



УДК 616.12-008.3:616.153.915

ВЛИЯНИЕ ЛОВАСТАТИНА И ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННЫХ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

А.А.УСАНОВА
А.В.ЗОРЬКИНА
С.В.ТУЖИЛКИНА
О.Е.ЗАУРАЛОВ

*Мордовский государственный
университет имени Н.П.Огарева*

e-mail: wind-lina@mail.ru

В статье представлены данные о влиянии отмены ловастатина на показатели липидного обмена и вариабельности сердечного ритма при моделировании сочетания гипергликемии и дислипидемии. Продемонстрирована возможность профилактики снижения вариабельности сердечного ритма и предотвращения метаболического дисбаланса путем использования комбинации ловастатина и производных 3-оксипиридина (этилметилгидроксипиридина сукцинат, этилметилгидроксипиридина малат) перед отменой ловастатина в условиях сочетанных метаболических нарушений.

Ключевые слова: отмена ловастатина, сочетанные метаболические нарушения, вариабельность сердечного ритма.

Вегетативные расстройства – одна из актуальных проблем современной медицины. Научные исследования, выполненные за последние годы, выявили связь между предрасположенностью к летальным аритмиям и вегетативным дисбалансом, проявляющимся повышением симпатической или понижением парасимпатической активности [1, 2, 3]. Отклонения, возникающие в симпатических и парасимпатических регулирующих системах сердца, как правило, предшествуют клиническим проявлениям: гемодинамическим, метаболическим, энергетическим нарушениям и, следовательно, являются наиболее ранними признаками нарушения адаптационных резервов организма и прогностическими признаками неблагоприятного исхода заболевания.

Вариабельность ритма сердца (ВРС) является независимым критерием прогноза у кардиологических больных, позволяющим оценить вероятность развития потенциально опасных аритмий и внезапной сердечной смерти. У больных с метаболическим синдромом обнаруживается связь с изменениями ВРС и внезапной смертью [4]. Коррекция факторов риска развития нарушений сердечного ритма является сложной задачей, при решении которой необходимо учитывать многофакторность патологического процесса.

Следует отметить, что в России очень остро стоит проблема низкой комплаентности при проведении гиполипидемической терапии [5]. Так, на протяжении двух лет только около 40 % пациентов с ИБС и острым коронарным синдромом постоянно принимают статины [6]. И хотя считается, что у больных с ИБС и стабильной стенокардией внезапное прекращение приема статинов не сопровождается повышением риска развития нежелательных событий в отличие от больных с острым коронарным синдромом или острым ишемическим инсультом, где это не допустимо, так как возрастает риск развития внезапной смерти и тромботических осложнений [7], однако влияние их отмены на факторы риска развития нарушений сердечного ритма, особенно в условиях сочетанных нарушений углеводного и липидного обмена, недостаточно изучены.

Целью работы явилось изучение вариабельности сердечного ритма на фоне введения и отмены ловастатина или его комбинаций с производными 3-оксипиридина в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений.

Материалы и методы. Эксперименты проводились 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.

Сочетанные нарушения липидного и углеводного обмена воспроизводились при моделировании аллоксан-холестериновой дислипидемии (АХД) путём однократного введения аллоксана (135 мг/кг) и последующего ежедневного введения масляной суспензии холестерина (40 мг/кг) внутривентрикулярно зондовым способом в течение 40 суток. Контрольную группу составили 16 животных. Животные всех опытных групп получали ловастатин 3,5 мг/кг внутривентрикулярно зондовым способом с 21-х по 30-е сутки эксперимента. Дозу ловастатина определяли с учётом межвидового переноса доз. Животные 1-й опытной группы (n=16) получали только ловастатин, 2-й опытной группы (n=16) дополнительно получали этилметилгидроксипиридина сукцинат, обладающий антиоксидантными, мембранопротективными и липидрегулирующими свойствами, в дозе 5 мг/кг в/м. В работе использовался Мексидол 5% раствор в ампулах по 2 мл производства ООО МЦ «Эллара». Животные 3-й опытной группы (n=13) дополнительно получали этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) в условно изотоксичной дозе 5 мг/кг в/м. Препарат исполь-



зовался в виде субстанций, предоставленной Всероссийским научным центром по безопасности биологически активных веществ. Исследуемые препараты вводились с 21-х по 30-е сутки эксперимента животным соответствующих опытных групп.

