

ВЛИЯНИЕ КАРДИОСЕЛЕКТИВНОСТИ И ВНУТРЕННЕЙ СИМПАТОМИМЕТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА БОДРСТВУЮЩИХ И НАРКОТИЗИРОВАННЫХ КРЫС

Е. В. Сальников, М. М. Фатеев, В. Н. Федоров, А. В. Сидоров

Ярославская государственная медицинская академия

Блокирование β -адренорецепторов у наркотизированных и иммобилизованных бодрствующих крыс приводит к возрастанию variability сердечного ритма (ВРС), адаптационных возможностей, повышению тонуса парасимпатического и снижению активности симпатического отделов вегетативной нервной системы. Возрастание мощности LF у бодрствующих крыс на фоне β -адреноблокаторов требует более детального изучения и уточнения значения данного показателя. Из трех β -адреноблокаторов пиндолол в меньшей степени изменял показатели ВРС по сравнению с не имеющими внутренней симпатомиметической активности неселективным пропранололом (максимально активным у наркотизированных крыс) и кардиоселективным бисопрололом (наиболее активным у бодрствующих животных).

Ключевые слова: β -адренорецепторы, внутренняя симпатомиметическая активность, variability сердечного ритма.

EFFECT OF CARDIOSELECTIVITY AND INTRINSIC SYMPATHOMIMETIC ACTIVITY OF BETA-ADRENORECEPTOR BLOCKERS ON HEART RATE VARIABILITY IN WAKING AND NARCOTIZED RATS

E. V. Salnikov, M. M. Fateev, V. N. Fedorov, A. V. Sidorov

In narcotized and waking immobilized rats β -adrenoreceptor blockers led to an increase in the total heart rate variability, adaptation capability; they enhanced parasympathetic activity and decreased the sympathetic one. Increase in LF power in waking immobilized rats in the presence of β -adrenoreceptor blockers requires a comprehensive study to define more precisely the physiological role of this parameter. Among three β -adrenoreceptor blockers pindolol demonstrated the least activity compared to preparations without intrinsic sympathomimetic activity such as propranolol (most pronounced effect in narcotized rats) and bisoprolol (more effective in waking immobilized rats).

Key words: β -adrenoreceptor, intrinsic sympathomimetic activity, heart rate variability

В патогенезе наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы, как то артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, одна из ключевых ролей отводится симпатико-адреналовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системам [3, 4]. Закономерна популярность в клинической практике β -адреноблокаторов — своеобразных нейрогормональных модуляторов, уменьшающих негативное действие избытка катехоламинов на миокард и сосуды, снижающих выброс ренина и т. д. Однако β -адреноблокаторы — гетерогенная, с фармакологической точки зрения, группа препаратов которой отличаются по селективности в отношении β_1 -адренорецепторов миокарда, внутренней симпатомиметической активности, растворимости и другим фармакологическим свойствам (мембраностабилизирующему, вазодилатирующему действиям). Причем до сих пор окончательно не решен вопрос, какой тип блокады β -адренорецепторов следует предпочесть при лечении конкретных заболеваний сердца [6]. Кроме того, до конца не ясно, одинакова ли активность β -адреноблокаторов при различных функциональных состояниях организма.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сравнительный анализ показателей variability сердечного ритма у крыс, находящихся в состоянии наркоза и бодрствования при иммобилизационном стрессе на фоне действия кардиоселективного бисопролола, неселективного пропранолола и неселективного с внутренней симпатомиметической активностью пиндолола.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено 2 серии экспериментов на взрослых крысах-самцах линии Wistar массой 180—210 г. В первой серии животных ($n = 30$), находившихся в состоянии наркоза (нембутал, 40 мг/кг веса внутривенно), иммобилизовали на спине и регистрировали у них электрокардиограмму (ЭКГ). Затем крысам внутривенно вводили пропранолол 10 мг/кг (анаприлин, ЗАО «Медисорб», Пермь) или пиндолол 2,5 мг/кг (вискен, Novartis Pharma), или бисопролол 5 мг/кг (конкор, Nicomed) в виде растворов объемом 1 мл. Таким образом, были сформированы 3 группы крыс по 10 в каждой. При расчете доз пре-

паратов учитывали коэффициент пересчета 5,9. Через 1 час у крыс, находившихся в прежних условиях опыта (наркоз + иммобилизация), вновь регистрировали ЭКГ.

