

ЛАБОРАТОРНЫЕ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 616.831-005.7-06:615.24.035.036:577.354]-092.9

АНТИАРИТМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ АГОНИСТА μ - И δ -ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ДАЛАРГИНА И БЛОКАТОРА ОПИАТНЫХ РЕЦЕПТОРОВ НАЛОКСОНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ ЭМБОЛИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА. АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОЛОГИИ

Э.А. Филиппов¹, А.Т. Тепляков², Е.В. Гракова², А.В. Андриянова²

¹ГБОУ ВПО "Сибирский государственный медицинский университет" Минздрава России, Томск

²Федеральное государственное бюджетное научное учреждение "Научно-исследовательский институт кардиологии", Томск
E-mail: gev@cardio-tomsk.ru

ANTIARRHYTHMIC EFFECTS OF OPIOID RECEPTOR AGONIST DALARGIN AND OPIOID RECEPTOR ANTAGONIST NALOXONE IN THE EXPERIMENTAL MODEL OF CEREBRAL FAT EMBOLISM: TOPICAL ISSUES OF THE EXPERIMENTAL CARDIOLOGY

E.A. Filippov¹, A.T. Teplyakov², E.V. Grakova², A.V. Andriyanova²

¹Siberian State Medical University, Tomsk

²Federal State Budgetary Scientific Institution "Research Institute for Cardiology", Tomsk

Опиоидные пептиды (ОП) относятся к новому, активно изучаемому классу фармакологических средств, обладающих стресс-лимитирующим и, возможно, кардиопротективными эффектами, действуя на μ - и δ -опиоидные рецепторы. В связи с этим изучение перспектив клинического применения ОП представляется исключительно важным. Цель: изучить влияние агониста опиатных рецепторов (ОР) даларгина и блокатора ОР налоксона на характер нарушений ритма сердца (НРС), изменений фазы реполяризации желудочков сердца при экспериментальной жировой эмболии сосудов головного мозга (ЖЭМ) и, в частности, при повреждении гипоталамуса у кроликов. Обследовано 48 кроликов породы "шиншилла" в условиях экспериментального моделирования аритмий сердца посредством ЖЭМ с оценкой антиаритмических и кардиопротективных эффектов агониста ОР даларгина и блокатора ОР налоксона. Установлено, что экспериментальная ЖЭМ вызывала различные по морфологии и тяжести НРС, инфарктоподобную и WPW-подобную электрокардиограмму (ЭКГ). Оба класса препаратов повышали выживаемость животных с ЖЭМ. Налоксон превосходил даларгин по способности снижать частоту желудочковой фибрилляции сердца и WPW-активности при ЖЭМ. Результаты проведенного исследования убедительно продемонстрировали, что экспериментальная ЖЭМ ассоциируется с повреждением гипоталамуса и высоким риском развития фатальных аритмий сердца. Профилактическое назначение агониста ОР даларгина или блокатора ОР налоксона обеспечивало стресс-лимитирующий, антиаритмический и, вероятно, кардиопротективные эффекты, явно улучшая выживаемость животных.

Ключевые слова: опиоидные пептиды, даларгин, налоксон, жировая эмболия головного мозга, повреждение гипоталамуса, инфарктоподобная и WPW-подобная ЭКГ, антиаритмические и кардиопротективные эффекты.

Opioid peptides belong to the new actively studied class of the pharmacological agents showed to possess a stress-limiting and possibly cardioprotective effects modulating the activity of μ - and δ -opioid receptors. Thereby, studying the prospects for clinical application of opioid receptors is extremely important. Aim: to study the role of opioid receptors agonist dalargin and opioid receptor antagonist naloxone in heart rhythm disorders and in altered repolarization phase of the ventricles in the model of experimental cerebral fat embolism including hypothalamic damage in rabbits. A total of 48 chinchilla rabbits were used as experimental models for the rhythm disorders occurred as a complication of cerebral fat embolism; the antiarrhythmic and cardioprotective effects of opioid receptors (OR) agonists dalargin and opioid receptor antagonist naloxone were examined. Data showed that experimental cerebral fat embolism caused various types of arrhythmias with different morphology and severity, myocardial infarction-like ECG changes, and WPW-like ECG changes.

Both classes of drugs increased survival of animals with cerebral fat embolism. Naloxone surpassed dalargin in reducing the frequency of ventricular fibrillation and WPW activity. Results of our research show that experimental cerebral fat embolism is associated with hypothalamus damage and high risk of development of fatal arrhythmias. Administration of opioid receptors agonist dalargin or opioid receptors antagonist naloxone provided the stress-limiting, antiarrhythmic, and probably cardioprotective effects, significantly improving survival of animals.

Key words: opioid peptides, opioid receptors, dalargin, naloxone, cerebral fat embolism, hypothalamus damage, myocardial infarction-like ECG, and WPW-like ECG, antiarrhythmic and cardioprotective effects.

Введение

Концепция возможности использования экзогенного введения ОП в коррекции регуляторного дисбаланса, происходящего в организме при экстремальных стрессорных воздействиях, частным проявлением которых являются аритмии, стала платформой для создания антистрессорных лекарственных средств нового поколения – синтетических аналогов ОП [7, 13, 28]. К препаратам с указанным механизмом действия могут быть отнесены агонист ОР даларгин и блокатор ОР налоксон [7, 12, 27]. В обзорных работах, посвященных оценке антиаритмического действия опиатов с использованием селективных лигандов ОР на различных экспериментальных моделях стрессорных и ишемических повреждений сердца, показаны весьма противоречивые данные, свидетельствующие о наличии у таковых как аритмогенных, так и антиаритмических эффектов [8, 9].

Цель: оценить как антиаритмические, так и проаритмогенные эффекты агониста μ - и δ -опиатных рецепторов даларгина и блокатора ОР налоксона, возможные механизмы их действия при экспериментальной ЖЭМ.

Материал и методы

Эксперименты по моделированию аритмий были проведены на 48 кроликах породы “шиншила” массой 3–3,5 кг. Всех животных перед опытом выдерживали в течение 1–2 недель в стандартных условиях вивария.

После предварительной подготовки (фиксация животных в положении на спине) под местной анестезией у кроликов выделяли сонную артерию и внедряли в нее 4-ходовую канюлю, предварительно промытую гепарином. Животные на все вышеуказанные манипуляции реагировали спокойно. Использование ангиостомических канюль позволяло осуществлять забор артериальной крови в исходном состоянии и в любой момент эксперимента для исследования уровня катехоламинов, Ca^{2+} и Mg^{2+} , а также вводить в сонную артерию оливковое масло или исследуемый фармакологический препарат, предусмотренные протоколом исследования. Общий объем взятой для анализа крови за период эксперимента не превышал 15 мл. Также в исходном состоянии и каждую минуту на протяжении эксперимента регистрировали ЭКГ. Регистрация ЭКГ и параметров нейрогуморальной регуляции сердца позволяла контролировать динамику изменений процесса реполяризации желудочков сердца, возникавших НРС и состояние нейрогормонального обмена.

