

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ТАУРИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ НЕСТАБИЛЬНОСТИ МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Тужилкина С. В., Усанова А. А.

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

Проведено исследование некоторых маркеров электрической нестабильности миокарда на фоне моделирования гипергликемии в эксперименте. Изучали влияние производных таурина на продолжительность интервала QT и на показатели variability сердечного ритма. В качестве препарата сравнения применялся 3-оксипиридин сукцинат. Отмечен рост продолжительности интервала QT и снижение показателей variability сердечного ритма. Применение препарата сравнения 3-оксипиридина сукцината не оказало влияния на продолжительность и расчетные показатели интервала QT, но позволило повысить variability сердечного ритма за счет сохранения активности парасимпатического компонента вегетативной регуляции и ограничения симпатической активации. Применение производных таурина также позволяет ограничить снижение показателей variability сердечного ритма, однако при этом применение новых соединений позволяет ограничить рост активности симпатического компонента вегетативной регуляции, но не предотвращает подавление парасимпатической активности.

Ключевые слова: гипергликемия, variability сердечного ритма, интервал QT, производные таурина.

IMPACT OF SOME DERIVATIVES OF TAURIN ON INDICES OF MYOCARDIAL ELECTRICAL INSTABILITY IN ANOLOG STUDY OF HYPERGLYCOSEMIA

Tuzhilkina S. V., Usanova A. A.

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

An investigation of some markers of myocardial electrical instability during the analog study of hyperglycosemia was conducted. We studied the effects of derivatives of taurin on duration of the QT interval and heart rate variability. 3-hydroxypyridine succinate was used as a comparator agent. According to this investigation an increase of QT intervals duration and reduce of heart rate variability was founded. The use of comparator agent 3-hydroxypyridine succinate had no effect on the duration and estimates of QT intervals, but it allowed to increase heart rate variability by maintaining activity of the parasympathetic component of the autonomic regulation and restriction of sympathetic activation. The derivatives of taurin also allow us to limit the decline of heart rate variability. However, the use of new compounds allows to limit the growth activity of the sympathetic component of the autonomic regulation, it does not prevent the inhibition of parasympathetic activity.

Key words: hyperglycemia, heart rate variability, the QT interval, derivatives of taurin.

Введение

В настоящее время СД является проблемой мирового масштаба. За последние десятилетия наблюдается рост распространенности данного заболевания [1] и рост смертности от сердечно-сосудистых осложнений [8]. Патогенез сахарного диабета включает многоплановые метаболические расстройства, которые, в свою очередь, вызывают функциональное и морфологическое повреждение тканей, органов и систем, в особенности сердечно-сосудистой системы, что является одной из причин повышенной смертности больных СД [3, 6, 9]. Сахарный диабет приводит к повышенной аритмогенной готовности миокарда [2, 4, 7].

Внедрение в кардиологическую практику таких методов исследования, как оценка вариабельности сердечного ритма и дисперсии интервала QT, используется для прогнозирования повышенного риска внезапной смерти, понимания состояния вегетативного баланса при различных заболеваниях сердца и функциональных состояниях [5,10] и позволяет не только глубже понять особенности патогенеза заболевания, но и выявить наиболее эффективные методы фармакологической профилактики нарушений сердечного ритма.

Целью исследования явилось изучение влияния производных таурина с лабораторными шифрами ЛХТК 655 и ЛХТК 656 на некоторые показатели вариабельности сердечного ритма и продолжительность и дисперсию интервала QT.

Материал и методы исследования

Эксперименты выполнены на 60 нелинейных белых половозрелых крысах обоего пола весом 200–250 г, содержащихся в стандартных условиях вивария ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н. П. Огарева» с соблюдением Правил проведения работ на экспериментальных животных. Все манипуляции, причиняющие животным боль, осуществлялись под общим наркозом (уретан в дозе 50 мг/кг внутривенно).

Нарушение углеводного обмена моделировали путём однократного внутривенного введения аллоксана в дозе 135 мг/кг после предварительной 24-часовой депривации пищи при сохранном доступе к воде по методике И. В. Мадянова и И. А. Волчегорского (1997). Контрольную группу составили 12 животных. Животным опытных групп с 11-х по 20-е сутки от начала эксперимента внутримышечно вводили исследуемые препараты. Результаты оценивались на 21 сутки эксперимента.

