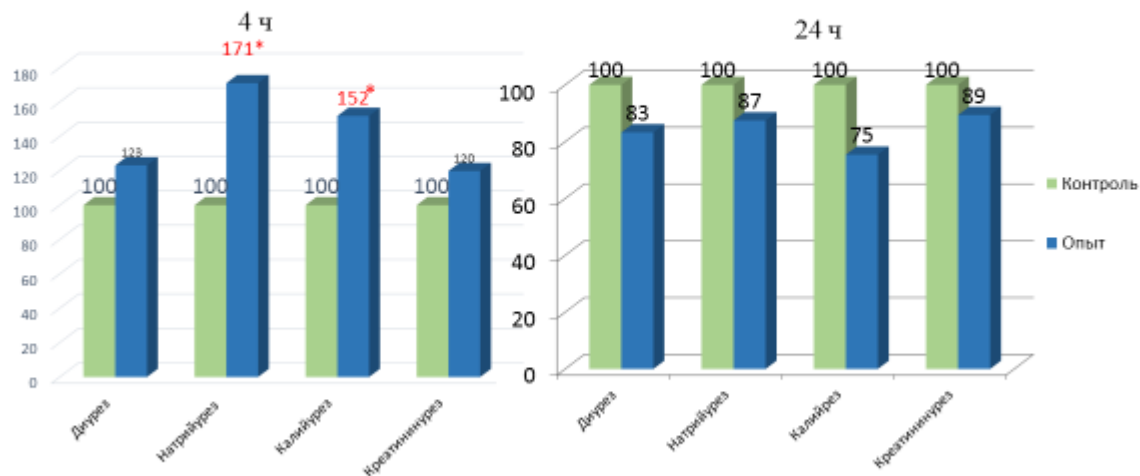


Внутримышечное введение ПАЛОНОСЕТРОНА
в дозе 4 и 40 мг/кг 24 часа ХЭ:

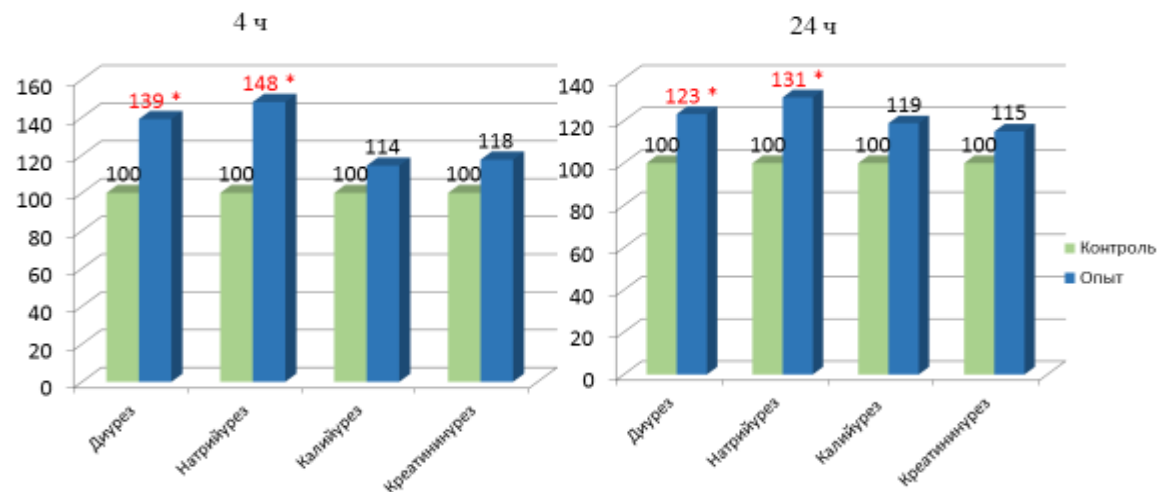


Результаты исследований:

