

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, Э.В. Карнаух,
Л.П. Черкас, Т.В. Ганзий, А.О. Сыровая, А.С. Кратенко, С.Я. Ананько*

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные об антистрессовых свойствах препаратов сердечно-сосудистого действия на основе симптоматического, центрального седативного и нейрогормонального эффектов, а также выполнено экспериментальное обоснование применения известных антистрессовых средств в качестве кардиопротекторов.

Ключевые слова: эмоциональный стресс, сердечно-сосудистые средства, кардио- и стресс-протекторы.

Проблема эмоционального стресса и фармакологическая коррекция его последствий признана одним из актуальных направлений современной экспериментальной и клинической медицины [1]. Особенно важной представляется лекарственная терапия сердечно-сосудистой патологии, которая, с одной стороны, сама может быть причиной эмоционального стресса у больных, особенно при ее остром течении, а с другой — является следствием высокой чувствительности сердечно-сосудистой системы к стрессовым воздействиям [2]. В связи с этим комплексная терапия сердечно-сосудистых заболеваний должна предусматривать, наряду со специфическими эффектами, защиту от эмоционально-стрессовых повреждений сердца и гемодинамики, для чего в нее включаются современные антистрессовые препараты центрального психоупокаивающего действия (транквилизаторы, седативные средства, адаптогены и др.) Исходя из современной тенденции конструирования лекарств политропного действия [3], представлялось важным изучить антистрессовые свойства известных и широко применяемых в кардиологии препаратов сердечно-сосудистого действия, а также выявить кардиопротекторные свойства у заведомо стресс-защитных средств. Это и составило цель нашего исследования.

Материал и методы исследования. Опыты выполнены на 200 половозрелых белых крысах линии Вистар обоего пола с массой тела 180–250 г. Экспериментальный стресс моделировали двумя способами: эмоциональным — конфликт афферентных раздражений (ЭС) [4], и иммобилизационным (ИС), которые в зависимости от конкретных задач применя-

лись или сами по себе, или в сочетании (ИС+ЭС), что усиливало типичное для стресса состояние напряжения.

Объектом фармакологического исследования были сердечно-сосудистые средства, включавшие гликозидные (дигоксин, строфантин) и негликозидные (эфедрин) кардиотоники, противоаритмические (панангин), антиангинальные (нитроглицерин), антигипертензивные средства (клофелин, нифедипин, празозин, каптоприл, эналаприл и лозартан) и антистрессовые препараты (элеутерококк, феназепам, пирацетам и никотинамид). Все препараты применялись в фармакологически эффективных дозах, апробированных в экспериментальных работах; пути их введения (в желудок, внутривенно, подкожно) определялись свойствами препаратов и условиями эксперимента.

Об антистрессовом действии исследованных препаратов судили по состоянию интегральных показателей гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы: коэффициентов массы зубной железы, селезенки, надпочечников, слизистой оболочки желудка, количеству эозинофилов крови, фенольных веществ в моче, изменения которых выражали в баллах и оценивали по методу Ю.И. Добрякова [5] в нашей модификации [6]. Наряду с этим, в однотипных условиях опытов определяли и ряд специальных показателей, отражавших фармакодинамические свойства препаратов (ЧСС, зубец Т на ЭКГ, УОК, МОК, АД), что позволило судить и о дополнительных механизмах их антистрессового действия. Эти же данные в сочетании с показателями метаболизма миокарда (катехоламины, электролиты, гликоген, АТФ, протеиназные

ферменты, малоновый диальдегид, бета-липопротеиды) интерпретировались как показатели кардиопротекторного действия антистрессовых препаратов.

Все цифровые данные были обработаны вариационным методом в сравнении с интактным контролем и стрессом и оценивались как статистически достоверные при $p \leq 0,05$.

Результаты исследования. Было установлено, что кардио- и ангиотропные препараты в условиях стресса (ИС+ЭС) оказывают защитное действие на состояние сердечно-сосудистой системы. Как видно из табл. 1, это проявляется нормализацией ЧСС (дигоксин, эфедрин, панангин, клофелин) и уровня АД (все изученные препараты, кроме эфедрина), тенденцией к восстановлению УОК и МОК и уменьшением гипоксии миокарда по изменению зубца Т на ЭКГ.

Вместе с тем неспецифические показатели реакции напряжения в этих опытах изменяются несущественно, за исключением серии с клофелином и ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Введение клофе-

лина статистически достоверно снижает содержание свободной фракции фенолов в моче, что соответствует характеру изменения клофелином обмена катехоламинов. Ингибиторы РАС (табл. 2) на фоне ЭС восстанавливают массу тимуса, селезенки, количество эозинофилов в крови и трофику слизистой желудка. При этом гипертрофия надпочечников сохраняется, сочетаясь с синхронным изменением кортикостероидогенеза и уровня аскорбиновой кислоты в надпочечниках.

