

Palosuran as perspective new antihypertensive remedy

Albina Kajaia¹, Luiza Gabunia²,
Ketevan Ghambashidze³, Londa Rukhadze⁴,
Nodar Sulashvili⁵

¹PhDs of Tbilisi State Medical University, Department of Medical Pharmacology and Pharmacotherapy;

²MD, PhD, Doctor of Medical Sciences - Associate Professor, Director of the Scientific Research-Skills Center of TSMU, Associate Professor of the Department of Medical Pharmacology, Tbilisi State Medical University;

³MD, PhD, Doctor of Medical Sciences - Associate Professor of Tbilisi State Medical University, Department of Pathophysiology;

⁴Invited Lecturer at Scientific Research-Skills Center of Tbilisi State Medical University, PhD student at the Faculty of Healthcare of the University of Porto;

⁵MD, PhD, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, The University of Georgia, School of Health Sciences, Department of Pharmacy

Abstract

Nowadays, pharmacotherapy and treatment of hypertension disease still remains an actual problem by reason of the side effects of existing antihypertensive medicines. Lowering blood pressure in itself remains the preeminent mechanism by which antihypertensive drugs provide cardiac, cerebral, renal, and vascular benefits for patients. In recent last years, have been increased interest of the cyclic vasoactive neuropeptide urotensin-2 (U-II), which is characterized by strong vasoconstrictor features. Increased secretion of U-II and excessive expression of UT-II receptors (UTR) have been identified in some several pathologies, including hypertension. So the role of the U-II/UTR systems in the extension and development of hypertension are less studied. Information about effects of U-II receptor antagonist – Palosuran on blood arterial pressure is scanty, limited and contradictory. Therefore also, accordingly we aimed to study the effect of Palosuran on systemic blood pressure (SBP) in the lab. rats using H.Goldblatt method of experimental hypertension (2 kidneys + 1 clip). In experimental animals with hypertension, Palosuran was administered intraperitoneally (10 mg/kg once daily, during 4 weeks) and at the end of treatment, NO-synthase inhibitor LNAME (10 mg/kg) was injected intraperitoneally as well. Blood pressure was measured non-invasively,

პალოსურანი, როგორც ახალი პერსპექტიული ანტიჰიპერტენზიული საშუალება

ალბინა ქაჯაია¹, ლუიზა გაბუნია²,
ქეთევან ღამბაშიძე³, ლონდა რუხაძე⁴,
ნოდარ სულაშვილი⁵

¹დოქტორანტი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამედიცინო ფარმაცოლოგიისა და ფარმაცოთერაპიის დეპარტამენტი;

²ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამეცნიერო უნარ-ჩვევების ცენტრის დირექტორი, სამედიცინო ფარმაცოლოგიის დეპარტამენტის ასოცირებული პროფესორი;

³ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის პათოფიზიოლოგიის დეპარტამენტი;

⁴თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტის სამეცნიერო უნარ-ჩვევების ცენტრის მოწვეული პადაგოგი; პორტოს უნივერსიტეტის ჯანდაცვის ფაკულტეტის დოქტორანტი;

⁵ასოცირებული პროფესორი, ბიოქიმიის და ფარმაცოლოგიის მიმართულების ხელმძღვანელი, საქართველოს უნივერსიტეტი, ჯანმრთელობის მეცნიერებათა სკოლა, ფარმაციის დეპარტამენტი

აბსტრაქტი

ჰიპერტენზიით განპირობებული გართულებისა და დღემდე არსებული ანტიჰიპერტენზიული საშუალებების გვერდითი ეფექტების გამო, ჰიპერტონული დაავადების მკურნალობა კვლავ აქტუალურ პრობლემად რჩება, რაც დღის წესრიგში აყენებს პრინციპულად განსხვავებული მექანიზმების მქონე, ახალი და ეფექტური სამკურნალწამლო საშუალებების შექმნის აუცილებლობას. ბოლო წლებში საგრძნობლად გაიზარდა ინტერესი ციკლური ვაზოაქტიური ნიროპეპტიდ უროტენზინ-2-ის (U-II) მიმართ, რომელიც ძლიერი ვაზოკონსტრიქტორული თვისებებით ხასიათდება. U-II-ის გაზრდილი სეკრეცია და UTR-ის ჭარბი ექსპრესია გამოვლენილია მრავალი პათოლოგიის დროს, რომელთა შორის არის ჰიპერტონული დაავადებაც. U-II/UTR სისტემის როლი ჰიპერტენზიის განვითარებაში ნაკლებად არის შესწავლილი, რის გამოც, მიზნად დავისახეთ, UTR-ის ანტაგონისტის - პალოსურანის გავლენის შესწავლა არტერიულ წნევაზე ლაბ. ვირთავებში H. Goldblatt-ის მეთოდით (2 თირკმელი + 1 კლიპი) განვითარებული ექსპერიმენტული არტერიული ჰიპერტენზიის პირობებში.

