

УДК 615.275.4; 615.217.2

ПРОИЗВОДНЫЕ ИМИДАЗОЛА КАК ФАКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

© 2011 Е.А. Горай¹, А.В. Дубищев¹, П.П. Пурыгин²

¹ Самарский государственный медицинский университет

² Самарский государственный университет

Поступила в редакцию 04.10.2011

В статье представлены результаты исследования влияния новых синтезированных веществ, производных имидазола – 1,2,4-триазола, 1н-бензотриазола, имидазола, 2-метилимидазола в различных дозах на экскрецию воды, креатинина и электролитов. Оказалось, что 2-метилимидазол стимулирует выведение с мочой воды, электролитов, креатинина. Имидазол действует противоположно. 1,2,4-триазол и 1н-бензотриазол влияют разнонаправлено.

Ключевые слова: *имидазол, рецепторы, агонисты рецепторов, экскреторная функция почек*

Имидазол включен в состав многих важных биологических молекул. Наиболее распространенной из них является аминокислота гистидин. Гистидин присутствует во многих белках и ферментах и играет важную роль в структуре и основной функции гемоглобина. Имидазол стал важной частью многих лекарственных препаратов. Синтетические имидазолы присутствуют в структуре многих фунгицидных и противогрибковых, антипротозойных и антигипертензивных препаратов. Имидазол является частью молекулы теофиллина, найденной в листьях чая и зернах кофе, который влияет на исполнительные органы. Он присутствует в составе противоопухолевого лекарства меркаптопурин, который борется с лейкемией, вмешиваясь в деятельность ДНК [4]. Возможно, свои разнообразные эффекты имидазол осуществляет через воздействие на имидазолиновые (I) рецепторы. По результатам предыдущих исследований установлено, что препараты, обладающие способностью воздействовать на I-рецепторы, содержат в своей химической структуре имидазолиновое кольцо, которое и связывается с I-рецепторами [3]. Впервые I-рецепторы были обнаружены в рострально-вентролатеральной области продолговатого мозга, где регулируется деятельность симпатической нервной системы [1]. Последующие исследования с применением радиолигандного связывания подтвердили существование этого типа рецепторов не только в

ЦНС, но и в ряде периферических органов и тканей, в частности, хромоаффинных клетках мозгового слоя надпочечников, в каротидном клубочке, а также в почках [2]. Однако функциональная активность I-рецепторов почек изучена крайне недостаточно. В литературе отсутствуют сведения о роли указанных рецепторов в регуляции почечного кровотока, клубочковой фильтрации, канальцевой реабсорбции. Одной из причин недостаточности знаний о значении I-рецепторов почек является нехватка анализаторов деятельности указанных рецепторов – агонистов и антагонистов.

Цель исследования: поиск стимуляторов и блокаторов I-рецепторов почек среди синтезированных производных имидазола.

Для этого исследовалось влияние веществ, предоставленных кафедрой органической, биоорганической и медицинской химии Самарского государственного университета: 1,2,4-триазол, 1н-бензотриазол, имидазол, 2-метилимидазол (рис. 1) в различных дозах на экскрецию воды, креатинина и электролитов. Эксперименты проводились на белых лабораторных крысах обоего пола, которым через специальный желудочный зонд вводились исследуемые препараты на фоне водной нагрузки (3% от массы тела). Животным контрольной (вода) и опытной группы (вода и препарат) вводился равный объем жидкости. Крысы помещались в специальные обменные клетки, предназначенные для сбора мочи. Диуретическое действие оценивалось по количеству выделенной мочи опытных и контрольных животных за 4 часа. Регистрировалась экскреция натрия и калия методом пламенной фотометрии, креатинина – фотоэлектрокалориметрически.

