

6. Huang, M. T. Inflammatory processes and natural products / M. T. Huang, G. Ghai, C. T. Ho // *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. – 2004. – V. 52, № 26. – P. 7531–7540.
7. Medzhitov, R. Origin and physiological roles of inflammation / R. Medzhitov // *Nature*. – 2008. – V. 454, № 7203. – P. 428–435.
8. Nathan, C. Nonresolving inflammation / C. Nathan, A. Ding // *Cell*. – 2010. – V. 140, № 6. – P. 871–882.
9. Vane, J. R. Mechanism of action of anti-inflammatory drugs / J. R. Vane, R. M. Botting // *International Journal of Tissue Reactions*. – 1998. – V. 20, № 1. – P. 3–15.
10. Wasser, S. P. Medicinal mushrooms as a source of antitumor and immunomodulating polysaccharides / S. P. Wasser // *Applied Microbiology and Biotechnology*. – 2002. – V. 60, № 3. – P. 258–274.

## **АФФИНОСТЬ ПРОИЗВОДНЫХ СПИРОНОЛАКТОНА К ГЛЮКОКОРТИКОИДНЫМ РЕЦЕПТОРАМ У ПАЦИЕНТОВ С АЛКОГОЛЬНОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬЮ**

Краецкая О. Ф.

*Белорусский государственный медицинский университет,  
г. Минск, Беларусь*

к

о

**Аннотация.** В работе изучены *in silico* спиронолактон и его производные в качестве агонистов глюкокортикоидного рецептора (ГР). Данные молекулярного докинга подтверждают возможность связывания спиронолактона и его производных с глюкокортикоидным рецептором ( $G_i$  спиронолактона = -7,29 ккал/моль). Также было определено, что наименьшим значением свободной энергии связывания с ГР-рецептором аналогично кортизолу, обладает производное спиронолактона, содержащее атомы фтора, энергия связывания которого ( $G_i = -10,95$  ккал/моль) соизмерима со значениями, характерными для кортизола ( $G_i = -11,10$  ккал/моль). Из полученных данных можно сделать вывод, что спиронолактон и новое смоделированное на его основе производное могут рассматриваться как возможные препараты для лечения расстройств, вызванных употреблением алкоголя (AUD).

**Ключевые слова:** спиронолактон, кортизол, глюкокортикоидный рецептор, генетическая алкогольная предрасположенность (AUD), молекулярный докинг.

## **AFFINITY OF SPIRONOLACTONE DERIVATIVES TO GLUCOCORTICOID RECEPTORS IN PATIENTS WITH A GENETIC ALCOHOL PREDISPOSITION**

Kraetskaya O.F.

Belarusian State Medical University,

Minsk, Belarus

kot-oksi@yandex.ru

**Abstract.** Spironolactone and its derivatives were studied *in silico* as agonists of the glucocorticoid receptor (GR). Molecular docking data confirm the possibility of binding of spironolactone and its derivatives to the glucocorticosteroid receptor ( $G_i$  of spironolactone = -7,29 kcal/mol). It was also determined that the lowest value of the free binding energy to the GR receptor, similar to cortisol, is possessed by a derivative of spironolactone containing fluorine atoms, the binding energy of which ( $G_i = -10,95$  kcal/mol) is commensurate with the values characteristic of cortisol ( $G_i = -11,10$  kcal/mol). From the data obtained, it can be concluded that spironolactone and a new derivative modeled on it can be considered as possible drugs for the treatment of alcohol use disorders (AUD).

**Keywords:** spironolactone, cortisol, glucocorticosteroid receptor, genetic alcohol predisposition (AUD), molecular docking.

Спиронолактон – широко используемый препарат по ряду показаний, в основном связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и гемодинамическими нарушениями у пациентов, является калийсберегающим диуретиком, действие которого обусловлено антагонизмом альдостерона. Конкурируя за места связывания на минералокортикостероидных рецепторах (MR), спиронолактон снижает синтез пермеаз в альдостеронзависимом участке собирательных трубочек и дистальных канальцев, повышает выведение ионов  $Na^+$ ,  $Cl^-$  и воды и уменьшает выведение ионов  $K^+$  и мочевины. Усиливая диурез, вызывает гипотензивный эффект. В последнее время в литературе [1-6] всё чаще появляется информация об исследованиях, в ходе которых был зафиксирован эффект снижения употребления алкоголя у людей с генетической алкогольной предрасположенностью (AUD), проявляющейся на фоне приёма спиронолактона. В работе [3] препарат вводили мышам, с моделированным алкоголизмом. Результаты исследования показали, что при увеличении доз спиронолактона у самцов и самок мышей наблюдалось снижение потребления алкоголя, не вызывая проблем с движением или координацией, также введение спиронолактона не влияло на их потребление пищи или воды.