Во второй серии опыты проводились на бодрствующих крысах, разделенных на 4 группы. В 1-й группе (контрольной, $n = 30$) животным внутривенно вводили 1 мл физиологического раствора; во 2-й группе ($n = 10$) — пропранолол 10 мг/кг, в 3-й группе ($n = 10$) — пиндолол 2,5 мг/кг, а в 4-й группе ($n = 10$) — биспролол 5 мг/кг также в виде растворов объемом 1 мл. Через 1 час крыс иммобилизовали на спине и регистрировали ЭКГ.

Для регистрации ЭКГ использовалась двухканальная электрофизиологическая установка (Санкт-Петербург), связанная через аналого-цифровой преобразователь (АЦП) (L-CARD E-440, Москва) с компьютером IBM PC «Pentium II». Частота дискретизации 4,0 кГц. ЭКГ записывалась во II стандартном отведении в течение 4 минут в программе L-GRAPH, поставляемой вместе с АЦП. Просмотр ЭКГ и первичная обработка ее проводилась с помощью программы RRMATCH, а окончательный расчет показателей BCP и их графическое отображение в программе CRGraph [5].

При анализе BCP использовались следующие показатели [1, 3].

Временной анализ: ЧСС — частота сердечных сокращений (уд/мин), SDNN — стандартное отклонение нормальных RR интервалов (мс), CV — коэффициент вариации (%), RMSSD — квадратный корень из суммы квадратов разности величин последовательных пар интервалов RR (мс); геометрический анализ: MxDMn — вариационный размах (мс), Mo — мода (мс), AMo — амплитуда моды (%), SI — стресс индекс (у.е.), EllSq — площадь скаттерограммы (мс²), EllAs — соотношение ширины к длине скаттерограммы (%); спектральный анализ: LF — мощность волн низкой частоты (мс²), HF — мощность волн высокой частоты (мс²), TP — общая мощность спектра (мс²), LF % — относительное значение мощности волн низкой частоты, HF % — относительное значение мощности волн высокой частоты и LF/HF — индекс вагосимпатического баланса (у.е.). При расчете геометрических показателей шаг гистограммы составлял 2 мс. У наркотизированных крыс диапазон LF составлял 0,02—0,15 Гц, а HF — 0,15—2,0 Гц; у бодрствующих животных LF 0,02—0,75, а HF — 0,75—3,0 Гц [5].

Статистический анализ выполнен в программе «Statistica 6.0». Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Данные в таблицах представлены в виде $M \pm m$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У наркотизированных крыс при введении β-адреноблокаторов происходило значительное изменение большинства изучаемых показателей BCP (табл. 1). ЧСС урежалась в среднем в 1,4 раза на фоне пропранолола, в 1,2 раза — пиндолола и в 1,5 раза — биспролола. Достоверно по сравнению с исходным состоянием возрастали следующие параметры в группе пропранолола: RMSSD в 2,4 раза, Mo в 1,3, EllSq в 2,4, EllAs в 1,7, HF в 4,2, TP в 2,8, HF % в 1,5 раза; в группе биспролола: RMSSD в 1,7 раза, Mo в 1,4, EllSq в 2,7, LF в 3,4, HF в 3,8, TP в 3,6 раза; в группе пиндолола: Mo в 1,1 раза, LF в 3,3, TP в 2,2 раза. При этом на фоне пропранолола достоверно уменьшались значения AMo в 1,5 раза, SI в 3,0, LF % в 3,0, LF/HF в 5,3 раза; а при введении биспролола — SI в 2,7 раза. При введении пропранолола EllAs и HF % были меньше соответственно в 1,6 и 1,3, чем в группе биспролола; напротив, LF % и LF/HF в 2,4 и 3,3 раза соответственно больше.

