

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ НЕКОТОРЫХ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ЭТОКСИДОЛА В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНЫХ МОДЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Зорькина А. В., Усанова А. А., Тужилкина С. В., Зауралов О. Е.

ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», Саранск, Россия (430000, Саранск, ГСП ул. Большевикская, 68), e-mail: sensei999@mail.ru

Этоксидол в условиях моделирования аллоксановой гипергликемии повышает результирующие показатели variability сердечного ритма, предотвращая активацию симпатического компонента и активируя парасимпатический компонент регуляции сердечного ритма, и не влияет на продолжительность и расчетные показатели интервала QT. В условиях дислипидемии, вызванной пищевой нагрузкой холестерином и отменой ловастатина, этоксидол предупреждает дисбаланс вегетативной регуляции и увеличение расчетных показателей QTd и QTdc. На фоне моделирования сочетанных метаболических нарушений и отмены ловастатина этоксидол повышает результирующие показатели variability сердечного ритма, повышает активность парасимпатической регуляции, нормализует вегетативный баланс, уменьшает расчетные показатели интервала QT. Применение 3-оксипиридина малата (этоксидола) в условиях трех изученных моделей метаболических нарушений ограничивает рост электрической нестабильности миокарда, проявляя наиболее выраженный эффект при сочетанных метаболических нарушениях.

Ключевые слова: электрическая нестабильность миокарда, гипергликемия, дислипидемия, сочетанные метаболические нарушения, этоксидол.

COMPARISON OF SOME DRUG-INDUCED EFFECTS OF ETOKSIDOL IN DIFFERENT ANALOG STUDIES OF METOBOLIC DISORDERS

Zorkina A. V., Usanova A. A., Tuzhilkina S. V., Zauralov O. E.

Ogarev Mordovia State University, Saransk, Russia (430005, 68 Bolshevistskaya Str., Saransk), e-mail: sensei999@mail.ru

During the analog study of alloxan hyperglycemia, the use of etoksidol increases the resulting indices of heart rate variability. It prevents activation of the sympathetic components of heart rate regulation and activates its parasympathetic components. It also does not affect the duration and estimates of the QT interval. In analog study of dyslipidemia including a food-diet with high amount of cholesterol and cancellation of lovastatin, the use of etoksidol prevents the imbalance of autonomic regulation and increases the estimates of the QTd and QTdc. During the analog study of combined metabolic disorders and cancellation of lovastatin, the use of etoksidol increases the resulting indices of heart rate variability, it also increases the activity of the parasympathetic regulation, it normalizes the autonomic balance and reduces the estimates of QT interval. In all this cases of metabolic disorders the use of 3-hydroxypyridine malate (etoksidol) limites the growth of myocardial electrical instability. The most pronounced effect was founded during the analog study of combined metabolic disorders.

Key words: myocardial electrical instability, hyperglycemia, dyslipidemia, combined metabolic disorders, etoksidol.

Введение

В настоящее время доказана роль свободнорадикального окисления в патогенезе таких заболеваний, как атеросклероз и сахарный диабет [3], а также необходимость коррекции окислительного стресса для достижения стабильной компенсации заболевания [7]. В качестве перспективных лекарственных препаратов, эффективно регулирующих процессы окисления и пероксидации, в последние годы пристальное внимание фармакологов и клиницистов привлекли соединения гетероароматических фенолов, в частности, производные 3-оксипиридина, являющиеся структурными аналогами соединений группы витамина B₆ [5]. Производные 3-оксипиридина обладают широким спектром биологического

действия [2, 4, 6, 10]. Одним из перспективных новых лекарственных препаратов, проявляющих кардиопротекторные свойства, является производное 3-оксипиридина – этоксидол [8].

Цель исследования

Оценка влияния этоксидола на показатели электрической нестабильности миокарда в условиях моделирования нарушений углеводного и липидного обмена.