Через 40 суток эксперимента осуществлялась регистрация ЭКГ с помощью игольчатых электродов на одноканальном электрокардиографе ЭК1Т-03М2. Оценивали динамику вариабельности сердечного ритма по следующим показателям: Mean (мс) – среднее значение всех RR интервалов в выборке; SDNN (мс) – стандартное отклонение всех анализируемых RR интервалов, интегральный показатель отражающий смещение вегетативного баланса, но не свидетельствующий о влиянии каждого из отделов ВНС; SDSD (мс) – стандартное отклонение разностей соседних RR интервалов; Rmssd (мс) – квадратный корень средних квадратов разницы между смежными интервалами – показатель активности парасимпатического отдела ВНС. Мо (мс) – мода – значение RR интервала в максимальном разряде гистограммы – с физиологической точки зрения характеризует гуморальный канал регуляции; АМо (%) – 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 ($ИВР = \frac{АМо}{\Delta X}$) – указывает на соотношение между активностью симпатического и парасимпатического отделов при сдвиге баланса в сторону преобладания парасимпатической активности показатель уменьшается, при сдвиге в сторону преобладания симпатических влияний – возрастает; ИН (мс) – индекс напряжения ($ИН = \frac{АМо}{2(Мо - \Delta X)}$), отражающий степень централизации управления сердечным ритмом; ВПР (мс) – вегетативный показатель ритма ($ВПР = 1/(Мо - \Delta X)$), позволяющий судить о парасимпатических сдвигах вегетативного баланса. Чем меньше ВПР, тем больше вегетативный баланс смещен в сторону парасимпатической активности.

Выведение животных из опыта осуществляли гильотинным способом после предварительного введения этаминала-натрия в дозе 50мг/кг внутривенно.

По окончании эксперимента в сыворотке крови определяли содержание глюкозы на глюкометре AccensiaEntrust (Фирма «Bayercorporation», США). Исследование липидного спектра сыворотки крови проводили на полуавтоматическом анализаторе фирмы «HospitexScreenmasterplus» Швейцария». Уровень общего холестерина (ОХ) и триглицеридов (ТГ) определяли энзиматическим колориметрическим методом с использованием наборов CHOLESTEROL «E-D», TRIGLYCERIDES «E-D»; содержание холестерина липопротеидов высокой плотности (ХсЛПВП) – с использованием наборов реагентов (HDL-CHOLESTEROL «FL-E»). Рассчитывали индекс атерогенности ($ИА = \frac{ОХ - ХсЛПВП}{ХсЛПВП}$) и содержание холестерина липопротеидов очень низкой плотности ($ХсЛПОНП = ОХ - ХсЛПВП - ТГ / 2,2$).

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. В условиях моделирования АХД у животных контрольной серии наблюдался рост содержания ОХ на 90% (с $0,97 \pm 0,08$ до $1,84 \pm 0,06$ ммоль/л, $p < 0,001$), уровня ТГ – в 2,8 раза ($p < 0,05$), ХсЛПВП – в 2,2 раза (с $0,40 \pm 0,04$ до $0,89 \pm 0,08$ ммоль/л, $p < 0,01$), ХсЛПОНП – в 2,6 раза (с $0,11 \pm 0,03$ до $0,29 \pm 0,03$ ммоль/л, $p < 0,05$). Содержание ХсЛПВП снижалось на 54% (с $0,84 \pm 0,05$ до $0,39 \pm 0,05$ ммоль/л, $p < 0,01$). При этом наблюдалось резкое увеличение ИА (с $0,15 \pm 0,06$ до $3,98 \pm 0,79$, $p < 0,05$). Уровень глюкозы в плазме крови возрастал в 3,9 раза с $6,74 \pm 0,22$ до $26,00 \pm 0,70$ ммоль/л, $p < 0,001$).

Развитие метаболических нарушений сопровождалось уже к 30 суткам эксперимента уменьшением результирующих показателей вариабельности сердечного ритма: SDNN – на 41%, SDSD – на 21%, Rmssd – на 19%. При этом регистрировалось снижение ΔX на 13%. К 40-м суткам эксперимента показатели вариабельности сердечного ритма сохранялись на уровне данных на 30-е сутки: SDNN составил 60%, SDSD – 77%, Rmssd – 90% от соответствующих данных интактной группы. Величина ΔX составила 86% от данных интактных животных. Но при этом, по сравнению с предыдущим сроком исследования, наблюдался рост АМо на 50%, что привело к дальнейшему прогрессирующему вегетативному дисбалансу, отражающемуся в росте ИВР на 54%, ПАПР – на 21%, ИН – на 55% по сравнению с показателями интактной группы.

На фоне применения ловастатина в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений наблюдалось достоверное снижение проатерогенных фракций липопротеидов и расчетного индекса атерогенности. В отличие от показателей контрольной группы на 30 суток моделирования АХД, курсовое введение ловастатина позволило предотвратить снижение величины ос-



новых показателей variability сердечного ритма: Rmssd, SDNN и SDD по сравнению с интактной группой (рис.1).

