

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.В.Каверина, ВВ.Лысковцев, Е.П.Попова, М.А.Лебедева, Е.В.Лукошкова¹

ВЛИЯНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ И ГИДРОФИЛЬНЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ (ПРОПРАНОЛОЛА И СОТАЛОЛА) НА ХРОНОТРОПНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА ГУ НИИ фармакологии им. В.В.Закусова РАМН, Российский Кардиологический Научно-производственный комплекс МЗ РФ¹, Москва

В опытах на беспородных наркотизированных крысах исследовали влияние интерцистенарного и внутрибрюшинного введения пропранолола и соталола на варибельность ритма сердца крысы.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, вегетативная регуляция, варибельность ритма сердца.

In experiments on anesthetized rats, the effect was studied of intra-cisternal and intra-peritoneal administration of Propranolol and Sotalol on the heart rate variability.

Key words: β -adrenoblockers, autonomic control, heart rate variability.

Известно, что нарушение нейро-гуморальной регуляции кровообращения играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Симпатические влияния на сердца способствуют развитию ишемии и инфаркта миокарда. Особенно важное значение имеют эти нарушения в связи с возможностью развития опасной для жизни злокачественной аритмии и фибрилляции, которые могут явиться причиной внезапной сердечной смерти [11, 7]. Механизмы этих явлений еще недостаточно ясны и широко изучаются в экспериментальных и клинических исследованиях. Поэтому понятен интерес, который вызывает достаточно простой, но информативный метод, каким является изучение варибельности сердечного ритма (ВСР) [13, 5, 7]. В эксперименте, и в частности, в фармакологических исследованиях этот метод используется относительно редко [11, 7].

Целью настоящего исследования было сравнительное изучение липофильного β -адреноблокатора пропранолола и гидрофильного соталола. Пропранолол был выбран как препарат с наиболее выраженными липофильными свойствами, соталол - как самый гидрофильный [10].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на беспородных наркотизированных уретаном (1,2 мг/кг в/в) белых крысах массой 250-300 г (n=64). Животных содержали в виварии на стандартном рационе без ограничения в пище и воде со сменой светового режима каждые 12 часов. С помощью игольчатых электродов регистрировали ЭКГ в I, II и III стандартных отведениях. Анализировали 5-минутные записи ЭКГ определяли ЧСС, строили ритмограммы и спектрограммы на комплексе «Нейрософт» (Россия). Оценивали длительность интервалов RR, спектральные показатели ВСР. Для выявления центрального эффекта препаратов проводили интрацистенарные инъекции растворов пропранолола, соталола и физиологического раствора. Голову наркотизированных животных фиксировали в стереотаксической раме, производили наклон роstralной части относительно оси наружных слуховых отверстий на угол 45° и фиксировали. Делали небольшой разрез кожи на затылке и слегка раздвигали ранорасширителем шейные мышцы. Окципитальная

мембрана прокалывалась микрошприцом на 10 мкл (Hamilton, USA). Появление цереброспинальной жидкости в микрошприце свидетельствовало о точности попадания кончика шприца в cisterna magna. Растворы пропранолола (1-10 мкг в объеме 5 мкл) и соталола (25-250 мкг в объеме 5 мкл) вводили в цистерну с помощью микрошприца в течение 1-2 мин. Для оценки периферического действия препараты вводили внутрибрюшинно: пропранолол в дозе 1 мг/кг, соталол - 5 мг/кг. В контрольных экспериментах параметры сердечной деятельности оценивали после центральной микроинъекции физиологического раствора. Достоверность результатов оценивали по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