Результаты временного и геометрического анализа свидетельствуют об увеличении на фоне изучаемых препаратов общей вариабельности ритма, тонуса парасимпатического отдела автономной нервной системы (АНС), а также снижении симпатических влияний на сердце у наркотизированных крыс. Описанные изменения согласуются с данными ряда авторов, изучавших влияние β-адреноблокаторов на BCP у крыс в условиях свободного поведения [8, 9, 10]. Спектральный анализ полностью соответствует данным временного и геометрического анализов только в группе пропранолола. При действии биспролола и пиндолола происходит не только увеличение мощности HF, свидетельствующей о повышении тонуса парасимпатического отдела АНС, но и возрастание мощности LF, ответственной за тонус симпатического отдела АНС и включающей также другие, нейрогуморальные механизмы [2]. Повышение мощности LF в большей степени, чем HF у пиндолола хорошо объясняется его внутренней симпатомиметической активностью. На фоне биспролола, несмотря на рост LF, мощность HF увеличивается все же в большей степени, что подтверждается снижением в 1,7 раза ($p > 0,05$) индекса вагосимпатического баланса LF/HF в сторону повышения активности парасимпатического отдела АНС.

Сравнивая эффекты бета-адреноблокаторов между собой, отметим, что по ряду показателей (RMSSD, EllAs, мощность HF, LF % и HF %) активность пропранолола была выше, чем у биспролола и особенно пиндолола, показавшего наименьший эффект у наркотизированных крыс.

Влияние β-адреноблокаторов на показатели variability сердечного ритма у наркотизированных крыс

Показатель	Исходное состояние	Через 1 час после введения препарата		
		Пропранолол	Бисопролол	Пиндолол
ЧСС (уд/мин)	373,0 ± 8,4	276,0 ± 17,5***	258,0 ± 9,7***	322,0 ± 6,5*
SDNN (мс)	2,610 ± 0,226	3,240 ± 0,393	3,600 ± 0,863	3,160 ± 0,707
CV (%)	1,530 ± 0,124	1,470 ± 0,161	1,500 ± 0,324	1,680 ± 0,351
RMSSD (мс)	1,570 ± 0,088	3,79 ± 0,44***	2,690 ± 0,408***	1,980 ± 0,427^
MxDMn (мс)	13,600 ± 0,855	18,3 ± 2,65	22,90 ± 4,19***	17,70 ± 3,84
Mo (мс)	165,4 ± 4,1	222,70 ± 16,42***	234,10 ± 9,01***	185,3 ± 3,48*
AMo (%)	39,00 ± 2,03	26,00 ± 2,76*	32,10 ± 4,54	29,5 ± 5,2
SI (усл.ед)	11814 ± 1219	3942 ± 1025*	4434 ± 1120*	6747 ± 2335
EISq (мс ²)	118,30 ± 15,31	279,20 ± 53,86**	322,20 ± 133,35**	192,10 ± 71,95
EIIAs (%)	41,50 ± 2,94	72,00 ± 7,89**	45,90 ± 3,96^^	35,90 ± 5,59^^
LF (мс ²)	0,26 ± 0,04	0,230 ± 0,063	0,880 ± 0,363***	0,860 ± 0,629*
HF (мс ²)	0,370 ± 0,056	1,550 ± 0,356***	1,390 ± 0,424***	0,540 ± 0,201^
TP (мс ²)	0,630 ± 0,084	1,780 ± 0,392***	2,260 ± 0,746***	1,400 ± 0,779*
LF (%)	43,40 ± 2,53	14,60 ± 4,52***	35,2 ± 5,2^	44,40 ± 10,82^
HF (%)	56,60 ± 2,53	85,40 ± 4,52***	64,8 ± 5,2^	55,60 ± 10,82^
LF/HF (y,e)	1,010 ± 0,121	0,190 ± 0,073*	0,63 ± 0,13^	1,360 ± 0,593

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с исходным состоянием; ^ $p < 0,05$, ^^ $p < 0,01$ — по сравнению с пропранололом.