В работе изучались производные таурина с лабораторными шифрами ЛХТК 655 (n=12) и ЛХТК 656 (n=12), предоставленные Всероссийском научным центром по безопасности биологически активных веществ, при внутримышечном введении в дозах 9,26мг/кг и 9,78мг/кг соответственно. В качестве препарата сравнения использовался 3-оксипиридина сукцинат (мексидол), механизм действия которого определяется его антиоксидантными и мембранопротективными свойствами, модулирующим влиянием на рецепторы, ионные каналы, мембраносвязанные ферменты, влиянием на энергетический обмен. В работе использовался в виде препарата мексидол 5 % раствор, производитель: ООО МЦ «Эллара». В эксперименте вводился внутримышечно с 11 по 20 сутки в дозе 5 мг/кг (n=12).

На 21-е сутки эксперимента осуществлялась регистрация ЭКГ на одноканальном электрокардиографе ЭК 1Т-03М2. Проводился анализ частоты сердечных сокращений (ЧСС), продолжительности RR, QT. Для коррекции интервала QT по ЧСС использовали

формулу Н.Вазетт (1920), преобразованную L. Taran и N. Szilagy (1947): $QT_c = QT / \sqrt{RR}$. Для характеристики временной реполяризационной гетерогенности миокарда оценивали дисперсию интервала QT ($\Delta QT = QT_{max} - QT_{min}$) и скорректированную по частоте сердечных сокращений дисперсию интервала QT ($\Delta QT_c = QT_{max} / \sqrt{RR} - QT_{min} / \sqrt{RR}$). Оценивали динамику variability ритма сердца (BPC) по следующим показателям: Mean, мс – среднее значение всех RR интервалов в выборке; SDNN, мс – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов; SDD, мс – стандартное отклонение разностей соседних RR интервалов; RMSSD, мс – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами – показатель активности парасимпатического отдела ВНС; Mo, мс – мода, – значение RR интервала в максимальном разряде гистограммы – с физиологической точки зрения характеризует гуморальный канал регуляции; AMo (%) – амплитуда моды – процентное содержание кардиоинтервалов в максимальном разряде гистограммы по отношению ко всей выборке – отражает меру мобилизирующего влияния симпатического отдела ВНС; ΔX , мс – разница между максимальным и минимальным значениями интервала RR в гистограмме – отражает активность парасимпатического отдела ВНС; ИВР – индекс вегетативного равновесия $ИВР = AMo / \Delta X$ – указывает на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов; ИН, мс – индекс напряжения рассчитывается по формуле $ИН = AMo / (2 \cdot (Mo \cdot \Delta X))$ – отражает степень централизации управления сердечным ритмом; ВПР, мс – вегетативный показатель ритма ($ВПР = 1 / (Mo \cdot \Delta X)$) позволяет судить о парасимпатических сдвигах вегетативного баланса. Чем меньше ВПР, тем больше вегетативный баланс смещен в сторону парасимпатической активности.

По окончании эксперимента в сыворотке крови определяли содержание глюкозы глюкозооксидазным методом. 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 контрольной группе животных на фоне моделирования аллоксанового диабета к 20 суткам эксперимента на фоне роста содержания глюкозы в сыворотке крови регистрировалось нарастание маркеров электрической нестабильности миокарда. Наблюдалось увеличение QTd на 39 %, QTdc – на 38 %. Регистрировалось снижение variability сердечного ритма: уменьшение Rmssd – на 26 %, SDNN – на 40 %, SDD – на 35 %, снижение Mean на 13 %. Отмечалось уменьшение дельта X на 24 %, что свидетельствовало об угнетении влияния парасимпатической нервной системы. Активация

симпатической регуляции подтверждалась ростом АМО на 63 %. Об отклонении вегетативного баланса в симпатическую сторону регуляции свидетельствовал рост ИН – в 2,25 раза, ВПР – на 75 %, ИВР – в 2,3 раза.

Применение на фоне моделирования аллоксанового диабета изученных соединений не оказало достоверного влияния на показатели QTd и QTdc по сравнению с данными контрольной группы (табл.1).

