

The impact of the non-selective beta-adrenoblocker Fobufol on the sensitivity of the arterial baroreceptor reflex in rats

Shirinyan M.¹, Shirinyan E.², Noravyan O.³, Sarkisian V.⁴

Влияние неселективного β-адреноблокатора Фобуфола на чувствительность артериального барорецепторного рефлекса у крыс

Ширинян М. Э.¹, Ширинян Э. А.², Норавян О. С.³, Саргсян В. А.⁴

¹Ширинян Маринэ Эдгаровна / Shirinyan Marine – младший научный сотрудник, лаборатория фармакологии и патоморфологии;

²Ширинян Эдгар Арамович / Shirinyan Edgar – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория фармакологии сердечно-сосудистой системы;

³Норавян Овсеп Согомонович / Noravyan Ovser – кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория фармакологии и патоморфологии,

Институт тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна;

⁴Саргсян Вагинак Айказович / Sarkisian Vaghinak – доктор биологических наук, профессор, лаборатория сенсомоторной интеграции,

Институт физиологии им. Л. А. Орбели, г. Ереван, Республика Армения

Аннотация: в работе определено влияние синтезированного в Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна (Армения) оригинального неселективного бета-адреноблокатора Фобуфола на чувствительность артериального барорефлекса. Выявлено, что Фобуфол в дозе 2 мг/кг достоверно угнетает, а в дозе 0,5 мг/кг полностью блокирует кардиохронотропную компоненту барорефлекса. По степени влияния на депрессорную функцию артериального барорефлекса фобуфол и пропранолол достоверно не отличаются.

Abstract: the research determines the impact of the original non-selective beta-adrenoblocker Fobufol synthesized at the Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry on the sensitivity of the arterial baroreflex. It has been found that Fobufol in the dose of 2 mg/kg definitely suppresses and in the dose of 0.5 mg/kg entirely blocks the cardiochronotropic component of baroreflex. Fobufol and propranolol significantly are not different in terms of the degree of their impact on the depressor function of the arterial baroreflex.

Ключевые слова: фобуфол, пропранолол, бета-адреноблокаторы, артериальный барорефлекс.

Keywords: fobufol, propranolol, non-selective beta-blockers, arterial baroreflex.

Бета-адреноблокаторы являются одними из наиболее перспективных и эффективных препаратов для профилактики и лечения сердечной недостаточности [1]. Подавляя один из основных патогенетических механизмов гипертензии – увеличение сердечного выброса – они нивелируют эффект гиперактивности симпато-адреналовой системы на сердечную деятельность [2]. При этом уменьшая или блокируя влияние симпатической активности на сердечно-сосудистую систему, бета-адреноблокаторы в свою очередь могут опосредованно воздействовать на механизмы нервной регуляции артериального давления (АД), в частности, на артериальный барорецепторный рефлекс (АБР), подавление которого может привести к увеличению вариабельности АД и изменению параметров гемодинамики [3, с. 101].

Целью данной работы является определение влияния на чувствительность АБР синтезированного в Институте тонкой органической химии им. А. Л. Мнджояна оригинального неселективного бета-адреноблокатора Фобуфола, обладающего выраженным антигипертензивным, антиангинальным действием.

Тестирование чувствительности АБР выполнялось на наркотизированных (нембутал, 40 мг/кг, в/б) крысах массой 250-270 г. посредством инвазивной регистрации АД и электрокардиографического определения частоты сердечных сокращений (ЧСС) [4]. Испытуемыми препаратами явились фобуфол в дозе 0,5 и 2 мг/кг и неселективный бета-адреноблокатор пропранолол в дозе 0,5 и 2 мг/кг (препарат сравнения). Введение препаратов осуществлялось через имплантированный в бедренную вену катетер за 15 минут до тестирования барорефлекса. Оценка кардиохронотропной компоненты АБР проводилась при искусственном повышении АД (фенилэфрин, 15мкг/кг, в/в). Показателем чувствительности АБР принимался коэффициент регрессии, связывающий производные последовательных значений АД и ЧСС в течение первых 15 секунд после болюсного введения фенилэфрина [4]. Для оценки гипертензивного эффекта фенилэфрина на фоне введенных бета-адреноблокаторов рассчитывалась площадь под кривой (ППК) динамики значений АД от времени (в течение первых 25 секунд) [5, с. 7].

Как пропранолол, так и фобуфол одинаково воздействовали на гипертензивный эффект фенилэфрина (табл.1). В отличие от контрольной группы (физиологический раствор), у опытной группы пиковое значение АД достигало на 20 секунде (контроль – на 25 сек), максимальный кардиохронотропный ответ развивался на 5 секунде (контроль – на 15 сек). Величина кардиохронотропной составляющей АБР (коэффициент регрессии), которая определялась на минимуме значения ЧСС, на фоне пропранолола (2 мг/кг) была достоверно ниже, а на фоне фобуфола (0,5 мг/кг) полностью блокировалась (табл. 1).

