

ФАРМАКОЛОГИЯ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

МОЧЕГОННАЯ АКТИВНОСТЬ НАТРИЕВОЙ СОЛИ 4-(О-β-D-ГЛЮКОПИРАНОЗИЛОКСИ)БЕНЗОЙНОЙ КИСЛОТЫ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ ВВЕДЕНИЯ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ НА КРЫСАХ

И. В. Смирнов^{1, 3}, Т. О. Мурашко¹, А. А. Иванов², П. С. Постников²,
А. О. Немцев^{1, 3}, А. А. Бондарев^{1, 3}, В. В. Удуг⁴

Целью работы является сравнение мочегонной активности натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты при внутрижелудочном и парентеральном введении крысам. Исследуемое вещество вводили энтерально и парентерально (подкожно в область холки) в течение 7 дней в дозе 18 мкмоль/кг, в последующие 7 дней — в дозе 54 мкмоль/кг. Диуретическую активность натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты оценивали по объему выделенной мочи. В моче определяли содержание креатинина, ионов натрия, калия и хлоридов. В ходе эксперимента было выявлено, что натриевая соль 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты обладает диуретическим действием только при энтеральном пути введения.

Ключевые слова: мочегонное средство; доклиническое исследование; гликозид.

ВВЕДЕНИЕ

Заболевания мочевыводящей системы широко распространены, разнообразны и характеризуются затяжным течением [3]. Для терапии данной группы заболеваний применяют синтетические мочегонные препараты, но из-за наличия у них побочных эффектов чаще применяются препараты из листьев толокнянки и брусники. Эти фитосредства сочетают в себе несколько терапевтических свойств, а именно противовоспалительное, антисептическое, мочегонное и антиоксидантное [1, 4]. Эффекты препаратов данных растений реализуются за счет комплекса биологически активных веществ, однако в качестве основного действующего компонента выделяют вещество фенолгликозидной структуры — арбутин. Согласно мнению некоторых авторов, арбутин подвергается ферментативному гидролизу кишечной палочкой в желудочно-кишечном тракте, и мочегонные свойства связывают с метаболитом арбутина — гидрохиноном [8]. В ходе работы нами получен ряд структурных аналогов арбутина, из которого были выделены наиболее перспективные для дальнейшего изучения молекулы. Одной из них явля-

ется натриевая соль 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты. Цель работы — сравнить мочегонную активность натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты при внутрижелудочном и парентеральном введении.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все исследовательские работы с лабораторными животными выполняются в соответствии с общепринятыми этическими нормами обращения с животными, которые соответствуют правилам, принятым Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для исследовательских и иных научных целей.

Диуретическую активность оценивали на 24 лабораторных крысах-самках Вистар массой 200 – 220 г, полученных из ЦКП “Генофонды лабораторных животных” Института цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск. В начале эксперимента были определены исходные показатели диуреза, суточный клиренс креатинина, ионов натрия и калия в моче подопытных животных. Одной группе лабораторных животных исследуемое вещество вводили энтерально в течение 7 дней в дозе 18 мкмоль/кг, в последующие 7 дней в дозе 54 мкмоль/кг. Другой группе крыс вещество вводили подкожно в область холки в аналогичных дозах и режиме. Ежедневно у экспериментальных животных измеряли объем выделенной мочи. В моче каждые 2 сут определяли содержание креатинина методом “по конечной точке” — реакция Яффе с депротеинизацией [7]. Концентрацию ионов натрия и калия определяли методом пламенной фотометрии на фотометре ФПА-2-01 (Россия). Хлориды определяли фотометри-

¹ ФГБОУ ВПО Алтайский государственный университет НИИ Биологической медицины, Россия, 656049, Барнаул, пр. Ленина, 61а.

² ФГАОУ ВО Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Россия, 634050, Томск, пр. Ленина, 30.

³ ГБОУ ВПО Алтайский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения РФ, Россия, 656308, Барнаул, пр. Ленина, 40.

⁴ НИИ Фармакологии им. Е. Д. Гольдберга СО РАН, Россия, 634028, Томск, пр. Ленина, 3.