Протокол исследования. Воспроизведение ЖЭМ у кроликов ($n=24$) осуществлялось введением 1 мл оливкового масла в сонную артерию через канюлю, что приводило к гибели 50% животных от развития фатальных

осложнений (остановка дыхания или фибрилляция желудочков сердца). Выжившим после ЖЭМ кроликам ($n=12$) после обследования в течение 10 мин, включавшего регистрацию ЭКГ в трех стандартных отведениях на одноканальном электрокардиографе “Малыш” с оценкой НРС, фазы реполяризации желудочков сердца, уровня катехоламинов крови, Ca^{2+} и Mg^{2+} осуществлялась повторная ЖЭМ, приводившая к гибели остальных животных.

Аналогичный эксперимент был проведен на 19 кроликах, которым непосредственно перед ЖЭМ болюсом в сонную артерию вводили ОП – аналог лей-энкефалина D-Ala², Leu⁵, Arg⁶ – даларгин в дозе 100 мкг/кг. Время введения препарата перед ЖЭМ и доза были выбраны в соответствии с данными литературы, из которой следует, что время жизни синтетических аналогов энкефалинов и активности в сыворотке крови *in vitro* не превышает 30 мин [6, 7]. ЖЭМ на фоне введенного даларгина приводила к гибели только 4 животных (20%). Выжившим после ЖЭМ животным ($n=15$) осуществлялся вышеописанный дизайн исследований с последующей повторной ЖЭМ, также приводившей к гибели всех животных.

Блокатор μ - и δ -ОР налоксон (фирма “Serva”, ФРГ) вводили внутриартериально (в/а) кроликам ($n=5$) в дозе 200 мкг/кг перед ЖЭМ. Выбранная доза налоксона считается достаточной для блокады как высокоаффинных, так и низкоаффинных ОР [27]. ЖЭМ на фоне введенного налоксона приводила к гибели только 1 животного (20%). Выжившим после ЖЭМ животным ($n=4$) осуществлялся вышеописанный дизайн исследований с последующей повторной ЖЭМ, приводившей к гибели животных.

Контрольную группу составили 5 кроликов, которым также внедрялась канюля в сонную артерию, но вместо оливкового масла, даларгина и налоксона вводили 1,0 мл физиологического раствора (NaCl 0,9%) с вышеописанным дизайном исследований.

Сразу после выхода животных из эксперимента забирались образцы тканей (структур сердца и мозга) для гистологических, гистохимических и гистоэнзиматических исследований с целью оценки морфофункционального состояния адрен- и холинергических структур, согласно общепринятой методике [14].

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи программного пакета “Statgraf” с использованием стандартных методов статистики, включая корреляционный анализ, а также вычислением непарного *t*-критерия Стьюдента для оценки достоверности различий между группами [2]. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

ЖЭМ у кроликов сопровождалась возникновением периодических тоникоклонических судорог, нарушений дыхания, различных НРС, инфарктоподобной ЭКГ (ИП-ЭКГ) у 50% выживших животных (табл. 1, рис. 1). Нередко (12,5%) сразу же после ЖЭМ возникала асистолия с последующим идиовентрикулярным ритмом. В 25% случаев эксперимент заканчивался фибрилляцией желудочков (ФЖ).

Во всех случаях ЖЭМ сопровождалась увеличением электрической систолы (интервал QT) на 17,2% – с $0,128 \pm 0,002$ до $0,150,009$ с. Более чем у половины выживших животных (n=7) через 2–3 мин после ЖЭМ происходила нормализация ЭКГ.

При гистологическом исследовании препаратов миокарда и головного мозга после ЖЭМ (n=5) отмечалось отсутствие эмболизированного жира в коронарных артериях сердца, синоатриальном (САУ) и атриовентрикулярном (АВУ) узлах при наличии такового в сосудах гипоталамуса с преимущественным распределением его в заднем отделе (рис. 2).

При гистохимическом исследовании в вегетативных нервных структурах головного мозга выявляли значительные изменения нейромедиаторного обмена, сопровож-

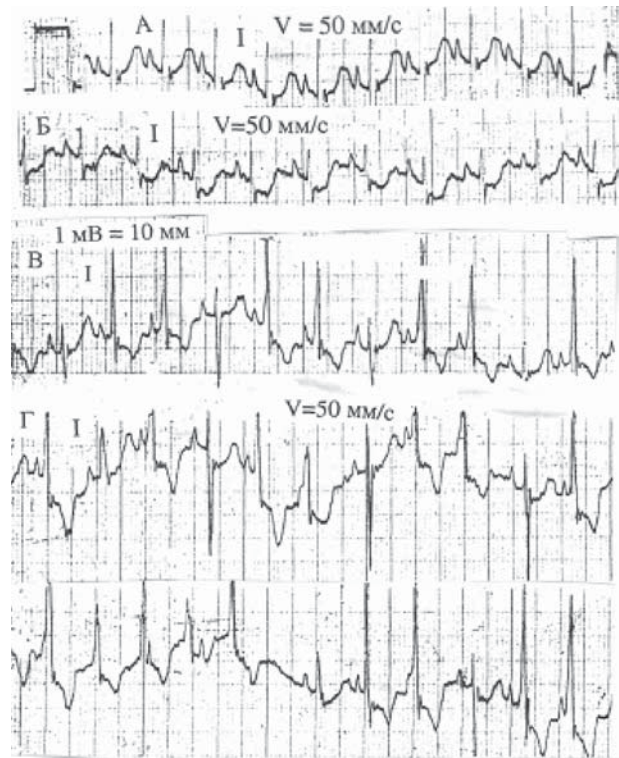


Рис. 1. Динамика изменений ЭКГ кролика после ЖЭМ:

А – исходная ЭКГ в 1 стандартном отведении: синусовый ритм, ЧСС 300 уд./мин, PQ – 0,06 с, QRS – 0,04 с, QT – 0,15 с, скорость регистрации 50 мм/с, 1 мВ = 10 мм. **Б** – тот же случай. ЭКГ после ЖЭМ, 1-я мин исследования. Ритм синусовый, ЧСС 270 уд./мин, PQ – 0,06 с, QT – 0,17 с. Депрессия ST – 4 мм. Инфарктоподобная ЭКГ. **В** – 3-я мин исследования. На ЭКГ ритм синусовый, ЧСС 285 уд./мин, перемежающиеся захваты желудочков. В нормальных ЭКГ-комплексах сегмент ST на изолинии. **Г** – 6-я мин исследования. На ЭКГ ритм синусовый, 270 уд./мин, с захватами желудочков, частые, групповые желудочковые экстрасистолы, периодически желудочковый ритм с ЧСС 300 уд./мин