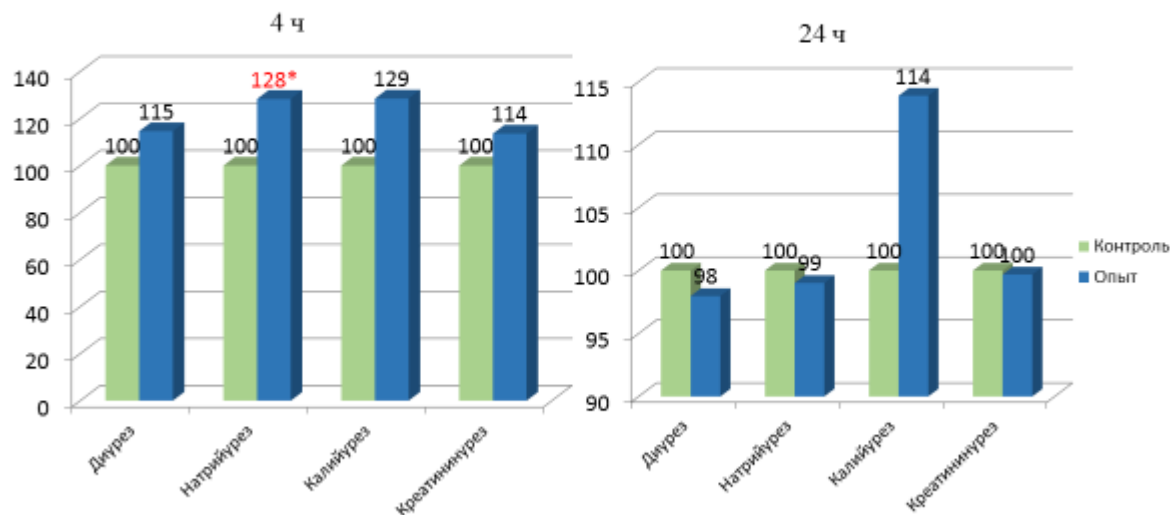
Влияние однократного внутримышечного введения Натрия АТФ в дозе 1,5 мг/кг на ЭФП крыс



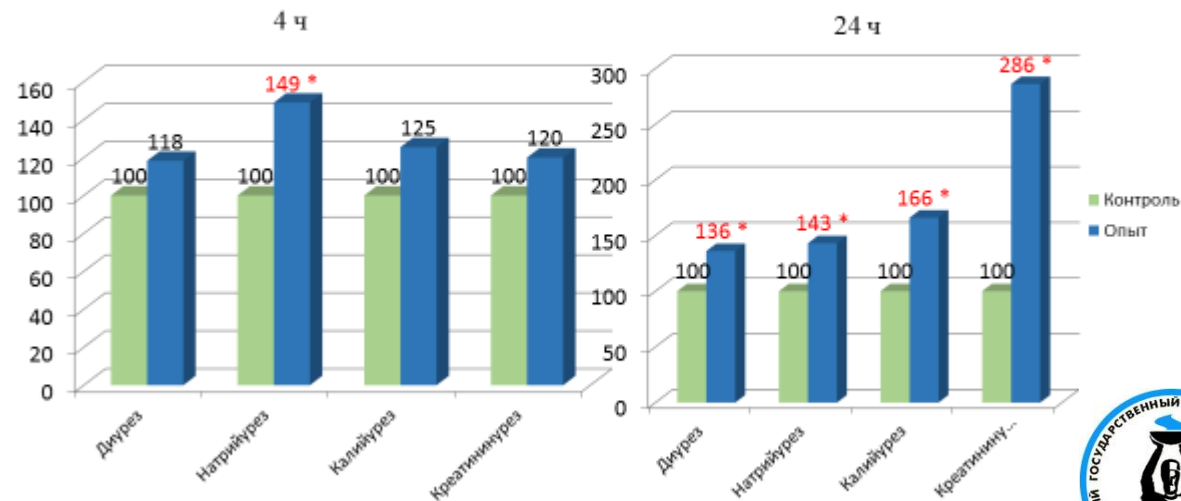
Влияние однократного внутримышечного введения фуросемида в пороговой дозе 1 мг/кг на ЭФП крыс



