Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ**

**НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

**Сирова Ганна Олегівна**

УДК 615.214.22+615.22 ]:615.015.4

## АНТИСТРЕСОВА АКТИВНІСТЬ БЛОКАТОРІВ

**РЕНІН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ СИСТЕМИ**

14.03.05 – фармакологія

## Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата фармацевтичних наук

Харків – 2005

# Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Харківському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий доктор медичних наук, професор КИРИЧОК Людмила

керівник: Трохимівна, Харківський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри фармакології та медичної рецептури.

Офіційні доктор медичних наук, професор ДЕВ’ЯТКІНА Тетяна

опоненти: Олексіївна, Українська медична стоматологічна академія МОЗ України, професор кафедри експериментальної та клінічної фармакології з курсом імунології і алергології (м.Полтава);

доктор медичних наук, професор ЗЛЕНКО Олена Тимофіївна, Дніпропетровська державна медична академія МОЗ України, професор кафедри фармакології та клінічної фармакології,   
старший науковий співробітник наукового сектору.

Провідна Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця

установа: МОЗ України, кафедра фармакології з курсом клінічної   
фармакології (м.Київ).

Захист відбудеться “08”квітня 2005 р. о 10-00 годині

на засіданні спеціалізованої вченої ради Д. 64.605.01 при

Національному фармацевтичному університеті МОЗ України

за адресою: 61002, Харків, вул.Пушкінська, 53.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного фар-

мацевтичного університету МОЗ України за адресою: 61168, Харків,

вул.Блюхера, 4.

Автореферат розісланий “\_03 березня 2005 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

Д.64.605.01, д.мед.н., професор Л.М.Малоштан

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Інтенсифікація життя сучасного суспільства сприяє роз- витку так званих “хвороб цивілізації”, патогенетичною основою яких є емоційний стрес (ЕС) та його несприятливі наслідки. Поряд з цим ЕС може зустрічатися як са- мостійний синдром, а також закономірно супроводжувати різні патологічні процеси (М.М.Хананашвили, 1998; P.H.Black, L.D.Garbutt, 2002). У цих медико-соціальних умовах медикаментозний захист від стресу є найважливішою проблемою сучасної медицини і фармакології, що потребує пошуку нових фармакологічних засобів з антистресовою активністю.

До сучасних антистресових засобів віднесено транквілізатори, ноотропи, регу-ляторні нейропептиди та нейроамінокислоти, блокатори кальцієвих каналів, похідні ксантину та інші фармакологічні групи засобів, які мають безпосереднє відношення до природних процесів захисту організму (Л.Т.Киричок та ін., 1995; В.Д.Лук’янчук та ін.,1999; Т.О.Дев’яткіна, О.М.Важнича, 2000).

Однією з провідних гуморальних систем саморегулювання в організмі функцій серцево-судинної системи (ССС) і нирок визнана ренін-ангіотензинова система (РАС) (П.Д.Де Лиюв, 1997), відповідаюча за рівень артеріального тиску (АТ) в будь-яких патологічних умовах. Пресорна гіперактивність цієї системи співпадає з одним із типових проявів емоційного стресу (ЕС) (К.В.Судаков, 1997; С.А.Дмитренко, 1999, S. Iern et al., 1995), тому інгібітори ренін-ангіотензинової системи (ІРАС), ві-домі антигіпертензивні засоби, на цій підставі привертають до себе увагу як пер-спективні стреспротектори. Крім того, окремі дані літератури свідчать про те, що ці препарати спроможні знижувати тонус симпатичної інервації внутрішніх органів, мають антиоксидантну дію, позитивно впливають на психічний стан людини і вза-галі покращують якість життя (Т.О.Дев’яткіна, 1990; Т.О.Дев’яткіна, О.М.Важни-ча, 2000), що також узгоджується з вимогами до антистресових засобів. Разом з тим у літературі відсутні відомості про антистресові властивості ІРАС. Це обумовлює актуальність їх вивчення як засобів, що попереджують негативні наслідки стресу, з’ясування можливих механізмів цієї дії з метою розширення показань до їх практичного застосування.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.**  Роботу ви-конано у відповідності з плановою науково-дослідницькою роботою кафедри фар-макології та медичної рецептури Харківського державного медичного університету “Пошук шляхів фармакологічної корекції несприятливих наслідків стресу” (номер державної реєстрації 0103U004548) за проблемою “Фізіологія та патологія нервової системи”. Дисертант був виконавцем зазначеної теми наукового дослідження.

Мета і завдання дослідження. **Вивчити в експерименті антистресові властивості ІРАС та виявити серед них найбільш активні для обгрунтування можливості цілеспрямованого застосування їх як антистресових засобів.**

**Для досягнення мети були поставлені такі** завдання:

**1.Вивчити вплив досліджуваних інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на**

**стан центральної нервової системи і гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи за умов емоційного стресу.**

**2.Вивчити вплив інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на стан вегетативної регуляції і серцево-судинної системи за умов емоційного стресу.**

**3.Дослідити дію інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на стан окислю-вального метаболізму, а саме на процеси перекисного окислення ліпідів і фермен-тативної активності антиоксидантної системи при емоційному стресі.**

**4.Вивчити в тих же експериментальних умовах вплив досліджуваних інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на рівень ангіотензину-І в сироватці крові та в тка-нині головного мозку.**

**5.Встановити кореляційну залежність між рівнем ангіотензину-І в сироватці крові і в тканині головного мозку та показниками вивчених функціональних систем саморегулювання під впливом інгібіторів ренін-ангіотензинової системи в умовах емоційного стресу.**

**6.Провести порівняльний аналіз антистресових властивостей досліджуваних препаратів при емоційному стресі та виявити серед них найбільш ефективний лікарський засіб.**

**7.Вивчити вплив досліджуваних інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на гостру токсичність інших антигіпертензивних засобів з різними механізмами дії (клофелін, анаприлін, верапаміл, дибазол).**

***Об’єкт дослідження –* серцево-судинна система, центральна нервова система, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова система, вегетативна регуляція, окислюваль-ний метаболізм за умов емоційного стресу.**

***Предмет дослідження –* ефективність та механізм антистресової дії інгібіторів ренін-ангіотензинової системи: каптоприлу, еналаприлу й лозартану в порівнянні з феназепамом при емоційному стресі.**

***Методи дослідження –* фармакологічні, фізіологічні, біохімічні, пато-морфологічні й статистичні.**

Наукова новизна одержаних результатів**. Уперше одержані експерименталь-ні дані про антистресові властивості антигіпертензивних засобів із групи ІРАС – каптоприлу, еналаприлу й лозартану – на моделі гострого ЕС “Конфлікт афе-рентних подразнень”. Показана раніше невідома здатність цих препаратів зменшувати виразність стрес-стимульованих порушень з боку функціональних систем саморегулювання. Перш за все це стосується кількісної характеристики впливу ІРАС на рівень АТ, який за умов ЕС набуває більшої сили.**

**Уперше описаний позитивний характер центральної дії ІРАС за умов ЕС у ви-гляді збільшення сумаційно-порогового показника (СПП), відновлення емоційно-ру-хомих реакцій щурів у “відкритому полі”, покращення формування та збереження короткострокової пам’яті (КСП).**

**Новими є дані про захисний вплив ІРАС на інтегральні показники ГГНС та клі-**

**тинний склад лімфоїдних органів на підставі вазодилятаторної дії препаратів та**

**відновлення кровопостачання тканин. Цьому ефектові сприяє відтворення під впливом ІРАС вегетативної рівноваги, в більшій мірі за рахунок захисту адренергічного тонусу.**

**Уперше виявлено провідний напрямок захисної дії ІРАС шляхом встановлення біооксидативної рівноваги за рахунок зменшення продуктів ПОЛ та збереження на рівні ЕС активності антиоксидантних ферментів. Вказано на особливості цього ефекту залежно від тканини (кров, мозок) і фармакодинамічних властивостей препаратів.**

