

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ РЕТАБОЛИЛА НА УРОВНИ АЛЬДОСТЕРОНА И АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ ВИБРАЦИОННОМ ВОЗДЕЙСТВИИ

Т. А. Обут, М. В. Овсякова, С. А. Егорова, Т. А. Эрдыниева,
Т. Ю. Дементьева, Е. Т. Обут

Самцы крыс подвергались однократному и многократно повторяющемуся вибрационному (низкочастотному, горизонтальному, широкоамплитудному) воздействию — аналогу транспортной вибрации. Показано, что ретаболил оказывал гипотензивный эффект, блокируя, одновременно, индуцируемое вибрационным воздействием повышение уровня гипертензивного гормона альдостерона. При многократно повторяющемся воздействии оба эффекта реализовались через μ -опиоидные рецепторы, через которые осуществлялся гипотензивный, но не альдостерон-подавляющий эффект при однократном воздействии. У контрольных (не подвергавшихся вибрационному воздействию) животных гипотензивный и альдостерон-блокирующий эффекты не выявлены. Ретаболил может быть использован в качестве гипотензивного и альдостерон-блокирующего средства, по крайней мере, при вибрационном воздействии на животных и, возможно, в перспективе у людей.

Ключевые слова: ретаболил; альдостерон; налтрексон; артериальное давление; вибрационное воздействие

ВВЕДЕНИЕ

Синтетический стероидный анаболик ретаболил (нандролон) применялся при сердечно-сосудистых заболеваниях [1, 7], но о его действии, конкретно, на артериальное давление (АД) данных в литературе найти не удалось. Известно, что при стрессорных воздействиях уровни альдостерона и АД повышаются [10, 12]. Природный стероидный анаболик сетчатой зоны коры надпочечников, дегидроэпиандростерон-сульфат (ДЭАС) [14, 15], как нами было показано, может оказывать гипотензивный эффект [5], реализуя его через μ -опиоидные рецепторы [6], особенно при стрессорных воздействиях, когда он проявляет стресс-лимитирующий эффект [4]. Представляло интерес выяснить, обладает ли ретаболил гипотензивным эффектом, тем более, что он также способен оказывать стресс-лимитирующее действие [3] в организме. Между тем, вибрационное воздействие может приводить к гипертензии [13].

Цель настоящего исследования — изучить особенности изменения уровней альдостерона и артериального давления у крыс при однократном и многократно повторяющемся вибрационном воздействии, влияние ретаболила при этом и возможность его действия через μ -опиоидные рецепторы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты проводили на самцах крыс Вистар массой 160–240 г. В исследуемых группах было 8–41 животное, общее количество 422 животных. Крыс содержали в стандартных условиях вивария ФГБУ НИИКИ СО РАМН при свободном доступе к пище и воде. Опыты проводили с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директивах ЕС (86/609/ЕС). Альдостерон определяли в плазме крови после окончания экспериментального воздействия радиоиммунным методом стандартизованными наборами (RIA Aldosterone, Immunotech). Систолическое АД измеряли неинвазивным методом на хвосте животного прибором CODA (США). Вибрационное воздействие (ВВ) на крыс оказывали встряхиванием животных на лабораторном шюттель-аппарате АВБ-4п, частотой 3 Гц в однократном или в многократно повторяющемся (19 дней) режимах, по 1 ч, по 1 разу в сутки. Это горизонтальная, низкочастотная, широкоамплитудная вибрация, аналог транспортной вибрации, с которой сталкиваются пассажиры общественного транспорта, водители автотранспорта и погрузочно-разгрузочных устройств на складах. Ретаболил (“Гедеон Рихтер”, Венгрия, масляный раствор) вводили внутримышечно по 2,5 мг на крысу, за 6 сут до измерения АД. Антагонист опиоидных рецепторов налтрексон (“Sigma”, США) вводили подкожно за 5 ч до измерения АД, в дозе 0,1 мг/кг (0,1 мл/100 г в физиоло-