Таблица 1

Частота возникновения НРС у кроликов при ЖЭМ и на фоне введения даларгина и налоксона, %

Аритмии, связанные с изменением нормального автоматизма САУ						
Серии	НЖК	ЖК	НЖР	ЖР	АВ дис.	А
Исходно, n=48	–	–	8,6	–	–	–
ЖЭМ, n=24	25	29,2	33,3	–37,5	66,6	12,5
Д + ЖЭМ, n=19	–	–	42	57,9	63,1	21
Н + ЖЭМ, n=5	–	–	20	40	60	–
Аритмии, связанные с триггерной активностью специализированных и сократительных клеток						
Серии	СБ	ПЖТ	НЖЭ	ЖЭ	СК	ЖП
Исходно, n=48	–	–	–	–	5,7	–
ЖЭМ, n=24	45,8	25	29,2	25	16,6	12,5
Д + ЖЭМ, n=19	42,1	10,5	15,8	36,8	26,3	10,5
Н + ЖЭМ, n=5	40	40	–	60	–	40
Аритмии, обусловленные нарушением проведения импульса						
Серии	СПВЖЖ	ПНЖТТТ	ФЖ	АВ блок	ИП ЭКГ	
Исходно, n=48	5,1	–	–	–	8,57	–
ЖЭМ, n=24	20,8	12,5	25	12,5	41,6	–
Д + ЖЭМ, n=19	63,1	10,5	10,5	10,5	42	–
Н + ЖЭМ, n=5	–	–	–	20	40	–

Примечание: А – асистолия, АВ – атриовентрикулярный, Д – даларгин, ЖЭМ – жировая эмболия сосудов головного мозга, ЖК – желудочковые комплексы, ЖП – желудочковые пробежки, ЖР – желудочковые ритмы, ЖЭ – желудочковые экстрасистолы. ИП ЭКГ – инфарктоподобная ЭКГ, НЖР – наджелудочковые ритмы, Н – налоксон, НЖК – наджелудочковые комплексы, НЖЭ – наджелудочковые экстрасистолы, ПЖТ – полиморфная желудочковая тахикардия, ПНЖТ – пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, САУ – синоатриальный узел, СБ – синусовая брадикардия, СК – сливные комплексы, СПВЖ – синдром преждевременного возбуждения желудочков, ФЖ – фибрилляция желудочков.

Таблица 2

Влияние агониста опиатных рецепторов даларгина и блокатора ОР налоксона на изменение электролитов крови интактных кроликов и при ЖЭМ (M±m)

Na+	K+	Ca ²⁺	Mg ²⁺
mmol/l	mmol/l	mmol/l	mmol/l
Исходно, n=29			
145,3±1,9	4,48±0,2	1,77±0,146	1,167±0,05
ЖЭМ 3–5 мин, n=5			
141,8±0,17	5,3±0,32	3,27±0,1*	1,31±0,1
В/а введение даларгина 3–5 мин, n=5			
177,5±3,7*	6,17±0,3*	2,17±0,29*	0,75±0,07*
Даларгин + ЖЭМ 3–5 мин, n=5			
141,5±1,8	5,05±0,287*	2,35±0,05*	1,132±0,05
В/а введение Н 3–5 мин, n=5			
143,5±2,6	4,5±0,1	1,55±0,36	0,87±0,039*
Налоксон + ЖЭМ, n=5			
139,1±0,68	3,56±0,4*	1,46±0,2	1,19±0,1

Примечание: * – статистически значимые различия по сравнению с контролем (p<0,05); ЖЭМ – жировая эмболия сосудов головного мозга.

давшиеся повышением интенсивности флюоресцирующих катехоламинов в САУ, снижением их содержания в АВ-соединении и ушке левого предсердия (УЛП), рисунок 3. При этом активность MAO в переднем (ПГ) и заднем отделах гипоталамуса (ЗГ) повышалась как и интенсивность АХЭ в холинергических волокнах (ХЕ-в) САУ и АВУ при снижении уровня таковой в УЛП.

ЖЭМ у кроликов приводила к выраженному ($p < 0,05$) изменению электролитного состава крови: повышению содержания K^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} в крови на 3–5 мин после ЖЭМ (табл. 2).

Профилактическое введение агониста опиатных μ - и δ -рецепторов даларгина в сонную артерию кроликов в дозе 100 мкг/кг приводило животных в кратковременное (1–2 мин) возбуждение, сопровождавшееся непродолжительным повышением уровня адреналина (А) в крови в 2 раза (с 0,23 до 0,476 мкг/л), незначительным повышением ЧСС при отсутствии изменений на ЭКГ. Через 2–3 мин животные засыпали, при этом уровень А в крови снижался до исходного.

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении содержания в крови норадреналина (НА).

Введение синтетического аналога лей-энкефалина даларгина не приводило к изменению активности MAO в гипоталамусе, но значимо ($p < 0,05$) повышало уровень K^+ , незначительно – Ca^{2+} и снижало содержание Mg^{2+} в крови к 3–5-й мин после введения препарата (табл. 2).

Введение 1 мл оливкового масла в сонную артерию на фоне предварительной премедикации даларгином не изменяло общей реакции поведения животных, наблюдаемой при ЖЭМ, однако выживаемость их увеличилась более чем в 2 раза, и уровни А и НА в крови повышались незначительно.