Был также проведен [5] дополнительный метаанализ по пациентам с алкоголизмом, которые принимали спиронолактон. Авторы исследования заметили корреляцию, которая выражалась в снижении употребления спиртного. При этом наибольший эффект отмечался у пациентов с тяжелыми случаями.

На сегодняшний день большинство исследований алкоголя [2, 5, 6] были сосредоточены на функциональном участии кортикостерона и глюкокортикоидного рецептора (GR), основного рецептора кортикостерона. Недавние исследования [4] показали, что связанный с ним минералокортикоидный рецептор (MR), который связывает как кортикостерон, так и альдостерон, также может играть роль в употреблении алкоголя.

В модуляции поведения, связанного с употреблением алкоголя, значительную роль в организме человека играет нейроэндокринная система [1] представленная осью гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГГН) и,

соответственно, кортизолом (гормоном стресса). Регулярное употребление алкоголя влияет на его усиленную секрецию. Из литературных данных известно [2, 5, 6], что кортизол проявляет более высокую аффинность именно к минералокортикостероидному рецептору (МР). Однако если концентрация кортизола завышена, то происходит его связывание с глюкокортикостероидным рецептором, а это активирует механизм обратной связи, прекращая реакцию на стресс. Так развивается алкогольная зависимость (рис.).

Можно предположить, что ингибирование спиронолактоном МР-рецептора увеличивает связывание кортизола с ГР-рецептором. В то же время, учитывая то, что спиронолактон имеет структуру, химически подобную альдостерону, который в свою очередь является предшественником кортизола, есть вероятность того, что спиронолактон проявляет также аффинность и к ГР-рецептору. Их активация может представлять собой новую фармакотерапию расстройств, вызванных употреблением алкоголя (AUD).

**Цель.** Спрогнозировать с помощью программы молекулярного докинга наличие аффинности у спиронолактона и его производных к глюкокортикостероидному рецептору, аналогично кортизолу.



Рис. Механизм развития алкогольной зависимости у человека: МР – минералокортикостероидный рецептор; ГР – глюкокортикостероидный рецептор

**Задачи исследования.**

1. С помощью компьютерной программы Molecular Docking server изучить аффинность спирнолактона и смоделированных на его основе 6 структурных производных по отношению к глюкокортикоидному рецептору.

2. Установить связь структуры 6 структурных производных спиронолактона и величины свободной энергии связывания этих соединений с ГР-рецептором.

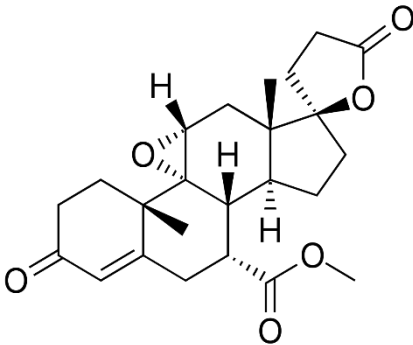
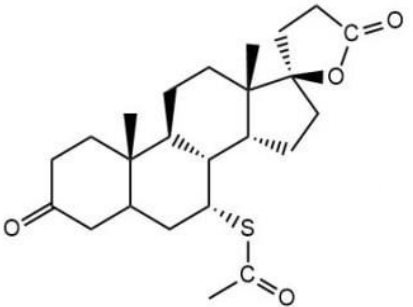
**Методы исследования.** Графические формулы спиронолактона и его производных разработаны с помощью компьютерного моделирования и профессиональных химических программ. Структура глюкокортикоидного рецептора NR3C1 выделена из банка данных о белках (PDB) [4]. Моделирование молекулярного докинга осуществлено с помощью программы Docking server.

