

УДК 615.217.34

DOI 10.31684/25418475_2021_3_79

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДНЫХ ХИНАЗОЛИНА - БЛОКАТОРОВ Na^+/H^+ ОБМЕННИКА НА ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ

¹Волгоградский государственный медицинский университет, г. ВолгоградНауменко Л.В.¹, Таран А.С.¹, Соколова Е.В.¹, Говорова Ю.А.¹, Озеров А.А.¹

Повышенное внутриглазное давление (ВГД) является важным фактором риска в развитии глаукомы, одной из основных причин слепоты в мире. В регуляции ВГД важен баланс между секрецией водянистой влаги цилиарным эпителием и ее дренажем через трабекулярную сеть. Ведущую роль в процессе секреции внутриглазной жидкости (ВГЖ) может быть отведена Na^+/H^+ и $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ обменникам. Многочисленные доклинические испытания подтверждают снижение ВГД при применении ингибиторов Na^+/H^+ -обменника (NHE). Поэтому поиск соединений, снижающих ВГД среди ингибиторов Na^+/H^+ -обменника является актуальным. Нами было исследовано пять соединений под лабораторным шифром «А» на офтальмогипотензивную активность с помощью метода тонометрии, прибором ТопоVet (Финляндия). В результате исследования установлено, что вещества проявляют ВГД-снижающую активность в различной степени выраженности. Наиболее активным является вещество А-05, которое снижает офтальмотонус на 36,7%, однако, как и препарат сравнения (Тимолол) оказывает системное действие.

Ключевые слова: внутриглазное давление, глаукома, блокаторы Na^+/H^+ обменника (NHE), хиназолины.

EFFECT OF QUINAZOLINE DERIVATIVES - Na^+/H^+ EXCHANGER INHIBITORS ON INTRAOCULAR PRESSURE

¹Volgograd State Medical University, VolgogradL.V. Naumenko¹, A.S. Taran¹, E.V. Sokolova¹, Yu.A. Govorova¹, A.A. Ozerov¹

Elevated intraocular pressure (IOP) is an important risk factor in the development of glaucoma - the leading cause of blindness in the world. The balance between the secretion of aqueous humor by the ciliary epithelium and its drainage through the trabecular network is important for the regulation of IOP. The leading role in intraocular fluid secretion can be assigned to the Na^+/H^+ and $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ exchangers. Numerous preclinical trials confirm IOP reduction with the use of Na^+/H^+ exchanger (NHE) inhibitors. Therefore, the search for compounds that reduce IOP among inhibitors of the Na^+/H^+ exchanger is urgent. We have investigated five compounds under the laboratory code "A" for ophthalmic hypotensive activity by TonoVet® tonometer. We found that the substances exhibited IOP-reducing activity with various intensity. The most active substance is A-05, which reduces ophthalmotonus by 36.7%; however, it has a systemic effect like the reference drug (Timolol).

Keywords: intraocular pressure, glaucoma, Na^+/H^+ exchanger (NHE) inhibitors, quinazolines.

Глаукома является второй по значимости причиной слепоты после катаракты во всем мире. Это группа глазных заболеваний, характеризующихся прогрессирующим истончением нейронального края головки зрительного нерва и потерей слоя нервных волокон сетчатки вместе с потерей поля зрения [1]. Повышенное внутриглазное давление (ВГД) является одной из причин прогрессирования глаукомы. Уровень ВГД контролируется балансом производства и оттока водянистой влаги [2].

Среди новых направлений в фармакологическом обеспечении лечения больных с глаукомой стали препараты, воздействующие на трабекулярный отток. К числу таких перспективных разработок относят ингибиторы Rho-киназы (ROCK), агонисты рецепторов аденозина, доноры оксида азота и препараты, воздействующие

на глобулярные белки, содержащиеся в клетках трабекулярной сети и шлеммова канала.

Формирование водянистой влаги - это сложный процесс транспорта ионов, воды и белков через цилиарный эндотелий трансцеллюлярным и межклеточным образом. Современное понимание основных механизмов переноса ионов, участвующих в секреции водянистой влаги, включает в себя множество каналов и транспортеров, включая парный обменник Na^+/H^+ (NHE) и обменник $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$. Считается, что каждый из этих белков-переносчиков ионов играет роль в модуляции и поддержании ВГД [3].

