

СРАВНЕНИЕ КАРДИОВАГАЛЬНОГО ОТВЕТА БАРОРЕФЛЕКСА НА ФОНЕ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ФОБУФОЛА И ПРОПРАНОЛОЛА У НОРМОТЕНЗИВНЫХ КРЫС

Ширинян М.Э.¹, Саргсян В.А.²

Email: Shirinyan17166@scientifictext.ru

¹Ширинян Маринэ Эдгаровна – младший научный сотрудник,
лаборатория фармакологии и патогистологии,
Институт тонкой органической химии

Научно-технологического центра органической и фармацевтической химии им. А.Л. Мнджояна (ИТОХ НТЦОФХ):

²Саргсян Вагинак Айказович – доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией,
лаборатория сенсомоторной интеграции,
Институт физиологии им. Л.А. Орбели

Национальная академия наук Республики Армения,
г. Ереван, Республика Армения

Аннотация: в работе сравнивалось влияние пропранолола и проходящего предклинические исследования β -адреноблокатора фобуфола на глубину рефлекторной брадикардии депрессорного барорефлекса. Полученные данные показали, что фобуфол (2 мг/кг) статистически не изменил, а пропранолол (0,5 и 2 мг/кг) дозозависимо уменьшил кардиовагальный ответ на фенилэфрин (15 мкг/кг) у нормотензивных крыс на фоне однократного введения препаратов. Гипертензивная реакция на вазоконстриктор на фоне β -адреноблокаторов была достоверно выше контрольной группы и слабо коррелировала с глубиной рефлекторной брадикардии.

Ключевые слова: барорефлекс, фобуфол, пропранолол, β -адреноблокаторы.

ON THE COMPARISON OF THE CARDIOVAGAL RESPONSE OF BAROREFLEX AGAINST THE BACKGROUND OF A SINGLE ADMINISTRATION OF FOBUFOL (PHOBUFOL) AND PROPRANOLOL IN NORMOTENSIVE RATS

Shirinyan M.E.¹, Sargsyan V.A.²

¹Shirinyan Marine Edgarovna - junior Researcher,
LABORATORY OF PHARMACOLOGY AND PATHOHISTOLOGY,
SCIENTIFIC-TECHNOLOGICAL CENTER OF ORGANIC AND PHARMACEUTICAL CHEMISTRY

²Sargsyan Vaginak Aykazovich - PhD, DSc, Professor, Head of laboratory,
LABORATORY OF SENSORIMOTOR INTEGRATION,
L. ORBELI INSTITUTE OF PHYSIOLOGY

NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES OF THE REPUBLIC OF ARMENIA,
YEREVAN, REPUBLIC OF ARMENIA

Abstract: the work compares the effect of propranolol and that synthesized at the Mnjoyan Institute of Fine Organic Chemistry (Armenia) of the original non-selective β -blocker Phobufol on the depth of reflex bradycardia. The obtained data showed that against the background of a single administration of preparates in normotensive rats fobufol (2 mg/kg) did not statistically change, and propranolol (0.5 and 2 mg/kg) dose-dependent decreased the cardiovagal response to phenylephrine. The hypertensive reaction to a vasoconstrictor against the background of beta-blockers was significantly higher than in the control group and weakly correlated with the depth of reflex bradycardia.

Keywords: baroreflex, propranolol, fobufol, phobufol, β -blockers.

УДК 612.13

Чувствительность артериального барорефлекса (ЧБР) является важным показателем вегетативного контроля гемодинамических параметров. Изменение ЧБР свидетельствует о дисфункции автономной регуляции сердечно-сосудистой системы, что сопровождается повышенной вариабельностью артериального давления (АД) и сердечного ритма, артериальной гипертензией (АГ) и их последствиями – гипертоническим кризом, острым нарушением мозгового кровообращения, сердечными аритмиями, инфарктом миокарда и др. [1]. Болезни системы кровообращения, как правило, протекают на фоне вегетативного дисбаланса часто в сторону повышения симпатической активности, что, в свою очередь, может явиться причиной снижения ЧБР и дальнейшего прогрессирования хронических заболеваний [1-3]. Одним из основных направлений антигипертензивной терапии является применение вегетотропных препаратов, снижающих эффекты чрезмерной симпатической активности, механизм действия которых подразумевает их прямое или опосредованное воздействие на основные звенья барорефлекторной (БР)

дуги и, как следствие, их влияние на БР-регуляцию [4]. Известно, что при АГ длительное применение β -адреноблокаторов (БАБ) в большинстве случаев повышает ЧБР, в частности, за счет восстановления чувствительности барорецепторов [3,5]. При этом нельзя не учитывать тот факт, что действие БАБ на локализованные в сердце β_1 -адренорецепторы (β_1 -АР) и сосудистые и пресинаптические β_2 -АР вызывают изменения в эффекторной части дуги БР, что может повлиять на значение ЧБР.