Профилактическое введение агониста опиатных μ - и δ -рецепторов даларгина в сонную артерию кроликов в дозе 100 мкг/кг приводило животных в кратковременное (1–2 мин) возбуждение, сопровождавшееся непродолжительным повышением уровня А в крови в 2 раза (с 0,23 до 0,476 мкг/л), незначительным повышением ЧСС при отсутствии изменений на ЭКГ. Через 2–3 мин животные

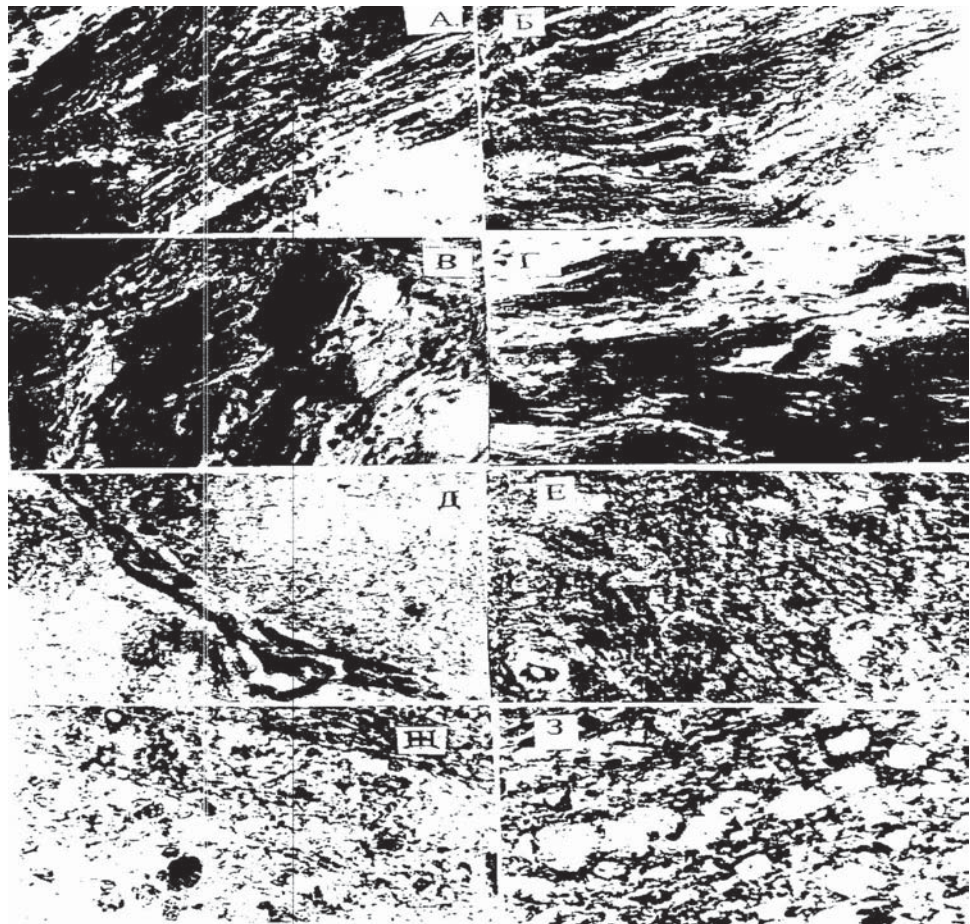


Рис. 2. Окраска судан-красным гематоксилином на наличие жира в синоатриальном (САУ) и атриовентрикулярном (АВУ) узлах, переднем (ПГ) и заднем (ЗГ) отделах гипоталамуса у кролика при ЖЭМ. Ув. 336; об. 20. А – САУ-контроль; Б – САУ+ЖЭМ; В – АВУ-контроль; Г – АВУ+ЖЭМ; Д – ПГ-контроль; Е – ПГ+ЖЭМ; Ж – контроль; З – ЗГ+ЖЭМ

засыпали, при этом уровень А в крови снижался до исходного.

Аналогичная динамика наблюдалась и в отношении содержания в крови НА.

Проведенный нами анализ плотности адренергических (АЕ-в) и холинергических волокон (ХЕ-в) в центрах автоматизма сердца (САУ и АВУ) показал, что даларгин не предотвращал снижение интенсивности флюоресценции АЕ-в в САУ на ЖЭМ, но сохранял фактически на исходном уровне активность АХЭ в ХЕ-в (рис. 3). В то же время в АВ-соединении (АВС) и ушке левого предсердия (УЛП) нейромедиаторный обмен претерпевал несколько иные изменения, в частности, выявлено повышение активности катехоламинов в АЕ-в АВС и снижение – в УЛП.

Даларгин также не предотвращал развитие электрической негетогенности миокарда, маркером которого является удлинение интервала QT, однако влиял на частоту (снижение в 2 раза) возникновения отдельных видов НРС после ЖЭМ (полиморфной желудочковой тахикардии, ФЖ, наджелудочковой экстрасистолии), таблица 1. Следует отметить, что на фоне даларгина в 3 раза чаще, чем в предыдущей серии с ЖЭМ, регистрировались WPW-подобные (20,8 и 63,1% соответственно), чаще сливные