Таблица 1. Влияние новых соединений тауриновой кислоты на некоторые показатели электрической нестабильности миокарда в условиях аллоксановой гипергликемии (M±m)

Показатели	Интактные	АГ (контроль)	АГ+ 3-ОПС 5 мг/кг	АГ+ ЛХТК-655	АГ+ ЛХТК-656
QTmin, мс	81,6±6,4	62,0±2,0 *	79,60±6,79	57,0±7,0*	56,0±2,2*
QTmax, мс	102,0±6,7	100,0±5,8	119,2±5,43	89,0±4,8^	88,5±4,3^
QTc min, мс	6,7±0,4	5,6±0,5	6,16±0,49	4,95±0,58	4,8±0,2^
QTc max, мс	8,3±0,4	8,3±0,5	9,22±0,23 p1<0,05	7,74±0,31^	7,6±0,3^
QTd, мс	20,5±0,5	32,3±3,2*	39,60±4,94*	32,0±4,6 *	32,5±4,4*
QTdc, мс	1,69±0,06	2,34±0,17*	3,06±0,39*	2,7±0,3*	2,8±0,3*

Примечание. * – достоверность различия $p<0,05$ по сравнению с данными интактной группы, # – по сравнению с данными контроля, ^ – по сравнению с данными серии сравнения.

Соединение с лабораторным шифром ЛХТК-655 оказало позитивное влияние на вариабельность сердечного ритма в условиях моделирования гипергликемии, предотвратив снижение высокочастотного компонента вариабельности сердечного ритма: Rmssd повысился на 33 % по сравнению с показателем контрольной группы ($p<0,05$) и достиг уровня интактных животных ($p>0,05$) (табл. 2). Однако снижение других результирующих показателей предотвратить не удалось: SDNN и SDDSD достоверно не отличались от показателей контроля ($p>0,05$). Предотвращался рост АМО, характеризующей симпатическую активность ВНС: показатель снижался по сравнению с контролем на 32 % ($p<0,05$) и достигал уровня интактной группы ($p>0,05$). Но величина Mean была меньше и контрольных данных ($p<0,05$) и показателей интактной группы ($p<0,05$), что свидетельствовало о сохраняющейся тахикардии.

Таблица 2. Влияние новых соединений тауриновой кислоты на некоторые показатели variability сердечного ритма в условиях аллоксановой гипергликемии (в % к данным интактных и контрольных животных) ($M \pm m$)

Показатель ВСП	Интактные	АГ (контроль)	АГ+ 3-ОПС 5 мг/кг	АГ+ ЛХТК-655	АГ+ ЛХТК-656
Mean, мс	171,8±7,3	149,0±4,2*	166,2±8,4	133,0±5,2*#^	135,0±5,0*#^
Rmssd, мс	17,5±0,4	12,9±1,5*	20,0±2,0#	17,2±2,0	17,1±2,3
SDNN, мс	3,0±0,1	1,8±0,2*	3,0±0,4#	2,3±0,3*	2,3±0,3*
ИВР	3,63±0,79	8,25±1,71*	2,79±0,75#	7,12±2,62	6,76±1,69
SDSD, мс	2,6±0,1	1,7±0,3 *	2,4±0,4	2,0±0,2*	2,1±0,3
АМО%	50,1±2,27	81,5±9,6*	48,0±5,4#	55,6±7,3#	51,2±5,2#
ΔX , мс	14,8±0,7	11,2±0,4*	28,0±3,4*#	10,4±1,8*^	11,2±0,8*^
ИН, мс	10,2±1,7	23,0±5,9 *	9,1±1,3#	30,1±10,4*^	27,2±11,8*^
ВПП, мс	0,4±0,0	0,7±0,1 *	0,3±0,0#	0,9±0,3*	0,9±0,3*
Мода, мс	153,7±2,5	161,7±1,4*	166,0±8,3	132,0±5,5*#	134,8±5,2*#

Примечание. * – достоверность различия $p < 0,05$ по отношению к данным интактной группы, # – по отношению к данным контрольной серии; ^ – к данным группы сравнения (3-ОПС).

Кроме того, не удалось предотвратить угнетение активности парасимпатического компонента: дельта X снижалась по сравнению с данными интактной группы на 30 % ($p < 0,05$). На более высоком уровне, чем у интактных животных, сохранялся и ВПП ($p < 0,05$), не отличаясь от контрольных данных, что также свидетельствовало о снижении парасимпатической активности. При этом Мода снижалась и по сравнению с показателем контроля ($p < 0,05$) и по сравнению с данными интактной группы ($p < 0,05$). Вследствие вышесказанного сохранялся вегетативный дисбаланс регуляции сердечного ритма. Так, ИВР не отличался достоверно от показателей и интактной группы, и контроля и сохранялся на высоком уровне. Индекс напряжения также превышал данные интактных животных в три раза ($p < 0,05$) и не отличался от соответствующего показателя контрольной группы.