При изучении влияния пропранолола на частоту сокращений сердца регистрировали интервал RR. В контроле величина RRmean (средняя) составляет 161,35±0,06 мс. При введении пропранолола в мозг в дозе 10 мкг на животное этот интервал увеличивается до 181,5±0,06 мс, при введении внутрибрюшинно возрастает до 205,8±0,08 мс (табл. 1). При спектральном анализе ВСР в контроле общая мощность спектра составляет TP 2,39 мс², мощность очень низкочастотных колебаний (Pv1/f) - 0,41 мс², низкочастотных (Pl/f) - 0,4 мс², а высокочастотных колебаний (Ph/f) - 1,57 мс². После введения пропранолола в мозг общая мощность спектра значительно возрастает до 4,94 мс², мощность очень низкочастотных колебаний составляет 0,9 мс², низкочастотных - 1,51 мс², высокочастотных - 2,52 мс². На фоне введения пропранолола внутрибрюшинно общая мощность спектра значительно увеличивается и составляет 5,62 мс², очень низкочастотных колебаний также возрастает до 1,25 мс², а низкочастотных - 1,27 мс², мощность высокочастотных колебаний увеличивается и составляет 3,09 мс². Полученные результаты позволяют заключить, что при анализе абсолютных значений мощности спектральных компонентов на фоне пропранолола наблюдается увеличение как общей мощности спектра, так и всех его компонентов, соответствующих мощности очень низкочастотным, низко- и высокочастотным. Эти данные позволяют заключить, что под влиянием пропранолола ВСР повышается.

© Н.В.Каверина, ВВ.Лысковцев, Е.П.Попова, М.А.Лебедева, Е.В.Лукошкова

Для выяснения вопроса о преимущественном изменении какого-либо компонента в спектре сердечного ритма, было проведено вычисление относительного содержания долей по отношению к общей мощности спектра. При расчете относительных данных в % от общей мощности спектра получены следующие данные. Доля спектра, соответствующего очень низким частотам, в контроле составляет 21,9% (табл. 2). При введении пропранолола в мозг и внутрибрюшинно доля этих колебаний уменьшается до 16,8% и 17,8% соответственно. Доля спектра, соответствующего низким частотам, в контроле составляет 12,9%. При введении препарата в мозг и внутрибрюшинно доля этих частот возрастает примерно в два раза и составляет 22,3% и 26,5% соответственно. Доля спектра, соответствующая высоким частотам, в контроле составляет 63,6%. При введении пропранолола в мозг и внутрибрюшинно доля указанного компонента немного снижается и становится равной 59,9% и 55,6% соответственно. Анализ данных показал, что в общей мощности спектра доля высокочастотных колебаний мало изменяется, тогда как низкочастотных колебаний возрастает в два раза. Содержание очень низкочастотных колебаний снижается. Таким образом, общая мощность спектра формируется в большей степени за счет низкочастотных колебаний. Следует отметить, что не наблюдается значительной разницы в эффекте пропранолола при различных способах введения (в мозг или внутрибрюшинно), что, по-видимому, связано с липофильностью пропранолола, обеспечивающей ему хорошее проникновение в мозг и другие ткани при различных способах введения.

При введении соталолола в контрольных опытах (введении физиологического раствора) RRmean составляет $154,5 \pm 0,04$ мс. После введения соталолола в мозг RRmean увеличивается до $163,7 \pm 0,05$ мс, а при введении внутрибрюшинно до $189,6 \pm 0,04$ мс (табл. 1). Спектральный анализ ВСП, проведенный с применением соталолола, показывает, что общая мощность спектра составляет в контроле $3,47 \text{ мс}^2$, очень низкочастотных колебаний - $0,56 \text{ мс}^2$, низкочастотных - $0,28 \text{ мс}^2$, высокочастотных - $2,61 \text{ мс}^2$ (табл. 2). При введении соталолола в мозг общая мощность спектра составляет $2,26 \text{ мс}^2$, мощность очень низкочастотных колебаний составляет $0,56 \text{ мс}^2$, то есть нет изменений по сравнению с контролем. Низкочастотные колебания возрастают до $0,32 \text{ мс}^2$, высокочастотные уменьшаются до $1,37 \text{ мс}^2$. При внутрибрюшинном введении общая мощность спектра составляет $1,79 \text{ мс}^2$, очень низкочастотные составляют $0,14 \text{ мс}^2$, низкочастотные - $0,19 \text{ мс}^2$, высокочастотные - $1,46 \text{ мс}^2$. Таким образом, общая мощность спектра, вычисленная в абсолютных значениях, на

фоне соталолола снижается. Следует отметить, что при введении в мозг этот эффект проявляется в основном за счет снижения высокочастотного компонента спектра, тогда как при введении внутрибрюшинно снижение мощности спектра наблюдается при всех частотах (очень низких, низких и высоких).