Влияние однократного внутримышечного введения эуфиллина в ЭСТД 35 мг/кг на ЭФП крыс

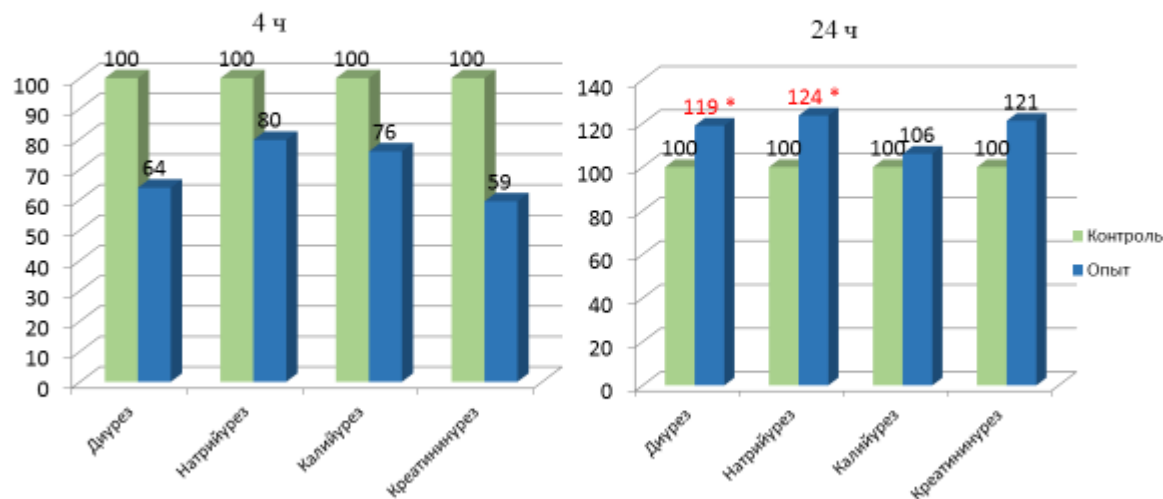


Влияние однократного внутримышечного введения эуфиллина в дозе 350 мг/кг на ЭФП крыс

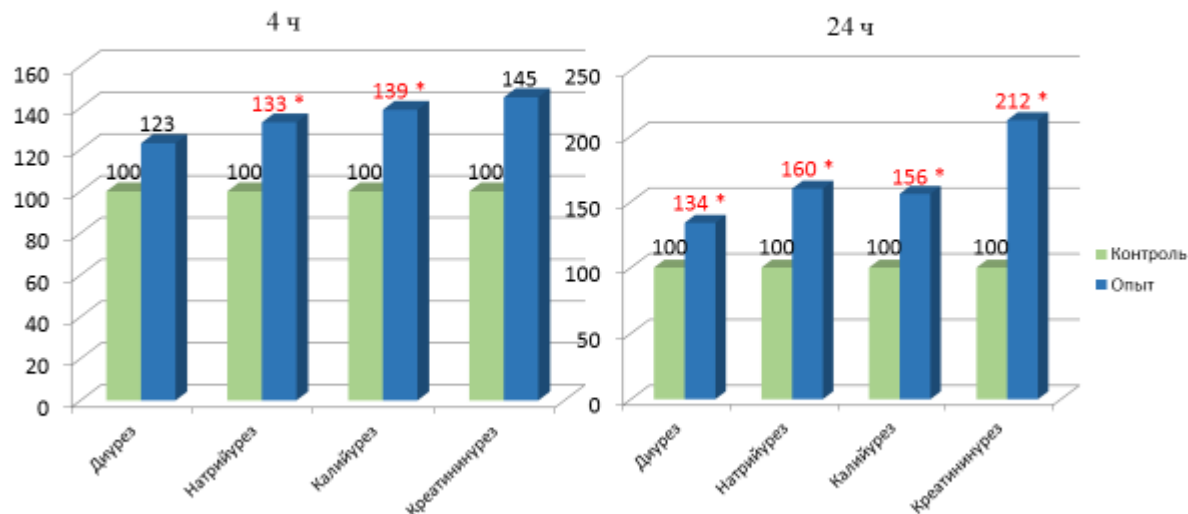


Результаты исследований:

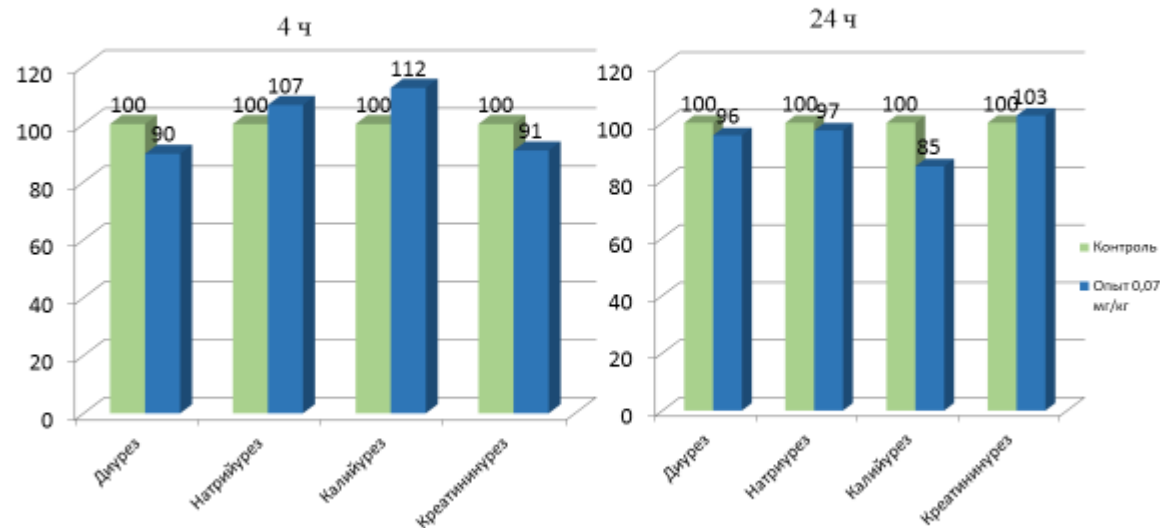
Влияние однократного внутримышечного введения кофеин-бензоата натрия в ЭСТД 35 мг/кг на ЭФП крыс



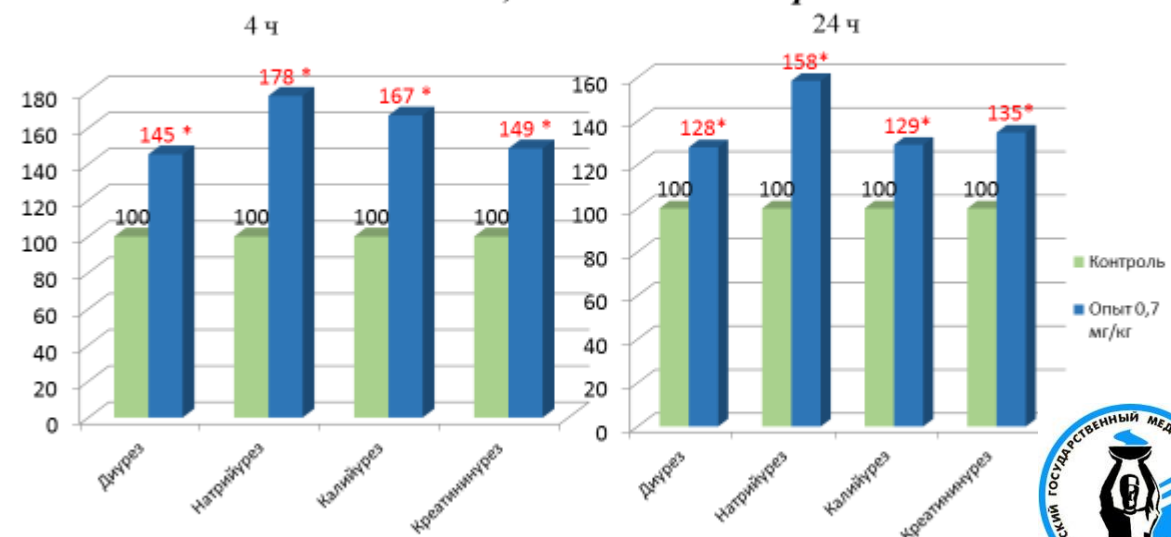
Влияние однократного внутримышечного введения кофеин-бензоата натрия в дозе 350 мг/кг на ЭФП крыс