Горай Елена Алексеевна, аспирантка. E-mail: elena721sk@mail.ru

Дубищев Алексей Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии
Пурыгин Петр Петрович, доктор химических наук, профессор, заведующий кафедрой органической, биоорганической и медицинской химии

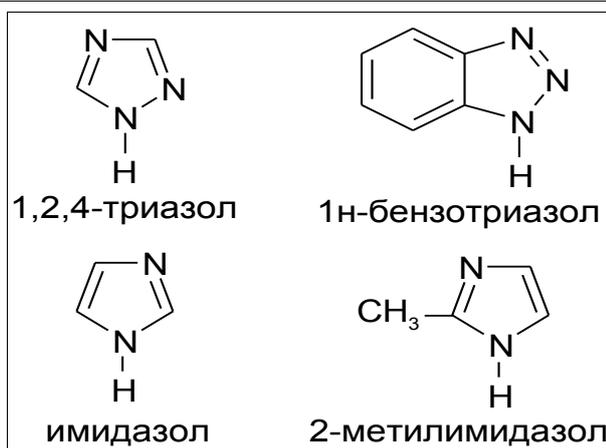


Рис. 1. Исследуемые вещества

Введение крысам 1,2,4-триазола в дозе 2 мг/кг (табл. 1) вызывает увеличение экскреции

воды с $1,09 \pm 0,08$ до $1,3 \pm 0,06^*$ мл (19%) и калия с $206,69 \pm 10,13$ до $236,14 \pm 13,02^*$ мкМ (14%). Однако выведение натрия и креатинина с мочой не изменяется. Указанный препарат в дозе 10 мг/кг оказывает более существенное влияние на экскреторную функцию почек. Так, выведение воды возрастает за 4 часа наблюдения с $1,09 \pm 0,08$ до $1,6 \pm 0,06^*$ мл (47%). Параллельно усиливается калиурез с $206,69 \pm 10,13$ до $260,34 \pm 19,61^*$ мкМ (26%), креатининурез с $2,27 \pm 0,21$ до $2,83 \pm 0,13^*$ мг за 4 часа (25%). Экскреция натрия не изменяется. Таким образом, с увеличением дозы препарата выделение воды, калия и креатинина увеличивается, в отличие от натриуреза, который остается неизменным.

Таблица 1. Влияние 1,2,4-триазола в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг на почечную экскрецию воды, креатинина и электролитов за 4 часа опыта ($M \pm m$)

| Доза мг/кг | | Диурез, мл | Выведение натрия, мкМ/4 ч | Выведение калия, мкМ/4 ч | Креатининурез, мг за 4 ч |
|------------|---|------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 2 | к | $1,09 \pm 0,08$ | $259,62 \pm 18,11$ | $206,69 \pm 10,13$ | $2,27 \pm 0,21$ |
| | о | $1,3 \pm 0,06^*$ | $230,44 \pm 21,42$ | $236,14 \pm 13,02^*$ | $2,31 \pm 0,12$ |
| 10 | к | $1,09 \pm 0,08$ | $259,62 \pm 18,11$ | $206,69 \pm 10,13$ | $2,27 \pm 0,21$ |
| | о | $1,6 \pm 0,06^*$ | $246,85 \pm 27,13$ | $260,34 \pm 19,61^*$ | $2,83 \pm 0,13^*$ |

Примечание: здесь и далее к – контрольная группа, о – опытная группа крыс, (*) – различия показателей достоверны по сравнению с контролем ($p < 0,05$)

При введении 1H-бензотриазол в дозе 2 мг/кг не наблюдалось достоверных изменений диуреза и калиуреза (табл. 2). Но значительно увеличились натриурез с $183,7 \pm 20,61$ до $281,09 \pm 17,63^*$ мкМ (53%) и креатининурез с $1,19 \pm 0,15$ до $1,68 \pm 0,08^*$ мг за 4 часа (41%). Введение большей дозы препарата, 10 мг/кг, вызвало достоверное усиление диуретической реакции почек с $1,2 \pm 0,07$ до $1,5 \pm 0,10^*$ мл (25%), выведения калия с $108,86 \pm 15,12$ до

$163,81 \pm 16,00^*$ мкМ (50,5%) и креатинина с $1,19 \pm 0,15$ до $2,53 \pm 0,26^*$ мг за 4 часа (113%). Экскреция натрия изменялась незначительно. Следовательно, 1H-бензотриазол оказывает аналогичное влияние на экскреторную функцию почек, связанное с дозой препарата. Характерно отсутствие влияние на натриурез в дозе 10 мг/кг, как и под влиянием 1,2,4-триазола.