Для выяснения роли различных компонентов спектра в эффекте соталолола провели вычисление процентного отношения мощности компонентов спектра к общей мощности. В контроле мощность очень низкочастотных колебаний составляет 16,1%. При введении соталолола в мозг мощность очень низкочастотных колебаний возрастает до 23,2%. При внутрибрюшинном введении содержание данного компонента напротив снижается до 11,9%. В контроле мощность низкочастотных колебаний составляет 7,3%. Соталол, введенный в мозг и внутрибрюшинно, вызывает повышение мощности низкочастотных колебаний до 13,2% и 12,9% соответственно. Содержание высокочастотного компонента в контроле равно 74,2%. На фоне соталолола, введенного в мозг, наблюдается снижение мощности высокочастотных колебаний, тогда как при введении внутрибрюшинно, изменений не происходит.

Таким образом, при введении соталолола в мозг снижение общей мощности спектра происходит в основном за счет высокочастотных колебаний, при этом доля очень низкочастотных и низкочастотных колебаний возрастают. При введении соталолола внутрибрюшинно снижение мощности спектра наблюдается в основном за счет снижения доли компонента, соответствующего очень низ-

Таблица 1.

Результаты временного анализа ВСП при введении пропранолола и

	RRmin, ms	RRmax, ms	RRmean, ms	RRsem, ms	RRsdm, ms	RMSSD, ms
Контроль	154,4	167,4	161,4	0,06	2,51	3,8
Пропранолол (в мозг)	175	189,2	181,5	0,06	2,43	7,6
Пропранолол (в/бр)	198,4	214,2	205,8	0,08	2,37	9
Контроль	149,5	160,2	154,5	0,045	1,9	6,2
Соталол (в мозг)	158,5	168,8	163,7	0,055	1,93	3
Соталол (в/бр)	185,6	193,8	189,6	0,037	1,56	2,8

где, RRsem - стандартная ошибка средней величины, RRsdm - стандартное отклонение от средней величины, RMSSD - среднее квадратичное отклонение

Таблица 2.

Результаты спектрального анализа ВСП при введении пропранолола и соталолола

	TP, ms ²	VLF, ms ²	LF, ms ²	HF, ms ²	VLF, %*	LF, %*	HF, %*
Контроль	2,39	0,41	0,4	1,57	21,9	12,94	63,6
Пропранолол (в мозг)	4,94	0,9	1,51	2,52	16,81	22,58	59,91
Пропранолол (в/бр)	5,62	1,25	1,27	3,09	17,78	26,5	55,64
Контроль	3,47	0,56	0,28	2,61	16,1	7,3	74,2
Соталол (в мозг)	2,26	0,56	0,32	1,37	23,2	13,2	62,4
Соталол (в/бр)	1,79	0,14	0,19	1,46	11,9	12,9	74,98

где, TP - полная мощность, VLF - мощность спектра при очень низких, LF - при низких, HF - при высоких частотах, * - процент от TP

кочастотным колебаниям. Из полученных результатов можно сделать следующее заключение. Основным отличием эффекта соталола от пропранолола является то, что на фоне соталола наблюдается снижение общей мощности спектра, что свидетельствует об уменьшении ВСП. Вместе с тем, как было показано выше, на фоне пропранолола ВСП увеличивается. Полученные результаты позволяют заключить, что пропранолол увеличивает спектральные характеристики ВСП, тогда как соталол таким свойством не обладает.

Полученные результаты позволяют заключить, что пропранолол обладает центральным эффектом, в отличие от соталола [2]. Возможно, определенную роль играет липофильность пропранолола.

Известно, что центральный механизм действия β -адреноблокаторов связан с их воздействием на норадренергические нейроны ствола мозга, которые оказывают возбуждающее влияние на кардиомоторные нейроны ядер блуждающего нерва [8, 3, 4]. Эти данные согласуются с результатами наших исследований. Действительно, пропранолол увеличивает мощность высокочастотных колебаний, имеющих вагусное происхождение, и низкочастотных колебаний, которые, как показано к настоящему времени, также в значительной степени регулируются парасимпатической нервной системой.

