

Винахід відноситься до медицини, а саме до фармакології і може бути використаним в арсеналі засобів для профілактики та лікування емоційного стресу.

Відомо, що емоційний стрес (ЕС) є одним з негативних сучасних факторів, що постійно діють на людину і порушують її адаптаційні можливості, знижують стійкість функціональних систем до негативної дії інших екзо- і ендогенних факторів. Аналіз даних літератури свідчить про те, що збудження ЦНС, гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи (ГГНС), ренін-ангіотензинової системи (РАС), підвищення симпатико-адреналового тону, збільшення перекисного окислення ліпідів (ПОЛ), накопичення вільних радикалів і інших агресивних речовин, що є притаманними стресовому впливові, сприяють виникненню ряду захворювань стресового генезу. (Французова С.Б., Плиська О.І. Ренін-ангіотензинова система і її місце у патогенезі й лікуванні захворювань серцево-судинної системи. // Ліки. 2000. - №3-4 - С.61-65. Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. Сучасні підходи до фармакологічної корекції стресу. // Ліки. - 2000. - №1-2. - С.44-50.)

В останні роки серед фармакологічних засобів з'явилася група антистресових препаратів. Ці лікарські засоби попереджують або послаблюють типові прояви стресу у вигляді інволюції тимусу, гіпертрофії наднирників, виразково-дистрофічних змін слизових оболонок шлунку, еозінопенії, тахіаритмій, артеріальної гіпертензії. В арсеналі сучасної медицини існує значна кількість засобів центральної і периферичної дії з антистресорними властивостями. Серед них особливо увагу заслуговують антистресові властивості наступних препаратів: транквілізатори (особливо бензодіазепінового ряду: феназепам, діазепам, рудотель), ноотропні засоби (пірацетам, ГАМК, фенібут, пікамілон, пантогам, пірідитол), нейротропні амінокислоти та їх метаболіти (триптофан, нікотинамід, аллопуринол), нейропептидів (мелатонін, тироліберін), адаптогени, які підвищують опірність організму (препарати з елеутерококу колючого, родіоли рожевої, лимонника китайського, аралії маньчжурської, левзеї сафлоровидної (Киричек Л.Т., Савченко В.Н. Адаптогени. - Х.: ХГМУ, 1981. - 18с.). Завдяки багаточисельним метаболічним механізмам дії, вітамін піридоксин, а-токоферол, аскорбінова кислота та інші теж мають антистресові властивості. (Кратенко Г.С. Фармакологічна корекція емоційного стресу шляхом впливу на обмін триптофану: Автореф. Дис. ... канд. мед. наук: 14.03.07 / ХДМУ - К., 1995. - 29с. Савченко В.Н., Хворостинка В.Н. Фармакологические эффекты и механизмы действия лекарственных средств. - Х.: Основа, 1995. - 176с.)

Тому з метою профілактики та лікування стресу в експерименті і в клініці частіше всього застосовують вище згадані препарати. Транквілізатори при стресі впливають не тільки на поведінкові реакції та ГГНС, а й на клітинні реакції в лімфоїдних органах і крові. На сьогоднішній день вони залишаються одними з основних препаратів, які застосовують для корекції стрес-синдрому у людини при медичних маніпуляціях, соціально-стресових ситуаціях, бойовому стресі. Транквілізатори діють на центральну ланку стрес-лімітуючої системи організму шляхом взаємодії з бензодіазепіновими рецепторами в лімбічних структурах і ретикулярній формації. (Головко А.І. Суб'єдиницы ГАМКд. - рецепторов и реакции на нейрофармакологические вещества. // Эксперим. и клин. фармакол. - 1999. - № 4. - С.67-71. Чекман И.С. Биохимическая фармакодинамика - К.: Здоровья, 1991. - 200с.)

Широко застосовується в медичній практиці бензодіазепіновий транквілізатор діазепам. Він успішно знімає емоційну напругу, зменшує тривогу, страх, виявляє міорелаксуючу, протисудорожну, помірно снодійну дію, потенціює дію наркотичних, нейролептичних, анальгетичних, снодійних засобів, алкоголю. (Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. Сучасні підходи до фармакологічної корекції стресу. // Ліки. - 2000. - №1-2. - С.44-50. Haefely W., Pole C., Pieri L. Et al. The Benzodiazepines: from Molecular Biology to Clinical Practice / Ed. E. Kosta. - New York, 1983. - P.21-66.)