Таблица 2. Влияние 1H-бензотриазола в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг на почечную экскрецию воды, креатинина и электролитов за 4 часа опыта ($M \pm m$)

| Доза мг/кг | | Диурез, мл | Выведение натрия, мкМ/4 ч | Выведение калия, мкМ/4 ч | Креатининурез, мг за 4 ч |
|------------|---|------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 2 | к | $1,2 \pm 0,07$ | $183,7 \pm 20,61$ | $108,86 \pm 15,12$ | $1,19 \pm 0,15$ |
| | о | $1,1 \pm 0,08$ | $281,09 \pm 17,63^*$ | $129,87 \pm 11,90$ | $1,68 \pm 0,08^*$ |
| 10 | к | $1,2 \pm 0,07$ | $183,7 \pm 20,61$ | $108,86 \pm 15,12$ | $1,19 \pm 0,15$ |
| | о | $1,5 \pm 0,10^*$ | $219,45 \pm 24,58$ | $163,81 \pm 16,00^*$ | $2,53 \pm 0,26^*$ |

Также мы изучили дозозависимый эффект имидазола. Оказалось, что имидазол в дозе 2 мг/кг не оказывает достоверных изменений диуреза, салуреза и креатининуреза крыс за 4 часа опыта (табл. 3). В то время как, в дозе 10 мг/кг проявляется выраженный антидиуретический эффект препарата. Снижается выделение воды с $1,8 \pm 0,12$ до $0,7 \pm 0,06^*$ мл

(61%) за 4 часа, уменьшается натриурез с $236,4 \pm 16,40$ до $126,4 \pm 14,32^*$ мкМ (46,5%) и калиурез с $157,6 \pm 9,86$ до $113,6 \pm 8,05^*$ мкМ (18%), параллельно падает выделение креатинина с $1,59 \pm 0,10$ до $0,91 \pm 0,14^*$ мг (43%). Можно предположить, что задержка жидкости в организме связана с блокадой имидазолом имидазолиновых рецепторов почек, что и при-

водит к увеличению канальцевой реабсорбции воды и электролитов, протекающей на фоне угнетенной клубочковой фильтрации.

Таблица 3. Влияние имидазола в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг на почечную экскрецию воды, креатинина и электролитов за 4 часа опыта ($M \pm m$)

| Доза мг/кг | Диурез, мл | Выведение натрия, мкМ/4 ч | Выведение калия, мкМ/4 ч | Креатинину-рез, мг за 4 ч | |
|------------|------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|------------|
| 2 | к | 1,8±0,12 | 236,4±16,40 | 157,6±9,86 | 1,59±0,10 |
| | о | 1,8±0,15 | 231,3±19,96 | 143,5±10,45 | 1,81±0,12 |
| 10 | к | 1,8±0,12 | 236,4±16,40 | 157,6±9,86 | 1,59±0,10 |
| | о | 0,7±0,06* | 126,4±14,32* | 113,6±8,05* | 0,91±0,14* |

2-метилимидазол в дозе 2 мг/кг вызвал наиболее сильный диурез по сравнению с диуретическими эффектами других препаратов – с 1,8±0,12 до 3,3±0,18* мл (83%). Также увеличивалось выведение натрия с 236,4±16,40 до 508,7±31,21* мкМ (115%), калия – с 157,6±9,86 до 276,4±17,02* мкМ (75%) и креатинина – с 1,59±0,10 до 2,03±0,54* мг за 4 часа (28%). В

дозе 10 мг/кг его диуретический эффект снизился по сравнению с предыдущей дозой с 1,8±0,12 до 2,5±0,16* мл (39%). Достоверное изменился салурез: натрия с 236,4±16,40 до 472,6±26,06* мкМ (100%) и калия с 157,6±9,86 до 221,8±14,00* мкМ (41%). Однако креатининурез значительно не изменялся.