**При кількісній оцінці антистресової дії ІРАС, проведеної за допомогою трьох відомих методів, доведено, що вивчені препарати проявляють захисний вплив на всі складові ланки стрес-реалізуючої системи, але в більшій мірі – на ГГНС, ве-гетативну регуляцію, а в лозартана – ще й на окислювальний метаболізм. Блокатор АНТ-І-рецепторів лозартан виявив найбільший за балами захисний вплив, прак-тично на рівні препарату порівняння феназепаму.**

**Визначення АНТ-І в сироватці крові й в тканині мозку тварин, яким вводили ІРАС за умов ЕС, свідчить про те, що нормалізуючий ефект забезпечується транспортною РАС, а накопичений АНТ-І в клітинах головного мозку є проявом резервної ролі тканинної РАС, що вперше об’єктивно доведено за допомогою імуноморфологічного методу з використанням стандартів АНТ-І і люмінісцентної мікроскопії.**

**Виявлений тісний кореляційний зв’язок між АНТ-І в сироватці крові й в головному мозку та окремими функціональними показниками вперше дав підставу вважати, що механізм антистресової дії ІРАС реалізується шляхом нормалізації адренергічної регуляції, відновлення оксидативної рівноваги та стабілізації АТ.**

**За результатами дослідження одержано деклараційний патент України “Ре-човина, що має антистресові властивості”(заявка № 20031110084 від 10.11.2003 р.).**

Практична значимість одержаних результатів. **Виконане експериментальне дослідження антистресової дії ІРАС–каптоприлу, еналаприлу й лозартану обгрунтовує подальше впровадження їх в клініку кардіологічного, неврологічного та загально-терапевтичного профілю за новим показанням в якості стреспротекторів з лікувально-профілактичною метою у складі комплексної терапії захворювань стресового генезу. Показано, що комбіноване застосування з іншими антигіпертензивними засобами може вважатися доцільним не тільки на підставі од-носпрямованої фармакологічної дії (зниження АТ), але й завдяки властивому їм за-хисному ефекту у вигляді їх позитивної дії на термін загибелі тварин, що не за-лежить від механізму їх інгібуючої дії на РАС.**

**За матеріалами дисертації видано 2 інформаційні листки: “Метод повышения эффективности комплексной терапии больных хронической ишемической болезнью сердца путем применения каптоприла” (№ 02-2003) та “Эналаприл – новые свойства, повышающие эффективность лечения гипертензий стрессового генеза”**

**(№ 04-2003).**

**Результати дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на ка-федрах фармакології та патологічної фізіології Національного фармацевтичного університету України, на кафедрах фармакології Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова, Запорізького державного медичного університету, Дніпропетровської державної медичної академії.**

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та проаналізована наукова література з проблеми, виконано експериментальну частину роботи, проведений аналіз отриманих результатів і статистична обробка експериментальних даних, оформлені таблиці та рисунки, сформульовані висновки, опубліковані основні положення дисертації.\*

**Апробація роботи.** Основні положення дисертації представлені та допо-відалися на Всеукраїнській науково-практичній конференції НФаУ “Лекарства-че-

ловеку” (Харків, 2000), ІІ Національному з’їзді фармакологів України (Дніпро-петровськ, 2001), науково-практичній конференції НФаУ «Лекарства – человеку” (Харків, 2002), IV Всеукраїнській науково-практичній конференції “Новое в клини-ческой фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов” (Харків, 2002), науково-практичній конференції “Клінічна фармакологія метаболічних корек-торів та взаємодія ліків в клінічній практиці” (Вінниця, 2002), конференції молодих вчених “Медицина третього тисячоліття” (Харків, 2002), Всеукраїнській науковій конференції студентів, аспирантів, клінічних ординаторів “Стрес, шок, термінальні стани” (Донецьк, 2003), IV Українській науково-практичній конференції з клінічної фармакології “Актуальні питання фармакології” (Вінниця, 2004).

Публікації. **За матеріалами дисертації опубліковано 17 наукових робіт. З них 9 статей: 5 статей у фахових виданнях ВАК України; деклараційний патент України на винахід та 7 тез доповідей.**

Обсяг і структура дисертації. **Дисертаційна робота викладена на 196 сто- рінках комп’ютерного тексту і включає вступ, огляд літератури, розділ “Постановка**

**дослідів. Матеріали, методи та об’єм дослідження”, 3 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів досліджень, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, що охоплює 260 публікацій, з них 117 вітчизняних і 143 закордонних джерел, додатки. Робота ілюстрована 39 таблицями і 41 рисун-ками.**

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**

\* Автор висловлює подяку професору кафедри патологічної анатомії ХДМУ, д.мед.н. Г.І.Губіній-Вакулик за консультативну допомогу у проведенні морфологічного вивчення головного мозку, наднирників, тимусу й селезінки та старшому науковому співробітнику ЦНДЛ ХДМУ, к.біол.н. Т.В.Горбач за допомогу у визначенні АНТ-І у сироватці крові та тканинах головного мозку імуноферментним методом.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ ДИСЕРТАЦІЇ

Методи дослідження. **Експериментальні дослідження виконані на 450 білих нелінійних мишах масою 18-30 г і 460 статевозрілих щурах лінії WAG популяції Вістар обох статей з масою тіла 150-250 г. Утримання й використання тварин в ек-спериментах відбувалося відповідно вимогам “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в дослідних і інших наукових цілях”(Strasburg, 18.03.1986 ).**

**Експериментальні тварини згідно умов дослідження, були поділені на групи по   
6 голів в кожній. 1 група – інтактні щури, які утримувалися у вільній поведінці в умовах виварію та служили контролем. 2 група – тварини, яких піддавали дії го-строго ЕС. 3-5 групи щурів, у яких ЕС сполучався з введенням за 1-1,5 години до за-кінчення стресування одного з досліджуваних ІРАС. Щурам 6 групи вводили в аналогічних умовах дослідів препарат порівняння – феназепам.**

**У всіх серіях дослідів основні показники досліджувалися відразу після закінчення дії стресорного фактора.**

**При проведенні електрофізіологічних методів дослідження щурів наркотизува-ли нембуталом (15 мг/кг внутрішньоочеревно) (В.В.Мурашко, А.В.Струтинський, 1991). Евтаназія щурів здійснювалася шляхом одномоментної декапітації за умов, що відповідають наказам МОЗ СРСР № 755 від 12.08.1977 р., МОЗ УССР № 32 від 22.02.1988 р. і вимогам “Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, використовуємих в дослідних і інших наукових цілях” (Strasburg, 18.03.1986).**

**Для моделювання ЕС використано реалістична модель нейрогенного стресу “Конфлікт аферентних подразнень” (Ф.П.Ведяєв, 1983) тривалістю 4 і 2 години протягом двох днів.**

**Із групи ІРАС досліджували 3 препарати: каптоприл (KRKA, Slovenia), еналаприл (HemofarmDD, Yugoslavia), які за механізмом фармакологічної дії відносяться до інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ) і від-різняються між собою різною силою та тривалістю дії на підставі фармакокінетичних особливостей. Третім препаратом був лозартан (Merch C.O., USA), що інгібує РАС шляхом блокади АНТ-ІІ-рецепторів.**

**Дози, в яких вводили препарати, вибрано на підставі доз, апробованих в експериментальних роботах і обгрунтованих в багатьох дослідженнях, як фармако-логічно ефективні (M.Bartosz et al.1997; A.Peсo-Antic et al.2000; V.V.Petrov et al.2001; H.N. Chowta et al. 2002;): 5 мг/кг каптоприл і еналаприл; 10 мг/кг лозартан. Препаратом порівняння був відомий бензодіазепіновий транквілізатор з антистре-совими властивостями феназепам в дозі 2,5 мг/кг (Жердев В.П. и др., 1987; Киричек Л.Т., 1990; Иноземцев А.Н. и др., 1996; Ерёменко А.В. и др., 1998).**

**Досліджувані ІРАС вводили внутрішьношлунково через зонд, одноразово на другий день моделювання ЕС за 1-2 години до закінчення стресування, що відпові-дає їх фармакокінетичним особливостям. Контрольні та стресовані тварини одержували дистильовану воду в аналогічних умовах.**