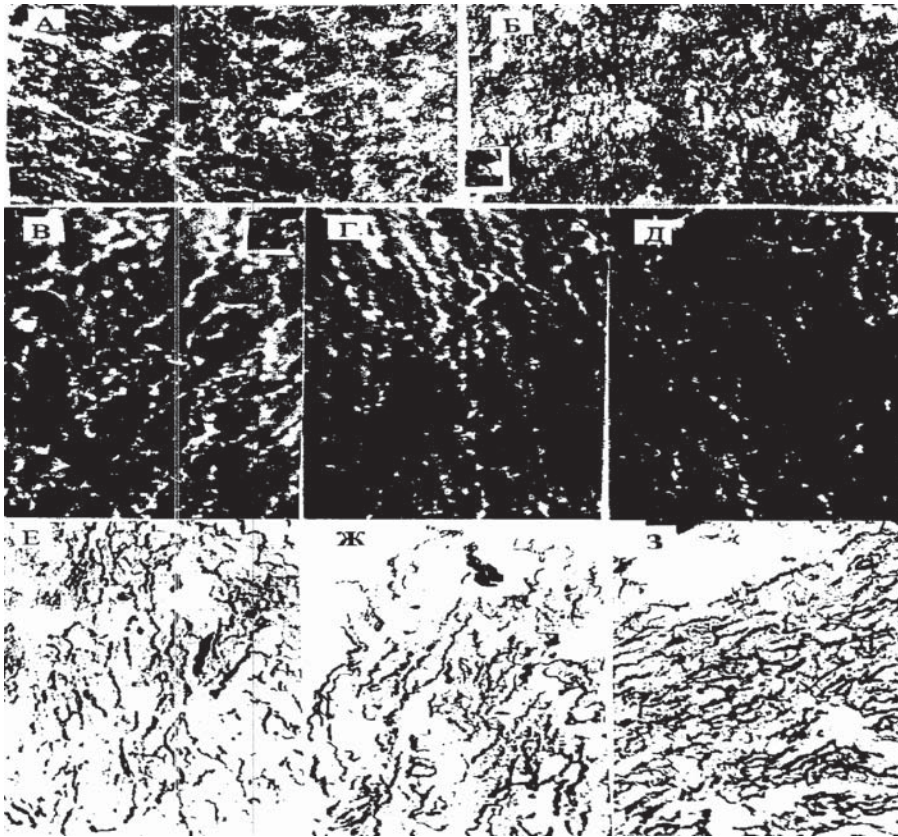


Рис. 3. Сравнительная оценка активности моноаминоксидазы в заднем гипоталамусе (А, Б), плотности флуоресцирующих адренергических волокон (В, Г, Д) и активность АХЭ (Е, Ж, З) в холинергических волокнах САУ при ЖЭМ кролика и на фоне предварительно введенного агониста ОР даларгина. Окраска на моноаминоксидазу (МАО): **А** – задний отдел гипоталамуса, уровень маммилярных тел. Окраска на моноаминоксидазу (МАО). Контроль. **Б** – сохранение активности МАО в заднем отделе гипоталамуса при ЖЭМ кролика на фоне предварительно введенного агониста ОР даларгина. Ув.-168. Об.10. **В** – флуоресцирующие адренергические волокна синоатриального узла (САУ). Контроль. **Г** – снижение плотности флуоресцирующих адренергических волокон в САУ при ЖЭМ кролика. **Д** – сниженная плотность флуоресцирующих адренергических волокон в САУ при ЖЭМ кролика на фоне предварительно введенного агониста ОР даларгина. Ув. 442. Об.40. **Е** – активность ацетилхолинэстеразы (АХЭ) в холинергических волокнах САУ. Контроль. **Ж** – снижение активности АХЭ в САУ при ЖЭМ кролика. **З** – сохранение активности АХЭ в САУ на исходном уровне на фоне предварительного, внутриартериально введенного даларгина при ЖЭМ. Реакция на ацетилхолинэстеразу. Ув. 168, об.10.

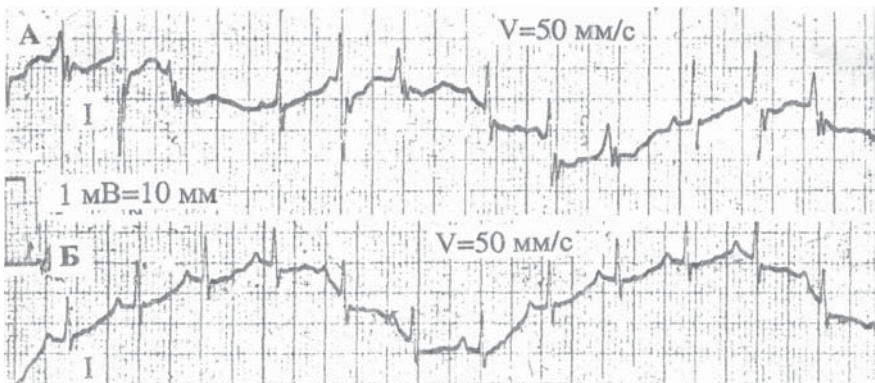


Рис. 4. Динамика изменений ЭКГ кролика после в/а введения даларгина (А). Исходная ЭКГ: на ЭКГ желудочковые extrasystолы и сливные комплексы (АВ-диссоциация); (Б) – ЭКГ после в/а введения даларгина. 1–3-я мин исследования: на ЭКГ – синусовый ритм

комплексы, желудочковые экстрасистолы и ритмы. Тем не менее введение даларгина 2 кроликам, в исходном состоянии которых на ЭКГ регистрировалась экстрасистолическая аритмия (в одном случае в виде WPW-подобных комплексов на фоне инфарктоподобной ЭКГ), привело к кратковременной нормализации ЭКГ (рис. 4).

По истечению 3–5 мин после ЖЭМ на фоне введенного агониста ОР происходила нормализация показателей электролитов – K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , а также уровня моноаминов в крови у 3 животных (табл. 2).

Профилактическое введение блокатора ОР налоксона кроликам в дозе 200 мкг/кг приводило к значительному ($p < 0,05$) снижению НА в крови и отсутствию негативных поведенческих реакций во время эксперимента (рис. 5).

Показатели K^+ , Na^+ , Ca^{2+} в крови не претерпевали существенных изменений на введение налоксона, однако уровень Mg^{2+} достоверно снижался (табл. 2).

ЖЭМ на фоне введенного налоксона у всех животных протекала с ярко выраженной поведенческой реакцией (возбуждение, нарушение дыхания, судороги), однако выживаемость кроликов была более чем в 2 раза выше, чем при ЖЭМ. Содержание А и НА в крови имело тенденцию к снижению в сравнении с серией экспериментов с ЖЭМ без премедикации налоксонем. Показатели НА в ткани переднего и заднего отделов гипоталамуса находились на уровне значений контроля, а показатели А оказались высокими только в заднем его отделе. Чрезмерное высвобождение А и НА, отмеченное в САУ на фоне ЖЭМ, нивелировалось предварительным введением налоксона.

Анализ плотности АЕ-в и ХЕ-в в центрах автоматизма сердца (САУ и АВУ) показал, что на-

локсон фактически не влиял на сниженную интенсивность флюоресценции АЕ-в в них и в ушке левого предсердия на ЖЭМ, но в то же время он восстанавливал пониженную активность АХЭ в ХЕ-в (рис. 6).

Ни в одном экспериментальном наблюдении на фоне премедикации налоксоном не возникали сложные и фатальные НРС (ФЖ), в отличие от группы животных, подвергшихся ЖЭМ без предварительного введения антагониста ОР налоксона, а также на фоне введенного даларгина (табл. 1), однако на фоне проводимой профилактической терапии НРС антагонистом ОР желудочковые НРС и АВ-проводимости возникали чаще: в 25% случаев при ЖЭМ, в 36,8% – с предварительным введением даларгина, в 60% – с предварительным введением налоксона; желудочковые пробежки – 12,5; 10,5 и 40 соответственно; полиморфная желудочковая тахикардия – 25; 10,5 и 40% соответственно; нарушения АВ-проводимости – 12,5; 10,5 и 20% соответственно.

Желудочковым НРС, как и в предыдущих наблюдениях, сопутствовало удлинение интервала QT (на 20%).

Обсуждение

Проведенный нами сравнительный анализ антиаритмической и аритмогенной активности агониста периферических μ - и δ -опиатных рецепторов D-Ala², Leu⁵, Arg⁶-энкефалина даларгина и блокатора ОР налоксона при жировой эмболии центральных регулирующих структур головного мозга (в частности, гипоталамуса) у кроликов показал сложность в оценке данных эффектов, как и механизмов их возникновения. Патогенетическая роль гипоталамуса в поддержании гомеостаза, возникновения сердечных аритмий в условиях стрессорного воздействия известна [4, 21, 22]. Необходимо оценить эффективность антистрессорных препаратов нового поколения (синтетических аналогов опиоидных нейропептидов) на экспериментальной модели стрессорного воздействия (фиксация животного, оперативное вмешательство на сонной артерии) и жировой эмболии центральных регулирующих структур мозга (гипоталамуса), нередко встречающихся в клинической практике (тромбоэмболии, инсульты и другие повреждения головного мозга).