NHE1 экспрессируется и активен в цилиарном пигментированном эпителии цилиарного тела, где он вместе с антипортером $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ способствует захвату NaCl из стромы отростков цилиарного тела, что является важ-

ным этапом для образования водянистой влаги. Кроме того, натрийуретические пептиды, которые локально синтезируются в цилиарном теле, ингибируют активность NHE1, что, возможно, приводит к снижению внутриглазного давления.

Кроме того, было показано, что активность NHE1 подавляется соматостатином, который продуцируется в этом эпителии и активирует путь PI3K/AKT и эндотелиальный путь NO-синтазы. В непигментированном эпителии базолатеральные NHE (возможно, NHE1 и -4) ингибируются NO, которые, вероятно, действуют через cGMP и протеинкиназу G. Взяты вместе, эти результаты указывают на возможную роль ингибирования NHE1 в снижении внутриглазного давления [4].

Поэтому поиск соединений, снижающие ВГД среди ингибиторов Na^+/H^+ -обменника является актуальным.

Хиназолины привилегированный класс азотсодержащих гетероциклических соединений, проявляющие широкий спектр фармакологической активности.

Согласно ранее проведенным исследованиям на кафедре, доказана ингибирующая активность хиназолинов в отношении NHE-1 [5].

Цели и задачи исследования. Изучение влияния новых производных хиназолина - блокаторов Na^+/H^+ обменника на внутриглазное давление.

Материалы и методы. В качестве потенциальных офтальмогипотензивных соединений исследовано 5 веществ под лабораторным шифром «А», синтезированные на кафедре фармацевтической и токсикологической химии ВолГМУ. Изучение антиглаукомной активности соединений проводилось на беспородных интактных крысах, с помощью метода тонометрии, прибором TonoVet (Финляндия) [6]. Данный прибор осуществляет измерение внутриглазного давления коротким касанием маленького сменного наконечника по центру роговицы. При использовании данного метода анестезия роговицы не требуется, что положительного сказывается на точности измерения. Во всех экспериментах измеряли один и тот же глаз шесть раз, наименьшие и наибольшие значения исключаются прибором, а среднее четырех центральных чисел используется для данной временной точки.

В начале эксперимента у всех крыс измеряли исходное значение внутриглазного давления, затем с помощью автоматического дозатора, в правый (тестовый) глаз инстиллировали по 50 мкл, 0,4 % водного раствора исследуемой фармакологической субстанции, а в левый (контрольный) глаз инстиллировали растворитель, используемый для разведения изучаемых веществ – изотонический раствор натрия хлори-

да. Внутриглазное давление измеряли на обоих глазах. Левый глаз, в свою очередь, служит для оценки возможного системного воздействия исследуемых соединений. Далее каждый час, в течение четырех часов, измеряли уровень внутриглазного давления. В качестве препарата сравнения использовался 0,5 % тимолол. Контрольная и опытные группы включали по 3 животных. Наличие ВГД-снижающей активности оценивали по максимальному среднему уменьшению ВГД от исходных значений. Обработку результатов выполняли в программе GraphPad Prism 8.0 и Microsoft Excel 2019 с расчетом базовых статистических показателей: среднего арифметического M, стандартного отклонения SD, стандартной ошибки среднего арифметического SEM.

Оценивали достоверность данных однофакторным дисперсионным анализом с использованием критерия Краскела — Уоллиса.

Результаты и обсуждения. В ходе проведенного исследования было выявлено, что все исследуемые соединения проявляют офтальмогипотензивную активность в различной степени выраженности.

В качестве препаратов сравнения использовали тимолол, применяемый в клинической практике с доказанным ВГД снижающим действием. Так, тимолол при инстиляции снижал офтальмотонус через 30 минут на -24% и достигал максимального эффекта (-33%, $p=0,017$) через 1 час, а к четвертому часу ВГД возвращалось к исходному значению (рис. 1а), что соответствует литературным данным и подтверждается в терапии.

После инстиляции соединения А-01 ВГД повышалось через 60 мин. на 8,4%, а через 2 часа уже на 11,6% и только к 4 часу ВГД снижалось на -10,5% относительно исходных показателей. В контрольном глазу отмечается аналогичная динамика, что свидетельствует о резорбтивном нежелательном действии изучаемого соединения (рис. 1б).

При исследовании соединения А-02 в течение 60 мин. после инстиляции ВГД понижалось на -8,2%, через 120 минут на -14,5%, но впоследствии внутриглазное давление постепенно возвращалось к исходному значению. В контрольном глазу наблюдалась аналогичная динамика снижения ВГД, что является основанием для суждения оценки системного действия исследуемого вещества (рис. 1в).