**Про стан ЦНС судили за величиною сумаційно-порогового показника (СПП) (С.В.Сперанский, 1965), поведінкою щурів у “відкритому полі” (Д.А.Кулагин, В.Н.Федоров, 1969), процесами навчання і відтворення навичок умовної реакції пасивного уникнення (УРПУ) (Л.А.Громов, П.И.Середа, 1992).**

**Вивчення впливу ІРАС на показники стану ГГНС за умов ЕС проводилося шляхом визначення вагових коефіцієнтів лімфоїдних органів (тимус, селезінка), а також наднирників. Розрахунок коефіцієнтів маси органів проводили за спів-відношенням маси органу до маси тварини і виражали в %. Абсолютну кількість еозинофілів у крові визначали під мікроскопом шляхом підрахунку у камері Фукс-Розенталя при фарбуванні за І.С.Піралішвілі (1968). Індекс Паулса у щурів розрахо-вували на підставі кількості щурів з виразками і середньої кількості виразок на одного щура (И.И.Брехман, О.И.Кирилов, 1966). Вміст вітаміну С в тканинах наднирників визначали за допомогою мікро-хімічного методу (R.W.Birch et al,  
1933), рівень 11-ОКС в крові і в наднирниках флюориметрично MPF-4 (P.De.Moor  
et al., 1960).**

**Тканини головного мозку, селезінки, тимусу і правого наднирника фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну, потім відмивали у спиртах зростаючої міцності, заливали в парафін (Г.А.Меркулов, 1969). Мікротомні зрізи товщиною 5-6 мкм фарбували гемотоксилином – еозином. Мікроскопічний аналіз проводили з використанням світлового мікроскопу “Olympus” (Японія), цифрові зображення мікропрепаратів наднирників піддавали морфометричному дослідженню (ка-ріометрія) (К.Ташкэ, 1980). На тканині головного мозку проведено імунолю-мінісцентне визначення молекул АНТ-І: за допомогою люмінісцентного мікроскопу “ЛЮМАМ И2”.**

**Про стан симпатико-адреналової регуляції судили за вмістом адреналіну (А) і норадреналіну (НА) в сироватці крові і в тканинах мозку, який визначали флюориметричним методом (А.М.Петрунькина, 1961), враховували їх спів-відношення. Про стан холінергічної медіації судили за активністю холінестерази (ХЕ), яка визначалася титрометрично в % розкладеного ацетилхоліну теж в сироватці крові і в тканинах головного мозку (С.Р.Зубкова, Т.В.Правдич-Неминская, 1947).**

**Рівень систолічного АТ у щурів визначали на хвостовій артерії електро-п’єзографічним методом (М.С.Расин и др., 1971) до початку дослідів (вихідний фон)**

**і через 1-1,5 години після введення ІРАС, що співпадало з фармакокінетичними особливостями кожного з вивчених препаратів при введенні у шлунок.**

**Біоелектричну активність міокарда щурів реєстрували на електрокардіографі “Салют” у ІІ стандартному відведенні з використанням голчастих електродів, при швидкості стрічкопротягу 50 мм/с і величині імпульсу 10 мм = 1 мВ (В.В.Мурашко, А.В.Струтынский, 1991). На електрокардіограмі (ЕКГ) вираховували частоту сер-цевих скорочень (ЧСС), вольтаж зубців R і Т, розташування сегменту S-T відносно ізоелектричної лінії.**

**Спектрофотометрично визначали вміст продуктів, які реагують з 2-тіо-барбітуровою кислотою (ТБК-АП) (Т.Н.Федорова и др., 1983) і дієнових кон’югатів**

**(ДК) (Б.В.Гаврилов, М.И.Мишкорудная, 1983) в сироватці крові і в тканинах головного мозку.**

**Показниками антиоксидантного захисту служила активність ферментів супероксиддисмутази (СОД) і каталази. Взаємовідношення показників ПОЛ і ан-тиоксидантної активності (АОА) відображає інтенсивність і хід патологічного про-цесу. Визначення активності СОД проводилося на спектрофотометрі “Specol-10” (И.С.Чевари и др., 1985 ). Активність каталази визначали теж спектрофотометрично (И.В.Королюк и др.,1988).Всі показники ПОЛ (ТБК-АП, ДК) та АОА (СОД, ката-лаза) визначалися в сироватці крові та в тканині мозку (корі, стовбурі, гіпоталамусі).**

**Позитивний вплив досліджуваних ІРАС в умовах ЕС на фармакологічні, електрофізіологічні, біохімічні і патоморфологічні показники розцінювалися як прояв антистресової дії, вираженість якої визначали за методами Ю.І.Добрякова (1978), Л.Т.Киричок (1990), О.М.Важничої, Т.О.Дев’яткіної( 2001).**

**Для оцінки участі РАС в механізмі антистресової дії вивчено рівень АНТ-І в сироватці крові і в гомогенаті цілісного головного мозку, для чого було використано імуноферментний метод і стандартні набори реактивів фірми Peninsulla Laboratories (Каліфорнія) (T.Porstmann, S.Kiessing, 1992). Крім того, стандартні набори реактивів використано для імунолюмінісцентного визначення молекул АНТ-І.**

**Вивчали вплив каптоприлу, еналаприлу й лазортану на гостру токсичність центрального α2–адреноміметика клофеліну, β–адреноблокатора анаприліну, блока-тора кальцієвих каналів верапамілу та міотропного спазмолітика дибазолу. Досліди виконано на статевозрілих білих мишах обох статей лінії BALB/С за-гальноприйнятим методом вивчення гострої токсичності (М.Л.Беленький, 1963). У кожній з 4-х серій дослідів на мишах антигіпертензивні препарати вводили одноразово внутрішньоочереванно в наростаючих дозах від максимально переносимих до абсолютно смертельних через 1-2,5 години після одноразового введення у шлунок ІРАС відповідно до їх фармакокінетичних особливостей. Контрольні тварини одержували антигіпертензивні засоби без попереднього введення ІРАС. В цих умовах у тварин відмічали клінічні прояви гострого отруєння, кількість загиблих тварин від кожної дози препарату, ЛД0, ЛД100, широту токсичної дії та термін загибелі. ЛД50 обчислювали на підставі одержаної низки доз,**

**які викликали різний відсоток загибелі мишей (від 0 до 100 %) за методом Літчфілда й Уілкоксона в модифікації З.Рота (1963). Одержані ЛД50 зіставляли з контролем, оцінювали різницю (Н.В.Саноцкий, 1970), що давало змогу судити про наявність або відсутність впливу ІРАС. За вижившими тваринами спостерігали протягом 14 днів, визначаючи їх вагу через кожні 7 днів.**

**Аналогічні за метою досліди з гострої токсичності виконано також на білих ста-тевозрілих щурах лінії WAG популяції Вістар, але при цьому використано експрес-метод (Deichmann et la Blanc, 1970).**

**Первинний цифровий матеріал оброблено за загальноприйнятим у медико-біо-логічних дослідженнях методом варіаційної статистики (М.Л.Беленький, 1963). Для оцінки вірогідності одержаних результатів (Р) використано критерії t Ст’юдента. Виявлені зміни оцінювалися як статистично вірогідні при Р < 0,05. У залежності від постановки дослідів зіставлення дії препаратів проводили або з вихідним фоном, або з контролем, із ЕС, між собою, та з феназепамом. Оцінка участі РАС в механізмі антистресової дії проведена за допомогою кореляційного аналізу методом рангів (Ю.И.Тюрин и др., 1998) при використанні комп’ютерної програми “Statgraphics” (5 версія), що дало змогу встановити ступінь щільності кореляційного зв’язку між рівнем АНТ-І крові та мозку й показниками функціональних систем.**

