



А.О. Сырвая

АНТИСТРЕССОВАЯ АКТИВНОСТЬ В ПОЛИТРОПНОМ СПЕКТРЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ ЛОЗАРТАНА

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, лозартан, эмоциональный стресс, стресспротекторное действие.

Установлено, что лозартану свойственна антистрессовая активность, существенно дополняющая политропный спектр его фармакологического действия, зависящего от ингибирования ренин-ангиотензиновой системы.

Г.О. Сырова

Антистрессова активність у політропному спектрі фармакологічної дії лозартану

Ключові слова: інгібітори ренін-ангіотензинової системи, лозартан, емоційний стрес, стресспротекторна дія.

Встановлено, що лозартану властива антистрессова активність, що суттєво доповнює політропний спектр його фармакологічної дії, яка залежить від інгібування ренін-ангіотензинової системи.

G.O. Syrovaya

Antistress activity in polytropic spectrum of pharmacological effects of losartan

Key words: inhibitors of renin-angiotensin system, losartan, emotional stress, stressprotector action.

It was established that losartan has antistress activity, which essentially complements heterogeneous spectrum of its pharmacological action, which depends on inhibition of rennin-angiotensin system.

В современной медицинской практике обосновано применяются лекарственные препараты с политропным спектром фармакологического действия, что дает возможность назначением одного лекарственного средства воздействовать на различные органы и системы, патогенетически связанные одной патологией [1,2]. К таким лекарственным препаратам относятся ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы (ИРАС), которые, кроме гипотензивного эффекта, снижают тонус симпатической нервной системы, уменьшают уровень норадреналина и альдостерона в крови, проявляют кардиопротекторное действие, улучшают мозговой кровоток [3,4]. Препараты этой группы позитивно влияют на психическое состояние человека, повышают уровень самоконтроля, активизируют познавательные функции головного мозга, повышают устойчивость к физическим нагрузкам и в целом улучшают качество жизни кардиологических больных [5,6].

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить антистрессовое действие лозартана, одного из ИРАС, механизм действия которых связан с блокадой ангиотензиновых рецепторов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Антистрессовое действие лозартана изучали в условиях эмоционального стресса (ЭС) по влиянию на основные направления стресс-стимулирующего действия: по состоянию мнестической активности головного мозга в виде условной реакции пассивного избегания (УРПИ) [7] и

эмоционально-поведенческих реакциях в «открытом поле», вегето-медиаторных процессов по содержанию в крови и тканях головного мозга катехоламинов [8] и холинэстеразы [9], перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню в тех же субстратах диеновых конъюгатов (ДК) [10] и продуктах, которые реагируют с 2-тиобарбитуровой кислотой (ТБК-ап) [11], антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазы (СОД) [12] и каталазы [13]. Для суждения об участии ренин-ангиотензиновой регуляции в антистрессовом действии лозартана определяли количество ангиотензина-1 (АТ-1) в крови и в тканях головного мозга иммуноферментным методом с использованием стандартного набора реактивов к АТ-1 фирмы Peninsula Laboratories JNC (Калифорния).

Опыты выполнены на белых половозрелых крысах линии WAG обоего пола весом 220–250 г, которые в каждой серии опытов разделены на IV группы: I – контрольная, II – ЭС, III – ЭС с предшествующим одноразовым внутрижелудочным введением лозартана в дозе 10 мг/кг, IV – группа сравнения с введением в тех же условиях опыта (ЭС) известного стресспротектора феназепам в дозе 2,5 мг/кг. ЭС моделировали путем конфликта афферентных раздражений, который продолжали 4 и 2 часа на протяжении 2 дней [14].