**Результаты исследования.** В настоящей работе был осуществлен молекулярный докинг спиронолактона и его структурных производных с

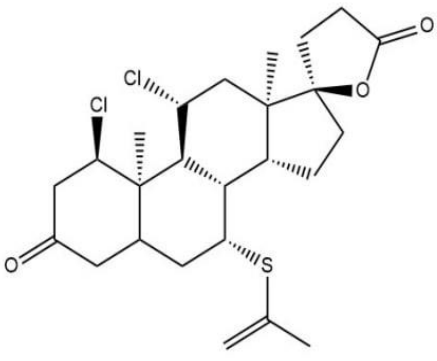
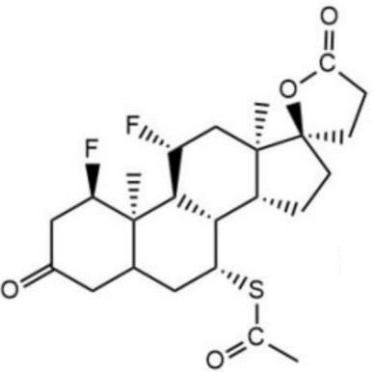
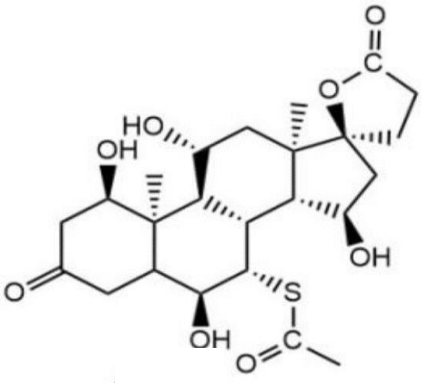
Г  
Л  
Ю  
К  
О  
К  
О  
Р

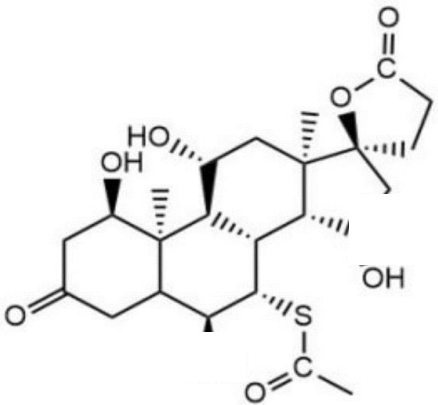
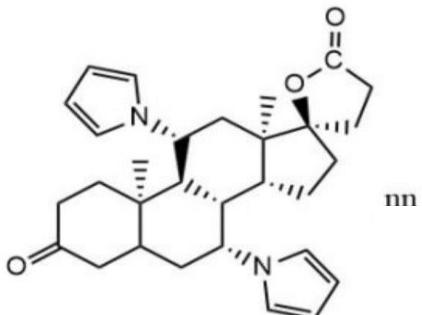
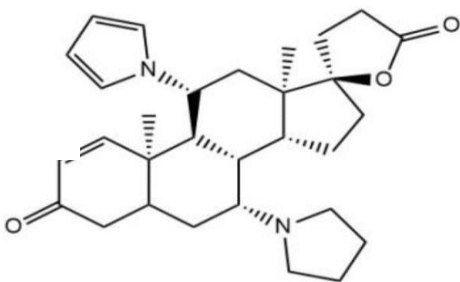
Таблица 1

Энергия связывания спиронолактона и его производных с ГР-рецептором

Препарат	Энергия связывания с ГР-рецептором (NR3C1), $G_i$ , ккал/моль
<p>Кортизол</p> 	<p>-11,10</p>
<p>Спиронолактон</p> 	<p>-7,30</p>

Величина энергетической стыковки лиганд-рецептор ( $G_i$ ) составила -6,30 ... (-11,10) ккал/моль (табл. 1). Причем, наибольшую аффинность к ГР-рецептору имеет производное спиронолактона под номером 2, в структуру которого введены 2 атома галогена (фтора). Свободная энергия связывания с NR3C1 в его присутствии составила -10,95 ккал/моль, что оказалось соизмеримо с аналогичным показателем для кортизола (-11,10 ккал/моль).