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

**Виходячи з того, що інгібітори ренін-ангіотензинової системи відомі, перш за все, як антигіпертензивні засоби, що здатні впливати на роботу серця, дослідження почали з вивчення їх впливу на серцево-судинну систему інтактних та стресованих тварин. Результати цієї серії експериментів показали, що використана нами модель емоційного стресу призводить до характерних порушень з боку серцево-судинної системи за гіперкінетичним типом у вигляді підвищення артеріального тиску, прискорення частоти серцевих скорочень та зміщення у більшості тварин сегменту S-T на електрокардіограмі відносно ізоелектричної лінії. Досліджувані препарати в інтактних щурів проявляють гіпотензивну, а за умов емоційного стресу – анти-гіпертензивну дію. Більш ефективним механізмом являється інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту, тому що каптоприл і, особливо, еналаприл знижують в однаковій мірі артеріальний тиск в обох постановках дослідів, у той час як лозартан впливає на рівень артеріального тиску тільки в умовах емоційного стресу. Еналаприл, що відноситься до проліків, проявляє сильнішу дію порівняно з каптоприлом. Усі три препарати перевищують вивчений ефект за умов емоційного стресу у феназепама, що також не викликає сумніву, тому що транквілізатори забезпечують зниження артеріального тиску тільки за рахунок психо-седативного ефекту. За результатами цієї серії дослідів вивчені інгібітори ренін-ангіотензинової системи проявляють також кардіопротекторні властивості, стабілізуючи визначені показники електрокардіограми, що змінюються під впливом емоційного стресу.**

**З боку центральної нервової системи використана в роботі модель емоційного стресу у вигляді конфлікту аферентних подразнень викликає порушення з ознаками збудження. Про це свідчать зменшення сумаційно-порогового показнику, під-вищення горизонтальної пробіжки, зменшення уринації та тенденція до збільшення дефекації. За цих умов порушується мнестична діяльность – виникає виразна тенденція до скорочення латентного періоду рефлексу й терміну його прояву, що суттєво зменшує відсоток тварин, яких навчили, і зменшується короткострокова пам’ять. Дані патоморфологічних дослідженнь тканини головного мозку стресованих щурів, показали, що емоційний стрес, який викликає спазм артеріол мозку та його оболонок, призводить до виражених структурних змін гіпоксичного та**

**гіпонутритивного характеру.**

**На тлі цих змін вплив досліджуваних препаратів на центральну нервову   
систему має захисний характер, який формується на підставі гальмування несприятливої дії емоційного стресу. Введення препаратів збільшує сумаційно-пороговий показник (каптоприл, лозартан), відновлює, в першу чергу, емоційні реакції (каптоприл, еналаприл, лозартан), послаблюючи рухомість (еналаприл) або наближуючи її до контрольного рівня (лозартан), і покращують мнестичну ді-яльність щурів, особливо процес формування та збереження пам’яті (каптоприл, лозартан).**

**Зіставлення дії препаратів за функціональними і патоморфологічними даними дозволяє припустити, що в основі їх центральної антистресової дії лежить спаз-молітичний судинорозширювальний ефект, який веде до покращення кровопос-тачання тканини мозку та захисту його функціонального стану від розвитку гіпоксії. Порівняльний аналіз центральної антистресової дії вивчених препаратів свідчить про найбільшу активність лозартану. Це, вочевидь, пов’язано з впливом препарату переважно на тканинну ренін-ангіотензинову систему через ангіотензинові ре-цептори головного мозку. У цих дослідах еналаприл проявляє найменшу   
активність, що може бути викликано особливостями його фармакокінетики, і більше, ніж каптоприл, поступається дією феназепаму, а лозартан за більшістю показників дорівнює, а за патоморфологічними – навіть перевищує активність препарату порівняння.**

**При стресовій дії факторів будь-якої природи гіпоталамо-гіпофізарно-наднир-никова система реагує завжди однозначно зменшенням коефіцієнтів маси тимусу, селезінки, гіпертрофією наднирникових залоз, еозинопенією й дистрофічними порушеннями в слизовій оболонці шлунка у вигляді крововиливів або виразок. Перелічені зміни інтегральних показників стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднир-никової системи спостерігалися і в нашому дослідженні. Крім того, порушувалися спеціальні функціональні та патоморфологічні показники, які визначали для одержання більш конкретної інформації щодо стану наднирникових залоз, тимусу й селезінки. Встановлено, що за умов емоційного стресу функціональна активність наднирникових залоз підвищується. Про це свідчить їх гіпертрофія, а також змен-шення в них рівня вітаміну С та підвищення 11-оксикортікостерону в наднирникових залозах й в плазмі крові. Патоморфологічні дані теж свідчать про підвищену активність наднирникових залоз і лімфоїдних органів. Звертає на себе увагу спазмований стан судин, у зв’язку з чим тимус, особливо в корковому шарі, практично позбавлений лімфоцитів, у селезінці відбувається редукція лімфоїдних фолікулів, у наднирникових залозах коркова зона виглядяє пригніченою, а інші зони, в тому числі й мозковий шар, накопичують холестерин або у нейро-ендокриноцитах – катехоламіни.**

**Досліджувані в цих умовах інгібітори ренін-ангіотензинової системи від-новлюють усі інтегральні показники стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової**

**системи, особливо дистрофічні зміни у шлунку, зменшуючи індекс Паулса до 0. Прогностичне значення цього показника підкреслював академік С.В.Анічков (1985), який вважав, що вираженість виразкового процесу у шлунку є кінцевим результатом стресу. Клітинний склад лімфоїдних органів покращується у зв’язку з вазо-дилятаторною дією інгібіторів ренін-ангіотензинової системи та відновленням кровопостачання й транспортної функції судин. Це призводить до міграції   
тимоцитів з коркового до мозкового шару тимусу, що узгоджується з підвищенням його коефіцієнту маси. Також спостерігається активація лімфоїдних фолікулів у селезінці, особливо біля центральних артерій з неушкодженою стінкою і часткове відновлення функцій наднирникових залоз, де нормалізується рівень вітаміну С, знижується в них і в плазмі крові рівень 11-оксикортікостерону. Однак зберігається гіпертрофія наднирникових залоз, вочевидь, за рахунок накопичених в них початкових продуктів синтезу кортикостероїдів та самих катехоламінів.**

**Зіставлення дії препаратів у цілому на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему дозволяє стверджувати про переважний вплив еналаприлу і каптоприлу, навіть порівняно з феназепамом, що свідчить про домінування судинного механізму захисту.**

**Модулюючою ланкою стрес-стимульованої системи при емоційному стресі є вегетативна регуляція. Саме тому в цих умовах підвищується переважно симпатичний тонус у тварин, що зазнали впливу емоційного стресу. Це проявилося збільшенням норадреналіну і адреналіну в крові та в тканині головного мозку, співвідношення яких свідчить про перевагу гормонального компоненту симпато-адреналового впливу. Судячи по зниженню активності холінестерази в обоїх тканинах, що досліджувалися, за умов емоційного стресу підвищується й холінергічний тонус, тобто кількість ацетілхоліну теж збільшується, але в меншій мірі, відбиваючи тим самим порушення вегетативної рівноваги. Досліджені інгібітори ренін-ангіотензинової системи її вирівнюють, головним чином, за   
рахунок захисту адренергічного тонусу (в більшій мірі відновлюється кількість нор-адреналіну в крові і в тканині головного мозку, ніж адреналіну). Досліджуваним препаратам притаманна і антихолінергічна активність, яка в наших дослідах виявляється підвищенням активності холінестерази і відповідно зменшенням кількості ацетілхоліну. Інгібітори ренін-ангіотензинової системи вирівнюють вегетативну регуляцію, порушену емоційним стресом, більш за рахунок симпато-адреналового тонусу і менше – за рахунок холінергічного. Різний ступінь одно-спрямованої дії інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на головні компоненти вегетативної регуляції забезпечує відновлення її рівноваги. При зіставленні дії пре-паратів між собою можна вважати, що ступінь їх захисного впливу щодо вегетативної регуляції однакова й відповідає ефектам феназепаму.**

**Нормальний перебіг різних фізіологічних процесів в організмі залежить в значній мірі від постійного підтримання в ньому прооксидантно-антиоксидантної рівноваги. Порушення цих процесів має універсальний характер, властивий будь-**

**якій патології, в тому числі й стресовій. Не випадково Г.Сельє називав продукти перекисного окислення ліпідів “первинними медіаторами стресу” (1992).**

**В умовах емоційного стресу біоокислювальна рівновага між показниками перекисного окислення ліпідів і антиоксиданнтої системи порушується переважно за рахунок збільшення продуктів перекисного окислення ліпідів і менше у зв’язку з активацією антиоксидантних ферментів. Особливо велика розбіжність між кількістю**