Материалы и методы исследования

Эксперименты выполнены на нелинейных белых половозрелых крысах обоего пола весом 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева» с соблюдением Правил проведения работ на экспериментальных животных. Все манипуляции, причиняющие животным боль, осуществлялись под общим наркозом (уретан 50 мг/кг внутривенно). В работе использовались две модели метаболических нарушений: холестериновая дислипидемия и аллоксан-холестериновая дислипидемия.

Модель 1. Холестериновая дислипидемия (ХД) (n=36). Нарушение липидного обмена моделировали путём внутрижелудочного зондового введения масляной суспензии холестерина в дозе 40 мг/ кг и эргокальциферола в дозе 12500 ЕД/кг (в качестве прооксиданта) в течение 40 суток. В результате получена дислипидемия, обусловленная не только экзогенной нагрузкой холестерином, но и торможением его утилизации, вызванным нарушением функции печени витамином Д₂.

Модель 2. Аллоксан-холестериновая дислипидемия (АХД) (n=56). Сочетанные нарушения липидного и углеводного обмена воспроизводили путём однократного внутривенного введения аллоксана в дозе 135 мг/кг и масляной суспензии холестерина в дозе 40 мг/ кг вышеописанным способом в течение 40 суток по методике О. В. Артемьевой, А. В. Зорькиной (2005). Интактную группу составили 12 животных.

Животные обеих моделей были разделены на контрольные группы, группы сравнения и опытные группы. С 21-х по 30-е сутки от начала эксперимента животным групп сравнения и опытных групп вводился ловастатин внутрижелудочно зондовым способом в дозе 3,5 мг/кг (с учетом межвидового переноса доз). Животные опытных групп с 21-х по 30-е сутки дополнительно получали лекарственный препарат этоксидол (яблочнокислую соль 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина, синтезированную на базе ВНИИ БИО) внутримышечно в дозе 5 мг/кг. На 31-е сутки ловастатин и исследуемый препарат отменялись. На 41-е сутки эксперимента животные выводились из эксперимента.

На 41-е сутки эксперимента осуществлялась регистрация ЭКГ на кардиографе ЭК1Т-03М2. Вариабельность ритма сердца (ВРС) оценивали в соответствии с рекомендациями

Р. М. Баевского (2001) [1], Г. В. Рябкиной и А. В. Соболева (1998 и 2010) [9]. Для анализа ВСР во II стандартном отведении проводилась запись 100 кардиоциклов. Оценивали динамику ВСР по следующим показателям: Mean, мс – среднее значение всех RR интервалов в выборке (величина обратная среднему ЧСС); SDNN, мс – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов; SDDSD, мс – стандартное отклонение разностей соседних RR интервалов; RMSSD, мс – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами; Mo, мс – мода – значение RR интервала в максимальном разряде гистограммы; AMo (%) – амплитуда моды – процентное содержание кардиоинтервалов в максимальном разряде гистограммы по отношению ко всей выборке; ΔX, мс – разница между максимальным и минимальным значениями интервала RR в гистограмме; ИВР – индекс вегетативного равновесия $ИВР = AMo / \Delta X$ – указывает на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов; ИН, мс – индекс напряжения $ИН = AMo / (2 \cdot (Mo \cdot \Delta X))$ – отражает степень централизации управления сердечным ритмом; ВПР, мс – вегетативный показатель ритма ($ВПР = 1 / (Mo \cdot \Delta X)$) позволяет судить о парасимпатических сдвигах вегетативного баланса.