Целью данной работы явилось сравнение у нормотензивных крыс кардиовагального ответа депрессорного БР на фоне однократного введения пропранолола и синтезированного в ИТОХ им. А.Л. Мнджояна неселективного БАБ Фобуфола.

Влияние пропранолола и фобуфола на кардиовагальный ответ барорефлекса определялось на наркотизированных (нембутал, 40 мг/кг, в/б) крысах обоих полов массой 250-270г тестированием БР методом Смитта [6,7]. Частота сердечных сокращений (ЧСС) измерялась с помощью электрокардиографа, регистрации АД осуществлялась инвазивным путем через имплантированный в бедренную артерию катетер. Введение фобуфола (2 мг/кг) и пропранолола (0,5 и 2 мг/кг) осуществлялось за 15 минут до начала тестирования БР через имплантированный в бедренную вену катетер. Контрольной группе вместо препаратов вводился физиологический раствор. Для искусственного повышения АД вводился фенилэфрин (15мкг/кг, в/в). Значения АД и ЧСС фиксировались в течение первых 30 секунд после болюсного введения вазоконстриктора. О кардиовагальном ответе судили по глубине рефлекторной брадикардии в течение первых 10 секунд. Показателем чувствительности депрессорного БР (ЧБР) принимался коэффициент регрессии зависимости производных ЧСС от АД (первые 10") [7].

Статистическая обработка проводилась программой SPSS. Использовались анализ ANOVA, метод Ньюмана-Кейлса, регрессионный анализ, метод непарного сравнения t-Стьюдента. Данные считались достоверными при $p < 0,05$.

Исходные параметры гемодинамики во всех группах с общей выборкой $n=23$ статистически не отличались. и соответствовали АД=96±3 мм.рт.ст., ЧСС=441±11 уд/мин. Пик гипертензивной реакции на фенилэфрин наблюдался в промежутке [20÷25] секунд с момента введения. Максимальная глубина рефлекторной брадикардии регистрировалась на 10±1,2 секунде. Введение фобуфола в дозе 2 мг/кг за 15 минут до начала тестирования АБР статистически не повлияло на изменения ЧСС и достоверно увеличило подъем АД по сравнению с контрольной группой на максимуме кардиохронотропного ответа. Введение пропранолола в дозах 0,5 и 2 мг/кг в группах дозозависимо уменьшило глубину рефлекторной брадикардии, достоверные изменения ЧСС относительно контрольной группы и опытной группы на фоне фобуфола регистрировались в дозе 2 мг/кг. Подъем АД в ответ на фенилэфрин на фоне пропранолола в обеих дозах был достоверно выше контрольных значений и не отличался от изменений АД на фоне фобуфола (табл. 1).

Таблица 1. Изменения артериального давления (ΔАД) и сердечного ритма (ΔЧСС) на максимуме кардиохронотропной реакции депрессорного барорефлекса на фоне однократного введения фобуфола и пропранолола

	ΔАД мм.рт.ст	ΔЧСС уд/мин	ЧБР уд.мин/мм.рт.ст.
Контроль	+12,0 ± 1,7	-39,2 ± 4,4	-3,3 ± 0,4
Фобуфол 2 мг/кг	+19,2 ± 1,1*	-36,5 ± 2,8	-1,9 ± 0,3*
Пропранолол 2 мг/кг	+18,9 ± 2,1	-15,5 ± 2,0* ~	-0,8 ± 0,1 [#] ~
Пропранолол 0,5 мг/кг	+19,7 ± 2,1*	-28,5 ± 3,0	-1,5 ± 0,2*

Примечание. $M \pm SEM$, $n \geq 5$; – уровень значимости $p < 0,05$ *) – отличия от контрольных значений, ~) – отличия от группы с введением фобуфола; #) – отличия от контрольных значений; ЧБР – чувствительность депрессорного барорефлекса.