**дієнових кон’югатів і продуктів, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою з одного боку, та активністю супероксиддисмутази і каталази – з другого спосте-рігається в тканинах головного мозку, головним чином – в його корі, де вміст дієнових кон’югатів збільшується в 3,3, продуктів, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою, – у 8 разів, а активність супероксиддисмутази і каталази – в 1,5 і в 4,4 рази відповідно.**

**За цих умов провідний напрямок захисної дії інгібіторів ренін-ангіотензинової системи проявляється зменшенням продуктів перекисного окислення ліпідів та збереженням на рівні емоційного стресу або контролю активності антиоксидантних ферментів. У крові цей ефект виразно спостерігається в дослідах з лозартаном по відношенню до продуктів, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою, і супероксиддисмутази, що наближується до дії феназепаму. У головному мозку, переважно в гіпоталамусі, вміст продуктів, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою, нормалізується під впливом лозартану так, як і при застосуванні феназепаму; активність антиоксидантних ферментів у цій структурі мозку зберігається на рівні емоційного стресу під впливом каптоприлу або на рівні контролю в дослідах з еналаприлом, лозартаном і феназепамом.**

**Визначення за середніми даними співвідношення між показниками  
 перекисного окислення ліпідів і антиоксидантної системи свідчить про те, що інгібітори ренін-ангіотензинової системи вирівнюють його в крові та в гіпоталамусі, ліквідуючи прояв оксидативного стресу. У корі головного мозку і в стовбурі його прояви частково зберігаються.**

**Таким чином, приведений вище аналіз отриманих результатів показав, що до-сліджувані інгібітори ренін-ангіотензинової системи – каптоприл, еналаприл, лозартан, - за умов змодульованого емоційного стресу проявляють стреспротективні властивості. Ми намагалися виявити препарат з максимальною активністю. При цьому за різними показниками першість поділили між собою еналаприл і лозартан. Використання відомих з літератури методів кількісної оцінки антистресової активності фармакологічних засобів (Ю.И.Добряков, 1978; Л.Т.Киричок, 1990; О.М.Важнича, Т.О.Дев’яткіна, 2001), згідно з якими цифрові показники перекладали в бали, дало змогу об’єктивно оцінити ступінь стреспротекторної активності досліджуваних препаратів. З’ясувалося, що, по-перше, всі досліджувані інгібітори ренін-ангіотензинової системи проявляють статистично достовірну антистресову дію (різниця із емоційним стресом більше двох балів); по-друге, найбільш виражений захисний вплив притаманний лозартану(27 балів), який майже дорівнює**

**захисному ефектові феназепаму (31 бал) або перевищує його за результатами інших двох методів (8 і 10 балів проти 5). Таким чином, однозначно вирішується питання про те, що блокада ангіотензинових рецепторів є більш ефективним шляхом для досягнення антистресової дії, ніж інгібування ангіотензинперетворюючого ферменту. Нарешті, ці розрахунки дали нам можливість висловитися на користь превалюючих механізмів антистресової дії інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, до яких, виходячи з кількості балів, можна віднести вплив на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему, вегетативну регуляцію, а лозартан, крім цього, впливав також на окислювальний метаболізм. Орієнтуючись на той же показник (кількість балів), можна констатувати, що в механізмі дії досліджуваних препаратів вплив на центральну нервову систему грає менш визначну роль. Стреспротекторний ефект феназепаму, виражений більше за рахунок дії на центральну нервову систему, суттєво не відрізняється від такого у лозартана (таблиця 1).**

**Таблиця 1**

**Антистресова дія інгібіторів ренін-ангіотензинової**

**системи в балах при гострому емоційному стресі в**

**експерименті за методом О.М.Важничої та**

**Т.О.Дев’яткіної (2001)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Ланки стрес-стимульованої системи** | | **Каптоприл** | **Еналаприл** | **Лозартан** | **Феназепам** |
| **ЦНС** | | **+ 2** | **- 4** | **+ 4** | **+ 6** |
| **ГГНС** | | **+ 6** | **+ 4** | **+ 8** | **+ 6** |
| **Вегетативна регуляція** | | **+ 6** | **+ 6** | **+ 6** | **+ 6** |
| **Окислювальний метаболізм** | | **- 1** | **- 1** | **+ 6** | **+ 8** |
| **ССС** | **Інтактні** | **+ 1** | **0** | **- 1** | **+ 1** |
| **Стресовані** | **+ 4** | **+ 2** | **+ 4** | **+ 4** |
| Загальна кількість балів | | + 18 | + 7 | + 27 | + 31 |

**Вираженість політропної фармакодинаміки вивчених інгібіторів ренін-ангіо-тензинової системи можна зв’язати і з їх хімічною будовою. Аналіз цього питання дозволяє вважати, що для похідного імідазол-5-метанолу (лозартану) характерні більш виражені антистресові властивості, які підсилюються фармакологічно активним СООН-метаболітом препарату, що утворюється в організмі, тоді як речовини, що вміщують сульфгідрильні (каптоприл) і карбоксильні (еналаприл) групи, призводять до меншої антистресової ефективності.**

**Не обмежуючись одержаним уявленням про механізм антистресової дії інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на рівні саморегулюючої функціональної стрес-стимульованої системи, ми поставили перед собою задачу з’ясувати, яку роль у ній відіграє ренін-ангіотензинова система. Для визначення можливої участі в реалізації антистресової дії інгібіторів ренін-ангіотензинової системи за умов емоційного стресу одного з найбільш стабільних її компонентів – ангіотензину-І**

**була проведена серія дослідів з визначенням ангіотензину-І в сироватці крові і в тканині головного мозку імуноферментним методом.**

**Результати проведеного дослідження свідчать, що за умов емоційного стресу відбувається підвищення рівню ангіотензину-І як у крові (в 4,3 рази), так і в тканині головного мозку (в 2,8 рази) порівняно з контролем. Ця розбіжність свідчить про активну роль транспортної ренін-ангіотензинової системи, де ангіотензин-І виступає інтегральним показником, що відбиває реакцію усіх тканин і органів, які реагують, як видно з дослідів на головному мозку, значно економніше (рисунок).**

|  |
| --- |
| А |

Рисунок. Рівень ангіотензину І в дослідах з інгібіторами ренін-ангіотензинової системи при емоційному стресі у щурів:

А - сироватка крові ; Б - головний мозок;

**\* - різниця, статистично достовірна порівняно з контролем (Р < 0,05);**

**\*\* - різниця, статистично достовірна порівняно з емоційним стресом**

**(Р < 0,05).**

**На цьому фоні ефекти інгібіторів ренін-ангіотензинової системи проявляються односпрямованою дією, викликаючи зниження стимульованого емоційним стресом рівню ангіотензину-І в сироватці крові та в головному мозку, що в крові не досягає контрольних цифр, а в тканині мозку відновлює його рівень в дослідах з енала-прилом і феназепамом. За даними імуноморфологічних досліджень, цей ефект препаратів сполучається з їх судинорозширювальною дією щодо артеріол, спазмованих під впливом емоційного стресу. Зменшення кількості молекул ангіотензину-І в їх стінках та у просвіті судин і вихід у клітини головного мозку й наднирникових залоз свідчить про взаємозв’язок транспортної та тканинної ренін-ангіотензинової системи. Це відбувається, незважаючи на те, що ангіотензин-І і ангіотензин-ІІ в клітинах тканин можуть з’являтися не тільки шляхом транспортування кров’ю, але й у зв’язку з тканинним походженням, синтезуючись в них безпосередньо (V.J.Dzau et al., 1994).**

**Користуючись методом кореляційного аналізу, були об’єктивізовані дані про участь ангіотензину-І в механізмі антистресової дії інгібіторів ренін-ангітензинової системи. Кількісний аналіз встановлених сильних зв’язків на рівні від ±0,7 до ±1,0 між ангіотензином-І в крові і в тканинах голового мозку та вивченими показниками головних складових стрес-стимульованої системи дозволив встановити, що в умовах емоційного стресу:**