Таблица 1. Динамика изменения артериального давления АД (в % к 0-й сек.) в течение первых 25 сек. при определении депрессорной функции барорефлекса (фенилэфрин 15мкг/кг, в/в.) на фоне фобуфола (0,5 и 2 мг/кг) и пропранолола (0,5 и 2 мг/кг). n ≥6, M ± SEM; значения АД достоверны к 0-й секунде - p<0,01, к 5-й сек – p<0,05, (*) к контролю p<0,05, (**) к 20-й сек, - p<0,05. ЧБРк – чувствительность кардиохронотропной компоненты барорефлекса

	АД, мм рт .ст. (в % к 0-й сек)					ЧБРк уд.ми н/мм рт.ст.
	5сек	10сек	15сек	20сек	25сек	
Контроль	5.5±0.4	11.8***±1	18.6±2.	24.7±2.	31.8***±3	- 1.8±0.2
Фобуфол 2 мг/кг	12.1*±1	28.3***±1	30.5*±2	34.3*±2	33.7±3.1	- 1.5±0.3
Фобуфол 0.5 мг/кг	11.1*±0	24.8*±2.	29.0*±2	29.6*±2	29.4±2.4	0
Пропранолол 2 мг/кг	14.4*±1	29.4*±2.	31.3*±3	34.2*±2	33.4±1.8	- 0.5±0.1
Пропранолол 0.5 мг/кг	10.0*±1	24.1*±2.	27.8*±2	28.5±2.	28.0±1.9	- 1.4±0.2

Таблица 2. Сравнение прессорного действия фенилэфрина (15мкг/кг, в/в.) в течение первых 25 сек. на фоне бета-блокаторов фобуфола и пропранолола. n ≥6, M ± SEM; значения ППК АД (%) к 0-й секунде - p<0,01, к контролю – p<0,05; значения сосед.столбцов - p<0,05, (*) -p>0,05. ППК АД – площадь под кривой распределения значений артериального давления по времени

	ППК АД, мм рт.ст·с (в % к 0-й сек)				
	5сек	10сек	15сек	20сек	25сек
Контроль	2.7±0,3	5.5±0,6	8,8 ± 1,0	11.7±1, 0	15,4 ± 1,5
Фобуфол 2 мг/кг	6.0±0.5	13.1±0.7	18.5±1.0	21.9±1. 0	24.4±1.1
Фобуфол 0.5 мг/кг	5.5±0.4	11.7±0.9	16.8±1.4	19.9±1. 6	21.9±1.8
Пропранолол 2 мг/кг	7.2±0.7	14.5±1.2	19.7±1.3	22.9±1. 3	25.2±1.2
Пропранолол 0.5 мг/кг	5.0±0.5	11.±0.4	16.0±0.5	19.0*±0 .8	20.8*±0.9

Гипертензивный эффект фенилэфрина на фоне фобуфола и пропранолола достоверно увеличивался по сравнению с контролем, причем внутри опытных групп достоверных различий не наблюдалось. (табл.2)

Известно, что адекватный ответ артериального барорецепторного рефлекса обеспечивается как кардиохронотропной, так и сосудистой составляющей [6, с. 163]. Влияние бета-блокаторов на кардиохронотропную компоненту уменьшает ее вклад в барорефлекторный ответ на изменение АД [7, с. 13]. Фобуфол, как и пропранолол несколько угнетают депрессорный ответ барорефлекса, что выражается в более резком подъеме АД, уменьшении времени достижения АД максимального значения и увеличении общего гипертензивного эффекта на фенилэфрин в течение первых 20 секунд. Поскольку достоверных различий в максимальном повышении АД между опытной и контрольной группами не было выявлено, можно утверждать о сохранности депрессорной функции барорефлекса на фоне фобуфола и пропранолола.

Блокирование кардиохронотропной компоненты АБР фобуфолом в дозе 0,5 мг/кг указывает на его более выраженную бета-адреноблокирующую активность по сравнению с пропранололом.

Литература

1. *Maggioni A.* Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure. *Eur. Heart J.*, 2005. 7. С. 15-21.
2. *Шляhto E. B., Конради A. O.* Причины и последствия активации симпатической нервной системы при артериальной гипертензии. // *Артериальная гипертензия*, 2003. Т. 9. № 3. С. 81-88.
3. *Катцунг Б. Г.* Базисная и клиническая фармакология. М.-СПб. Бином - Невский диалект, 1998. Т. 1. 624 с.
4. *Smyth H. S., Sleight P., Pickering G. W.* Reflex regulation of arterial blood pressure during sleep in man: a quantitative method of assessing baroreflex sensitivity.// *Circ Res.*, 1969. № 24. P. 109-121
5. *Кундузова О. Р.* Хронофармакологический анализ эффективности гипотензивных препаратов центрального действия в норме и при различных нарушениях барорецепторной регуляции артериального давления: автореф. канд. мед. наук. М, 1998. 26 с.
6. *Морман Д., Хеллер Л.* Физиология сердечно-сосудистой системы. СПб. Питер, 2000. 206 с.
7. *Зюзина Н. Е.* Состояние барорефлекторной регуляции у больных вазовагальными обмороками: дисс. канд. мед. наук. М, 2015. 106 с