



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 внутривенным 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 уринаций	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 уринаций 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 вегетомедиаторной 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 // *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.