¹ ФГБУ НИИКИ СО РАМН, Новосибирск, 630099, ул. Ядринцевская, 14.
E-mail: maryov@ngs.ru

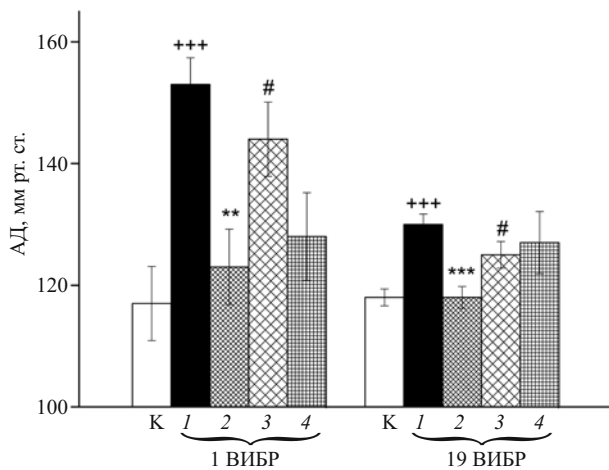


Рис. 1. Влияние введения животным ретаболила, налтрексона и совместно ретаболила с налтрексонам на систолическое артериальное давление (АД) при однократном (1 ВИБР) или многократно (19 дней) повторяющемся (19 ВИБР) вибрационном воздействии.

+++ $p < 0,001$ относительно К; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ относительно уровня АД при вибрационном воздействии без введения препаратов; # $p < 0,01$ относительно уровня АД при вибрационном воздействии с введением ретаболила.

Здесь и на рис. 2: условные обозначения: К — контроль; 1 — при вибрационном воздействии; 2 — при вибрационном воздействии и введении животным ретаболила; 3 — при вибрационном воздействии и введении животным ретаболила совместно с налтрексонам; 4 — при вибрационном воздействии и введении животным налтрексона.

логическом растворе), в которой он селективно блокирует μ -опиоидные рецепторы (μ -ОР) [8, 9].

Статистическую обработку проводили используя t -критерий Стьюдента. Данные представлены в виде $M \pm m$. Достоверными считали различия при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют, что АД достоверно ($p < 0,001$) повышается после однократного ВВ воздействия у крыс, в сравнении с контрольным значением у них (рис. 1). Введение крысам ретаболила при данном воздействии препятствовало ($p < 0,01$) индуцируемому вибрационной экспозицией повышению АД. При совместном введении ретаболила с налтрексонам гипотензивный эффект ретаболила не выявлялся, то есть, налтрексон при таком введении отменял ($p < 0,03$) эффект ретаболила.

Налтрексон в применяемой нами дозе 0,1 мг/кг селективно блокирует μ -ОР [8, 9]. Поэтому заключаем, что выявленный нами гипотензивный эффект ретаболила реализуется через μ -ОР. Введение для дополнительного контроля одного налтрексона животным при этом не оказывало статистически значимого действия. Определение альдостерона в этом случае показало, что его уровень (рис. 2) достоверно повышен ($p < 0,0001$) у крыс после однократного ВВ относительно контрольного значения. Введение животным ретаболила при данном воздействии вызывало достоверное ($p < 0,03$) снижение уровня альдостерона, по-

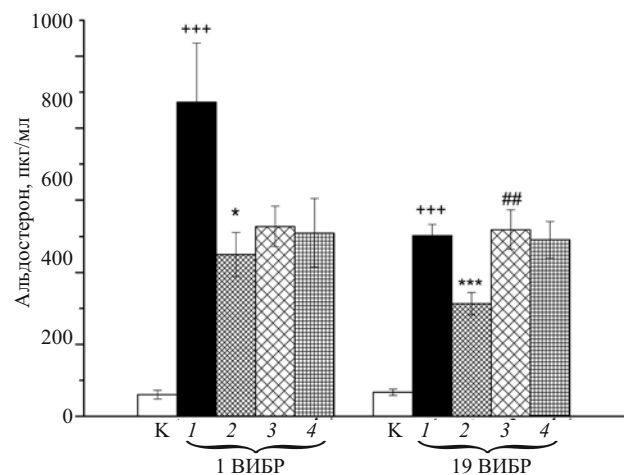


Рис. 2. Влияние введения животным ретаболила, налтрексона и совместно ретаболила с налтрексонам на уровень альдостерона при однократном (1 ВИБР) или многократно (19 дней) повторяющемся (19 ВИБР) вибрационном воздействии.

