ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ АКТИВНОСТЬЮ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ СИСТЕМЫ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ К ОДНОКРАТНОМУ И ХРОНИЧЕСКОМУ ДЕЙСТВИЮ ЭТАНОЛА

Келешева Л.Ф., Аннаева Е.Р.

**ФГБНУ «НИИ Нормальной Физиологии им. П.К.Анохина», Москва, Россия
lamarakel@gmail.com**

Устойчивость организма к однократному и хроническому действию этанола в значительной степени зависит от активности ренин-ангиотензиновой системы организма.

Ключевые слова: этанол, толерантность, ангиотензин-II, саралазин, каптоприл

Ранее была выявлена корреляция между формированием алкогольной зависимости и нарушением функций ренин-ангиотензиновой системы [3,4].

С целью исследования взаимосвязи между активностью ангиотензинов и устойчивостью к однократному и хроническому воздействию этанола на организм изучали содержание ангиотензинов в плазме крови в условиях алкогольного опьянения и абстиненции, влияние ангиотензинов на развитие острой толерантности к этанолу и действие ангиотензинов на возможность формирования алкогольной мотивации.

В исследованиях, проведенных на 22 добровольцах - 12 больных хроническим алкоголизмом (2-я стадия) и 10 здоровых испытуемых, исследована динамика содержания ангиотензина-II (А-II) и активности ренина в плазме крови (АРП) в условиях опьянения (2,5 г/кг этанола) и абстиненции (6, 24 и 48 часов). Обнаружено, что исходно концентрация А-II и АРП у больных хроническим алкоголизмом была в 2 раза выше, чем у здоровых испытуемых. При этом, у высокотолерантных испытуемых содержание ангиотензинов было выше, чем у низкотолерантных. В условиях алкогольного опьянения у всех испытуемых возрастала концентрация А-II и АРП и пик увеличения уровня этих пептидов коррелировал с максимумом выраженности опьянения. Увеличение содержания А-II было наиболее выражено у высокотолерантных больных. У низкотолерантных пациентов в этот же период времени достоверно увеличивалась АРП (в среднем в 3 раза), однако адекватного повышения содержания А-II не отмечалось.

Учитывая, что у высокотолерантных испытуемых степень выраженности алкогольного опьянения значительно ниже, чем у низкотолерантных больных и здоровых добровольцев, можно полагать, что существует корреляция между активностью ангиотензинов и чувствительностью к действию этанола или переносимостью этанола.

В определенной степени это подтверждается результатами экспериментов по определению уровня А-II и АРП у крыс. Оказалось, что АРП и уровень А-II у интактных животных раз в 10 выше, чем у здоровых испытуемых. Известно, что переносимость этанола у крыс значительно выше чем в отличие у человека,. Следовательно отмечается та же корреляция между активностью ангиотензинов и резистентностью к действию этанола.

Для подтверждения этого предположения исследовали влияние А-II и его блокатора саралазина на вызванную алкоголем гипотермию и развитие острой толерантности к повторному внутрибрюшному введению 2.5 г/кг этанола у крыс (18 животных) в течение 5 дней. Оказалось, что как А-

II, так и саралазин при введении их в боковые желудочки мозга в дозе 300 нг вызывают гипертермию и препятствуют развитию толерантности у крыс.

Еще более убедительные доказательства в пользу существования корреляции между алкогольной толерантностью или переносимостью этанола и активностью ангиотензинов получены при проведении клинических исследований. Выявлено, что при курсовом применении ангиотензинамида в качестве средства, подавляющего алкогольное влечение, у больных алкоголизмом значительно возрастала переносимость алкоголя и восстанавливался контроль над приемом этанола.

В экспериментах с исследованием действия А-II, саралазина и каптоприла на возможность формирования алкогольной мотивации у крыс выявлено, что ангиотензины способны повышать резистентность организма не только к однократному, но и хроническому действию этанола. Показано, что микроинъекции ангиотензина-2 (300 нг), саралазина (300 нг) и каптоприла (5 мкг) в боковые желудочки мозга интактных крыс (32 животных) перед предоставлением им доступа к этанолу в ситуации свободного выбора воды, 20% раствора этанола и пищи приводили к торможению формирования у них алкогольной мотивации по крайней мере в течение первых 2-х недель контакта с этанолом.

Аналогичные результаты получены при инстилляциях саралазина в дозе 1 и 10 мкг на конъюнктиву глаза крыс [3] и в условиях перорального введения каптоприла в дозе 2 и 20 мг [1] перед предоставлением животным свободного доступа к этанолу, что подтверждает выявленную нами взаимосвязь между толерантностью к этанолу и активностью ренин-ангиотензиновой системы организма.