Исследовали содержание глюкозы глюкозооксидазным методом с помощью стандартного набора реактивов «Глюкоза-ФКД» (Россия). В сыворотке крови определяли концентрацию общего холестерина (ОХ), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеидов высокой плотности (Хс ЛПВП), триглицеридов. Рассчитывали концентрацию холестерина липопротеидов низкой плотности (Хс ЛПНП) по формуле Фридвальда; индекс атерогенности (ИА) – по формуле А. Н. Климова (1980). Исследование биохимических показателей проводили на полуавтоматическом анализаторе фирмы «Hospitex Screen master plus» Швейцария с набором реактивов «Hospitex Diagnostic». Результаты экспериментов обрабатывали методами вариационной статистики на персональном компьютере с использованием программы Excel путем расчёта средних арифметических (M) и ошибок средних ($\pm m$). Достоверность различий (p) между сравниваемыми вариационными рядами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента. В качестве границы статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В условиях моделирования ХД наблюдались проатерогенные сдвиги липидного спектра сыворотки крови: возрастал уровень ХсЛПНП, ХсЛПОНП, снижалось содержание ХсЛПВП и увеличивался ИА. Через 10 суток после отмены ловастатина содержание липопротеидов изученных фракций практически возвращалось к уровню контрольной группы, однако наблюдалось снижение содержания ХсЛПВП, что привело к росту ИА. Дополнительное применение этоксидаола позволило пролонгировать гиполипидемическое

действие ловастатина после его отмены: регистрировался более высокий уровень ХсЛПВП, снижение ХсЛПНП и ИА (табл. 1).

Таблица 1. Влияние этоксида на некоторые показатели липидного обмена в сыворотке крови в условиях отмены ловастатина на фоне холестериновой дислипидемии (ХД) ($M \pm m$)

Показатель	Интактные	ХД 40 суток	ХД 40 суток; отмена овастатина	ХД 40 суток; отмена комбинации ловастатин + этоксидол
ОХС	0,968±0,035	1,210±0,062	1,125±0,048	1,044±0,063
ХсЛПВП	0,795± 0,034	0,498±0,038*	0,132±0,013*	0,641±0,052*# ^У
ХсЛПНП	0,025±0,004	0,480±0,037*	0,691±0,037*	0,181±0,016*# ^У
ТГ	0,326±0,044	0,510±0,063	0,665±0,080	0,489±0,042
ХсЛПОНП	0,148±0,020	0,232±0,029*	0,302±0,036	0,221±0,019
ИА	0,224±0,027	1,481±0,087*	8,189±0,737*#	0,662±0,069*# ^У

Примечание: * – достоверность различия $p < 0,05$ с данными интактной группы, # – с данными контроля, ^У – с данными серии с отменой ловастатина на фоне ХД.

На фоне моделирования холестериновой дислипидемии (ХД) наблюдалось снижение SDNN на 27 %, снижение ряда расчетных индексов: ИН – на 62 % , ИВР – на 70 % и ПАПР – на 59 %. Снижение Mean на 23 % согласовалось с ростом частоты сердечных сокращений. Через 10 суток после прекращения введения ловастатина в условиях ХД по сравнению с соответствующими показателями контрольной группы наблюдалось увеличение расчетных индексов ИВР и ИН, свидетельствующих о смещении баланса в сторону симпатической активации, сохранялось снижение результирующего показателя SDNN.

Через 10 суток после прекращения введения комбинации ловастатина и этоксида в условиях моделирования холестериновой дислипидемии SDNN не отличался от соответствующего показателя интактных животных. Следует отметить, что в опытной серии (комбинация ловастатина и этоксида) величина дельта Х была на 28 % больше данных серии сравнения. При этом Амо сохранялась на уровне интактных животных, что позволило предотвратить рост показателей вегетативного баланса: ИВР снижался на 51 %, ИН – на 20 % (табл. 2).

Таблица 2. Влияние производных 3- оксипиридина на некоторые показатели variability сердечного ритма в условиях холестериновой дислипидемии ($M \pm m$)