+++ $p < 0,0001$ относительно К; * $p < 0,05$; *** $p < 0,0001$ относительно уровня альдостерона при вибрационном воздействии без введения препаратов; ## $p < 0,001$ относительно уровня альдостерона при вибрационном воздействии с введением ретаболила.

Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

вышенного вибрационной экспозицией. Но поскольку при совместном введении крысам ретаболила с налтрексонам понижающий эффект ретаболила на уровень альдостерона не изменялся, то делаем заключение, что он осуществляется не через μ -ОР, по крайней мере, при однократном ВВ. Значит, гипотензивный или альдостерон-понижающий эффекты реализуются разными регуляторными каналами: один через μ -ОР, другой, — минуя μ -опиоидный механизм. В случае однократного ВВ, как видим, блокирующий эффект ретаболила на повышение АД и уровня альдостерона проявлял протекторный, предупреждающий характер, поскольку препарат введен до вибрационной экспозиции, повысившей оба изучаемых показателя. Выявленный блокирующий эффект ретаболила на индуцируемое ВВ повышение гипертензивного гормона альдостерона [11] у животных наводит на мысль, что гипотензивное действие ретаболила может быть основано, по крайней мере отчасти, на установленном нами альдостерон-понижающем эффекте в организме, но, кроме того, и с вовлечением μ -опиоидного механизма, не связанного с изменением уровня альдостерона, при однократном ВВ.

При многократно повторяющемся ВВ (рис. 1) у крыс происходило повышение АД (до $130 \pm 1,69$ мм рт. ст., $p < 0,001$), но до менее ($p < 0,01$) высокого, в сравнении с однократным ($p < 0,001$, до $153 \pm 4,39$ мм рт. ст.), уровня, видимо, из-за привыкания животных к стереотипно повторяющемуся вибрационному фактору. Введение ретаболила животным при этом препятствовало ($p < 0,001$) повышению АД, как и при однократном воздействии, свидетельствуя о гипотензивном

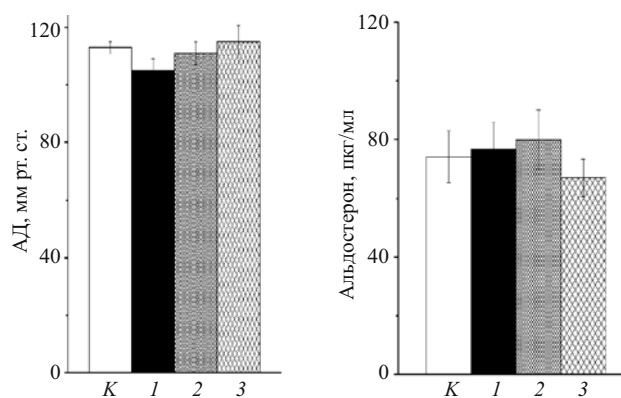


Рис. 3. Влияние введения животным ретаболила (1), налтрексона (3) и совместно ретаболила с налтрексоном (2) на уровни систолического артериального давления и альдостерона у контрольных (не подвергавшихся вибрационному воздействию) животных.

К — контроль без введения препаратов.

эффекте ретаболила. При совместном введении животным ретаболила и налтрексона гипотензивный эффект ретаболила отменялся ($p < 0,03$), указывая на то, что в этом случае гипотензивный эффект ретаболила также реализовывался через μ -ОР.