Влияние на ВСП у пропранолола присутствует независимо от способа введения, тогда как соталол не обладает влиянием на ВСП при внутрибрюшинном введении. Вопрос о происхождении низкочастотных колебаний широко обсуждается в литературе. D.Malliani [8, 9] ввел понятие симпато-вагусного баланса, имея в виду соотношение низкочастотных колебаний к высокочастотным (LF/HF; Low frequency/High frequency). Смысл этого индекса заключается в том, что при различных воздействиях изменение низкочастотных симпатических

Поддержано РФФИ

колебаний приводит реципрокно к изменению вагусных высокочастотных колебаний, что характеризует текущее состояние симпато-вагусного баланса. Однако в последние годы убедительно показано, что утверждение Malliani неверно. Eckberg D. [6], а также Хаютин В.М. и Лукошкова Е.В. [1] установили, что мощность низкочастотных колебаний значительно уменьшается при введении атропина. Кроме того, Randal D.C. и Brown D.V. [12] в опытах на собаках, обнаружили, что ганглионарные парасимпатические нейроны, которые находятся в мелких вегетативных узлах, окружающих правое предсердие, передают сигнал к синусовому узлу и замедляют сердцебиение. Удаление этого сплетения полностью устраняет высокочастотные колебания и снижает мощность низкочастотных колебаний на 50%. Это означает, что низкочастотные колебания наполовину обусловлены сигналами парасимпатической нервной системы.

ВЫВОДЫ

1. Пропранолол обладает центральным эффектом в отличие от соталола. Возможно, определенную роль играют его липофильные свойства.
2. Пропранолол увеличивает низкочастотные и высокочастотные колебания. Так как мощность высокочастотных колебаний регулируется парасимпатической нервной системой, а низкочастотные колебания также в значительной части имеют вагусное происхождение, можно полагать, что наблюдаемые эффекты пропранолола связаны с усилением его центрального ваготонического хронотропного эффекта.
3. Влияние на вариабельность сердечного ритма у пропранолола присутствует независимо от способа введения, тогда как соталол не проявляет действия на мощность спектральных колебаний при внутрибрюшинном введении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Хаютин В.М., Лукошкова Е.В. Хроно- и инотропная регуляция деятельности сердца человека: исследование методики спектрального анализа. Сборник трудов научной сессии «Фундаментальные исследования и прогресс кардиологии», Москва, 2002, с. 176-95.
2. Ablad B., Bjuro T., Bjorcmann, Edstrom T. And Olson G. Role of central nervous beta-adrenoceptors in the prevention in the ventricular fibrillation through augmentation of cardiac vagal tone. *Am. Coll. Cardiol.*, 1995, v. 155, p. 205-214.
3. Coker R., Kosiel A., Oliver C., Smoth S.C. Does the sympathetic nervous system influence on the sinus nerve arrhythmia in man? Evidence from combined autonomic blocked. *J.Physiol.*, 1984, 356, p.459-464.
4. Cooly R.L., Montano N., Coyliati C. et al. Evidence for a central origin of low-frequency oscillation in RR interval variability. *Circulation*, 1998, 98, p.556-561.
5. Eckberg D.L., Beta-adrenergic blocked may prolong life in post infarction patient by increasing vagal control inhibition. *Med. Hypothesis*, 1989, v.15, p.421-432.
6. Ecklerg D.L. Vagal effects lipophilic and hydrophilic beta-adrenergic blocking drugs. *Clinic. Sci.*, 1999, v.97, p.609-610.
7. Hedman A.E., Tahvanainejnen K.U. et al. Effects of sympathetic modulation and sympato-vagal interaction on heart rate variability in anaesthetized dogs. *Act. Physiol. Scand.*, 1995, v.151, p.205-214.
8. Malliani A. Low frequency components of cardiovascular variabilities as markers of sympathetic modulation. *Trends in Physiol. Sci.*, 1992, 13, p.50-54.
9. Malliani A. The pattern of sympathovagal balance explored in frequency domain. *News Physiol. Sci.*, 1999, 14, p.111-117.
10. Ochs R.A., Greenblatt D.J. Single-dose kinetics of oral Propranolol Metoprolol, Atenolol and Sotalol: relation of lipophilicity. *Arzneim-Forsch. Drug Res.*, 1985, 35,II, 10, p.1580.
11. Parker GW., Michael LH., Hortly CY., Skinner YE., Entman ML. Central β -adrenergic mechanisms may modulate ischemic ventricular fibrillation in pigs. *Circ.Res.*, 1990, v.5, 66, p.259-267.
12. Randal D.C., Brown D.R. et al. Interaction within the intrinsic cardiac nervous system contribute to chronotropic regulation. *Am. J. Physiol. Regul. Interz. Comp. Phys.*

iol. 2003, 285 (5), R. P.1066-75.