Источник получения и место нахождения лабораторных животных – виварий (температура воздуха – 23–25°C, освещение в помещении 100 люкс, в клетке – 20–40 люкс). Продолжительность пребывания лабораторных животных – 1,5 месяца, период акклиматизации – 2 недели; основной



Таблица 1

Влияние лозартана на состояние ЦНС у крыс при эмоциональном стрессе

| Группы животных | Контроль (I) | ЭС (II) | ЭС+лозартан (III) | ЭС+феназепам (IV) |
|--|---------------------------------------|-----------|-------------------|-------------------|
| Показатели | Условная реакция пассивного избегания | | | |
| Латентный период, с | 105±28,2 | 67±15,1 | 140±19,9** | 102±18,2 |
| Время пребывания в темном отсеке, с | 97±15,9 | 65±15,0 | 25±9,7** | 42±10,2 |
| % обученных животных | 83 | 50* | 100** | 100** |
| % животных с сохраненной памятью | 67 | 33* | 83* | 83* |
| Эмоционально-поведенческие реакции в «открытом поле» | | | | |
| Горизонтальная двигательная активность, м | 15±0,3 | 7,4±1,8* | 2,8±0,8*** | 3,5±1,8*** |
| Количество вставаний | 1,2±0,3 | 1,6±0,7 | 1,2±0,7 | 1,3±0,2 |
| Число обследованных отверстий | 0,2±0,02 | 0,3±0,02 | 0,5±0,1 | 1,1±0,3** |
| Груминг | 2,0±0,8 | 1,7±0,8 | 3,7±0,9** | 1,7±0,8 |
| Число уриаций | 1,0±0 | 0,2±0,03* | 0±0*** | 0,8±0,2** |
| Число дефекаций | 3,2±1,1 | 5,7±1,1 | 1,3±0,6** | 1,8±0,4** |

Примечания: * – разница, статистически достоверная с контролем; ** – разница, статистически достоверная со стрессом.

рацион – овощи, кормовая свекла; источник воды – отстоянная водопроводная вода. Крысы содержались в условиях вивария согласно правилам гуманного отношения к лабораторным животным. Исследование проводили с соблюдением принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей» (Страсбург, 1986) [15].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс, подвергнутых ЭС, резко нарушался процесс обучения, укорачивался латентный период УРПИ, сокращалось время пребывания в темном отсеке до 50% (при 83% в контроле), сокращалось число обученных животных, до 33% Л число животных с сохраненной краткосрочной памятью (при 67% в контроле). В «открытом поле» статистически достоверно повышалась горизонтальная двигательная активность крыс, снижалось количество уриаций и появлялась тенденция к увеличению числа дефекаций (табл. 1). В этих условиях лозартан улучшал нарушенную ЭС мнестическую деятельность крыс (100% обученных животных и 83% животных с сохраненной памятью) на уровне препарата сравнения феназепам. Лозартан уменьшал горизонтальную двигательную активность крыс, усиливал исследовательскую реакцию, тормозил дефекацию аналогично феназепаму.

Центральное защитное действие лозартана подобно феназепаму достигалось ослаблением эмоционально-стрессового напряжения и приводило в этих условиях к восстановлению мнестических и эмоционально-поведенческих нарушений у крыс. Связаны эти эффекты и с нормализацией вегето-медиаторной регуляции, которая при стрессе проявлялась повышением как симпатического, так и холинергического тонуса. Лозартан аналогично феназепаму снижал количество норадреналина в сыворотке крови со 156,4% при ЭС до 106,0%, а в тканях головного мозга с 214,3% до 97,3%. Активность холинэстеразы при ЭС в этих же субстратах снижалась, отображая повышение холинергического тонуса, который лозартан, как и феназепам, тоже частично восстанавливал (табл. 2). Влияние лозартана на медиаторную регуляцию в условиях ЭС выражалось восстановлением равновесия в вегетативной нервной системе за счет более активного

влияния на ее симпатический отдел, что по характеру и степени соответствовало препарату сравнения.

Таблица 2

Влияние лозартана на состояние вегето-медиаторной регуляции у крыс при эмоциональном стрессе

| Условия опытов | Показатели вегетативного тонуса в % к контролю | | | |
|----------------|--|---------------|--------------------------|---------------|
| | Количество норадреналина | | Активность холинэстеразы | |
| | Сыворотка крови | Головной мозг | Сыворотка крови | Головной мозг |
| Контроль | 100 | 100 | 100 | 100 |
| ЭС | 156,4* | 214,3* | 39,2* | 54,0* |
| ЭС+лозартан | 106,0** | 97,3** | 62,8** | 81,0** |
| ЭС+феназепам | 101,7** | 96,6** | 59,9** | 74,6** |

Примечания: * – разница, статистически достоверная с контролем; ** – разница, статистически достоверная со стрессом.