Часто застосовується феназепам, який ефективний не лише при гострому, але й при хронічному стресі. Феназепам - один з основних препаратів з групи транквілізаторів бензодіазепінового ряду. За силою транквілізуючої та ансіолітичної дії він має перевагу над іншими транквілізаторами. Також він має протисудорожну, міорелаксуючу, снодійну активність, потенціює ефекти снодійних і наркотичних засобів. Успішно застосовується при психоемоційних станах, для купування алкогольної абстиненції, як протисудорожний, снодійний засіб, як стреспротектор, для премедикації при підготовці до хірургічних операцій. Як стреспротектор феназепам ефективно регулює активність процесів ПОЛ нормалізує співвідношення фракції фосфоліпідів і підвищує загальну антиокислювальну активність ліпідів плазми крові. (Еременко А.В., Авдулов Н.А., Ганкина Б.М. Влияние субхронического введения феназепама и синтетических антиоксидантов на фармакологическое состояние синаптических мембран коры головного мозга крыс, подвергнутых действию стресса. // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1988. - Т.105, №1. - С.38-40. Haefely W. Action and interactions of GABA and Benzodiazepines. / Ed. N.Y.Bowery. - New York, 1984. - P.263-286.)

Дана речовина з антистресовими властивостями вибрана нами в якості прототипу, як найбільш близька по результату, який може бути досягнутим, до тієї, що заявляється.

Але вищезазначені препарати, в тому числі і прототип, мають недоліки у вигляді побічних ефектів, таких як атаксія, сонливість, м'язова слабкість, запаморочення. Вони протипоказані при гострих захворюваннях нирок і печінки, при міастенії, вагітним жінкам, людям, робота яких потребує швидкої фізичної та розумової діяльності.

У зв'язку з вищевикладеним в основу винаходу покладена задача розширення арсеналу засобів з антистресовою дією, які б мали меншу кількість побічних ефектів, або б зовсім їх не мали.

Задача, яка покладена в основу винаходу, вирішується тим, що згідно з винаходом в якості речовини з антистресовими властивостями застосовують еналаприл.

Еналаприл - інгібітор РАС - препарат пролонгованої дії, який має антигіпертензивну, антиаритмічну активність, запобігає розвитку атеросклерозу. При його прийомі відмічається позитивний вплив на психічний статус людини, що зв'язано з поліпшенням мозкового кровотоку і з уповільненням руйнування опіїдних пептидів. Препарат має кардіозахисну та антиоксидантну дію, позитивно впливає на імунну систему людини, покращує якість життя.

Антистресові властивості еналаприлу вивчалися, виходячи з того, що патогенетичними механізмами стресової гіпертензії являються збудження ГГНС, підвищення симпатико-адреналового тону, посилення ПОЛ,

накопичення вільних радикалів у тканинах, при цьому найбільш чутливими при стресі є ЦНС, серцево-судинна система (ССС), де однією з систем гуморальної регуляції тону судин і рівня артеріального тиску (АТ) є РАС (Сыровая А.О., Киричек Л.Т. Фармакодинамическое обоснование антистрессового действия средств, влияющих на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. // Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції „Вчені України - вітчизняній фармації”. -2000. - С. 319-320.). У зв'язку з цим вивчалася дія еналаприлу на ці системи.

Основним показником стану РАС визначався рівень ангіотензину (АТ-І); ЦНС -емоційно-поведінкові реакції у "відкритому полі" і сумаційно-пороговий показник (СПП); 11 НС - вагові коефіцієнти наднирників та лімфоїдних органів, слизова оболонка шлунку; вегето-медіаторної системи - рівень холінергастери (ХЕ) і катехоламінів (КА); ПОЛ - по рівню малонового діальдегіду (МДА), дієнових кон'югатів (ДК), супероксиддисмутази (СОД), каталази (КЛ). Важливим показником ССС є АТ. Препаратом порівняння є феназепам. Досліди виконано на білих статевозрілих щурах лінії Вістар обох статей, які були розподілені на групи по 6 щурів в кожній. І група - інтактний контроль, одержували дистильовану воду (5 мл/кг), тварин ІІ групи - стресували протягом 6 годин два дні (по 4 та 2 години). Емоційний стрес (ЕС) викликали шляхом конфлікту аферентних подразнень по Ф.П.Ведяєву. Щурам ІІІ групи - вводили еналаприл (5мг/кг) одноразово внутрішньошлунково на фоні ЕС, ІV групи - феназепам (2,5мг/кг) аналогічно теж на фоні ЕС.

АТ визначали на хвостовій артерії електроп'єзографічно до початку дослідів і через 1-2 години, що відповідало фармакокінетичним особливостям кожного з вивчених препаратів при введенні у шлунок. В дослідях з еналаприлом цей час співпадав з закінченням стресування.

Про стан холінергічної медіації судили по активності ХЕ, яка визначалася в % розкладеного ацетилхоліну (АХ), а симпатико-адреналової системи (САС) - по рівню норадреналіну (НА) і адреналіну (А) та їх співвідношенню в сироватці крові і в головному мозку (сенсо-моторна кора).