**1. Усі зіставлені ланцюги знаходяться в лінійній кореляційній залежності між собою в межах від 0 до ±1,0.**

**2. Ангіотензин-І транспортної ренін-ангіотензинової системи виявляє більшу активність, ніж ангіотензин-І мозку.**

**3. Ангіотензин-І крові має більшу кількість тісних кореляційних зв’язків з функціональними показниками (24), ніж помірних (19).**

**4. Ангіотензин-І мозку має меншу кількість тісних зв’язків з вивченими показниками (18), ніж помірних (22).**

**5. Невелика кількість показників (14), що стосуються практично всіх вивчених**

**ланок стресстимульованої системи, знаходяться в найтіснішому кореляційному зв’язку одночасно і з ангіотензином-І крові, і з ангіотензином-І мозку (таблиця 2).**

**Ці закономірності можуть служити підставою до уявлення про те, що ренін-ангіотензинова система приймає участь у розвитку стресових порушень з боку головних ланок стресстимульованої системи і водночас є об’єктом фармакологічної дії препаратів – інгібіторів ренін-ангіотензинової системи, забезпечуючи їхній антистресовий ефект.**

**Препарати із групи інгібіторів ренін-ангіотензинової системи при попередньому одноразовому введенні, не впливаючи на клінічний прояв гострого отруєння всіма вибраними антигіпертензивними препраратами, не змінюють основних параметрів токсичності клофеліну та модулюють значення ЛД50 анаприліну, верапамілу та дибазолу в статистично незначних межах, але, як   
правило, збільшують широту токсичної дії та уповільнюють і подовжують час загибелі тварин. Тенденція до зниження гострої токсичності вивчених   
гіпотензивних препаратів проявляється більш закономірною у щурів, ніж у мишей, хоча за даними розрахунків, видова чутливість до них відсутня.**

**Найбільш сприятливим виявилося сполучення інгібіторів ренін-ангіотензинової ситеми із центральним α2-адреноміметиком клофеліном, найменш - з β-адрено-блокатором анаприліном; проміжне місце посідають міотропні спазмолітики верапаміл і дибазол. Позитивна дія інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на термін загибелі тварин у цих дослідах не залежить від механізму їх інгібуючої дії на ренін-ангіотензиному ситему.**

**Таким чином, результати проведеного дослідження поглиблюють фармакологічну характеристику інгібіторів ренін-ангіотензинової системи – каптоприлу, еналаприлу й лозартану щодо їх впливу на функцію систем, які стимулюються емоційним стресом, і можуть бути експериментальним обгрунтуван-**

**ням для їх раціонального використання в клініці при захворюваннях стресового генезу на підставі односпрямованої фармакологічної дії (зниження артеріального тиску) і наявності у них стреспротекторних властивостей.**

**Таблиця 2**

**Кореляційний зв’язок між рівнем ангіотензину-І в крові і в головному**

**мозку та показниками досліджуваних функціональних систем**

**щурів на тлі дії інгібіторів ренін-ангіотензинової системи**

**за умов емоційного стресу**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Зіставлені ланки** | **Зіставлені показники** | | **Коефіцієнт кореляції** |
| **АНТ-І сироватки –ССС** | **АНТ-І** | **-АТ інтактних**  **-АТЕС** | **- 0,861**  **+ 0,892** |
| **АНТ-І сироватки -ГГНС** | **АНТ-І** | **-Коефіцієнт маси селезінки**  **-Еозинофіли крові** | **- 0,959**  **- 0,803** |
| **АНТ-І сироватки-Вегетативна регуляція** | **АНТ-І** | **-НА сироватки**  **-А сироватки**  **-НА/А сироватки**  **-ХЕ мозку (1година)** | **+ 0,831**  **+ 0,883**  **- 0,950**  **- 0,836** |
| **АНТ-І сироватки- ПОЛ, АОС** | **АНТ-І** | **-ТБК-АП сироватки**  **-Каталаза сироватки**  **-ДК мозку (гіпоталамус)**  **-СОД мозку(кора)**  **-СОД мозку(гіпоталамус)**  **-СОД мозку(стовбур)** | **+ 0,873**  **+ 0,845**  **+ 0,892**  **+ 0,941**  **+ 0,877**  **+ 0,910** |
| **АНТ-І мозку -ССС** | **АНТ-І** | **-АТ інтактних**  **-АТЕС** | **- 0,966**  **+ 0,897** |
| **АНТ-І мозку –ГГНС** | **АНТ-І** | **-Коефіцієнт маси селезінки** | **- 0,857** |
| **АНТ-І мозку-**  **Вегетативна регуляція** | **АНТ-І** | **-НА сироватки**  **-А сироватки**  **-НА/А сироватки**  **-НА мозку** | **+ 0,843**  **+ 0,870**  **- 0,859**  **- 0,825** |
| **АНТ-І мозку-**  **ПОЛ, АОС** | **АНТ-І** | **-ТБК-АП сироватки**  **-Каталаза сироватки**  **-ДК мозку (гіпоталамус)**  **-СОД мозку(кора)**  **-СОД мозку(гіпоталамус)**  **-СОД мозку(стовбур)** | **+ 0,971**  **+ 0,845**  **+ 0,888**  **+ 0,886**  **+ 0,983**  **+ 0,878** |

ВИСНОВКИ

**У дисертації зроблено теоретичне узагальнення й наведено нове вирішення наукової задачі щодо фармакологічного захисту організму від ушкоджуючої дії емо-ційно-стресових факторів і попередження розвитку артеріальної гіпертензії стре-сового генезу за допомогою антигіпертензивних препаратів каптоприлу, ена-лаприлу, лозартану, в яких уперше експериментально показана наявність антистресових властивостей.**

**1. Каптоприл (5 мг/кг, одноразово внутрішньошлунково) знижує артеріальний тиск в однаковій мірі в інтактних та стресованих щурів (на 20,5 % та 19 % відповідно); відновлює порушені за умов емоційного стресу сумаційну здібність, емоційно-поведінкову та мнестичну діяльність центральної нервової системи, відновлюючи й клітинну структуру головного мозку; захищає інтегральні показники гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи від стресових порушень та від-новлює функціональну активність та морфологічну будову наднирникових залоз; нормалізує тонус симпато-адреналової системи (рівень норадреналіну), а також холінергічної регуляції (активність холінестерази), нормалізуючи ці показники як в сироватці крові, так і в мозку; проявляє тенденцію до відновлення рівноваги між процесами перекисного окислення ліпідів (дієнові кон’югати і продукти, які реагують з 2-тіобарбітуровою кислотою) і активністю ферментів антиоксидантної системи (супероксиддисмутаза, каталаза).**

**2. Еналаприл (5 мг/кг, одноразово внутрішньошлунково) знижує артеріальний тиск в середньому на 19,5 % у інтактних щурів порівняно з нормою і на 26 % у стресованих щурів порівняно з контролем; за умов стресу препарат нормалізує розташування сегменту S-T на електрокардіограмі; із показників центральної нервової системи відновлює горизонтальну рухливу активність, уринацію та змен-шує дефекацію у “відкритому полі”; нормалізує інтегральні показники гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Не зменшує гіпертрофію наднирникових залоз та різко знижує підвищені за умов емоційного стресу функціональні показники кортикостероїдогенезу і знижує до норми адрено- та холінергічну регуляцію; відновлює оксидативну рівновагу такими ж шляхами, що й каптоприл. Серед патоморфологічних змін у центральній нервовій системі та органах гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи головним є спазмолітичний ефект, від якого залежить клітинна перебудова.**

**3. Лозартан (10 мг/кг, одноразово внутрішньошлунково) знижує артеріальний тиск в інтактних щурів у середньому на 6,5 % проти норми і на 21 % нижче впливу емоційного стресу; на фоні емоційного стресу на електрокардіограмі відновлює частоту серцевих скорочень та наближує сегмент S-T до ізоелектричної лінії; виразно гальмує центральну нервову систему за всіма вивченими показниками; нормалізує інтегральні показники гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, відновлює стан наднирникових залоз, нормалізує вегетативну рівновагу, впливаючи більше на рівень катехоламінів, ніж на активність холінестерази як у крові, так і в**