using the systolic blood pressure measurement system “Систола” (“tail cuff” method). The study results have shown that after 4 weeks of blood hypertension modeling a stable and progressive increase in blood pressure was detected due to the complex action of rennin-angiotensin-aldosterone (RAAS) and sympathetic nervous systems activity. The latter enhances renin production and peripheral vasoconstriction. After treatment with Palosuran, a statistically significant decrease in SBP was observed in all study group animals supposedly through an antagonistic effect on UTR. According to the literature UG-2 in small doses active production of NO (by activating NO-synthase) leading to the dilation of blood vessels as an endothelin-dependent vasodilator. After administration of LNAME, there was an unreliable increase in systemic blood pressure (SBP) compared to animals treated with Palosuran. Compared to control (untreated) group rats, systemic blood pressure was significantly reduced only in case when treatment was started earlier (at early stage of hypertension). Administration of LNAME, as a NO-synthase inhibitor, should have increase systemic blood pressure that was not detected in palosuran-treated group rats, especially at the early stage of hypertension. Supposedly, Palosuran, inhibiting the effect of urotensin, increases NO production and thereby reduces the vasoconstrictive effect of LNAME. The antihypertensive effect of Palosuran was less expressed at late stages of hypertension. Supposedly, due to the blood vessels injury as a result of longstanding hypertension, increasing UG-2 production thereby supporting manifestation of endothelin-independent vasoconstrictive effect of urotensin. Palosuran reveals hypotensive effect in both, healthy and hypertensive rats, and even after administration of LNAME supposedly, due to its UTR antagonistic and vasodilatory effect. In lab. rats the vasodilating effect of palosuran outweighs the inhibitory effect of LNAME on NO and UR-induced endothelial-independent vasoconstrictive effect, especially in the early stages of hypertension.

Keywords: Receptor, antagonist, hypertension, Palosuran, blood, diseases.

Abbreviations:

UTR- Urotensin-II receptor,
 NO- Nitric Oxide,
 (RAAS)- Renin Angiotensin Aldosterone System,
 LNAME -NOS inhibitor,
 (U-II)-Urotensin-II

ვითარებებში, ჰიპერტენზიის მოდელირებიდან 4 და 8 კვირის შემდეგ, ხდებოდა პალოსურანის ინტრაპერიტონული შეყვანა 4 კვირის განმავლობაში (10 მგ/კგ დღეში ერთჯერ). მკურნალობის დამთავრების შემდეგ, ასევე ინტრაპერიტონულად, შეგვყავდა NO- სინთაზას ინჰიბიტორი LNAME (10 მგ/კგ ერთჯერადად). არტერიული წნევა იზომებოდა არაინვაზიურად (კუდში) „tail cuff“-ის მეთოდით, არტერიული წნევის გაზომვის სისტემის “Систола”-ს გამოყენებით. ჩატარებული კვლევით დადგინდა, რომ პალოსურანი, როგორც ჯანმრთელ, ისე ჰიპერტენზირებულ ვირთარებებში ავლენს ჰიპოტენზიურ ეფექტს, რაც მისი უროტენზინ II-ის რეცეპტორებზე ანტაგონისტური და შესაბამისად, ვაზოდილატაციური მოქმედებით აიხსნება. პალოსურანი ჰიპოტენზიურ ეფექტს ავლენს LNAME-ს მოქმედების შემდეგაც, რის გამოც, შეიძლება ითქვას, რომ ლაბორატორიულ ვირთარებებში პალოსურანის ვაზოდილატაციური ეფექტი აჭარბებს LNAME-ს NO-ზე მაინჰიბირებელ ზემოქმედებას და უროტენზინით განპირობებულ ენდოთელიუმ დამოუკიდებელ ვაზოკონსტრიქციულ ეფექტს, განსაკუთრებით ჰიპერტენზიის ადრეულ ეტაპზე.

საკვანძო სიტყვები: რეცეპტორი, ანტაგონისტი, ჰიპერტენზია, პალოსურანი, სისხლი, დაავადებები.

აბრევიატურა:

UTR- უროტენზინ-II რეცეპტორი,
 NO-აზოტის ოქსიდი,
 (RAAS)- რენინი ანგიოტენზინ ალდოსტერონის სისტემა,
 LNAME-NOS ინჰიბიტორი,
 (U-II)- უროტენზინ-II.