Показатель ВСП	Интактные	ХД	ХД 40 суток; 10 суток после отмены ловастатина	ХД 40 суток; 10 суток после отмены комбинации ловастатин + этоксидол
Mean, мс	171,8±7,3	131,7±0,6*	139,8±1,0*#	138,6±8,9*
Rmssd, мс	17,5±0,4	19,5±0,8	18,7±3,1	19,1±1,6
SDNN, мс	3,0±0,1	2,3±0,3*	2,4±0,2*	3,5±0,6
ИВР	3,63±0,79	1,1±0,16*	5,18±1,41#	2,55±0,54#^
SDSD, мс	2,6±0,1	2,7±0,3	2,6±0,6	2,8±0,3
АМО%	50,1±2,27	41,0±4,4	52,0±5,0	46,7±5,1
Дельта Х, мс	14,8±0,7	16,0±1,7	13,3±3,7	17,0±1,7
ИН, мс	10,2±1,7	3,9±0,5 *	13,4±0,1#	10,7±1,7#
ВПП, мс-	0,4±0,0	0,4±0,0	0,5±0,1	0,5±0,0
Мода, мс	153,7±2,5	156,0±7,7	140,0±0,7*#	135,0±6,8*

Примечание:* – достоверность различия $p < 0,05$, по отношению к данным интактной серии, # – по отношению к показателям контрольной серии; ^ – по отношению к данным серии сравнения (отмена ловастатина).

К 30 суткам эксперимента введение ловастатина в течение 10 суток в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений привело к достоверному снижению уровня ОХС с $2,10 \pm 0,12$ в контрольной группе – до $1,17 \pm 0,08$ ммоль/л ($p < 0,05$), ХсЛПНП – с $1,226 \pm 0,05$ до $0,193 \pm 0,057$ ммоль/л ($p < 0,05$) и ИА – с $1,83 \pm 0,23$ до $0,366 \pm 0,054$ ($p < 0,05$). Однако через 10 суток после отмены ловастатина, несмотря на сохраняющееся на уровне интактной группы содержание ОХС, показатели ХсЛПНП, ТГ, ХсЛПОНП возрастали. При этом наблюдалось дальнейшее снижение уровня ХсЛПВП, что привело к росту ИА.

Дополнительное применение этоксидола в значительной степени пролонгировало гипополипидемический эффект ловастатина, предотвратив снижение уровня ХсЛПВП и в значительной степени уменьшив ИА (табл. 3).

Таблица 3. Влияние этоксидола на некоторые показатели вариабельности сердечного ритма в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений ($M \pm m$)

Показатель	Интактные	АХД 40 сут.	АХД 40 сут.; 10 суток после отмены ловастатина	АХД 40 сут.; 10 суток после отмены комбинации ловастатин + этоксидол
ОХС, ммоль/л	0,968±0,035	1,64±0,14*#	1,19±0,02#	1,67±0,24
ХсЛПВП, ммоль/л	0,795± 0,034	0,423±0,035*	0,268±0,025*#	0,89±0,05#
ХсЛПНП, ммоль/л	0,025±0,004	1,02±0,12*	0,621±0,020*	0,660±0,050*
ТГ, ммоль/л	0,326±0,044	0,443±0,028	0,618±0,038*#	0,59±0,07*

ХсЛПОНП, ммоль/л	0,148±0,020	0,201±0,013*	0,281±0,017*#	0,27±0,03
ИА, усл.ед	0,224±0,027	2,89±0,19*	3,89±0,44*#	0,82±0,19*#
Глюкоза, ммоль/л	6,95±0,25	24,5±0,7*	24,0±0,8*	25,3±0,8*

Примечание: * – достоверность различия $p < 0,05$, по отношению к данным интактной серии, # – по отношению к показателям контрольной серии соответствующего срока наблюдения.

К 30 суткам моделирования АХД регистрировалось снижение Rmssd (с $17,84 \pm 0,54$ до $14,41 \pm 0,94$ мс, $p < 0,05$), SDNN (с $3,42 \pm 0,25$ до $2,01 \pm 0,10$ мс, $p < 0,05$) и SDDSD (с $2,73 \pm 0,18$ до $2,17 \pm 0,11$ мс, $p < 0,05$) по сравнению с данными интактной группы, наблюдался рост Mean (с $165,99 \pm 5,01$ до $183,44 \pm 6,33$ мс, $p < 0,05$). Курсовое введение ловастатина позволило предотвратить снижение величин основных показателей variability сердечного ритма: Rmssd составил $18,79 \pm 0,54$ мс, SDNN – $2,77 \pm 0,16$ мс и SDDSD – $2,31 \pm 0,16$ мс, не предотвратив снижения активности парасимпатической нервной системы (дельта X составила $12,00 \pm 1,26$ мс) по сравнению с данными интактных животных ($14,8 \pm 0,7$ мс). По сравнению же с данными контроля соответствующего срока наблюдения SDNN возросла на 37 %, Rmssd – на 30 %.