У бодрствующих животных в состоянии кратковременного иммобилизационного стресса под действием пропранолола ЧСС достоверно уменьшалась в среднем в 1,1 раза, бисопролола — в 1,2, а пиндолола — на 5,1 % по сравнению с контрольной группой, получавшей физиологический раствор (табл. 2). Остальные изучаемые показатели по данным временного и геометрического анализов претерпевали под действием этих препаратов изменения, схожие с таковыми у наркотизированных крыс. Так, по сравнению с контрольной группой достоверно увеличились значения: SDNN (в 2,2 раза при использовании пропранолола, 3,3 раза — бисопролола и 1,6 раза — пиндолола), CV (в 1,9, 2,7 и 1,5 раза соответственно), RMSSD (в 1,6, 1,9, и 1,2 раза), MxDMn (в 2,1, 3,3 и 1,8 раза), Mo (на 14,2, 19,3 и 4,7 %), EISq (в 4,2, 7,0 и 2,1 раза соответственно). Напротив, величина следующих показателей значимо уменьшилась: AMo (в 1,7 раза в группе пропранолола, 2,2 раза — бисопролола и в 1,4 раза — пиндолола), SI (в 3,3, 9,4 и 2,4 раза соответственно), EIIAs (в 1,4, 2,0 и 1,4 раза).

Исследуя показатели спектрального анализа у бодрствующих крыс при стрессе, мы обнаружили, что изучаемые β-адреноблокаторы оказывали равнонаправленное влияние на изучаемые параметры: увеличивали мощность LF (в 5,3 раза при введении пропранолола, 14,9 раза — бисопролола и 2,4 раза — пиндолола), а мощность HF (в 2,3, 3,4 и 1,7 раза соответственно) и общая мощность TP (в 3,9, 9,6 и 2,1 раза). Показатель LF % на фоне пропранолола и бисопролола повышался в среднем в 1,5 раза, а HF %,

напротив, снижался в 1,9 раза. В итоге индекс LF/HF достоверно вырос в 1,8 раза в группе пропранолола и в 4,6 раза в группе бисопролола. При применении пиндолола параметры LF %, HF % и LF/HF не отличались от контроля.

Результаты временного и геометрического анализов, как и в эксперименте на наркотизированных крысах, свидетельствуют об увеличении на фоне β-адреноблокаторов общей variability ритма, тонуса парасимпатического отдела АНС и снижении симпатического, а также о повышении адаптационных возможностей организма (падение SI, и рост TP). При этом наибольшим эффектом у бодрствующих крыс отличался бисопролол, наименьшим — пиндолол. В то же время, спектральный анализ, свидетельствующий об увеличении у бодрствующих стрессированных крыс под действием β-адреноблокаторов (особенно бисопролола) не только мощности HF, но и в еще большей степени мощности LF и соответственно индекса вагосимпатического баланса (LF/HF), обычно трактуется как повышение тонуса симпатического отдела АНС. Тот же эффект мы наблюдали при изучении атенолола у бодрствующих иммобилизированных крыс [5]. В этой связи мы склонны согласиться с предположением [1], что мощность LF, скорее всего, определяет активность вазомоторного центра. Вероятно также, что LF-спектр отражает состояние иных нейрогуморальных систем (серотонин-, гистамин- и холинергических), которые, как показано [7], могут модулироваться β-адреноблокаторами.

Влияние β -адреноблокаторов на показатели вариабельности сердечного ритма у бодрствующих иммобилизованных крыс