13. Vaile J.C., Fletcher J., Al-Ani et al. Use of opposing reflex stimuli and heart rate variability to examine the ef-

fects of lipophilic and hydrophilic β -blockers on human cardiac vagal control. Clin. Sci., 1999, 97, p.585-593.

ВЛИЯНИЕ ЛИПОФИЛЬНЫХ И ГИДРОФИЛЬНЫХ БЕТА-АДРЕНОБЛОКАТОРОВ НА ХРОНОТРОПНУЮ ФУНКЦИЮ СЕРДЦА.

Н.В.Каверина, В.В.Лысковцев, Е.П.Попова, М.А.Лебедева, Е.В.Лукошкова

С целью сравнительного изучения липофильного β -адреноблокатора пропранолола и гидрофильного соталола выполнены опыты на беспородных наркотизированных уретаном белых крысах массой 250-300 г (n=64). С помощью игольчатых электродов регистрировали ЭКГ в I, II и III стандартных отведениях, анализировали 5-минутные записи ЭКГ, определяли ЧСС, строили ритмограммы и спектрограммы. Оценивали длительность интервалов RR, спектральные показатели ВСР. Для выявления центрального эффекта препаратов проводили интрацистернальные инъекции, для оценки периферического действия препараты вводили внутривентриально.

При введении пропранолола в мозг в дозе 10 мкг RR_{mean} увеличивается до 181,5±0,06 мс, при введении внутривентриально возрастает до 205,8±0,08 мс в сравнении с контролем (161,35±0,06 мс). После введения соталола в мозг RR_{mean} увеличивается до 163,7±0,05 мс, а при введении внутривентриально до 189,6±0,04 мс при контрольных значениях 154,5±0,04 мс. На фоне введения пропранолола наблюдается увеличение как общей мощности спектра, так и всех его компонентов. При введении соталола общая мощность спектра снижается, причем при введении в мозг этот эффект проявляется в основном за счет снижения высокочастотного компонента спектра, тогда как при введении внутривентриально снижение мощности спектра наблюдается на всех частотах.

Таким образом пропранолол обладает центральным эффектом в отличие от соталола в чем, возможно, определенную роль играют его липофильные свойства. Пропранолол увеличивает низкочастотные и высокочастотные колебания, причем влияние на вариабельность сердечного ритма у пропранолола присутствует независимо от способа введения, тогда как соталол не проявляет действия на мощность спектральных колебаний при внутривентриальном введении.

EFFECT OF LIPOPHILIC AND HYDROPHILIC BETA-ADRENOBLOCKERS ON THE CHRONOTROPIC CARDIAC FUNCTION

N.V. Kaverina, V.V. Lyskovtsev, E.P. Popova, M.A. Lebedeva, E.V. Lukoshkova

To perform the comparative study of a lipophilic β -adrenoblocker, Propranolol, and hydrophilic one, Sotalol, the experiments were made on white Ureta-anesthetized rats with body mass of 250-300 g. Electrocardiograms were recorded using a needle electrode in standard leads I, II, and III, 5-minute ECG records were analyzed, heart rate was measured, rhythmograms and spectrograms were plotted. The duration of RR-interval and spectral indices of the heart rate variability were also evaluated. To reveal the central effect of the drugs, intra-cisternal injections were made; to assess the peripheral effect, the drugs were administered intra-peritoneally.

Intra-cerebral injection of Propranolol in a dose of 10 μ g led to an increase of RR_{mean} to 181.5±0.06 ms; intra-peritoneal administration, to 205.8±0.08 ms as compared with the control group data (161.35±0.06 ms). After the intra-cerebral injection of Sotalol, RR_{mean} increased to 163.7±0.05 ms, after intra-peritoneal injection, to 189.6±0.04 ms, with control values of 154.5±0.04 ms. At the background of Propranolol administration, an increase in both total spectral power and its all components was revealed. The administration of Sotalol led to a decrease in total spectral power, during intra-cerebral administration owing to a decreased high-frequency component, and in the case of intra-peritoneal administration due to a decrease in all components.

Thus, Propranolol, contrary to Sotalol, manifests the central effect, possibly to its lipophilic properties. Propranolol increases low- and high-frequency oscillations; its effect manifesting irrespective of the route of administration, at the same time Sotalol does not change the spectral power when administered intra-peritoneally.