Как известно, μ - и δ -опиатные рецепторы, участвующие в регуляции сердечно-сосудистой системы, локализованы в кардиоваскулярных центрах гипоталамуса [9, 15] и широко представлены на периферии: в миокарде желудочков и предсердий, эндотелиоцитах коронарных артерий [9, 25]. Некоторые

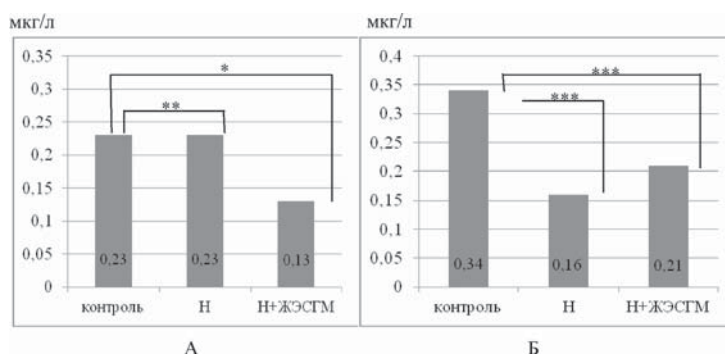


Рис. 5. Сравнительная характеристика влияния блокатора ОР налоксона (Н) на характер изменений количественных показателей А (А) и НА (Б) в крови, интенсивность флюоресцирующих катехоламинов (усл. ед.) при ЖЭМ у кроликов. Статистическая значимость различий: * – $p < 0,05$; ** – $p > 0,05$; *** – $p < 0,01$

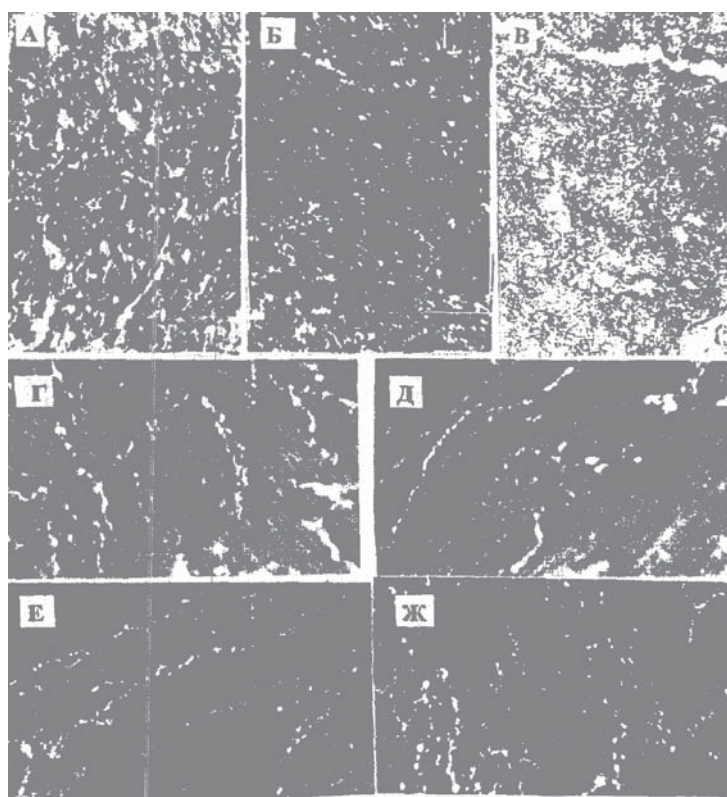


Рис. 6. Сравнительная оценка активности моноаминоксидазы в заднем гипоталамусе (А, Б, В), плотности флюоресцирующих адренергических волокон в САУ (Г, Д) и АВУ при ЖЭМ на фоне предварительно введенного антагониста опиатных рецепторов налоксона. Окраска на моноаминоксидазу (МАО): А – задний отдел гипоталамуса (ЗГ), уровень маммилярных тел. Окраска на моноаминоксидазу (МАО). Контроль. Б – сниженная активность МАО при ЖЭМ кролика в ЗГ. В – сохраненная активность МАО при ЖЭМ кролика в ЗГ на фоне предварительно введенного антагониста опиатных рецепторов (ОР) налоксона. Ув. 168, об.10. Г – снижение плотности флюоресцирующих адренергических волокон в САУ при ЖЭМ кроликов. Д – сохранение сниженной плотности флюоресцирующих адренергических волокон в САУ при ЖЭМ кролика на фоне предварительно введенного антагониста ОР налоксона. Е – снижение плотности флюоресцирующих адренергических волокон в АВУ при ЖЭМ кролика. Ж – сохранение сниженной плотности флюоресцирующих адренергических волокон в АВУ при ЖЭМ кролика на фоне предварительно введенного антагониста ОР налоксона. Ув. 442, об.40.

авторы указывают, что сам миокард способен секретировать опиаты [28]. В настоящее время уже не вызывает сомнений факт существования собственной опиатной системы сердца. Известно, что уровень циркулирующих энкефалинов и β -эндорфина значительно увеличивается во время стресса и в процессе адаптации к стрессорным воздействиям [9, 15]. В частности, установлено, что у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) уровень β -эндорфина в плазме крови в 10 раз превосходит норму, а при возникновении кардиогенного шока – в 20 раз [28].

ЖЭМ на фоне предварительной премедикации даларгином хотя и не изменяла общей реакции поведения животных, наблюдаемой при ЖЭМ, однако выживаемость их увеличилась более чем в 2 раза. Уровень А и НА в крови повышался незначительно, тем самым подтверждая стресс-лимитирующие эффекты даларгина [7, 9].

По нашим данным, даларгин не предотвращал развитие электрической негомогенности миокарда при ЖЭМ, маркером которой является удлинение интервала QT, что, по-видимому, способствовало более частому появлению отдельных видов НРС при ЖЭМ и даже в 3 раза чаще способствовал выявлению WPW-подобных и в 2 раза – сливных комплексов, возникновению инфарктоподобной ЭКГ. Неполный антиаритмический эффект агониста ОР даларгина установлен и на других экспериментальных моделях воспроизведения НРС [8, 15], а также при клинической апробации даларгина у больных с ОИМ [17]. Однако наряду с этим на фоне введенного даларгина полиморфная желудочковая тахикардия и ФЖ наступала в 2 раза реже. Противоаритмическая эффективность метэнкефалина отмечена и другими авторами в условиях нейрогенной ФЖ [23].