Литература

1. Келешева Л.Ф. Ренин-ангиотензиновая система в мезанизмах алкогольной мотивации. Вестню Рос. Акад. Мед.Наук № 10,40-5 (1994).
2. Келешева Л.Ф., Котов А.В. Метод моделирования подавления алкогольной мотивации. Лицензия № 1582191,зарегистрирован 11.01.1988, № 4362819/14.
3. Судаков К.В., Котов А.В., Келешева Л.Ф. Искусственная алкогольная мотивация у крыс: особенности ее нейрохимических механизмов. Доклады АМН СССР, 246, № 1, стр.243-246 (1979).
4. Sommer W.H., Rimondini R., Marquitz M., Lidström J., Siems W.E., Bader M., Heilig M. Plasticity and impact of the central renin-angiotensin system during development of ethanol dependence. J Mol Med (Berl). 85 N10, 1089-97 (2007)

RELATIONSHIP BETWEEN ACTIVITY OF THE RENIN-ANGIOTENSIN SYSTEM AND RESISTANCE TO ONCE AND CHRONIC EFFECTS OF ETHANOL

Kelesheva L.F., Annaeva E.R.

**P.K.Anokhin Research Institute of Normal Physiology
lamarakel@gmail.com**

Resistance to acute and chronic effects of ethanol is largely dependent on the activity of renin-angiotensin system.

Keywords: ethanol tolerance, angiotensin-II, saralazin, captopril

It was previously found a correlation between the development of alcohol dependence and dysfunction of the renin-angiotensin system [3,4].

In order to investigate the relationship between the angiotensins' activity and resistant to acute and chronic ethanol actions on the organism, plasma angiotensin-II (A-II) level and plasma renin activity (PRA) were studied under conditions of alcohol intoxication and withdrawn, and in addition the effect of A-II on acute tolerance development to ethanol and angiotensins influence on the possibility of alcohol motivation's formation were investigated.

In studies conducted on 22 volunteers - 12 patients with chronic alcoholism (Stage 2) and 10 healthy subjects, the dynamics of the plasma A-II level PRA were investigated under condition of alcohol intoxication (2.5 g / kg ethanol) and withdrawal (6, 24 and 48 hours). It was found that initially A-II and PRA concentrations in patients with chronic alcoholism were 2 times higher than in healthy subjects. Thus, angiotensins level was higher in high tolerant subjects than in low tolerant one. In all subjects A-II level and PRA were increased during the period of alcohol intoxication and the peak of increase of these peptides levels was correlated with the maximum degree of alcohol intoxication. The increase of A-II was most pronounced in high tolerant patients. In the same period significant increase of PRA (an average of 3 times), without adequate increase of the plasma A-II level was observed in low tolerant patients.

Given into account that the severity of intoxication in high tolerant subjects was significantly lower than in low tolerant patients and healthy volunteers, it can be assumed that there is a correlation between the activity of angiotensins and sensitivity to ethanol action or tolerance to ethanol. To a certain extent it was confirmed by the experimental results of A-II level and PRA determination in rats. It was found that the concentration of A-II and PRA in intact animals were 10 times higher than in healthy subjects. It is known that tolerance to ethanol in the rat, in contrast to the human, is much higher. Therefore, once again the correlation between the angiotensins' activity and resistance to the ethanol action was observed.

To confirm this hypothesis the effects A-II and its blocker saralasin on alcohol-induced hypothermia and development of acute tolerance were investigated in rats (18 animals) by repeated intraperitoneal administration of 2.5 g/kg of ethanol for 5 days. It was found that both the A-II, and saralasin injections into the lateral ventricles of the brain in a dose of 300 ng induced hyperthermia and prevented the development of alcohol tolerance in rats.

Even more convincing evidence for the existence of a correlation between alcohol tolerance and angiotensins activity was obtained in clinical trials. It was found that the Angiotensinamide applications as a means of alcohol desire suppression provoked in alcoholic patients significantly increased resistance to alcohol action and recover of control on ethanol intake. In experiments with the investigation of A-II, saralazin and captopril actions on the possibility of alcohol motivation's formation in rats were revealed that angiotensins were able to increase the body's resistance not only to acute, but to the chronic

effects of ethanol also. It is shown that microinjection of A-II (300 ng), saralasin (300 ng) and Captopril (5 mg) in the lateral ventricles of the brain of intact rats (32 animals) before granting them access to ethanol in a situation of free choice between water, 20% ethanol solution and food led to inhibition of the formation of their alcohol motivation at least during the first 2 weeks of exposure to ethanol.

Similar results were obtained during instillation in a dose of 1 and 10 ng per rat eye conjunctiva [2] and oral administration of captopril in a dose 2 and 20 mg of [1] before allowing animals free access to ethanol. It confirms once again the relationship between activity of the renin-angiotensin system and resistance to ethanol action.

Literature cited

1. Kelesheva, L.F. Renin-angiotensin system in mechanism of alcohol motivation. Vestn Ross Akad Med Nauk. N 10, 40-5 (1994)
2. Kelesheva, L.F., Kotov, A.V. Method of modeling of alcohol motivation's inhibition. License N 1582191, registered 11.01.1988, N 4362819/14.
3. Sudakov, K.V., Kotov, A.V., Kelesheva, L.F. Artificial alcohol motivation in rats: peculiarity its neurochemical mechanism. Reports of Academy of Medical Sciences of USSR, , v. 246, N 1, 243-246, (1979).
4. Sommer W.H., Rimondini R., Marquitz M., Lidström J., Siems W.E., Bader M., Heilig M. Plasticity and impact of the central renin-angiotensin system during development of ethanol dependence. J Mol Med (Berl). 85 N10, 1089-97 (2007).