Таблица 4. Влияние 2-метилимидазола в дозах 2 мг/кг и 10 мг/кг на почечную экскрецию воды, креатинина и электролитов за 4 часа опыта ($M \pm m$)

| Доза мг/кг | Диурез, мл | Выведение натрия, мкМ/4 ч | Выведение калия, мкМ/4 ч | Креатинину-рез, мг за 4 ч | |
|------------|------------|---------------------------|--------------------------|---------------------------|------------|
| 2 | к | 1,8±0,12 | 236,4±16,40 | 157,6±9,86 | 1,59±0,10 |
| | о | 3,3±0,18* | 508,7±31,21* | 276,4±17,02* | 2,03±0,54* |
| 10 | к | 1,8±0,12 | 236,4±16,40 | 157,6±9,86 | 1,59±0,10 |
| | о | 2,5±0,16* | 472,6±26,06* | 221,8±14,00* | 1,40±0,23 |

Следовательно, наиболее сильный эффект на выведение воды, электролитов и креатинина оказывает 2-метилимидазол. Уже в дозе 2 мг/кг выявляется четкое увеличение экскреции воды, натрия, калия и креатинина. С увеличением дозы до 10 мг/кг диуретическая реакция ослабляется. Противоположное влияние на функцию почек оказывает имидазол, который в дозе 2 мг/кг не влияет на выведение воды, электролитов и креатинина, а в дозе 10 мг/кг оказывает антидиуретическое и антисалуретическое действие. Уменьшается и выделение креатинина. У препарата 1,2,4-триазол определяется менее выраженный дозозависимый стимулирующий эффект на экскрецию воды, электролитов и креатинина. Диуретическая и электролитовыведительная реакция четко выделяется только от дозы 10 мг/кг. 1н-бензотриазол оказывает наиболее слабое действие на клубочково-канальцевую функцию.

Выводы: можно полагать, что 2-метилимидазол является агонистом I-рецепторов, который в наибольшей степени возбуждает имидазолиновые рецепторы почек и угнетает, тем самым, канальцевую реабсорбцию, вызывая диуретический эффект. Противоположное влияние на рецепторы оказывает имидазол.

Последний, по-видимому, является антагонистом I-рецепторов, препарат увеличивает канальцевый транспорт воды и электролитов, ослабляя диуретическую реакцию. Вещества 1,2,4-триазол и 1н-бензотриазол оказывают неоднозначное действие на функцию почек, что дает основание полагать о неполном соответствии структуры препаратов со структурой рецепторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. Минушкина, Л.О. Агонисты имидазолиновых рецепторов: применение в клинической практике / Л.О. Минушкина, Д.А. Затеищиков, Б.А. Сидоренко // Фарматека. 2002. № 7/8. С. 42-48.
2. Ernsberger, P. Moxonidine, a centrally acting antihypertensive agent, is a selective ligand for I₁-imidazoline sites / P. Ernsberger, T.H. Damon, L.M. Graff et al. // J. Pharmacol. Exper. Ther. 1993. 264 (1). P. 172-182.
3. Дубищев, А.В. Имидазолиновые рецепторы как регуляторы экскреторной функции почек / А.В. Дубищев, Е.А. Горай // Материалы VIII международной конференции, Минск. 2010. Ч. 2. С. 108-110.
4. Brown, E.G. Ring Nitrogen and Key Biomolecules. – Kluwer Academic Press, 1998, 2. P. 127-132.

IMIDAZOLE DERIVATIVES AS FACTORS OF REGULATION THE EXCRETORY FUNCTION OF NEPHROS

© 2011 E.A. Goray¹, A.V. Dubishchev¹, P.P. Purygin²

¹ Samara State Medical University

² Samara State University

In article results of research the influence of new synthesized substances, derivative imidazole – 1,2,4-triazol, 1n-benzotriazol, an imidazol, 2-metilimidazol in various doses on excretion of water, cCeatinine and electrolits are presented. It has appeared that 2-metilimidazol stimulates deducing with urine water, electrolits, creatinine. The imidazole operates opposite way. Influence of 1,2,4-triazol and 1n-benzotriazol operates differently.

Key words: *imidazole, receptors, receptors agonists, excretory function of nephros*

Elena Goray, Post-graduate Student. E-mail:

elena721sk@mail.ru

*Aleksey Dubishchev, Doctor of Medicine, Professor,
Head of the Pharmacology Department*

*Petr Purygin, Doctor of Chemistry, Professor, Head
of the Organic, Bioorganic and Medical Chemistry*