Однако через 10 суток после отмены ловастатина на фоне продолжающейся нагрузки экзогенным холестерином величина дельта X вновь снижалась, составив 83 % от данных интактной группы, и практически не отличаясь от контрольных данных (табл. 4). Вновь усугублялся дисбаланс вегетативной регуляции – ИН был выше соответствующего показателя интактной группы на 54 %. При этом результирующие показатели ВРС были ниже данных интактной группы: SDNN – на 30 %, SDDSD – на 16 %. То есть через 10 суток после отмены ловастатина, вводимого в условиях сочетанных метаболических нарушений, практически нивелировалось его позитивное влияние, оказываемое на variability сердечного ритма, так как в контрольной группе животных на 40 суток моделирования АХД наблюдалось снижение SDNN на 41 %, SDDSD – на 21 %, Rmssd, высокочастотного компонента, коррелирующего с угрозой развития вероятности внезапной смерти – на 19 %, об угнетении парасимпатической активности свидетельствовало снижение дельта X на 13 %.
Таблица 4. Влияние этоксида на некоторые показатели variability сердечного ритма в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений (M±m)

Показатель ВРС	Интактные	АХД 40 суток	АХД 40 суток; отмена ловастатина	АХД 40 суток; отмена комбинации ловастатин + этоксидол
Mean, мс	$165,99 \pm 5,01$	$143,1 \pm 9,0^*$	$184,6 \pm 18,0$	$180,32 \pm 6,80^{\#}$
Rmssd, мс	$17,84 \pm 0,54$	$16,1 \pm 0,2^*$	$16,67 \pm 0,75$	$23,57 \pm 1,27^{\# \wedge}$

SDNN,мс	3,42±0,25	2,04±0,06*	2,40±0,28*	4,33±0,31*#^
ИВР	3,11±0,30	4,78±0,23*	3,28±0,25	2,27±0,22*#^
SDSD,мс	2,73±0,18	2,1±0,1*	2,30±0,14*	3,58±0,24*#^
АМО%	45,94±1,67	60,6±2,9*	46,8±5,5#	41,33±3,04#
Дельта Х, мс	14,8±0,7	12,8±0,6*	12,29±0,92*	20,50±0,95*#^
ИН, мс	9,029±0,779	14,05±0,4*	13,95±1,76*	7,85±1,01#^
ВПП, мс-	0,467±0,036	0,485±0,044	0,506±0,089	0,495±0,124
Мода, мс	157,2±3,7	170,0±7,7*	168,6±7,7	180,89±7,36*

Примечание. * – достоверность различия $p < 0,05$, по отношению к данным интактной серии, # – по отношению к показателям контрольной серии, ^ – к данным серии сравнения (отмена ловастатина).