**головному мозку; оксидативний стрес зменшується шляхом гальмування процесів перекисного окислення ліпідів у крові й в мозку (гіпоталамус) та збереження активності супероксиддисмутази і каталази у вивчених тканинах на рівні   
емоційного стресу або контролю.**

**4. Ренін-ангіотензинова система, як складова частина стрес-стимульованої системи організму, реагує на емоційний стрес збільшенням рівня ангіотензину-І в сироватці крові і в головному мозку; встановлено тісний кореляційний зв’язок між рівнем ангіотензину-І та деякими функціональними показниками; під впливом досліджуваних інгібіторів ренін-ангіотензинової системи та препарата порівняння феназепама кількість тісних зв’язків відновлюється.**

**5. Усі досліджені препарати проявляють антистресову дію, яка відповідно до кількісної оцінки використаними в роботі методами складає у каптоприла 4; 5 та 18 балів, в еналаприла – 4; 5 і 7 балів, у лозартана – 8; 10 та 27 балів. Антистресова активність препарату порівняння феназепаму складає 5; 5 та 31 бали, що дає змогу більш активним і близьким до нього визначити блокатор ангіотензинових рецепторів лозартан.**

**6. Найбільш загальними механізмами антистресової дії інгібіторів ренін-ангіотензинової системи слід вважати нормалізацію функцій гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи і вегетативної регуляції, а для лозартану – ще й окислювальний метаболізм. Патогенетичною основою їхньої захисної дії є судинорозширювальний ефект в різних тканинах.**

**7. Каптоприл, еналаприл, лозартан не впливають на клінічні прояви гострої токсичності, не змінюють її параметрів в дослідах з клофеліном; модулюють у незначних межах показники гострої токсичності анаприліна, верапаміла та дибазо-ла, але незалежно від механізмів гіпотензивної дії цих препаратів подовжують термін загибелі тварин, тобто захищають їх від гострої медикаментозної інтокси-кації.**

### ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1.Сирова Г.О. Центральні ефекти інгібіторів ренін-ангіотензинової системи при емоційному стресі в експерименті // Ліки. – 2003. - № 3-4. – С.65-68.

2.Сирова Г.О. Вплив інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на показники вегето-медіаторної регуляції при емоційному стресі в експерименті // Вісник фар-мації. – 2003. – № 4(36). – С.99-103.

3.Сирова Г.О. Вплив інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на процеси пе-рекисного окислення ліпідів при емоційному стресі в експерименті // Клінічна фар-

мація. -–2003. – Т.7, №4. – С.28-30.

4.Сирова Г.О. Вплив інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на гостру токсичність антигіпертензивних засобів з різними механізмами фармакологічної дії // Медична хімія. – 2003. – Т.5, № 4. – С.97-100.

5.Киричок Л.Т., Сирова Г.О., Горбач Т.В. Участь ренін-ангіотензинової сис-теми в механізмі антистресової дії її фармакологічних коректорів // Фармацевтичний

журнал. –2004. - № 2. – С.102-103; (особисто здобувачем сплановано алгоритм про-ведення досліджень, здійснено експеримент, проаналізовано результати, зроблено висновки, написано статтю).

6.Пат. 67614 А, Україна, МПК А61К 31/00. Речовина, що має антистресові вла-

стивості / Киричок Л.Т., Сирова Г.О., Звягінцева Т.В. – № 20031110084; заявл. 10.11.2003; опубл. 15.06.2004. – Бюл. № 6.

7.Сыровая А.О. Гипотензивное действие ингибиторов ренин ангиотензиновой

системы при эмоциональном стрессе в эксперименте // Материалы научно-прак-тической конференции «Лекарства – человеку». – Х.: Изд-во НФаУ. – 2002. – Т. XVII, № 1. – С.364-367.

8.Киричек Л.Т., Череватов Б.Г., Горбач Т.В., Сыровая А.О. Экспериментальное обоснование и клиническое изучение возможности применения ингибиторов ан-гиотензинпревращающего фермента в лечении больных хронической ишемической болезнью сердца // Експериментальна і клінічна медицина. – 2002. - № 4. – С.28-31; (особисто здобувач приймав участь в експерименті; написано статтю).

9. Киричек Л.Т., Звягинцева Т.В., Шлотгауер Н.Р., Сыровая А.О. и др. Кардио- и стресс-протекторные свойства лекарственных средств коррекции сердечно-сосу-дистых нарушений эмоционально-стрессового генеза в эксперименте // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2003. – № 2. – С.75-78; (особисто здобувачем проведено узагальнення результатів досліджень, написано статтю).

10.Щербакова Н.Р., Ганзий Т.В., Ананько С.Я., Киричек Л.Т., Кратенко А.С., Сыровая А.О. Фармакологическая коррекция работы сердца и уровня артериального давления при экспериментальном стрессе // Материалы международной научно-практической конференции «Лекарства – человеку». – Х.: Изд-во НфаУ. – 2000. – С.104-105.

11.Сыровая А.О., Киричек Л.Т. Фармакологическое обоснование анти-стрессового действия средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції “Вчені Украї-

ни – вітчизняній фармації”. – Х.: Вид-во НФаУ. – 2000. – С.319-320.

12.Сирова Г.О. Вплив інгібіторів ренін-ангіотензинової системи на гостру ток-сичність дибазолу // Тези доповідей ІІ Національного з’їзду фармакологів України “Фармакологія 2001 – крок у майбутнє”. – Дніпропетровськ. ТОВ “Видавничий дім “Авіцена””. – 2001. – С.220.

13.Сирова Г.О. Взаємодія інгібіторів ренін-ангіотензинової системи з бета-адреноблокатором анаприліном в експерименті // Збірник тез конференції молодих вчених «Медицина третього тисячоліття». Х.: Вид-во ХДМУ. – 2002. – С.39.

14.Сирова Г.О. Експериментальне обгрунтування спільного використання ін-гібіторів ренін-ангіотензинової системи з блокатором кальцієвих каналів ве-рапамілом // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Клінічна фармакологія метаболічних коректорів та взаємодія ліків в клінічній прак-

тиці». Вінниця: Вид-во Вінницький державний медичний університет ім.М.І.Пирогова.– 2002.- С.213-214.

15.Киричек Л.Т. , Щербакова Н.Р., Ананько С.Я., Сыровая А.О. и др. Антистрессовые свойства фармакологических корректоров системы гуморальной регуляции гемодинамических функций организма // Материалы IV Всеукраинской научно-практической конференции (с международным участием) «Новое в кли-нической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов». – Х. – 2002. – С.236.

16.Сыровая А.О. Нейро-гуморальные механизмы антистрессового действия ин-гибиторов ренин-ангиотензиновой системы // Тези Всеукраїнської наукової кон-ференції студентів, аспирантів, клінічних ординаторів “Стрес, шок, термінальні ста-ни”. – Донецьк. – 2003. – С.31.

17.А.О.Сыровая. Стресспротекторная активность в политропном спектре фар-макологического действия эналаприла // Матеріали IV Української науково-прак-тичної конференції з міжнародною участю з клінічної фармакології “Актуальні пи-тання фармакології”.-Вінниця.-2004.-№ 3.- С.122-125.

**АНОТАЦІЯ**

**Сирова Г.О. “Антистресова активність блокаторів ренін-ангіотензинової системи”. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія. – Національний фармацевтични університет

МОЗ України, Харків, 2004.

Дисертація присвячена експериментальному вивченню впливу інгібіторів   
ренін-ангіотензинової системи в умовах гострого емоційного стресу (конфлікт аферентних подразнень) на функціональні та структурні параметри лабораторних тварин. В експерименті показано, що одноразове внутрішньошлункове введення каптоприлу (5 мг/кг), еналаприлу (5 мг/кг), лозартану (5 мг/кг) на другий день моделювання емоційного стресу за 1-2 години до закінчення стресування, що відповідало їх фармакокінетичним особливостям, забезпечує виражений антистресовий ефект з боку центральної нервової системи, серцево-судинної системи, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, вегетативної регуляції та окислювального метаболізму. На цій підставі обгрунтовано можливість застосовання досліджуваних препаратів при захворюваннях серцево-судинної системи стресового генезу.

