

А.В. Сидоров, М.М. Фатеев

Липидный спектр крови и выживаемость крыс с сердечной недостаточностью различной тяжести при введении нейрогормональных модуляторов

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования
Ярославская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации,
150000, г.Ярославль, ул. Революционная, 5

У крыс с относительно легкой степенью хронической сердечной недостаточности (ХСН) уровень ЛПНП в крови был повышен. В свою очередь, при тяжелой ХСН выявлялось значимое уменьшение концентрации общего холестерина за счет ЛПНП. Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, лизиноприл) и наиболее селективные блокаторы β_1 -адренорецепторов (метопролол, небиволол) не оказывали существенного влияния на липидный спектр крови. Менее избирательный (атенолол) и, особенно, неселективные (карведилол, пиндолол, пропранолол) β -адреноблокаторы повышали атерогенный потенциал плазмы вследствие значимого уменьшения концентрации ЛПВП при легкой ХСН, а на осложненной модели — из-за тенденции к снижению уровня ЛПВП и повышению содержания ЛПНП. Липофильные ингибиторы АПФ и β -адреноблокаторы без внутренней симпатомиметической активности в равной степени повышали выживаемость крыс с легкой ХСН, а при тяжелом ее варианте β -адреноблокаторы, особенно неселективные, имели преимущество над ингибиторами АПФ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, липидный спектр, выживаемость, β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ

A.V. Sidorov, M.M. Fateev

Plasma lipid spectrum and survival in rats with heart failure varied by severity under the influence of neurohormonal modulators

Yaroslavl Medical State Academy, 5, Revolutsionnaya str., Yaroslavl, 150000, Russia

In rats with relatively mild chronic heart failure (CHF) there was an increase in plasma LDL levels. In turn, in severe CHF it was revealed a significant decrease in total cholesterol concentration due to LDL levels decline. ACE inhibitors (captopril, enalapril and lisinopril) and the most selective β_1 -adrenoblockers (metoprolol, nebivolol) had not any significant influence on plasma lipids. Less selective and especially nonselective β -adrenoblockers pindolol and propranolol brought up the atherogenic potential of plasma because of HDL levels reduction in mild CHF whereas in case of severe model — due to the trends toward decrease in HDL concentration and toward increase in LDL levels. Lipophilic ACE-inhibitors and β -adrenoblockers without intrinsic sympathomimetic activity improved survival in rats with mild CHF to the equal extent. On the contrary in severe CHF β -adrenoblockers, especially non-selective, had an advantage over ACE inhibitors on the survival effect.

Key words: chronic heart failure, plasma lipids, survival, β -adrenoblockers, ACE inhibitors

Работа посвящена исследованию липидного спектра крови крыс с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) различной тяжести, а также выяснению характера влияния на него нейрогормональных модуляторов — ингибиторов АПФ и β -адреноблокаторов, применяющихся в терапии ХСН, в соотношении с выживаемостью подопытных животных. Предпосылками к исследованию явились результаты

работ [5—7], демонстрирующих существование парадоксальной отрицательной корреляции между уровнем атерогенного холестерина и смертностью больных с ХСН. Влияние на липидный спектр ингибиторов АПФ и, особенно, β -адреноблокаторов при ХСН изучено мало.

Методика

Проведено две серии опытов на 400 белых крысах. ХСН бивентрикулярного типа моделировалась по методике Н.Н. Пятницкого и Ю.А. Блинкова [3] в нашей модификации [4] посредством двукратного

Для корреспонденции: Фатеев Михаил Михайлович, д-р биол. наук, проф. каф. нормальной физиологии ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава РФ. E-mail: fateev52@mail.ru