Полученные результаты позволяют думать, что большинство изученных сердечно-сосудистых средств предупреждает неблагоприятные последствия ЭС благодаря своим фармакологическим свойствам, обеспечивающим антигипоксический эффект. Это относится и к ингибиторам РАС, у которых нейрогуморальный механизм антистрессового действия выражен частично, касаясь преимущественно центрального звена гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Центральный седативный эффект может способствовать проявлению антистрессового действия у ряда

Таблица 1. Влияние средств сердечно-сосудистого действия на работу сердца и гемодинамику у крыс при комбинированном стрессе ($M \pm m$)

Условия опыта	ЧСС, уд/мин	Зубец Т ЭКГ, мВ	УОК, мл	МОК, мл/мин	АД, мм рт. ст.
Контроль	379±18,3	1,44±0,2	0,20±0,02	80,9±10,8	92±6,3
ИС+ЭС	426±15,8*	0,86±0,18*	0,15±0,05	60,0±14,5	113±4,7*
ИС+ЭС+дигоксин 2,5 мг/кг	400±20,0	1,08±0,15	0,20±0,07	82,0±9,0	102±10,8
ИС+строфантин 3,6 мг/кг	457±3,6*	1,50±0,2 [#]	0,36±0,08* [#]	164,5±9,0* [#]	98±5,3 [#]
ИС+эфедрин 15 мг/кг	349±22,9 [#]	1,10±0,08	0,20±0,03	79,1±9,5	123±24,6*
ИС+ЭС+панангин 1 г/кг	380±13,0 [#]	1,1±0,05	0,17±0,03	71,0±8,3	93±1,8 [#]
ИС+ЭС+нитроглицерин 5мг/кг	450±21,0*	1,2±0,15	0,14±0,02	60,2±12,0	74±9,0 [#]
ИС+ЭС+клофелин 0,03 мг/кг	330±20,5 [#]	0,8±0,22	0,08±0,009*	39,4±2,8*	103±7,2

Примечание. Здесь и в табл. 2-4 * разница, статистически достоверная с контролем; [#] разница, статистически достоверная со стрессом.

Таблица 2. Антистрессовая активность ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы у крыс при эмоциональном стрессе

Условия опыта	Показатели ЭС, баллов					Сумма баллов
	весовой коэффициент			содержание эозинофилов	индекс Паулса	
	тимуса	надпочечника	селезенки			
Контроль	0	0	0	0	0	0
ЭС	3*	5*	2*	5*	1	16*
Каптоприл 5 мг/кг+ЭС	0	5*	0	0	0	5* [#]
Эналаприл 5 мг/кг+ЭС	0	5*	0	0	0	5* [#]
Лозартан 10мг/кг+ЭС	1	5*	0	0	0	6* [#]

гипотензивных препаратов (табл. 3), у которых изменение показателей угнетения ЦНС и степени гипотензии находится в прямой зависимости.

Показана возможность фармакологической защиты сердца от повреждающего действия ЭС с помощью препаратов антистрессового действия, у которых впервые экспериментально подтверждено наличие кардиопротекторных свойств. Об этом свидетельствуют показатели работы сердца и гемодинамики (табл. 4), которые наиболее закономерно восстанавливаются в опытах с пирацетамом и никотинамидом.

данным электронной микроскопии), гипотензивное действие, восстановление состояния свертывающей системы крови. Положительная динамика исследованных электрофизиологических, гемодинамических и метаболических показателей функционального состояния миокарда у животных на фоне действия изученных антистрессовых препаратов отмечена и в условиях модельной ишемии (питуитриновый коронаростаз) и кальциевой аритмии сердца, потенцированных ЭС. Это свидетельствует о наличии у изученных стресс-протекторов противоишемических и противоритмических свойств.

Таблица 3. Влияние антигипертензивных средств на ЦНС и уровень артериального давления у крыс при эмоциональном стрессе ($M \pm m$)

Условия опыта	СПП, имп/с	Количество пересеченных квадратов	АД, мм рт. ст.
Контроль	5,4±0,4	24,3±8,2	84±5,1
ЭС	3,7±0,2*	74,5±6,2*	105±2,6*
ЭС + клофелин	7,1±0,7*#	12,8±4,5*#	82±5,1#
ЭС + нифедипин	6,3±0,3#	14,9±5,0*#	87±4,5#
ЭС + празозин	5,9±0,3#	24,8±0,3#	89±1,7#

Таблица 4. Влияние стресс-протекторов на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы крыс при эмоциональном стрессе ($M \pm m$)

Условия опыта	ЧСС, уд/мин	Зубец Т ЭКГ, мВ	УОК, мл	МОК, мл/мин	АД, мм рт. ст.
Контроль	316±5,6	0,13±0,02	0,20±0,01	61,7±2,2	100±1,2
ЭС	428±21,3*	0,09±0,01*	0,32±0,04*	134,0±13,8*	124±1,5*
Элеутерококк 0,5 мл/кг + ЭС	368±3,2*#	0,12±0,02#	0,43±0,01*#	158,4±3,8*	107±1,0#
Феназепам 2,5 мг/кг + ЭС	375±27,5*	0,10±0,01*	0,30±0,04*	112,3±18,8*	94±1,5#
Пирацетам 200 мг/кг + ЭС	365±21,9*	0,12±0,01#	0,22±0,01#	80,5±7,3#	66±1,7*#
Никотинамид 50 мг/кг + ЭС	354±7,1*#	0,13±0,01#	0,22±0,01#	76,0±2,3#	91±3,4#