Лозартан восстанавливал равновесие в прооксидантно-антиоксидантной системе, которое под влиянием ЭС сдвигалось в сторону ПОЛ, особенно по уровню накопления в крови и в тканях головного мозга ТБК-ап (в 2,1–8 раз). Показатели антиоксидантной системы при этом повышались только в 1,4–1,5 раза (СОД) и в 1,8–4,4 раза (каталаза). В опытах с лозартаном происходила нормализация количества ТБК-ап в плазме крови; по отношению к другим показателям препарат проявлял положительный эффект в виде тенденции, что по отношению к показателям антиоксидантной защиты свидетельствует о ее стабилизации (табл. 3).

Сравнительный анализ влияния лозартана и феназепам на содержание в крови и тканях головного мозга ключевого фактора ренин-ангиотензиновой системы АТ-1 позволяет провести аналогию антистрессового действия и на уровне регуляции неблагоприятных последствий по предупреждению гипертензии и других сердечно-сосудистых нарушений. ЭС сопровождался резким увеличением АТ-1 в крови (в 4,3 раза) и в мозге (в 2,8 раза) относительно контроля. Под влиянием лозартана отмечено статистически достоверное относительно ЭС снижение АТ-1 и в крови, и в мозговой ткани, которое не достигало контрольного уровня. Препарат сравнения также статистически достоверно сни-

Влияние лозартана на процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантную активность у крыс при эмоциональном стрессе

| Условия опытов | ПОЛ | | | | АОА | | | |
|----------------|----------------------------|--|--------------------------------|--|-----------------------|--|----------------------------------|--|
| | ДК, плазма крови, мкМоль/л | ДК, кора головного мозга, нМоль/мг белка | ТБК-ап, плазма крови, мкМоль/л | ТБК-ап, кора головного мозга, нМоль/мг белка | СОД, плазма крови, ЕД | СОД, кора головного мозга, у.ед./г.тк. | Каталаза, плазма крови, мкМоль/л | Каталаза, кора головного мозга, нМоль/мг.тк. |
| Контроль | 39,3±2,7 | 19,9±0,9 | 3,3±0,5 | 0,06±0,01 | 126,9±6,0 | 35,5±2,7 | 10,1±1,8 | 1,1±0,1 |
| ЭС | 77,6±4,7* | 66,2±1,9* | 6,8±0,7* | 0,49±0,05* | 174,0±5,1* | 52,8±2,0* | 18,2±1,0* | 4,6±0,3* |
| ЭС+ лозартан | 45,5±2,0** | 55,7±3,3*** | 3,9±0,4** | 0,40±0,03* | 124,4±9,9** | 49,8±2,9* | 18,2±1,0* | 2,18±0,49*** |
| ЭС+ феназепам | 43,4±1,5*** | 42,3±5,0*** | 3,3±0,5** | 0,31±0,01* | 142,8±3,5* | 40,4±1,5** | 12,1±0,3** | 3,0±0,2*** |

Примечания: ПОЛ – перекисное окисление липидов; АОА – антиоксидантная активность; * – разница, статистически достоверная с контролем; ** – разница, статистически достоверная со стрессом.

жал содержание АТ-1 в исследуемых объектах, при этом более выраженное снижение отмечено в мозговой ткани, где его содержание нормализовалось, чем в крови, где оно не достигало контрольного уровня (табл. 4). Полученные данные свидетельствуют, что одним из компонентов стресс-лимитирующей системы является ренин-ангиотензиновая гуморальная регуляция, реагирующая и на центральные психоседативные средства (феназепам).

Таблица 4

Влияние лозартана на уровень ангиотензина-1 у крыс при эмоциональном стрессе

| Условия опыта | Содержание АТ-1 | |
|---------------|--------------------------|----------------------------|
| | в сыворотке крови, нг/мл | в головном мозге, нг/г.тк. |
| контроль | 0,045±0,007 | 1,078±0,090 |
| ЭС | 0,192±0,018* | 3,064±0,133* |
| ЭС+лозартан | 0,138±0,005*** | 1,796±0,106*** |
| ЭС+феназепам | 0,074±0,005*** | 0,988±0,031*** |

Примечания: * – разница, статистически достоверная с контролем; ** – разница, статистически достоверная со стрессом.