дозированного внутривенного введения силиконового масла. После формирования подтвержденной гемодинамическими исследованиями ХСН крысам обеих серий ежедневно внутривенно в виде раствора вводились исследуемые препараты в дозах мг/кг [1]: каптоприл (6,3), лизиноприл (0,8), эналаприл (1,7), атенолол (8,4), метопролол (16,8), небиволол (0,8), пиндолол (2,5), пропранолол (11,8) и дополнительно во второй серии карведилол (4,2). Введение препаратов продолжали до естественной гибели животных. Крысам 2-й серии с целью обострения ХСН через 2 и 4 мес. от начала лечения дополнительно дозированно вводили внутривенно силиконовое масло, воспроизводившие. Определяли медиану выживаемости — период времени (в сут.), за который погибло 50% крыс в группе. Исходно в каждой группе было по 20 животных. В обеих сериях имелась группа контрольных (с ХСН без лечения, $n=20$) и интактных ($n=10$) крыс. Кровь для исследования забирали из хвостовой вены крыс: в 1-й серии — на 91-е сут. лечения, а во 2-й — через сутки после индуцирования второго обострения ХСН (122-й день). Концентрацию общего холестерина и его фракций (ммоль/л) в липопротеидах высокой, низкой и очень низкой плотности (ЛПВП, ЛПНП и ЛПОНП) определяли ферментативным колориметрическим методом с помощью стандартных наборов («Human», Германия). Коэффициент атерогенности плазмы крови (K_a) рассчитывали по А.Н. Климову [2]. Результаты обрабатывали в программе «Statistica 10.0». Использовался критерий Крускала—Уоллиса. Данные в таблицах представлены в виде медианы с интерквартильным размахом.

Результаты и обсуждение

У контрольных крыс с относительно стабильным течением ХСН на 91-е сут. отмечалось существенное (на 24% по отношению к интактным) возрастание концентрации ЛПНП (табл. 1). На фоне ингибиторов АПФ липидный спектр в сравнении с контролем существенно не различался. β -адреноблокаторы: атенолол, пропранолол и пиндолол способствовали снижению уровня ЛПВП в среднем на 22—29% по отношению к контролю, а также на 18—30% в сравнении с метопрололом и ингибиторами АПФ, значимо не влиявшими на данный показатель. Небиволол также не вызывал существенного изменения содержания ЛПВП, но единственный из β -адреноблокаторов приводил к снижению концентрации ЛПОНП на 23% по отношению к контролю и на 21—29% в сравнении с метопрололом, пропранололом и ингибиторами АПФ. На уровень общего холестерина и ЛПНП β -адреноблокаторы значимо не влияли. В итоге K_a на фоне неизбирательных β -адреноблока-

торов пиндолола и пропранолола возрастал соответственно на 26 и 37% по отношению к контролю, а при действии остальных препаратов не отличался статистически значимо от контроля. Под влиянием неизбирательных β -адреноблокаторов K_a был на 30—40% выше, чем в группе метопролола, и на 26—46% по сравнению с ингибиторами АПФ. Атенолол и небиволол повышали K_a в сравнении с каптоприлом на 22%. Медиана выживаемости крыс со стабильно протекавшей ХСН увеличилась на фоне лечения на 57—99-е сут. по отношению к контролю. Исключение составляли гидрофильный ингибитор АПФ лизиноприл и β -адреноблокатор с внутренней симпатомиметической активностью (ВСА) пиндолол, значимо не влиявшие на время жизни крыс.

ХСН с индуцированными обострениями (2-я серия), сопровождалась высокой смертностью животных и иными, нежели более легкий ее вариант, изменениями липидного спектра (табл. 2). В контроле отмечалось выраженное уменьшение концентрации общего холестерина на 27% по отношению к интактным за счет ЛПНП, уровень которых падал на 50%. Это привело к значимому снижению K_a плазмы на 39%. Изменения, выявленные нами при ХСН неатеросклеротического генеза, в совокупности с результатами клинических исследований, выполненных на пациентах с ишемической этиологией ХСН [5—7], позволяют предположить, что сдвиги в липидном спектре при прогрессировании данной патологии, независимо от ее первопричины, возникают, вероятно, вследствие дисфункции заинтересованных органов (кишечник, печень).