Определение альдостерона выявило достоверное ($p < 0,0001$) повышение его уровня при многократно повторяющемся ВВ, а на фоне введения ретаболила достоверное ($p < 0,0001$) его снижение, в сравнении с показателем, достигаемым после вибрационной экспозиции без введения препаратов (рис. 2). Совместное введение крысам ретаболила и налтрексона восстанавливало пониженный ретаболилом уровень альдостерона до исходного значения у животных, статистически неотличимого от такового после ВВ. Это свидетельствует о том, что при многократно повторяющемся ВВ ретаболил-понижающий эффект на уровень альдостерона, как и на АД (в обоих случаях), в отличие от однократного воздействия, реализуется через μ -ОР.

Повышение АД может перерасти в последующую некомпенсируемую устойчивую гипертензию и гипертонию (патологию), по крайней мере, при многократно повторяющемся ВВ. Поэтому выявленный нами феномен гипотензивного эффекта ретаболила, видимо, можно и имеет смысл учесть в плане дальнейших разработок по использованию ретаболила, как гипотензивного средства, конкретно, при ВВ, в частности, например, — в комплексной терапии, в комбинации с другими средствами или в качестве протекторного (гипотензивного) средства в стрессогенных условиях (в том числе, в случае возможного развития вибразависимой гипертензии) для индивидов с наследственной предрасположенностью к гипертонии. Здесь, уже однократная инъекция ретаболила приводила как к нормализации гипертензивного состояния, так и к предотвращению (протекторный эффект) повышения АД (при однократном воздействии) у животных.

Исследование на контрольных (не подвергавшихся ВВ) животных не выявило статистически значимого эффекта введения ретаболила, налтрексона и совместно ретаболила с налтрексоном у них на АД и уровень альдостерона (рис. 3). Следовательно, подчеркнем, что как гипотензивный, так и “альдостерон-блокирующий” эффекты ретаболила, хотя проявлялись на фоне ВВ, но отсутствовали у контрольных (в состоянии покоя животных). Эти данные, кроме того, свидетельствуют, что выявляемый “альдостерон-блокирующий” эффект ретаболила реализуется, видимо, не по feedback (обратной отрицательной связи) механизму стероида на стероид (ретаболила на альдостерон), — иначе он был бы выявлен у контрольных животных, а по физиологически активируемому (индуцируемому), именно вибрационным воздействием механизму, запускаемому de novo и требующему дальнейшего изучения (видимо, по нейромедиаторному механизму). Это согласуется с данными литературы о том, что активность опиоидных механизмов может зависеть от физиологического состояния организма [2].

ВЫВОДЫ

1. Ретаболил оказывает гипотензивный эффект, предотвращая индуцируемое вибрационной экспозицией повышение АД и уровня альдостерона у крыс при однократном и многократно повторяющемся вибрационном воздействии.
2. Блокада повышения уровня альдостерона при вибрационном воздействии является одним из вариантов гипотензивного эффекта ретаболила.
3. Гипотензивный эффект ретаболила как при однократном, так и при многократно повторяющемся вибрационном воздействии реализуется через μ -опиоидные рецепторы, “альдостерон-блокирующий” эффект только при многократном.
4. У контрольных (находившихся в состоянии покоя, не подвергавшихся вибрационному воздействию) животных введение ретаболила не оказывает влияния на АД и уровень альдостерона в крови.

ЛИТЕРАТУРА

1. Л. А. Лещинский, В. Г. Лазаренко, И. А. Шинкарева, *Кардиология*, **16**(1), 48 – 53 (1976).
2. Ю. Б. Лишманов, Л. Н. Маслов, *Опиоидные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца*, ТГУ, Томск (1994).
3. Т. А. Обут, *Бюлл. СО РАМН*, **14**(2), 62 – 68 (1994).
4. Т. А. Обут, *Андрогены в адаптации организма: биологическая значимость надпочечниковых андрогенов*, Art Avenue, Новосибирск (2004).
5. Т. А. Обут, Е. Т. Обут, А. Л. Маркель, *Гипотензивное средство: А. С. № 2142802RU*, Бюл., № 35 (1999).
6. М. В. Овсякова, Т. А. Обут, *Физиологические эффекты деидроэпиандростерон-сульфата через μ -опиоидные рецепторы*, Омега Принт, Новосибирск (2011).
7. Р. Г. Сегаль, Е. И. Жаров, П. М. Савенков, *Кардиология*, **10**(2), 24 – 30 (1970).
8. D. Benton, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **23**, 871 – 876 (1985).