Введение соединения с лабораторным шифром ЛХТК-656 в условиях моделирования гипергликемии предотвратило снижение Rmssd по сравнению с данными интактной группы ($p > 0,05$). При этом показатель превышал данные контроля на 33 %. Кроме того, предотвращалось снижение SDD по сравнению с показателем интактных животных ($p > 0,05$). Но величина SDNN не отличалась от контрольных данных и была меньше соответствующего показателя интактной группы на 23 %.

Предотвращался рост активности симпатического компонента вегетативной регуляции: АМО была меньше контроля на 37 %, не отличаясь от данных интактной группы.

При этом Mean снижалась на 10 % по сравнению с контролем и на 22 % по сравнению с показателем интактной группы. Активность парасимпатического компонента, как и в контроле, снижалась: дельта Х была ниже интактной группы на 24 %. ВПР сохранялся на высоком уровне, как и в контроле, превышая данные интактных животных в 2,25 раза, что также подтверждало низкий уровень активности парасимпатического компонента. Мода снижалась как по сравнению с контролем, так и по сравнению с данными интактной группы. ИН сохранялся так же, как и в контроле, на высоком уровне, превышая данные интактных животных в 2,6 раза, что свидетельствовало о смещении баланса регуляции сердечного ритма в сторону симпатикотонии. ИВР на фоне введения соединения ЛХТК 656 не снижался по сравнению с контролем, но и не носил достоверного отличия от показателей интактных животных. Величина ПАПР не менялась.

Заключение

Таким образом, применение соединений ЛХТК-655 и ЛХТК-656 в условиях аллоксановой гипергликемии позволяет предотвратить рост активности симпатического компонента вегетативной нервной системы и снижение высокочастотного компонента variability сердечного ритма, но, в отличие от препарата сравнения 3-оксипиридина сукцината, не предотвращает развивающееся угнетение парасимпатической активности и, вследствие этого, не восстанавливает баланс компонентов вегетативной регуляции сердечного ритма.

Список литературы

1. Дедов И. И. Диабетическое сердце / И. И. Дедов, М. В. Шестакова // Сердце 2007:1:5-8.
2. Кратнов А. В. Влияние факторов метаболического синдрома на изменение variability ритма сердца / А. В. Кратнов, О. В. Климачева, С. В. Третьяков // СТМ. – 2011. – № 3. – С.102-105.
3. Мычка В. Б. Сахарный диабет 2 типа и артериальная гипертензия / В. Б. Мычка, И. Е. Чазова // Сердце – 2004. – Т. 3, № 1. – с.13-16
4. Позднякова Н. В. Электрическая нестабильность миокарда при диастолической сердечной недостаточности у больных сахарным диабетом 2 типа / Н. В. Позднякова, И. П. Татарченко, А. Г. Мордовина, И. А. Петрушин // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2011. – № 11. – С. 12-16.
5. Соболев А. В. Анализ variability сердечного ритма на длительных промежутках времени / А. В. Соболев // Функциональная диагностика. – 2006. – № 2. – С. 6-16.
6. Сусеков А. В. Пути коррекции уровня липидов при лечении больных с метаболическим

- синдромом и сахарным диабетом 2 типа / А. В. Сусеков // Сердце – 2005. – № 5. – С.259-261.
7. Шурыгина И. Д. Нарушения ритма сердца при метаболическом синдроме / Шурыгина И. Д., Шубик Ю. В. // Вестник аритмологии. – 2008; № 53; С.56-63.
8. Ash-Bernal R. The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease / R.Ash-Bernal, L.R Peterson // J Cardiometab Syndr. – 2006; V1; P. 25-28.
9. Kim S. H. The metabolic syndrome: one step forward, two steps back / S. H. Kim, G. M. Reaven // Diabetes Vasc. Dis. Res. – 2004. – Vol. 1. – Issue 2:68-75.
10. Park S. K. Low-level lead exposure, metabolic syndrome, and heart rate variability: The VA normative aging study. / S. K. Park., J. Schwartz, M. Weisskopf et al. // Environ. Hlth Perspect. 2006; 114 (11): 1718-1724.

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.