Ингибиторы АПФ при тяжелой ХСН, как и при более легком ее варианте, не оказали существенного влияния на липидный спектр крови. При введении β -адреноблокаторов значимых изменений в сравнении с контролем также не выявлялось. Однако из-за тенденции к повышению уровня общего холестерина на фоне неселективных препаратов карведилола, пиндолола и пропранолола переставал значимо различаться с интактными. Под влиянием карведилола его содержание становилось на 13—17% выше, чем при введении кардиоселективных β -адреноблокаторов и эналаприла. Концентрация общего холестерина на фоне неизбирательных β -адреноблокаторов возросла, в основном, за счет ЛПНП, уровень которых (как и в группе атенолола) становился статистически схожим с интактной группой. Кроме того, под влиянием неселективных β -адреноблокаторов концентрация ЛПНП повышалась на 18—47% в сравнении с ингибиторами АПФ. В свою очередь, на фоне наиболее селективного блокатора β_1 -адренорецепторов небиволола уровень ЛПОНП был на 25—29% ниже, чем при введении препаратов неизбирательного действия.

Таблица 1

Липидный спектр плазмы крови (ммоль/л) и коэффициент атерогенности (Ка) на 91-й день относительно стабильного течения хронической сердечной недостаточности и медиана выживаемости (дни)

Группа	Общий холестерин	Фракции холестерина			Ка	Медиана выживаемости
		ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП		
Интактные (n=10)	1,94 (1,83;2,07)	0,41 (0,39;0,49)	1,01 (0,90;1,09)	0,51 (0,46;0,54)	3,62 (3,16;3,92)	
Контроль (n=19)	2,22 (2,10;2,37)	0,42 (0,39;0,46)	1,25 (1,14;1,36) *	0,53 (0,51;0,62)	4,34 (3,95;4,60)	164 (128;204)
Каптоприл (n=20)	2,19 (1,99;2,35)	0,43 (0,39;0,45) <i>a³/n/o³/v³</i>	1,22 (1,15;1,32) *	0,53 (0,42;0,62) <i>n</i>	4,07 (3,81;4,47) <i>a/n/o³/v³</i>	221 (169;288) #
Лизиноприл (n=20)	2,27 (2,16;2,37) <i>*/a²/v</i>	0,40 (0,37;0,42) <i>a/o²/v²</i>	1,32 (1,18;1,40) **	0,58 (0,53;0,62) <i>n³</i>	4,68 (4,31;4,93) <i>*/o</i>	196 (149;271)
Эналаприл (n=20)	2,20 (2,10;2,38)	0,41 (0,39;0,44) <i>a²/o³/v³</i>	1,29 (1,20;1,36) *	0,55 (0,46;0,62) <i>n³</i>	4,37 (4,22;4,91) <i>o³/v²</i>	238 (160;294) #
Атенолол (n=20)	1,97 (1,82;2,11)	0,33 (0,31;0,36) <i>*/###</i>	1,15 (1,02;1,29)	0,49 (0,43;0,56)	5,00 (4,60;5,50) <i>***</i>	232 (173;293) ##
Метопролол (n=20)	2,28 (2,05;2,79) <i>*/a</i>	0,42 (0,36;0,58) <i>a³/o³/v³</i>	1,40 (1,11;1,60) <i>***</i>	0,51 (0,42;0,53) <i>n</i>	4,23 (3,79;4,88) <i>o³/v³</i>	230 (170;298) ##
Небиволол (n=20)	2,12 (1,94;2,28)	0,37 (0,33;0,38)	1,31 (1,21;1,46) <i>***</i>	0,41 (0,36;0,46) <i>###</i>	4,90 (4,49;5,20) <i>***</i>	248 (171;303) ##
Пиндолол (n=20)	2,03 (1,89;2,11)	0,32 (0,28;0,35) <i>**/###</i>	1,18 (1,13;1,24)	0,50 (0,46;0,55)	5,49 (5,18;5,75) <i>***/##</i>	183 (150;262)
Пропранолол (n=20)	1,99 (1,86;2,31)	0,30 (0,28;0,23) <i>**/###</i>	1,15 (1,04;1,41)	0,56 (0,47;0,61) <i>n³</i>	5,94 (5,56;6,19) <i>***/###</i>	263 (169;292) ##