Введение выбранных БАБ достоверно уменьшило ($p < 0,05$) ЧБР. На фоне пропранолола в дозе 2 мг/кг и фобуфола 2 мг/кг отличия ЧБР также имели уровень значимости $p < 0,05$. (табл.1) Коэффициент корреляции производных АД и ЧСС внутри группы на фоне пропранолола 2 мг/кг составил $r = -0,68$, $p < 0,05$, в остальных группах коэффициент корреляции был выше $r = -0,98$, $p < 0,01$. У опытных групп на фоне введенных БАБ наблюдалась низкая межгрупповая корреляция между гипертензивным ответом и глубиной брадикардии $r = -0,5$, $p < 0,05$, между гипертензивным ответом и величиной БР $r = -0,4$, $p < 0,03$.

Рефлекторная брадикардия, возникающая после введения фенилэфрина, в течение первых 10-15 секунд обусловлена усилением вагусных влияний на синоатриальный узел (САУ) в ответ на резкий подъем АД [2]. Известно, что усиление тормозного влияния вагусной системы приводит к активации K^+ -каналов и развитию тормозных эффектов в САУ [4,8]. Некоторые представители БАБ с антиаритмическим действием, в том числе и пропранолол, способны блокировать калиевые каналы (хинидиноподобное действие) и угнетать тормозное влияние вагуса на САУ [2]. Возможно, антиаритмическое действие пропранолола приводит к уменьшению рефлекторной брадикардии и

снижению величины ЧБР. В отличие от пропранолола, антиаритмическое действие фобуфола слабо выражено (проявляется при высоких дозах) [6], чем, вероятно, и обусловлено его несущественное влияние на глубину рефлекторной брадикардии. Высокая гипертензивная реакция и ее слабая зависимость от кардиохронотропного ответа на фоне пропранолола и фобуфола свидетельствуют о неселективности выбранных БАБ [9] и их влиянии также на сосудистую компоненту БР путем взаимодействия с сосудистыми и пресинаптическими β_2 -АР. Стоит отметить, что несмотря на уменьшение вазодилатации, фобуфол сохраняет величину ЧБР в «рабочем» диапазоне ($\geq -1,2$ уд/мин/мм рт.ст.) [4], в отличие от пропранолола в той же дозе, что, вероятно, связано с его несущественным влиянием на кардиовагальный ответ БР.

Выявленное свойство фобуфола слабо влиять на кардиовагальный ответ может быть важным при стартовом назначении неселективных БАБ (когда еще не произошла перестройка барорецепторов), при слабости синусового узла и АВ-блокадах I степени, когда не рекомендовано назначение БАБ с выраженным отрицательным хронотропным эффектом.

Список литературы / References

1. *Заболоцких И.В., Тремач Н.В.* Прогностическая роль чувствительности барорефлекса в оценке периоперационного риска. // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова, 2020. № 2. С. 49-62.
2. *Parati G., Ochoa J.E.* Prognostic value of baroreflex sensitivity in heart failure. A 2018 reappraisal. // Eur J Heart Fail, 2019. № 21(1). P. 59-62.
3. *Цырлин В.А., Кузьменко Н.В., Плисс М.Г.* Участие артериального барорецепторного рефлекса в долговременной регуляции артериального давления // Артериальная гипертензия, 2009. Т. 15. № 6. С. 679-682.
4. *Радченко А.Д.* Место бета-блокаторов в лечении артериальной гипертензии в 2017 году: так ли все плохо? // Артериальная Гипертензия, 2017. № 2(52). С. 9-34.
5. *Richardson L.* Sick sinus syndrome. // J. Am. Acad. Pas., 2017. Vol. 30. № 7. P. 50-51.
6. *Норавян О.С.* Исследования по созданию бета-адреноблокаторов среди производных фенилксипропраноламина. // Автореф. дисс. канд. биол. наук. Ереван, 1980. 26 с.
7. *Smyth H.S., Sleight P.S., Pickering G.W.* Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. // Circulat Res., 1969. Т. 24. P. 109-121.
8. *Mezzano V., Liang Y., Wright A.T.* Desmosomal junctions are necessary for adult sinus node function. // Cardiovasc. Res., 2016. Vol. 111. № 3. P. 274-86.