Использование комбинации ловастатина и этоксида на фоне моделирования сочетанных метаболических нарушений не только предотвратило снижение результирующих показателей variability сердечного ритма, но и привело к их увеличению. Так, показатель Rmssd, отражающий высокочастотный компонент variability, был больше данных как серии сравнения на 41 %, так и данных контроля на 46 %. SDNN, отражающий общую variability, возрастал на 80 %. Показатель SDDSD увеличился на 56 %. Следует отметить, что в основе повышения variability сердечного ритма под влиянием этоксида лежало повышение активности парасимпатической нервной системы. Об этом свидетельствует рост дельта Х на 67 % по сравнению с данными группы с отменой ловастатина. Mean, величина, обратная частоте сердечных сокращений, не отличалась от показателей интактной группы и так же, как и в серии сравнения, была больше данных контроля. Индекс вегетативной регуляции, свидетельствующий о централизации управления сердечным ритмом, снижался на 31 % относительно данных группы сравнения. Однако ВПП, отражающий баланс вегетативной регуляции, не менялся по сравнению с серией, где изучалась отмена ловастатина. Учитывая, что его величина сохранялась на уровне интактной группы, можно предположить, что и активность симпатического компонента регуляции также не менялась по сравнению с показателями интактных животных. Это подтвердилось: величина Амо, отражающая мобилизующее влияние симпатического отдела нервной системы, не отличалась от данных серии сравнения. При этом показатель был меньше контрольных данных на 32 % и сохранялся на уровне интактной группы. О нормализации вегетативного баланса свидетельствовало и снижение индекса напряжения (ИН) на 44 % по сравнению с данными серии с отменой ловастатина, вводимого в виде монотерапии, и сохранения его величины на уровне интактной группы. Мода, отражающая доминирующую функцию синусового узла в отличие от данных серии сравнения, превышала показатели интактной группы на 15 %, что свидетельствовало о некоторой ваготонии.

Заключение

Применение этоксида в комбинации с ловастатином в условиях моделирования холестериновой дислипидемии способствует сохранению уровня холестерина липопротеидов высокой плотности и снижению индекса атерогенности после отмены статина и нормализует вегетативный баланс. В условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений применение комбинации этоксида и ловастатина также предотвращает снижение содержания липопротеидов антиатерогенной фракции и рост индекса атерогенности, развивающиеся после отмены статина, а также пролонгирует его позитивное влияние, оказываемое на вариабельность сердечного ритма, повышая активность парасимпатического компонента и сохраняя баланс вегетативной регуляции.

Список литературы

1. Баевский Р. М. (ред). Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем (методические рекомендации) // Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 66-85.
2. Васильева О. В. Действие антиоксидантов на кинетику цепного окисления липидов в липосомах / О. В. Васильева, О. Б. Любицкий, Г. И. Клебанов и др. // Биологические мембраны. – 2000. – Т.15. – № 2. – С.177-183.
3. Голиков А. П. Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами / А. П. Голиков, С. А. Бойцов, В. П. Михин, В. Ю. Полумисков // Лечащий врач. – 2003. – № 4. – С.24-32.
4. Зорькина А. В. Фармакологическая коррекция пролонгированного иммобилизационного стресс-синдрома: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. – Ст. Купавна, 1997. – 34 с.
5. Клебанов Г. И. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола, эмоксипина и проксипина / Г. И. Клебанов, О. Б. Любицкий, О. В. Васильева, Ю. В. Климов, О. Б. Пензулаева, А. С. Тепляшин, М. П. Толстых, В. К. Проморенко, Ю. А. Владимиров // Вопросы медицинской химии. – 2001. – № 3. – С. 36-46.
6. Лукьянова Л. Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия // Вестник РАМН. – N. 3. – 2003. – С.18–25.
7. Миленькая Т. М., Бессмертная Е. Г., Александрова В. К., Ищенко И. М. Диабетическая ретинопатия и антиоксиданты // Сахарный диабет. – 2003. – № 2. – С. 30-33.
8. Рагулина В. А. Изучение кардиопротективной активности производного 3-оксипиридина / В. А. Рагулина, М. В. Корокин, О. С. Гудырев, Т. Г. Покровская, И. М. Ко-

лесник // Международный журнал прикладных фундаментальных исследований. – 2011. – № 3. – С.118.

9. Рябыкина Г. В. Вариабельность ритма сердца / Г. В. Рябыкина, А. В. Соболев. – М.: Стар-Ко, 1998. – 196 с.

10. Смирнов Л. Д. Особенности влияния мексидола и эмоксипина на липидный обмен / Л. Д. Смирнов, А. К. Матвеева, Г. В. Танаева // Бюлл. ВНЦ БАВ. – 1992. – С. 27-30.

Рецензенты:

Инчина Вера Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой клинической фармакологии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.

Столярова Вера Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева», г. Саранск.