Примечание. * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с интактными; # — p<0,05, ## — p<0,01, ### — p<0,001 по сравнению с группой контроля (XCH); a — p<0,05, a² — p<0,01, a³ — p<0,001 по сравнению с атенололом; n — p<0,05, n³ — p<0,001 по сравнению с небивололом; o — p<0,05, o² — p<0,01, o³ — p<0,001 по сравнению с пропранололом; v — p<0,05, v² — p<0,01, v³ — p<0,001 по сравнению с пиндололом

Таблица 2

Липидный спектр плазмы крови (ммоль/л) и коэффициент атерогенности (Ка) через 1 сут. после индуцирования обострения хронической сердечной недостаточности (2-я серия) и медиана выживаемости (сут.)

Группа	Общий холестерин	Фракции холестерина			Ка	Медиана выживаемости
		ЛПВП	ЛПНП	ЛПОНП		
Интактные (n=10)	1,94 (1,66;2,10)	0,42 (0,38;0,47)	0,98 (0,71;1,12)	0,52 (0,48;0,59)	3,52 (3,13;4,17)	
Контроль (n=11)	1,42 (1,35;1,50) *	0,46 (0,42;0,48)	0,50 (0,43;0,55) **	0,46 (0,42;0,52)	2,15 (1,96;2,34) **	126 (115;133)
Каптоприл (n=12)	1,43 (1,36;1,55) *	0,46 (0,40;0,53)	0,51 (0,47;0,53) <i>***c/o/v</i>	0,49 (0,41;0,54)	2,14 (1,95;2,46) <i>**c²/o³/v²</i>	132 (127;190) <i>a²/c³/o²</i>
Лизиноприл (n=14)	1,41 (1,34;1,50) **	0,44 (0,40;0,51)	0,49 (0,43;0,54) <i>***c²/o²/v²</i>	0,47 (0,43;0,51)	2,22 (1,98;2,34) <i>**c³/o³/v³</i>	116 (65;130) <i>a⁴/c⁴/m³/n³/o⁴/v</i>
Эналаприл (n=12)	1,37 (1,30;1,44) <i>***c²</i>	0,44 (0,37;0,49)	0,43 (0,42;0,48) <i>***c³/o³/v³</i>	0,51 (0,48;0,54)	2,10 (1,91;2,51) <i>**c²/o²/v²</i>	128 (79;193) <i>a/c/o</i>
Атенолол (n=16)	1,41 (1,32;1,48) <i>***c</i>	0,37 (0,32;0,42)	0,55 (0,52;0,56)	0,48 (0,45;0,52)	2,81 (2,48;3,01)	192 (131;196) <i>####</i>
Карведилол (n=19)	1,60 (1,51;1,70)	0,38 (0,34;0,42)	0,63 (0,54;0,68)	0,59 (0,50;0,64)	3,16 (2,90;3,28) ##	193 (188;195) <i>####</i>
Метопролол (n=18)	1,38 (1,29;1,48) <i>***c²</i>	0,39 (0,34;0,43)	0,53 (0,48;0,55) **	0,49 (0,45;0,52)	2,54 (2,37;2,95)	141 (132;193) ##/c
Небиволол (n=15)	1,39 (1,29;1,45) <i>***c²</i>	0,41 (0,36;0,49)	0,54 (0,49;0,58) *	0,42 (0,39;0,46) <i>c³/o³/v</i>	2,31 (1,91;2,72) <i>*/c/o²/v</i>	160 (134;193) ##/c
Пиндолол (n=13)	1,49 (1,44;1,60)	0,36 (0,32;0,41)	0,62 (0,58;0,65)	0,54 (0,50;0,57)	3,10 (2,86;3,53) ##	131 (117;195)
Пропранолол (n=18)	1,52 (1,42;1,64)	0,36 (0,31;0,40)	0,60 (0,57;0,64)	0,54 (0,50;0,64)	3,25 (2,99;3,64) <i>###</i>	194 (135;228) <i>####</i>