Рівень АТ-І визначали імуноферментним методом в сироватці крові і в головному мозку за допомогою наборів стандартів фірми Peninsula Laboratories INS (Каліфорнія).

Про стан ЦНС судили за величиною СПП, емоційно-поведінковим реакціям щурів у „відкритому полі” і процесам навчання і відтворення навичок умовної реакції пасивного уникнення. Поведінкові реакції були вивчені за показниками: горизонтальна рухова активність (по кількості перетинених квадратів), вертикальна (по кількості підведення на задні лапи), пошукова (по кількості обстежених отворів), емоційні реакції - по кількості умивань (грумінг), фекальних болюсів і уринацій) - на протязі 2 хвилин перебування щура у „відкритому полі”.

Про стан ПОЛ судили за рівнем МД та ДК, показниками антиокислювальної системи (АОС) були СОД і КЛ, які визначались в плазмі крові та в тканинах мозку (корі, гіпоталамусі, стовбурі) за спеціальними методиками спектрофотометрично.

Вагові коефіцієнти внутрішніх органів визначали по співвідношенню ваги наднирників та лімфоїдних органів (тимус, селезінка) до ваги щура.

З експерименту виявлено, що і феназепам, і еналаприл приблизно однаково впливають на стан вегето-медіаторної системи, ПОЛ, СПП, показники „відкритого поля”, вагові коефіцієнти внутрішніх органів. А за показниками рівню АТ і рівню АТ-І більш ефективнішим є еналаприл, ніж феназепам (таблиця І).

Таблиця І

№	Показник	Контроль (К)	Емоційний стрес (ЕС)	Еналаприл + ЕС	Феназепам+ЕС
1.	Артеріальний тиск, мм рт.ст.	104±2,4	120±7,2	89±4,1	94,2±1,5
2.	Холінергастери, розкладеного ацетилхоліну: %				
	а) в сироватці крові *через 1 годину	44,96±1,51	12,89±0,6	20,8±0,52	20,6±0,38
	**через 2 години	56,42±2,05	22,14±2,2	34,9±0,5	33,8±0,36
	б) в головному мозку *через 1 годину	25,76±1,19	6,22±0,25	16,3±0,5	16,1±0,45
	**через 2 години	33,66±1,01	17,17±1,8	24,47±0,29	25,1±0,31
3.	Катехоламіни, співвідношення норадреналін/ адреналін:				
	а) в сироватці крові	2,57	1,30	2,12	2,10
	б) в головному мозку	34,5	7,61	0	0
4.	Перекисне окислення ліпідів *) малоновый діальдегід				
	а) в плазмі крові (мкмоль/л)	3,29±0,51	6,76±0,73	3,28±0,4	3,29±0,52
	б) в головному мозку (кора) (нмоль/мг білку)	0,061±0,012	0,489±0,05	0,357±0,05	0,388±0,011
	**) дієнові кон'югати				
	а) в плазмі крові(мкмоль/л)	39,32±2,73	77,58±4,65	59,23±3,1	43,35±1,52
	б) в головному мозку (кора) (нмоль/мг білку)	19,9±0,87	66,15±1,89	57,35±3,06	42,3±0,52
	***) супероксид-дисмутаза				
	а) в плазмі крові(од. акт)	126,9±6,01	174,0±5,09	158,5±5,92	142,8±3,52

	б) в головному мозку (кора) (у.о./г тк)	35,5±2,7	52,81±1,95	40,47±1,57	40,42±1,54
	***) каталаза				
	а) в плазмі крові (мкмоль/л)	10,09±1,78	18,22±0,99	10,12±0,51	12,11±0,32
	б) в головному мозку (кора) (нмоль/мг.мк)	1,06±0,12	4,63±0,27	2,99±0,33	3,01±0,22
5.	Ангіотензин І				
	а) в сироватці крові, нг/мл	0,045±0,007	0,192±0,018	0,069±0,004	0,074±0,005
	б) в головному мозку, нг/г.тк	1,078±0,09	3,064±0,133	0,874±0,035	0,988±0,031
6.	Сумаційно-пороговий показник	4,5±0,3	4,0±0,26	4,0±0,25	4,0±0,26
7.	Показники відкритого поля:				
	а) горизонтальна активність, м	1,5±0,3	7,4±1,8	5,5±1,7	3,5±1,8
	б) вертикальна активність, число вставань	1,16±0,3	1,6±0,7	1,3±0,2	1,3±0,2
	в) число обстежених отворів	0,17±0,02	0,3±0,2	1,17±0,25	1,1±0,3
	г) уринація	1,0±0	0,17±0,03	0,7±0,2	0,75±0,15
	д) дефекація	3,2±1,1	5,7±1,1	1,8±0,5	1,75±0,35
	е) грумінг	2±0,8	1,7±0,8	1,7±0,8	1,65±0,22
8.	Вагові коефіцієнти, %				
	а) наднирник лівий	0,006±0,0005	0,009±0,002	0,014±0,001	0,013±0,001
	б) наднирник правий	0,008±0,0008	0,008±0,001	0,012±0,001	0,011±0,001
	в) тимус	0,1±0,009	0,09±0,01	0,11±0,01	0,1±0,01
	г) селезінка	0,31±0,04	0,51±0,06	0,5±0,03	0,4±0,05
9.	Слизова оболонка шлунку	0	2,5	0	0

Ефективність препарату ілюструє наступний приклад.