ВЫВОДЫ

1. Лозартан (10 мг/кг, однократно, внутривенно) обладает антистрессовым действием, расширяющим спектр его фармакодинамики.

2. Антистрессовый эффект лозартана развивается на основе психоседативного, нейромедиаторного, антиоксидантного и ингибирующего влияния на ренин-ангиотензиновую систему, что отражает его политропный механизм защиты организма от стресса.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Де-Лиов П.В. Ренин-ангиотензиновая система / П.В. Де-Лиов // Терапевтический архив. – 1997. – №8. – С. 69–72.
2. Французова С.Б. Ренин-ангиотензиновая система та її місце у патогенезі й лікуванні захворювань серцево-судинної системи / С.Б. Французова, О.І. Плиська // Ліки. – 2000. – №3–4. – С. 61–65.
3. Бабаджан В.Д. Современные представления о ренин-ангиотензиновой системе и возможности медикаментозной коррекции ее активности / В.Д. Бабаджан, В.И. Летик, В.Д. Немцова // Врачебная практика. – 2000. – №5. – С. 78–83.
4. Киричек Л.Т. Кардио- и стресс-протекторные свойства лекарственных средств коррекции сердечно-сосудистых нарушений эмоционально-стрессового генеза в эксперименте / Л.Т. Киричек, Т.В. Звягинцева, Н.Р. Шлотгауер, А.О. Сырвая и др. // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2003. – №2. – С. 75–78.
5. Щербакова Н.Р. Фармакологическая коррекция работы сердца и уровня артериального давления при экспериментальном стрессе / Н.Р. Щербакова, Т.В. Ганзий, С.Я. Ананько, Л.Т. Киричек, А.С. Кратенко, А.О. Сырвая // Материалы международной научной конференции «Лекарства – человеку». – Х.: Изд-во НФаУ. – 2000. – С. 104–105.
6. Сырвая А.О. Фармакологическое обоснование антистрессового действия средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему / А.О. Сырвая, Л.Т. Киричек // Мат. Всеукраїнської науково-практичної конференції «Вчені України – вітчизняній фармації». – Х.: Вид-во НФаУ, 2000. – С. 319–320.
7. Громов Л.А. Методические рекомендации «Оценка влияния пестицидов и промышленных химических веществ на высшую нервную деятельность» / Л.А. Громов, П.И. Середа, – К., 1992. – 16 с.
8. Петрунькина А.М. Практическая биохимия / А.М. Петрунькина. – Изд. 3-е. – Л.: Медгиз, Ленингр. Отд-ние, 1961. – 428 с.
9. Зубкова Э.Ф. Микрометод определения холинэстеразы в крови / Э.Ф. Зубкова, Т.В. Правдич-Неминская. – Сб. «Рефераты и/или работ АН СССР за 1945 г.», М. – Л., 1947. – С. 353–354.
10. Гаврилов Б.В. Определение содержания диеновых конъюгатов / Б.В. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 33–36.
11. Федорова Т.Н. Реакция с ТБК для определения ТБК-АП в крови методом флюорометрии / Т.Н. Федорова, Т.С. Коришнова, Э.Г. Ларская // Лабораторное дело. – 1983. – №3. – С. 25–28.
12. Чевари И.С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах / И.С. Чевари, И. Чоба, Й. Секей // Лабораторное дело. – 1985. – №11. – С. 678–680.
13. Чевари И.С. Определение антиоксидантных препаратов крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте / И.С. Чевари, Г. Андел, Я. Штенгер // Лабораторное дело. – 1991. – №10. – С. 9–13.
14. Ведяев Ф.П. Модели и механизмы эмоциональных стрессов / Ф.П. Ведяев, Т.М. Воробьева. – К.: Здоровье, 1983. – 134 с.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes // Council of European. – Strasbourg, 1986. – №123. – 51 p.

Сведения об авторе:

Сырвая А.О., д. мед. н., доцент, зав. каф. медицинской и биоорганической химии ХНМУ.

Поступила в редакцию 14.12.2012 г.