Регистрация инфарктоподобной ЭКГ, WPW-подобных и сливных комплексов на ЭКГ в условиях эксперимента у кроликов при ЖЭМ, на наш взгляд, обусловлена модулирующим влиянием центральных регулирующих структур головного мозга (в частности, гипоталамуса) на вегетативную регуляцию сердца и функционирование дополнительных (возможно, еще не идентифицированных естественных) предсердно-желудочковых соединений сердца [14, 18, 19, 21], а не органическим (коронарным) повреждением миокарда. На это указывают быстрая сменяемость патологической картины ЭКГ на нормальную у одного и того же выжившего животного и, главное, по данным наших гистологических исследований структур сердца и мозга, – признаки жировой эмболии, выявленные только в сосудах гипоталамуса, преимущественно в заднем его отделе, что, вероятно, связано с особенностью кровоснабжения гипоталамуса из бассейна сонной артерии (обильностью васкуляризации), способностью нейронов к нейросекреции опиоидных пептидов, нейромедиаторов и других биологически активных веществ, что, по-видимому, и определяет роль гипоталамуса в нейрогормональном обмене, регуляции ритма сердца и нарушений реполяризации желудочков [4, 7].

Полученные нами данные о влиянии даларгина на разнонаправленность активности адрен- и холинергических структур в центрах автоматизма, преимущественно на уровне АВ-соединения, вероятно, способствовали изменению электрофизиологических свойств основного и

дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения, формированию желудочковых аритмий, ЭКГ-феномена WPW [5].

Установленное в нашем исследовании удлинение интервала QT при ЖЭМ также, возможно, связано с нарушением функции гипоталамуса. Высказанное нами предположение согласуется с данными литературы: в клинических наблюдениях у детей с удлиненным интервалом QT без кардиоваскулярной патологии, по данным семейного анамнеза, в 30% случаев имели место внутричерепные кровоизлияния и травмы [11].

В литературе обсуждается патогенетическая значимость центральных регулирующих структур мозга в изменении процессов реполяризации желудочков сердца на ЭКГ у больных с ишемическим инсультом, а также у пациентов с субарахноидальным кровоизлиянием. Так, почти у 80% пациентов с ишемическим инсультом, подтвержденным компьютерной томографией, на ЭКГ регистрировались нарушения реполяризации желудочков, напоминающие изменения при инфаркте миокарда [1]. У 59% этих пациентов выявлялись различные НРС, в частности, пароксизмы наджелудочковых тахикардий (у 22% больных). Отмечена важная роль дисфункции вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы и выживаемости после инсульта [24]. В частности, у больных с пароксизмальной формой ФП выявлены циклические изменения активности неспецифических систем мозга (НСМ), в центральной вегетативной регуляции [15]. Причем, как указывают авторы, функциональная дезинтеграция НСМ, включавшая восходящую ретикулярную формацию, таламо-кортикальную и лимбическую системы, максимально усиливалась у больных за 2–24 ч до развития пароксизма ФП каким-либо нервным фактором.

Опубликовано немало других работ, отметивших взаимосвязь между поражениями головного мозга и НРС, внезапной сердечной смертью, ЭКГ-изменениями фазы реполяризации желудочков сердца [10, 15, 18, 26]. Полученные нами результаты подтверждают клинические данные, выявленные этими авторами, на что указывают отсутствие органического поражения миокарда и проводящей системы сердца, вероятная роль центральных регулирующих структур мозга (гипоталамуса) по контролю опиатергических систем, НРС и появление инфарктоподобных изменений на ЭКГ, по-видимому, посредством гуморального и нервного путей. Аналогичную точку зрения высказывают и другие исследователи [4, 29]. Показано, что кардиоваскулярные, в том числе и антиаритмические, эффекты опиоидных пептидов при их внутривенном введении связаны с активацией μ - и δ -опиатных рецепторов, локализованных не только на периферических афферентных терминалях вагуса [16, 18], но и центральных ОР, локализованных в ядрах вагуса [25]. С вегетативным дисбалансом в виде преобладания симпатических влияний связывают синдром преждевременного возбуждения желудочков сердца [3].

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что опиоидный пептид-синтетический аналог

лей-энкефалина [Д-Ала²Лей⁵Арг⁶-энкефалин] – даларгин оказывал как антиаритмический, так и проаритмогенный эффекты, в генезе которых важную роль играет функционирование дополнительных предсердно-желудочковых проводящих соединений. Установлено, что даларгин оказывает стресс-лимитирующий эффект, предотвращая гиперкатехоламинемии и, тем самым, способствуя повышению выживаемости животных.

Блокатор ОР налоксон также снижал гиперкатехоламинемии и, кроме того, поддерживал нормальный тканевой уровень нейротермонов, оказывал антиаритмический эффект в отношении возникновения ФЖ, что способствовало, по-видимому, повышению выживаемости животных на стрессорное воздействие.

Полученные данные, касающиеся частоты возникновения WPW- и инфарктоподобных изменений на ЭКГ у интактных животных и на фоне ЖЭМ, представляют исключительный теоретический и практический интерес в вопросе патогенетической значимости эндогенной опиатной системы в функционировании аномальных (возможно, еще и не идентифицированных естественных) путей предсердно-желудочкового проведения в генезе WPW- и инфарктоподобной ЭКГ.

Результаты наших исследований позволяют сказать, что пептидные опиоиды, в частности, агонист ОР даларгин и блокатор ОР налоксон, могут найти более широкое использование в кардиологической практике, вторичной профилактике и лечении стресс-индуцированной патологии сердца. Однако для окончательного решения этих вопросов, а также для оценки возможности применения опиоидных пептидов в лечении НРС в клинической практике необходимы дальнейшие, хорошо спланированные не только клинические, но и экспериментальные исследования на различных моделях воспроизведения нарушений ритма сердца.