Показатель	Контроль (физраствор)	Через 1 час после введения препарата		
		Пропранолол	Бисопролол	Пиндолол
ЧСС (уд/мин)	493,0 ± 4,3	429,0 ± 10,1***	407,0 ± 4,6***	468,0 ± 5,87* [^] * ^{##}
SDNN (мс)	1,550 ± 0,067	3,340 ± 0,581***	5,130 ± 0,487*** [^]	2,480 ± 0,276*** ^{##}
CV (%)	1,270 ± 0,055	2,370 ± 0,402***	3,460 ± 0,315*** [^]	1,920 ± 0,204*** ^{##}
RMSSD (мс)	1,400 ± 0,059	2,210 ± 0,256***	2,610 ± 0,324***	1,680 ± 0,178***
MxDMn (мс)	9,20 ± 0,39	19,60 ± 3,64***	30,80 ± 1,87*** [^]	16,20 ± 1,71*** ^{##}
Mo (мс)	122,40 ± 1,04	139,80 ± 3,42***	146,00 ± 1,61***	128,10 ± 1,49* [^] * ^{##}
AMo (%)	49,10 ± 1,49	29,20 ± 2,86***	22,30 ± 2,26***	35,10 ± 3,55*** ^{##}
SI (усл.ед)	25360 ± 1819	7611 ± 1784***	2699 ± 400,9*** [^]	10439 ± 2663* ^{##}
EISq (мс ²)	56,00 ± 3,99	233,00 ± 74,59***	391,80 ± 78,21***	119,00 ± 23,29*** ^{##}
EIIAs (%)	55,00 ± 2,65	38,20 ± 2,11**	27,10 ± 2,88*** [^]	38,20 ± 3,22* ^{##}
LF (мс ²)	0,270 ± 0,036	1,420 ± 0,425***	4,030 ± 0,963*** [^]	0,640 ± 0,165*** ^{##}
HF (мс ²)	0,230 ± 0,021	0,53 ± 0,08***	0,780 ± 0,177***	0,400 ± 0,084**
TP (мс ²)	0,50 ± 0,05	1,950 ± 0,501***	4,810 ± 1,099*** [^]	1,050 ± 0,237*** ^{##}
LF (%)	48,60 ± 2,51	65,20 ± 4,48*	81,50 ± 3,26*** [^]	56,20 ± 5,37*** ^{##}
HF (%)	51,40 ± 2,51	34,80 ± 4,48*	18,50 ± 3,26*** [^]	43,80 ± 5,37*** ^{##}
LF/HF (усл.ед)	1,250 ± 0,128	2,270 ± 0,415**	5,690 ± 0,867*** [^]	1,560 ± 0,316*** ^{##}

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ — по сравнению с контрольными животными; [^] $p < 0,05$, ^{^^} $p < 0,01$ — по сравнению с пропранололом; # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, ### $p < 0,001$ — по сравнению с бисопрололом.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследуемые β -адреноблокаторы у наркотизированных и бодрствующих иммобилизованных крыс способствовали увеличению ВСР, адаптационных возможностей, повышению тонуса парасимпатического и снижению активности симпатического отделов АНС. Возрастание мощности LF у бодрствующих крыс на фоне β -адреноблокаторов требует более детального изучения и уточнения значения данного показателя.

Из трех β -адреноблокаторов пиндолол в меньшей степени изменял показатели ВСР по сравнению с не имеющими внутренней симпатомиметической активности неселективным пропранололом (максимально активным у наркотизированных крыс) и кардиоселективным бисопрололом (наиболее активным у бодрствующих животных).

ЛИТЕРАТУРА

1. Баевский Р. М., Иванов Г. Г. Вариабельность сердечного ритма: теоретические аспекты и возможности клинического применения. — М.: Медицина, 2000. — 295 с.
2. Баевский Р. М., Иванов Г. Г., Чирейкин Л. В. и др. // Вестник аритмологии. — 2001. — № 24. — С. 65—87.
3. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. — М., 2000. — 266 с.

4. Карпов Ю. А. // Сердце. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 32—35.
5. Сальников Е. В., Фатеев М. М., Сидоров А. В. и др. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2007. — Т. 144, 10. — С. 372—375.
6. Скворцов А. А., Мареев В. Ю. // Consilium medicum. — 2001. — Т. 3, № 2. — С. 79—83.
7. Смирнова О. В. Сравнительная фармакотерапевтическая эффективность бета-блокаторов различных групп (пропранолол, атенолол, небиволол) при хронической сердечной недостаточности в эксперименте и клинике. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2002. — 24 с.
8. Barbier J., Reland S., Ville N. et al. // Clin. Auton. Res. — 2006. — Vol. 16. — P. 61—65.
9. Beckers F., Verheyden B., Ramaekers D., et al. // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. — 2006. — V. 33. — P. 431—439.
10. Sun T. B., Yang C. C. H., Lai C.-J., Kuo T. B. J. // Crit. Care Med. 2006. Vol. 34. P. 765—770.

Контактная информация

Сальников Евгений Валентинович — к. м. н., доцент кафедры биологии Ярославской государственной медицинской академии (ЯГМА). 150000, Ярославль, ул. Революционная, 5, Ярославская государственная медицинская академия, кафедра биологии. Тел.: (4852)73-96-23. E-mail: salnikov@hist.yma.ac.ru