Инстиляция соединения А-03 приводила к снижению офтальмотонуса на -6,66% через 60 мин. и на -8% через 120 мин. Максимального эффекта (15,9%) достигала через 4 часа. При этом в контрольном глазу не наблюдалось снижения ВГД (рис. 1г).

После инстиляции соединения А-04 ВГД значительно снизилось через 2 часа на 36,7% ($p=0,02$).

Однако в контрольном глазу наблюдалось также значимое снижение ВГД на 26,9% ($p=0,042$) (рис. 1д).

Вещество А-05 снижало офтальмотонус через 60 мин на 7% от исходных данных, через 120 мин на 24,9%. На контрольный глаз соединение значимого влияния не оказывало (рис. 1е).

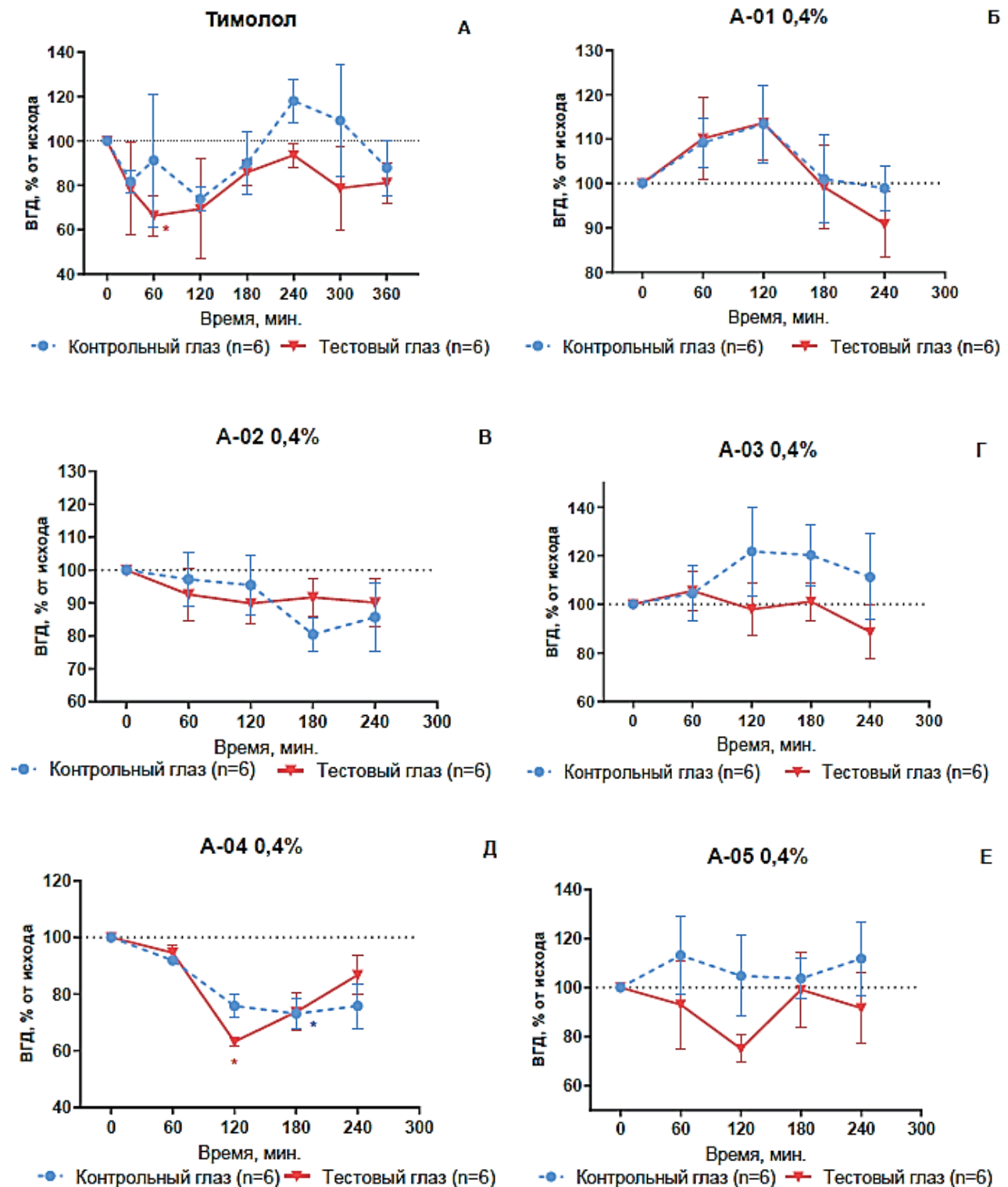


Рисунок 1 - А. Влияние 0,5% Тимолола на внутриглазное давление крыс (n=6).