Элеутерококк вызывает повышение УОК и МОК по сравнению с ЭС, однако такое усиление работы сердца, как показали наши опыты, сопровождается высоким метаболическим потенциалом и поэтому не истощает компенсаторные резервы миокарда. О кардиопротекторных свойствах изученных антистрессовых препаратов свидетельствуют также установленные нами в специальных постановках опытов повышение энергетического потенциала сердца (гликоген, АТФ), восстановление активности протеолитических ферментов (протеазы), восстановление реакции ПОЛ (малоновый диальдегид), баланс катехоламинов (А, НА) и электролитов (Na^+ , K^+ , Ca^{2+}) в миокарде, мембраностабилизирующий эффект (по

Таким образом, полученные экспериментальные данные позволяют считать, что препараты сердечно-сосудистого действия, реализуя свое специфическое влияние на сердце и сосуды, в условиях ЭС обеспечивают их защиту от повреждающего действия стресса. Этому способствует центральный седативный эффект ряда гипотензивных препаратов и частичная нормализация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы ингибиторами РАС. Широкое применение этих средств в кардиологии может сопровождаться антистрессовым эффектом, показанным при сердечно-сосудистой патологии стрессового генеза. Включение в комплексную терапию этих заболеваний специальных стресс-протекторов усилит кардио-

защитный эффект на основе свойственного им кардиопротекторного действия.

Выводы

1. Гликозидные и негликозидные кардиотоники, панангин, нитроглицерин и антигипертензивные средства с разным механизмом гипотензивного действия защищают сердечно-сосудистую систему в условиях эмоцио-

нального или сочетанного стресса на основании симптоматического > центрального седативного > нейрогормонального эффектов.

2. Препаратам антистрессового действия — элеутерококку, феназепаму, пирацетаму и никотинамиду — свойственно кардиопротекторное действие, что может служить основанием для их применения при миокардиодистрофиях стрессового генеза.

Список литературы

1. *Середенин С.Б.* Эмоциональный стресс и психофармакология. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. М., 2002: 35–54.
2. *Чекман И.С., Горчакова Н.А., Французова С.Б., Минцер В.О.* Кардиопротекторы: аспекты фармакодинамики. Междунар. мед. журн. 2002; 1–2: 199–206.
3. *Волох Д.С., Шумейко М.В.* Новий вітчизняний лікувальний засіб Ліварекс. Фармакологія 2001 — крок у майбутнє: Тези допов. II Нац. з'їзду фармакологів України. Дніпропетровськ, 2001: 43–44.
4. *Ведяев Ф.П., Воробьева Т.М.* Модели и механизмы эмоциональных стрессов. К.: Здоров'я, 1983. 134 с.
5. *Добряков Ю.И.* Скрининговый метод оценки антистрессового действия препаратов. Стресс и адаптация: Тез. Всес. симпозиума. Кишинев, 1978: 172.
6. *Киричек Л.Т.* Динамика реакции напряжения у крыс в условиях экспериментальной гипоксии разной продолжительности и возможности ее коррекции. Космич. биол. и авиакосм. медицина 1980; 1: 72–74.

КАРДІО- ТА СТРЕС-ПРОТЕКТОРНІ ВЛАСТИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНИХ ЗАСОБІВ КОРЕКЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ ЕМОЦІЙНО-СТРЕСОВОГО ГЕНЕЗУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Л.Т. Киричек, Т.В. Звягінцева, Н.Р. Шлотгауер, Е.В. Карнаух, Л.П. Черкас, Т.В. Ганзій, Г.О. Сирова, Г.С. Кратенко, С.Я. Ананько

Наведені дані про антистресові властивості препаратів серцево-судинної дії на підставі симптоматичного, центрального седативного й нейрогормонального ефектів, а також виконано експериментальне обґрунтування застосування відомих антистресових засобів як кардіопротекторів.

Ключові слова: емоційний стрес, серцево-судинні засоби, кардіо- та стрес-протектори.

CARDIO- AND STRESS-PROTECTIVE PROPERTIES OF MEDICINES FOR CORRECTION OF CARDIOVASCULAR DISTURBANCES OF EXPERIMENTAL EMOTIONAL STRESS GENESIS

L.T. Kirichek, T.V. Zvyagintseva, N.R. Schlothauer, E.V. Karnaukh, L.P. Cherkas, T.V. Ganziy, A.O. Syrovaja, A.S. Kratenko, S.J. Ananko

The data of antistress properties of cardiovascular medicines on the base of symptomatic, central sedative and neurohormonal effects, as well as the experimental ground for the application of the known antistress medicines as cardioprotectors have been represented.

Key words: emotional stress, cardiovascular medicines, cardio- and stress-protectors.