Литература

1. Абдуллаев А.А., Магомедова А.Д., Умаханова З.Р. и др. Диагностика повреждения миокарда и устранение мeldonием нарушений реполяризации желудочков у пациентов с ишемическим инсультом // Интеграция знаний в кардиологии : матер. Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2012. – С. 151.
2. Боровиков В.П., Боровиков И.П. Statistica – Статистический анализ и обработка данных в среде Windows. – М.: Филинъ, 1997. – 608 с.
3. Василец Л.М., Туев А.В., Григориади Н.Е. и др. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков: особенности проводящей системы, вариабельности ритма и морфологических показателей сердца // Интеграция знаний в кардиологии : матер. Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2012 г. – С. 92.
4. Васюков С.С., Недоступ А.В., Федорова В.И. и др. Неспецифические системы мозга и пароксизмальная форма фибрилляции предсердий. // Интеграция знаний в кардиологии : матер. Российского национального конгресса кардиологов. – М., 2012 г. – С. 135.
5. Ковалев И.В., Усенков С.Ю., Свинцова Л.И. и др. Перинатальные факторы риска аритмий у детей раннего возраста // Матер. отчетной научной сессии 13–14 марта 2012 г. – Томск, 2012. – С. 47–48.
6. Кондратьев Б.Ю. Морфофункциональное состояние адренергических и холинергических структур при экспериментальном инфаркте миокарда в условиях введения энкефалинов : автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Томск, 1988. – 18 с.
7. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Опиатные нейропептиды, стресс и адаптационная защита сердца. – Томск : Изд-во Том. ун-та. – 1994. – 352 с.
8. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н. Эндогенная опиатная система и устойчивость сердца к аритмогенным воздействиям // Кардиология. – 2002. – № 3. – С. 51–57.
9. Лишманов Ю.Б., Маслов Л.Н., Нарыжная Н.В. и др. Эндогенная опиатная система как звено срочной и долговременной адаптации организма к экстремальным воздействиям. Перспективы клинического применения опиатных пептидов // Вестник РАМН. – 2012. – № 6. – С. 73–82.
10. Магомедова А.Д., Абдуллаев А.А., Исламова У.А. Устранение нарушения реполяризации желудочков триметазидином у пациентов с ишемическим инсультом // Тез. Российского национального конгресса кардиологов. – 2013. – С. 350.
11. Макаров Л.М., Юматова О.И. Приобретенный синдром удлиненного интервала QT у детей без кардиоваскулярной патологии // Тез. Российского национального конгресса кардиологов. – 2012. – С. 75.
12. Маслов Л.Н., Карпов Р.С., Лишманов Ю.Б. и др. Пептидные агонисты опиатных рецепторов – новая группа препаратов с антиангинальным, антиишемическим и антиаритмическим действием? // Клини. фармакол. тер. – 2001. – № 2. – С. 11.
13. Меерсон Ф.З. Стресс-лимитирующие системы и проблема защиты от аритмий // Кардиология. – 1987. – Т. 27, № 7. – С. 5–12.
14. Микроскопическая техника: руководство для врачей и лаборантов / под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова.– М.: Медицина, 1996. – 544 с.
15. Михайлова С.Д., Глуценко Н.В., Семущкина Т.М. и др. Особенности возникновения ишемических аритмий сердца при раздражении сенсомоторной зоны коры головного мозга у кошек под влиянием селективных агонистов опиатных рецепторов // Бюл. экспер. биол. и мед. – 2000. – Т. 129(5). – С. 504–506.
16. Розенштраух Л.В., Данило П., Стайнберг Д. и др. Механизмы вагусной модуляции летальных аритмий, вызванных окклюзией коронарной артерии у кошек // Кардиология. – 1994. – № 10. – С. 28–33.
17. Слепушкин В.Д., Павленко В.С., Золоев Г.К. и др. Патогенетические пути влияния отечественного гексапептида даларгина на течение острого инфаркта миокарда // Кардиология. – 1989. – Т. 29(5). – С. 117–119.
18. Струтынский А.В., Скворцова В.И., Глазунов А.Б. и др. Диагностика электрической неомогенности миокарда у больных с острым нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) с помощью многополюсного ЭКГ-картирования сердца // Матер. Российского национального конгресса кардиологов. – 2012. – С. 85.
19. Филиппов Э.А., Тепляков А.Т. Возможность выявления скрытых дополнительных путей предсердно-желудочкового проведения неинвазивным методом // Матер. Российского национального конгресса кардиологов. – 2010. – С. 340.
20. Филиппов Э.А., Тепляков А.Т. Роль гипоталамуса в формировании инфарктоподобной электрокардиограммы в эксперименте // Матер. Российского национального конгресса кардиологов. – 2010. – С. 340–341.
21. Фоянкин А.В., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А. Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте [Электронный ресурс] / Научный центр неврологии РАМН, Москва, 2012. – URL: http://www.prostokniga.com.ua/spravochniki/katalog_knig/id/3433 (дата обращения 20.11.2014 г.).
22. Хорева С.А., Медведев М.А. Нейрогуморальная регуляция

- процессов срочной адаптации организма. – Томск: Изд-во Том. ун-та, 1993. – 216 с.
23. Чередник И.Л., Осадчий О.Е. Противоаритмическая эффективность мет-энкефалина в условиях нейрогенной фибрилляции предсердий // Вестник аритмологии. – 2000. – № 19. – С. 64–67.
 24. Bozluolcay M., Ince B., Celik Y. et al. Electrocardiographic findings and prognosis in ischemic stroke // Neurol. India. – 2003. – Vol. 51, Iss. 4. – P. 500–502.
 25. Cadet P., Bilfinger T.V., Fimiani C. et al. Human vascular and cardiac endothelia express mu opiate receptor transcripts // Endothelium. – 2000. – No. 7. – P. 185–191.
 26. Dutsch M., Burger M., Dorfler C. et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients // Neurology. – 2007. – Vol. 69, No. 24. – P. 2249–2255.
 27. Huang X.D., Lee A.Y.S., Wong T.M. Naloxone inhibits arrhythmias induced by coronary artery occlusion and reperfusion in anaesthetized dogs // Br. J. Pharmacol. – 1986. – Vol. 87. – P. 475–477.
 28. Oldroid K.G., Harvey K., Gray C.E. et al. Beta-endorphin release in patients after spontaneous and provoked acute myocardial ischemia // Br. Heart J. – 1992. – Vol. 67. – P. 230–235.
 29. Oppenheimer S.M., Cechetto D.F., Hachinski V.C. Cerebrogenic cardiac arrhythmias. Cerebral electrocardiographic influences and their role in sudden death // Arch. Neurol. – 1990. – Vol. 47, No. 5. – P. 513–519.

Поступила 25.11.2014

Сведения об авторах

Филиппов Эдуард Алексеевич, докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии ГБОУ ВПО “Сибирский государственный медицинский университет” Минздрава России.

Адрес: 634055, г. Томск, ул. 30-летия Победы, 6.

Тепляков Александр Трофимович, докт. мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, руководитель отделения сердечной недостаточности Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт кардиологии”.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

Гракова Елена Викторовна, докт. мед. наук, старший научный сотрудник отделения сердечной недостаточности Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт кардиологии”.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: gev@cardio-tomsk.ru.

Андриянова Анна Владимировна, младший научный сотрудник отделения сердечной недостаточности Федерального государственного бюджетного научного учреждения “Научно-исследовательский институт кардиологии”.

Адрес: 634012, г. Томск, ул. Киевская, 111а.

E-mail: andriyanovaann@mail.ru.