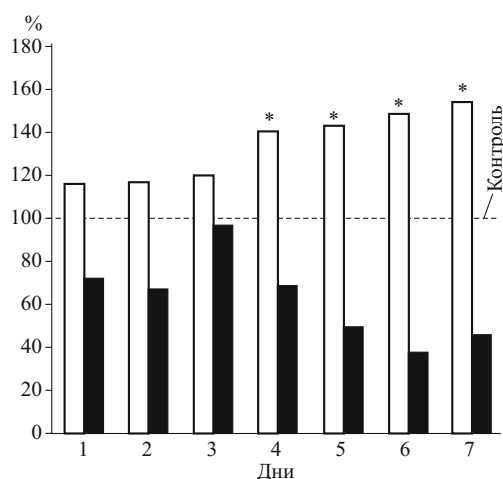


Рис. 1. Сравнение диуретической активности натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты, 18 мкмоль/кг при различных путях введения вещества крысам (объем суточной мочи % по отношению к контрольному значению). Светлые столбики – внутрибрюшинное введение натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты. Темные столбики – подкожное введение натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты (в область холки). Здесь и далее достоверные отличия по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

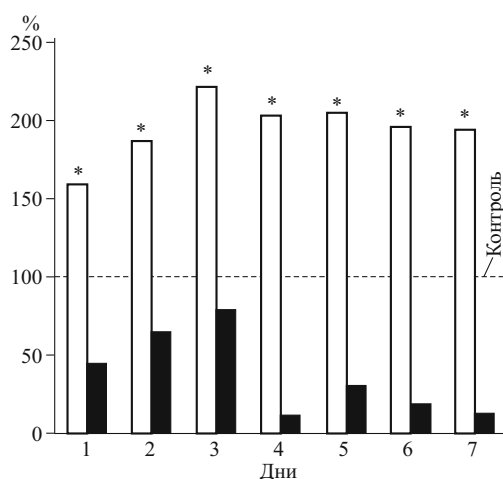


Рис. 2. Сравнение диуретической активности натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты, 54 мкмоль/кг при различных путях введения вещества крысам (объем суточной мочи % по отношению к контрольному значению). Светлые столбики – внутрибрюшинное введение натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты. Темные столбики – подкожное введение натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты (в область холки).

чески по реакции комплексообразования роданида железа(III) [6]. Результаты экспериментальных исследований обрабатывали статистическим методом с использованием критерия Манна – Уитни. Разница сравниваемых средних считалась достоверной, если показатель достоверности (p) был меньше 0,05 [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При энтеральном введении натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты крысам в дозе 18 мкмоль/кг отмечалось постепенное увеличение суточного объема мочи. Статистически значимых различий, по сравнению с контролем, объем мочи достигал с 4 по 7 дни эксперимента (рис. 1).

После увеличения дозы вещества в 3 раза диурез у крыс статистически значимо увеличивался с 1 дня вплоть до окончания эксперимента при внутриблужу-

дочном введении (рис. 2). Максимальное увеличение выделения мочи при введении исследуемого вещества в дозе 54 мкмоль/кг превышало контрольное значение в среднем в 2,3 раза ($p < 0,05$).

У крыс, получавших натриевую соль 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты парентерально, увеличения диуреза зарегистрировано не было.

Энтеральное и парентеральное введение вещества в обеих дозах не вызывало натрийуретического эффекта (табл. 1). Во все дни эксперимента экскреция ионов натрия была ниже контрольного значения. Похожая картина наблюдалась и при исследовании влияния натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты на экскрецию калия (табл. 2). Вещество во всех экспериментах снижало экскрецию калия.

Энтеральное введение исследуемого вещества достоверно снижало экскрецию креатинина с мочой в 1, 3 и 7 сут эксперимента (табл. 3). При парентеральном введении натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты в обеих дозах, также наблюдалось достоверное снижение экскреции креатинина

Таблица 1. Экскреция ионов натрия с мочой у крыс при введении натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты при разных путях ведения, средний % от контроля, принятого за 100 %

День введения	18 мкмоль/кг		54 мкмоль/кг	
	энтерально	парентерально	энтерально	парентерально
1	-56	-75	-70*	-95*
3	-53	-65	-43	-85*
5	-38	-80	4	-87*
7	-2	-87	-39	-95

* — здесь и далее обозначает достоверность значений относительно контроля ($p < 0,05$).

Таблица 2. Экскреция ионов калия с мочой у крыс при введении натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты при разных путях ведения, средний % от контроля, принятого за 100 %

День введения	18 мкмоль/кг		54 мкмоль/кг	
	энтерально	парентерально	энтерально	парентерально
1	-34	-44	-38*	-62*
3	-47	-34	-24*	-48*
5	-21	-49	2	-80*
7	2	-54	-52*	-89*

Таблица 3. Экскреция креатинина с мочой у крыс при введении натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты при разных путях введения, средний % от контроля, принято за 100 %

День введения	18 мкмоль/кг		54 мкмоль/кг	
	энтерально	парентерально	энтерально	парентерально
1	– 71*	– 68*	– 42	– 81*
3	– 41	– 67*	– 42	– 74*
5	– 48*	– 81*	– 31	– 87*
7	– 54*	– 84*	– 37	– 88*

на протяжении всего эксперимента. Экскреция хлорид-ионов также уменьшилась во всех сериях экспериментов.