Влияние однократного внутримышечного введения пентоксифиллина в ЭСТД 0,07 мг/кг на ЭФП крыс

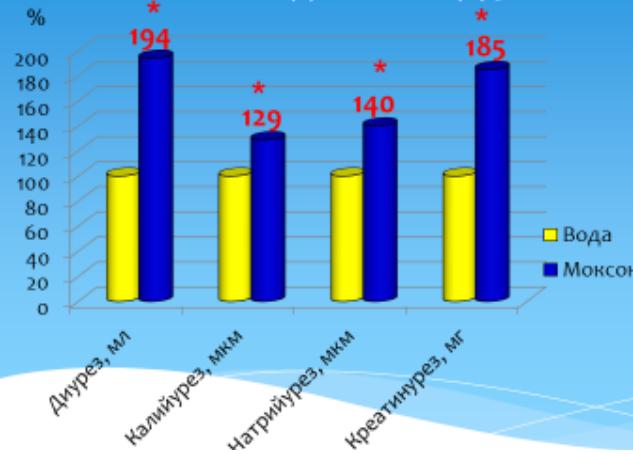


Влияние однократного внутримышечного введения пентоксифиллина в дозе 0,7 мг/кг на ЭФП крыс

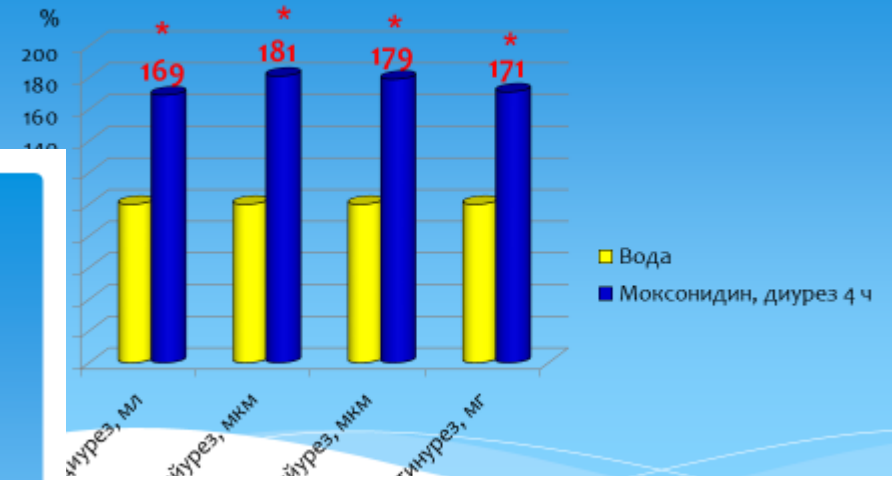


Результаты исследований:

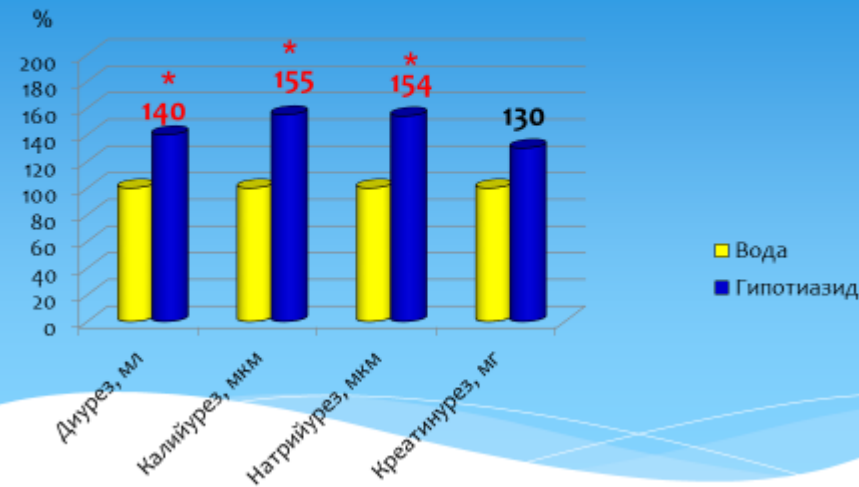
Результаты исследования:
1. Моксонидин в ЭСТД 5 мкг/кг/4 ч