Б. Влияние вещества под шифром А-01 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

В. Влияние вещества под шифром А-02 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

Г. Влияние вещества под шифром А-03 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

Д. Влияние вещества под шифром А-04 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

Е. Влияние вещества под шифром А-05 в концентрации 4 мг/мл на внутриглазное давление крыс (n=6).

Заключение

В результате исследования установлено, что наиболее активным веществом является А-04, которое значительно снижает офтальмотонус на -36,7%, и сопоставимо препарату сравнения тимололу (-33%). Как и тимолол вещество влияет на контрольный глаз и оказывает системное действие. Средняя офтальмогипотензивная активность выявлена у соединения А-05(-24,9% через 120 мин). Вещество не оказывает влияния на контрольный глаз.

Вещества под шифрами А-02 и А-03 проявляют слабую ВГД-снижающую активность (-14,5% и -8% соответственно), а у соединения А-01 выявлено повышение ВГД в течение 2 часов. У А-01, А-02, А-03 обнаружено системное действие, что является нежелательным эффектом.

Производные хиназолина влияют на офтальмотонус в различной степени. Целесообразно оптимизировать базовую структуру данного класса соединений с целью синтеза и выявления новых соединений, обладающих ВГД снижающей активностью.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References

1. Vapaatalo H., Kotikoski H., Oksala O. Role of nitric oxide in the regulation of intraocular pressure: A possibility for glaucoma treatment. *Expert Rev. Ophthalmol.* 2010;5(6):751-758.
2. Mao Y.J. et al. Nitric oxide donating anti-glaucoma drugs: advances and prospects. *Chin. J. Nat. Med.* 2020;18(4):275-283.
3. Fidzinski P. et al. Inhibition of NHE-1 Na⁺/H⁺ exchanger by natriuretic peptides in ocular nonpigmented ciliary epithelium. *Am. J. Physiol. - Cell Physiol.* 2004;287(3):56-63.
4. Pedersen S.F., Counillon L. The SLC9A-C mammalian Na⁺/H⁺ exchanger family: Molecules, mechanisms, and physiology. *Physiol. Rev.* 2019;99(4):2015-2113.
5. Ozerov A. et al. Pyrimidine derivatives of n-acetylguanidine: Novel inhibitors of sodium-hydrogen exchanger 1. *Heterocycles.* 2018;96(6):1101-1107.
6. Pease M.E., Hammond J.C., Quigley H.A. Manometric calibration and comparison of

TonoLab and TonoPen tonometers in rats with experimental glaucoma and in normal mice. *J. Glaucoma.* 2006;15(6):512-519.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Соколова Елена Вячеславовна, аспирант кафедры фармакологии и биоинформатики, Волгоградский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии и биоинформатики, г. Волгоград

г. Волгоград, ул. Михаила Паникахи, д. 2А, кв. 33
Тел.: 89608671517

E-mail: sokolova210795@gmail.com

Информация об авторах

Науменко Людмила Владимировна, WoS ID: AAN-8487-2020, Scopus ID: 22635399600, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-2119-4233>

Таран Алена Сергеевна, WoS ID: R-1150-2018, Scopus ID: 57191288217, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8477-254X>

Соколова Елена Вячеславовна, Scopus Author ID: 57210144132, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4914-2507>

Говорова Юлия Александровна, Scopus ID: 57225032850, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8585-4755>

Озеров Александр Александрович, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4721-0959>

Поступила в редакцию 30.08.2021

Принята к публикации 10.09.2021

Для цитирования: Науменко Л.В., Таран А.С., Соколова Е.В., Говорова Ю.А., Озеров А.А. Влияние производных хиназолина - блокаторов Na⁺/H⁺ обменника на внутриглазное давление. *Бюллетень медицинской науки.* 2021;3(23): 79–82.

Citation: Naumenko L.V., Taran A.S., Sokolova E.V., Govorova Yu.A., Ozerov A.A. Effect of quinazoline derivatives - Na⁺/H⁺ exchanger inhibitors on intraocular pressure. *Bulletin of Medical Science.* 2021;3(23): 79–82. (In Russ.)