У двох щурів, одному з яких внутрішньо шлункове вводили феназепам в дозі 2,5мг/кг за 1 годину до закінчення емоційного стресу, другому - тим же шляхом еналаприл в дозі 5мг/кг за 2 години до закінчення емоційного стресу, що відповідає фармакокінетичним особливостям кожного з препаратів, що вивчаються. Емоційний стрес триває 6 годин два дні (по 4 і 2 години); його викликали шляхом конфлікту аферентних подразнень по Ф.П.Ведяєву.

Вивчалися показники ССС - по рівню АТ; вегето-медіаторної системи - по ХЕ і КА; РАС - по рівню АТ-І; ЦНС - по СПП і показникам „відкритого поля”, ПОЛ і АОА - по рівню МДА, ДК, СОД, КЛ; ГГНС – по коефіцієнтам маси наднирників та лімфоїдних органів (таблиця ІІ).

Таблиця ІІ

№	Показник	Еналаприл + ЕС	Феназепам + ЕС
1.	Артеріальний тиск, мм рт. ст.	82	95
2.	Холінестераза, % розкладеного ацетилхоліну:		
	а) в сироватці крові		
	*через 1 годину	20,8	21,7
	**через 2 години	35,5	36,4
	б) в головному мозку		
	*через 1 годину	15,4	16,3
	**через 2 години	23,7	24,4
3.	Катехоламіни, співвідношення норадреналін/адреналін:		
	а) в сироватці крові	2,12	2,23
	б) в головному мозку	0	0
4.	Перекисне окислення ліпідів		
	*) малоновий діальдегід		
	а) в плазмі крові (мкмоль/л)	3,78	3,82
	б) в головному мозку (кора) (нмоль/мг білку)	0,34	0,332
	**) дієнові кон'югати		
	а) в плазмі крові (мкмоль/л)	61,25	61,29
	б) в головному мозку (кора) (нмоль/мг білку)	57,3	55,2
	***) супероксиддисмутаза		
	а) в плазмі крові (од.акт)	140,7	144,7
	б) в головному мозку (кора) (у.о./г тк)	39,1	40,8
	****) каталаза		
	а) в плазмі крові (мкмоль/л)	10,48	12,34
	б) в головному мозку (кора)	2,78	3,32

	(нмоль/мг.мк)		
5.	Ангіотензин - I		
	а) в сироватці крові, нг/мл	0,062	0,087
	б) в головному мозку, нг/г. тк	0,96	1,1
6.	Сумаційно-пороговий показник	4	4
7.	Показники відкритого поля:		
	а) горизонтальна активність, м	27	26
	б) вертикальна активність, число вставань	2	2
	в) число обстежених отворів	2	2
	г) уринація	1	1
	д) дефекація	2	3
	е) грумінг	1	2
8.	Вагові коефіцієнти, %		
	а) наднирник лівий	0,014	0,015
	б) наднирник правий	0,012	0,012
	в) тимус	0,13	0,14
	г) селезінка	0,54	0,57
9.	Слизова оболонка шлунку	0	0

Еналаприл в умовах модельного ЕС нормалізує СПП ЦНС, емоційно-поведінкові реакції, рівень КА в мозку, значно знижує показники ПОЛ і АОС в крові і в тканинах мозку, збільшені при ЕС, захищає ГГНС, що проявляється збереженням маси наднирників і лимфоїдних органів, захистом слизової оболонки шлунку від дистрофічних порушень.

Те, що еналаприл сильніше знижує АТ, ніж феназепам, можна пояснити тим, що еналаприл має пряму гіпотензивну дію, а феназепам - опосередковану, у зв'язку з пригніченням ЦНС. Те, що еналаприл краще знижує рівень АТ-I в сироватці крові і в тканинах мозку, ніж феназепам, можна пояснити тим, що еналаприл - інгібітор РАС, а феназепам - препарат центральної нейротропної дії.

Одержані дані свідчать про наявність у ЕП є антистресових властивостей, що дозволяє нам рекомендувати інгібітор РАС еналаприл, як засіб з антистресовою дією при гіпертензіях стресового генеза.