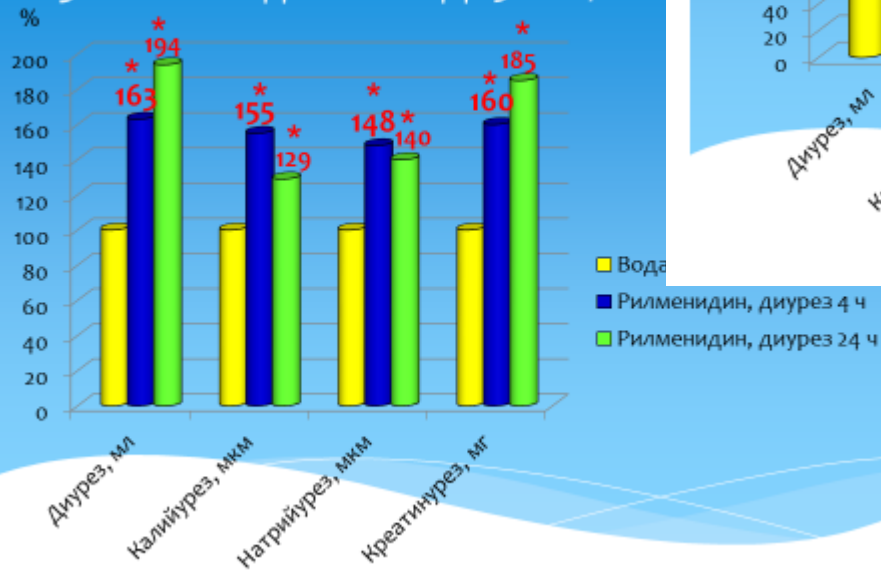
2. Моксонидин в дозе 50 мкг/кг/4 ч



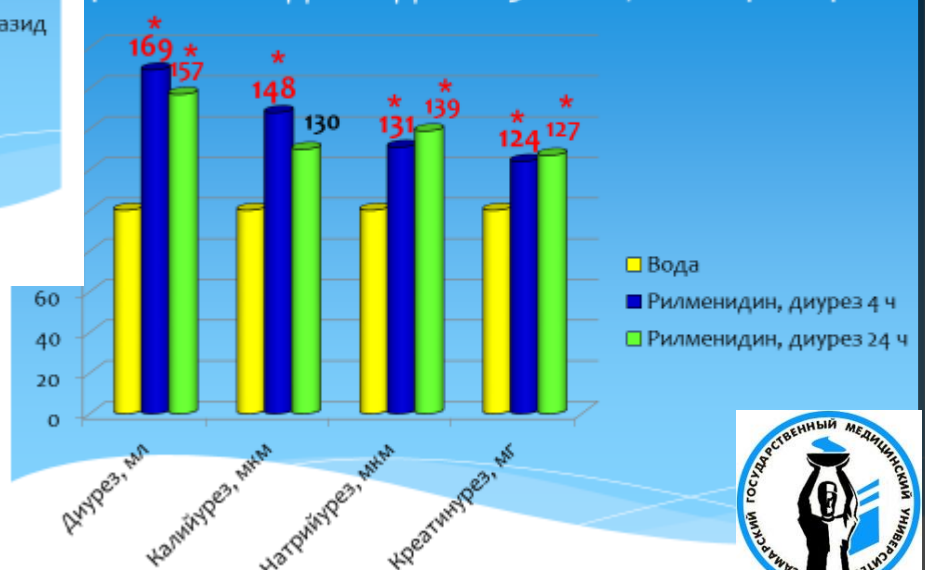
6. Гипотиазид в ЭСТД 20 мг/кг/24 ч



3. Рилменидин в ЭСТД 15 мкг/кг/4 ч



4. Рилменидин в дозе 150 мкг/кг за 4 и 24 ч



Выводы

1. **Стимулятор 5-НТ₄-рецепторов прукалоприд** в ЭСТД в 4 ч опыте умеренно стимулирует ЭФП преимущественно за счет канальцевого компонента (аналогично гипотиазиду), в 24 ч опыте выраженно стимулирует ЭФП за счет клубочкового и канальцевого компонента, проявляя нефропротекторные свойства.
2. **Блокатор 5-НТ₃-рецепторов гранисетрон** в 10ЭСТД умеренно стимулирует все исследуемые параметры ЭФП.
3. **Блокатор 5-НТ₃-рецепторов палонсетрон** в ЭСТД умеренно, а в 10ЭСТД выраженно стимулирует все исследуемые параметры ЭФП.
4. **Блокатор А-рецепторов кофеин-бензоат натрия** в ЭСТД приводит к возрастанию ЭФП преимущественно за счет канальцевого компонента, аналогично фуросемиду в пороговой дозе.
5. **Блокаторы А-рецепторов эуфиллин, кофеин-бензоат натрия и пентоксифиллин** в 10ЭСТД приводят к стимуляции ЭФП за счет клубочкового и канальцевого компонента.
6. **Стимулятор I-рецепторов моксонидин** в ЭСТД способствует росту ЭФП за 4 ч опыта за счет клубочкового и канальцевого компонента, в 10ЭСТД интенсивность диуретической реакции уменьшается.
7. **Рилменидин в ЭСТД** ведет себя аналогично моксонидину, в 10ЭСТД интенсивность диуретической реакции в 4-х ч опыте - возрастает, в 24-х ч опыте - снижается.

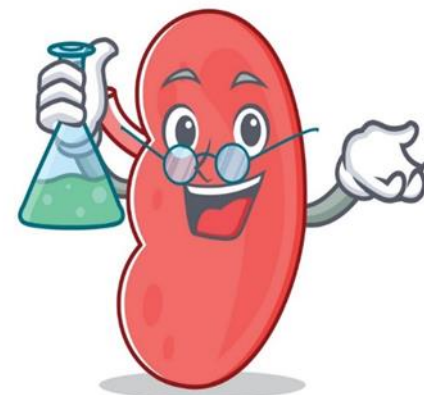


Перспективы исследования

Поиск диуретиков среди

- стимуляторов **5-НТ₄**-рецепторов,
- блокаторов **5-НТ₃**-рецепторов,
- блокаторов **A**-рецепторов,
- стимуляторов **I**-рецепторов -
является перспективным.

Отобранные препараты проходят дальнейшие исследования в острых и модельных опытах в условиях измененной гравитации и атмосферного давления.



Кафедра фармакологии им. з.д.н. РФ
проф. А.А. Лебедева СамГМУ
8-927-000-26-13 (моб.тел.)
E-mail: 13zen31@mail.ru

БЛАГОДАРЮ ЗА ВНИМАНИЕ!