	
<p>Производное 2</p> 	<p>-10,95</p>
<p>Производное 3</p> 	<p>-7,71</p>
<p>Производное 4</p>	<p>-8,08</p>

	
<p>Производное 5</p> 	<p>-6,30</p>
<p>Производное 6</p> 	<p>-6,45</p>

Спиронолактон и большинство его производных имели значения  $G_i$  в пределах  $-6,30...-8,08$  ккал/моль, что тоже свидетельствует о неплохом проявлении аффинности к ГМ-рецептору: свободная энергия связывания самого спиронолактона по результатам докинга занимает 4 позицию в ряду убывания  $G_i$  после трех его производных (табл. 2).

В сравнении с кортизолом для производного 2 был проведен анализ особенностей его взаимодействия с аминокислотными остатками ГР-рецептора (табл. 3). Отмечено, что и у кортизола, и у производного 2 основной вклад в энергию связывания лиганд-белок вносят только гидрофильные взаимодействия.

Таблица 2

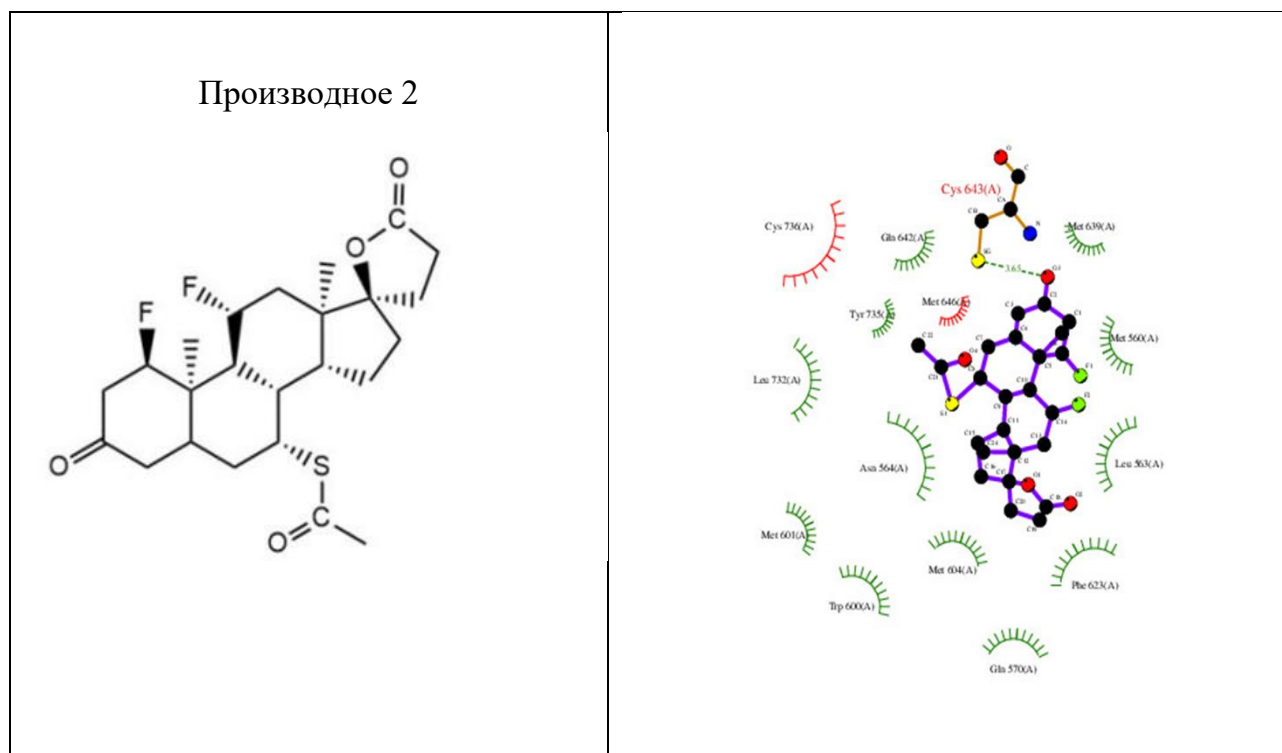
Ряд убывания свободной энергии связывания спиронолактона и его производных с ГМ-рецепторами