Показано, що при комбінованому призначенні вивчених препаратів з іншими

антигіпертензивними засобами: центрально діючим клофеліном, бета-адрено-блокатором анаприліном, блокатором кальцієвих каналів верапамілом і міотропним

спазмолітиком дибазолом – можна розраховувати не тільки на потенціювання анти-гіпертензивного ефекту, але й на захист від їх загальнотоксичної дії.

**Ключові слова**: інгібітори ренін-ангіотензинової системи, каптоприл, енала-прил, лозартан, емоційний стрес.

**Сыровая А.О. «Антистрессовая активность блокаторов ренин-ангиотензиновой системы». – Рукопись.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук   
по специальности – 14.03.05 - фармакология. – Национальный фармацевтический университет МОЗ Украины.- Харьков, 2004.

В диссертации приведены результаты экспериментального изучения влияния ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы на функциональные и структурные параметры лабораторных животных в условиях острого экспериментального эмоционального стресса. В эксперименте показано, что однократное внутри-желудочное введение каптоприла (5 мг/кг), эналаприла (5мг/кг), лозартана (10 мг/кг) на второй день моделирования эмоционального стресса за 1-2 часа до окончания стрессирования, что соответствует их фармако-кинетическим особенностям, обеспечивает выраженный антистрессовый эффект.

Показано, что исследованные препараты проявляют гипотензивное, а в усло-виях эмоционального стресса, повышающего артериальное давление на 15 %, - антигипертензивное действие; обладают кардиопротекторным действием, стабилизируя измененные под влиянием эмоционального стресса параметры электрокардиограммы. Уже эти данные могут свидетельствовать о возможности использования ингибиторов ренин-ангиотензиновой ситемы при гипертензиях и

функциональных кардиопатиях стрессового генеза. Для подтверждения проведен дальнейший этап исследований влияния избранных препаратов на разные звенья стресс-стимулируемой системы.

Установлено, что со стороны центральной нервной системы использованная модель эмоционального стресса вызывает нарушения с признаками возбуждения, на фоне которого защитный характер изучаемых препаратов формируется путем торможения неблагоприятного воздействия эмоционального стресса: введение препаратов увеличивает суммационно-пороговый показатель (каптоприл, лозартан), восстанавливает эмоционально-поведенческие реакции (каптоприл, эналаприл, лозартан), ослабляя подвижность (эналаприл) или приближая ее к уровню контроля (лозартан), и улучшают мнестическую деятельность крыс, особенно процесс формирования и сохранения памяти (каптоприл, лозартан). Проведенное патоморфологическое исследование ткани головного мозга однозначно показало,  
что в основе центрального антистрессового действия препаратов лежит их спазмолитический сосудорасширяющий эффект, который ведет к улучшению кровоснабжения ткани мозга и защите его функционального состояния от развития гипоксии. Особенно отчетливо это действие проявляет лозартан, превышая и функциональные эффекты феназепама.

Выявлено, что ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы восстанавливают все интегральные показатели состояния гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, особенно редуцируя дистрофические изменения в желудке, уменьшая до 0 индекс Паулса. Частично восстанавливаются функции надпочечников, в которых

нормализуется уровень витамина С, приближается к контролю содержание в них и в плазме крови 11-оксикортикостерона, но сохраняется гипертрофия. Клеточный состав лимфоидных органов улучшается на основе вазодилататорного действия, восстановления кровоснабжения и транспортной функции сосудов. Сопоставление выраженности действия препаратов в целом на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, где преобладает влияние эналаприла и каптоприла, даже над феназепамом, сидетельствует в пользу сосудистого механизма защиты.

Исследованные препараты проявили в этих опытах свойственное им антиадренергическое действие, главным образом, за счет нормализации количества норадреналина в крови и в ткани мозга, и значительно менее выраженную антихолинергическую активность, что в целом обеспечило восстановление вегетативного равновесия. Степень защитного действия в отношении этих показателей у препаратов одинаковая и соответствует эффектам феназепама.

Исследуемые препараты положительно влияют на показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы: восстанавливают в целом уровень продуктов, которые реагируют с 2-тиобарбитуровой кислотой и диеновых конъюгатов, а также антиоксидантную активность изучаемых ферментов, которая в условиях эмоционального стресса повышена. В сыворотке крови блокада ангиотензиновых рецепторов лозартаном более интенсивно нормализует процесс перекисного окисления липидов, чем состояние антиоксидантной системы, а блокада ангиотензинпревращающего фермента каптоприлом и эналаприлом вызывает несущественные колебания всех показателей. В головном мозге   
изученные препараты восстанавливают перекисное окисление липидов преимущественно в коре, в то время, как лозартан влияет во всех изученных структурах мозга. Полученные результаты дают основание отнести исследуемые препараты к стресспротекторам не только симптоматического, но и патогенетического действия.

С помощью методик количественной оценки антистрессовой активности фар-макологических средств было установлено:

1. Все три препарата оказывают статистически достоверный антистрессовый эффект, превышая разницу с эмоциональным стрессом более, чем на 2 балла.

2. Наиболее выраженное защитное влияние при эмоциональном стрессе свойственно лозартану (27 баллов), которое почти приравнивается к эффекту феназепама (31 балл).

3. Превалирующими механизмами антистрессового действия ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы в системе стресс-стимулирующих реакций по количеству баллов можно считать влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, вегетативную регуляцию, а для лозартана – еще и окислительный метаболизм.

Показано, что в условиях экспериментального эмоционального стресса ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы снижают увеличенное количество ангиотензина-І в крови и в тканях головного мозга крыс; более активно препараты действуют в мозгу. Сравнение с феназепамом, который проявляет аналогичное действие, дает основание считать, что в механизме антистрессового эффекта изученных средств имеет место ингибирующее влияние на ангиотензинпревращаю-щий фермент тканевой ренин-ангиотензиновой системы в большей степени, чем блокада ангиотензиновых рецепторов.

Установлена тесная корреляционная связь между ангиотензином-І крови и головного мозга практически с теми же звеньями функциональной системы само-регуляции, на которые мы указывали ранее. Иммуноморфологическим методом с использованием антител к ангиотензину-І было обнаружено в артериолах тканей головного мозга при эмоциональном стрессе большое количество молекул ангиотензина-І, которое под влиянием ингибиторов ренин-ангиотензиновой сис-темы и феназепема снижалось.

Показано, что при комбинированном применении изученных ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы с другими антигипертензивными средствами: центрально действующим клофелином, β-адреноблокатором анаприлином, блокатором кальциевых каналов верапамилом и миотропным спазмолитиком дибазолом можно рассчитывать не только на потенцирование антигипертензивного эффекта, но и на защиту от их общетоксического действия. На этом основании комбинация исследуемых препаратов может применяться при заболеваниях сердечно-сосудистой системы стрессового генеза.

**Ключевые слова**: ингибиторы ренин-ангиотензиновой системы, каптоприл, эналаприл, лозартан, эмоциональный стресс.

**Surovaya G.O. Antistress active of blokators renin-angiotensin system. – The Manuscript.**

The thesis for recieving the scientific degree of the candidate of medical sciences on  
a specialite 14.03.05 – pharmacology – Natiоnal pharmaceutical university, Kharkiv, 2004.

The dissertation is devoted to experimental study of influence inhibitors of renin-an-giotensin system in the condition of the emotional stress (the conflict of afferent’s irritations) on functionalparameters and structure by laboratory animals. In experiment showed, that single intrastomach introduction by captopril (5mg/kg), enalapril (5mg/kg), lozartan(10 mg/kg) on second day of model by emotional stress before 1-2 hour to finish of stress accordingly their pharmacokinetiks special, secure power antistress effect on central nervous system, cardio-vascular system, vegetative regulation and oxidizing metabolism.

On this foundation preparats can used by cardiovascular diseases of stress origin.

It was shown, that by combination of learns preparats with other antihypertension means: central preparat clofelin, β-adrenoblokator anaprilin, blokator by calcium canals – verapamil and spasmolitic of muscle dibazol possibility to depend not only on potential of antihypertension effect, and on defence from their widely foxical action.

**Key words**: inhibitors of renin-angiotensin system, captopril, enalapril, lozartan, emotional stress.

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>