9. P. O. Cover, J. C. Buckingham, *J. Endocrinol.*, **121**(2), 213 – 220 (1989).
10. R. Francesconi, M. Mager, *Experientia*, **39**(6), 581 – 583 (1983).
11. E. M. Freel, J. M. Connell, *J. Am. Soc. Nephrol.*, **15**(8), 1993 – 2001 (2004).
12. K. Hiramatsu, T. Yamada, M. Katakura, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **11**(2), 171 – 179 (1984).
13. H. Hsiu, M. Jan, W. K. Wang, Y. Y. Wang, *Physiol. Meas.*, **27**(2), 131 – 134 (2006).
14. N. Maninger, O. M. Wolkowitz, V. I. Reus, et al., *Front. Neuroendocrinol.*, **30**(1), 65 – 91 (2009).
15. O. T. Wolf, C. Kirschbaum, *Brain Res. Brain Res. Rev.*, **30**(3), 264 – 288 (1999).

Поступила 14.01.13

FARMACOLOGICAL EFFECT OF RETABOLIL ON ALDOSTERONE LEVEL AND ARTERIAL PRESSURE IN RATS UNDER THE ACTION OF VIBRATIONS

T. A. Obut, M. V. Ovsyukova*, S. A. Egorova, T. A. Erdynieva, T. Yu. Dement'eva, and E. T. Obut

Institute of Clinical Immunology, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences,
ul. Yadrintsevskaya 14, Novosibirsk, 630099, Russia

* E-mail: maryov@ngs.ru

The experiments were performed on male rats, which were subjected to single and multiply repeated vibrations (low-frequency, horizontal, high-amplitude) analogous to the action of motor transport vibrations. It is established that the administration of retabolil produces a hypotensive effect and blocks the vibration-induced increase in the level of hypertensive hormone aldosterone. Under conditions of the multiply repeated action of vibrations, both effects were realized via μ -opioid receptors. In the case of a single action, these receptors were only involved in a hypotensive effect but not mediated in aldosterone suppression. Both these effects were absent in the control group of animals (not subjected to vibrations). Therefore, retabolil can be used as a hypotensive and aldosterone-blocking drug for vibration-induced hypertension in animals and, probably, in humans.

Keywords: retabolil; aldosterone; naltrexone; arterial pressure; vibration-induced hypertension

CAPE TOWN, SOUTH AFRICA
WCP 2014
17TH WORLD CONGRESS OF
BASIC & CLINICAL PHARMACOLOGY
"Pharmacology at the cutting-edge"
13 - 18 July 2014 • Cape Town International Convention Centre

EARLY BIRD REGISTRATION EXTENDED TO 31 MARCH 2014!

The Organising Committee has extended the early bird registration date to 31 March 2014 to ensure that all those who have submitted abstracts are able to still qualify for the discounted rate.

Take advantage of this opportunity today – select the register button below.

View Programme

Register

Submit Abstracts

Late breaker abstracts – submit by 31 May 2014 (abstracts received and accepted by 31 March will be published in *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* – a Wiley publication.)

Visit our website to stay informed of the exciting activities we have planned for WCP 2014 participants.

www.wcp2014.org

Contact Details:
Congress Secretariat - Scatterlings Conference & Events

Project Manager:	Carolyn Ackermann	caro@soafrica.com
Abstracts:	Janice Candlish	Janice@soafrica.com
Registration:	Carina du Plessis	carina@soafrica.com
Sponsorship & Exhibition:	Shelley Abrahams	shelley@soafrica.com



Tel: +27 (0) 11 463 5085
Fax: +27 (0) 11 463 3265
Email: congress@wcp2014.org