Молекула	Энергия связывания с ГР-рецептором (NR3C1), G <sub>i</sub> , ккал/моль
Кортизол	-11,10
Производное 2	-10,95
Производное 4	-8,08
Производное 3	-7,71
Спиронолактон	-7,30
Производное 1	-7,02
Производное 6	-6,45
Производное 5	-6,30

Таблица 3

Схемы молекулярного докинга кортизола и производного 2 с ГР-рецептором

Вещество	Схема молекулярного докинга лиганд-рецептор
Кортизол	



**Выводы.** С помощью компьютерного моделирование спрогнозирована аффинность спиролактона и 6 его структурных производных к ГМ-рецептору, аналогично кортизолу. Также выявлено функционализированное производное спиролактона (производное 2) с наименьшим значением свободной энергии связывания с ГМ-рецептором, соизмеримым с аналогичным для кортизола. Из вышеизложенного можно заключить, что спиролактон и новое смоделированное на его основе структурное производное могут рассматриваться как возможные препараты для лечения расстройств, вызванных употреблением алкоголя. Однако этот тезис требует дополнительного подтверждения в рандомизированных исследованиях.

### Литература

Ахмадеев, А. В. Нейроэндокринные аспекты патогенетических механизмов алкоголизма / А. В. Ахмадеев, Н. Ф. Леушкина // *Современные проблемы науки и образования*. – 2018. – № 2. – С. 37–43.

2. Effectiveness of spironolactone dispensation in reducing weekly alcohol use: a retrospective high-dimensional propensity score-matched cohort study / V. A. Palzes, M. Farokhnia, A. H. Kline-Simon [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2021. – V. 46, №12. – P. 2140–2147.

3. Makhijani, V. H. The mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone reduces alcohol self-administration in female and male rats / V. H. Makhijani, K. Van Voorhies, J. Besheer // *Pharmacol. Biochem. Behav.* – 2018. – V. 175. – P. 10–18.

4. Protein Data Bank [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>. (дата обращения: 20.05.2025).

5. Spironolactone as a potential new pharmacotherapy for alcohol use disorder: convergent evidence from rodent and human studies / M. Farokhnia, C. T. Rentsch, V. Chuong, [et al.] // *Mol. Psychiatry*. – 2022. – V. 27, № 11. – P. 4642–4652.

6. Stephens, M. A. Stress and the HPA axis: role of glucocorticoids in alcohol dependence / M. A. Stephens, G. Wand // *Alcohol Research*. – 2012. – V. 34, №. 4. – P. 468–483.

### **МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПЕЧЕНИ БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГЕПАТИТЕ**

Цыренжапов А. В., Макарова А. Е., Мирович В. М., Посохина А. А.

*Иркутский государственный медицинский университет,*

*г. Иркутск, Россия*

nandrey\_22@mail.ru

**Аннотация.** Представлены результаты исследования гепатопротективного действия растительных лекарственных средств на белых крысах.

**Ключевые слова:** растительное лекарственное средство, гепатопротективная активность, гистологическое исследование.

### **MORPHOLOGICAL ASSESSMENT OF THE LIVER OF WHITE RATS IN EXPERIMENTAL HEPATITIS**

Tsyrenzhapov A. V., Makarova A. E., Mirovich V. M., Posokhina A. A.

*Irkutsk State Medical University,*

*Irkutsk, Russia*

nandrey\_22@mail.ru

**Abstract.** The results of a study hepatoprotective effect of herbal medicinal products in white rats are presented.

**Keywords:** herbal medicinal product, hepatoprotective activity, histological examination.

**Введение.** Заболевания печени являются глобальной проблемой здравоохранения [2]. Гепатотоксическим эффектом обладают некоторые продукты бытовой химии, пестициды, алкоголь, ряд лекарственных препаратов, вещества промышленного происхождения [1]. Например, алкогольная болезнь печени (АБП) относится к распространенным заболеваниям – она выявляется у 10–25% мужского населения большинства развитых стран и несколько реже у женщин [7].

Лечение и профилактика острых и токсических поражений печени, несмотря на прогресс современной гепатологии, все еще остаются крайне сложными. Особое внимание в последнее время уделяется комплексным препаратам на основе растительного сырья [6].