В результате проведенных исследований установлено, что при энтеральном введении вещество обладает выраженной диуретической активностью. При этом мочегонный эффект носит дозозависимый характер. Парентеральное введение вещества не влияло на диурез и основные показатели функции почек. Натриевая соль 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты при энтеральном пути введения не увеличивает экскрецию креатинина, и обладает натрий и калий сберегающими свойствами, возможно связанными с активацией компенсаторных механизмов в противовес усилению потери жидкости. Таким образом, мочегонное действие исследуемого вещества не связано с увеличением клубочковой фильтрации, о чем косвенно можно судить по уменьшающимся показателям креатинина в моче. При парентеральном пути введения вещества диуретического эффекта не наблюдалось. Обнаруженная в ходе исследования мочегонная активность у натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты по выявленным изменениям основных показателей функции почек позволяет отнести это вещество к группе акваретиков и предложить их к использованию в виде пероральных лекарственных форм как альтернативу мочегонным сборам и салуретикам,

вызывающим существенные нарушения водно-электролитного баланса, особенно при курсовом лечении. Выявленный диуретический эффект при энтеральном введении и отсутствие такового при парентеральном, вероятнее всего, свидетельствует о метаболизме натриевой соли 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты в кишечнике, при этом оказывается прямое или косвенное влияние на глюкагоноподобный пептид — 1, который в свою очередь увеличивает диурез [5]. Так же из-за отсутствия влияния на транспорт ионов в почечных канальцах и клиренс креатинина можно предположить, что разработанная молекула оказывает влияние на интегральные мембранные белки в почечных канальцах, отвечающие за транспорт воды — аквапорины 1(AQ1), 3(AQ3) и 4(AQ4).

ВЫВОД

Натриевая соль 4-(О-β-D-глюкопиранозилокси)бензойной кислоты обладает выраженной мочегонной активностью, только при энтеральном введении и данный эффект не зависит от экскреции ионов натрия и креатинина.

ЛИТЕРАТУРА

1. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, ООО “Издательство Новая Волна”, Москва (2005).
2. С. Гланц, *Медико-биологическая статистика*, Пер. с англ., Практика, Москва (1998).
3. К. А. Head, *Altern. Med. Rev.*, **13**(3), 227 – 244 (2008).
4. G. A. Dykes, R. Amarowicz, R. B. Pegg, *Food Microbiol.*, **20**(2), 211 – 216 (2003).
5. D. J. Drucker, *Gastroenterol.*, **122**(2), 531 – 544 (2002).
6. W. G. Miller, A. Kaplan, et al., *Clin. Chem.*, **30**(1), 1059 – 1062 (1984).
7. R. L. Murray, A. Kaplan, et al., *Clin. Chem.*, **30**(1), 1261 – 1266 (1984).
8. C. Siegers, C. Bodinet, S. S. Alli, et al., *Phytomedicine*, **10**(4), 58 – 60 (2003).

Поступила 20.05.15

DIURETIC ACTIVITY OF 4-O-CARBOXYPHENYL-D-GLUCOPYRANOSIDE SODIUM SALT ADMINISTERED VIA DIFFERENT ROUTES

I. V. Smirnov^{1,3}, T. O. Murashko¹, A. A. Ivanov², A. O. Nemtsev¹, P. S. Postnikov³, A. A. Bondarev¹, and V. V. Udu⁴

¹ Institute of Biomedicine, Altai State University, prosp. Lenina 61a, Barnaul, Altai Krai, 656049 Russia

² National Research Tomsk Polytechnic University, prosp. Lenina 3, Tomsk, 634050 Russia

³ Altai State Medical University, Ministry of Public Health of the Russian Federation, prosp. Lenina 40, Barnaul, Altai Krai, 656038 Russia

⁴ E. D. Goldberg Institute of Pharmacology, Siberian Division of the Russian Academy of Medical Sciences, prosp. Lenina 3, Tomsk, 634028 Russia

It was compared the diuretic activity of the sodium salt of 4-(O-β-D-glucopyranosyloxy)benzoic acid for enteral (intra-gastric) and parenteral ways of administration. The test substance was administered enterally and parenterally (subcutaneously in the region of the withers) in a daily dose of 18 μmol/kg for the first seven days and in a dose of 54 mmol/kg for the next seven days. Diuretic activity of the sodium salt of 4-(O-β-D-glucopyranosyloxy)benzoic acid was evaluated in terms of urine volume. Urine was analyzed for creatinine and the concentration of sodium, potassium and chloride ions. Experiments showed that the sodium salt of 4-(O-β-D-glucopyranosyloxy)benzoic acid produced a diuretic effect only for the enteral administration route.

Keywords: diuretics; preclinical investigation, glycosides.