Примечание. * — p<0,05, ** — p<0,01, *** — p<0,001 по сравнению с интактными; ## — p<0,01, ### — p<0,001, #### — p<0,0001 по сравнению с группой контроля (XCH); a — p<0,05, a² — p<0,01, a⁴ — p<0,0001 с атенололом; c — p<0,05, c² — p<0,01, c³ — p<0,001, c⁴ — p<0,0001 по сравнению с карведилолом; m — p<0,05, m³ — p<0,001 с метопрололом; n — p<0,05, n³ — p<0,001 с небивололом; o — p<0,05, o² — p<0,01, o³ — p<0,001, o⁴ — p<0,0001 по сравнению с пропранололом; v — p<0,05, v² — p<0,01, v³ — p<0,001 по сравнению с пиндололом

В итоге K_a плазмы при применении неселективных β -адреноблокаторов возрастал в среднем на 44—51% по отношению к контролю, становясь на 40—55% выше, чем при введении ингибиторов АПФ, и на 34—41% — в сравнении с небивололом. При применении атенолола и метопролола имелась лишь тенденция к увеличению K_a относительно контроля, что нивелировало различия с интактной группой, а на фоне небиволола K_a существенно не изменялся. Атенолол повысил K_a на 34% в сравнении с эналаприлом. Медиану выживаемости при ХСН, протекавшей с обострениями, увеличили лишь не обладающие ВСА β -адреноблокаторы на 15—68 сут. по отношению к контролю. Более того, под воздействием атенолола, карведилола и пропранолола крысы жили дольше, чем на фоне ингибиторов АПФ, в среднем на 60—78 сут. Наиболее эффективным среди β -адреноблокаторов был карведилол, увеличивший медиану выживаемости в сравнении с небивололом и метопрололом соответственно на 33 и 52 сут. Медиана выживаемости при применении лизиноприла была наименьшей, чем при лечении любым β -адреноблокатором, в том числе пиндололом, — разница составила от 15 до 78 сут. Таким образом, атерогенные сдвиги в системе липопротеинов плазмы на фоне β -адреноблокаторов не препятствовали положительному влиянию данных препаратов (без ВСА) на выживаемость крыс. Особенно ярко это проявлялось при тяжелом течении ХСН.

Список литературы

1. *Гуськова Т.А.* Оценка безопасности лекарственных средств на стадии доклинического изучения // Химико-фармацевтический журн. — 1990. — №7. — С. 10-15.
2. *Камышиников В.С.* Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник: В 2 т. Т. 2. — 2-е изд-е. — Минск, 2003.
3. *Пятницкий Н.Н., Блинков Ю.А.* К вопросу о моделировании недостаточности правого сердца // Кардиология. — 1970. — №1. — С. 143-144.
4. *Румянцева Т.А., Фатеев М.М., Федоров В.Н.* и др. Морфологические доказательства наличия хронической сердечной недостаточности, индуцированной у крыс методом дробного дозированного олеоторакса // Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского. — 2009. — №5. — С. 123-127.
5. *Charach G., George J., Roth A.* et al. Baseline low-density lipoprotein cholesterol levels and outcome in patients with heart failure // Am. J. Cardiol. — 2010. — Vol. 105, №1. — P. 100-104.
6. *Horwich T.* Low-density lipoprotein in the setting of congestive heart failure: is lower really better? // Curr. Atheroscler. Rep. — 2009. — Vol. 11, №5. — P. 343-349.
7. *Rauchhaus M., Clark A.L., Doehner W.* et al. The relationship between cholesterol and survival in patients with chronic heart failure // J. Am. Coll. Cardiol. — 2003. — Vol. 42. — P. 1933-1943.

Поступила 17.12.12

Сведения об авторах:

Сидоров Александр Вячеславович, канд. мед. наук, доцент каф. фармакологии ГБОУ ВПО ЯГМА Минздрава РФ