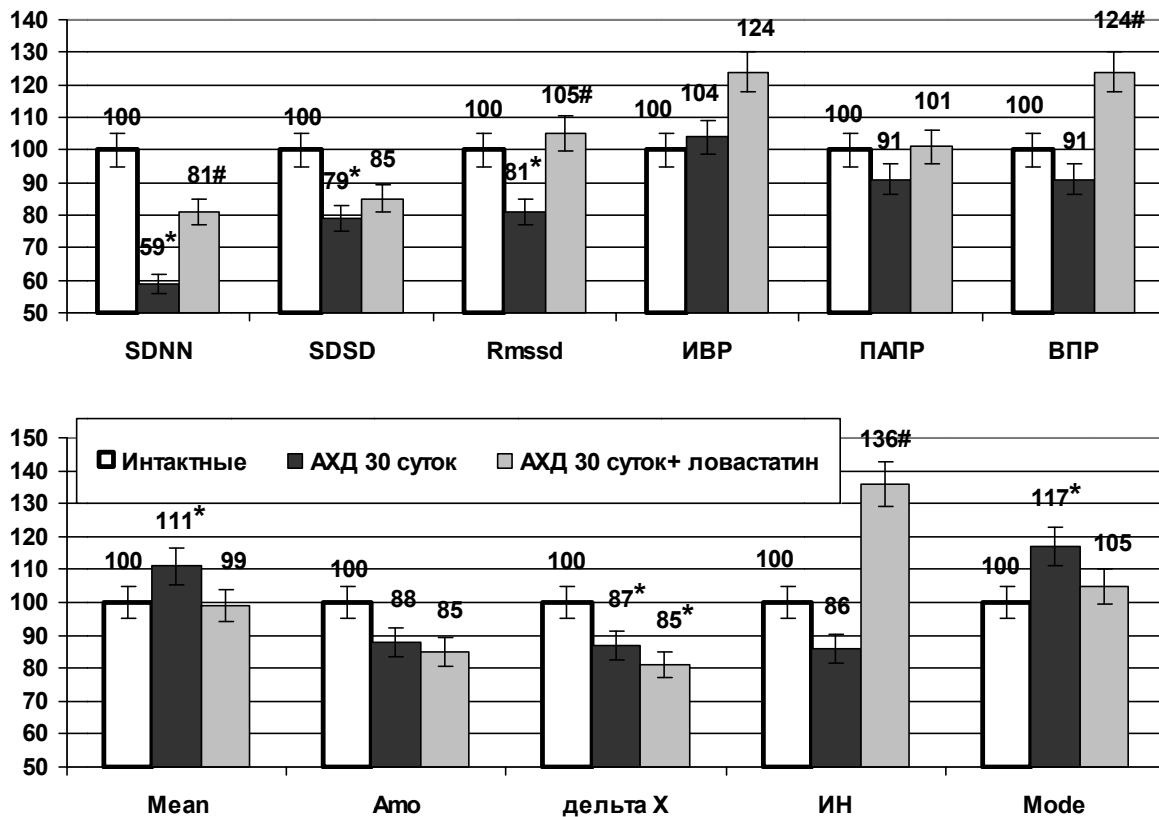


Рис.1. Влияние курсового введения ловастатина на некоторые показатели variability сердечного ритма на фоне аллоксан-холестериновой дислипидемии (в % к данным интактной группы);
*- достоверность различия $p < 0,05$ по отношению к данным интактной группы;
- к данным контрольной группы на 30 суток АХД

По сравнению же с данными контроля соответствующего срока наблюдения величина SDNN возросла на 37% (с $2,01 \pm 0,10$ до $2,77 \pm 0,16$ мс, $p < 0,05$), Rmssd – на 30% (с $14,41 \pm 0,94$ до $18,79 \pm 0,54$ мс, $p < 0,05$), а SDD хотя и не менялась достоверно, но не отличалась от данных интактной группы, составив $2,31 \pm 0,16$ мс. В отличие от данных контроля на 30 суток АХД ($183,44 \pm 6,33$ мс, $p < 0,05$), не наблюдалось роста Mean ($164,9 \pm 10,5$ мс, $p > 0,05$) по сравнению с показателями интактных животных ($165,99 \pm 5,01$ мс). При этом величина ΔX по сравнению с данными интактной группы ($14,8 \pm 0,7$ мс) также, как и в контроле ($12,86 \pm 0,69$ мс, $p < 0,05$), сохранялась на более низком уровне ($12,00 \pm 1,26$ мс, $p < 0,05$), составив 85%. Расчетный показатель ИВР не отличался достоверно от данных интактной и контрольной групп, а ВПР возрастал по сравнению с контролем (с $0,423 \pm 0,033$ до $0,604 \pm 0,065$, $p < 0,05$). ИН превышал показатели контрольной группы на 59%, возрастая с $7,74 \pm 0,78$ до $12,29 \pm 1,37$ мс ($p < 0,05$). Снижение АМО с $45,94 \pm 1,67$ до $38,93 \pm 4,96$ мс не носило достоверного характера ($p > 0,05$). Показатели Мода ($165,7 \pm 5,97$ мс) и ПАПР ($0,243 \pm 0,039$) не отличались от данных интактной группы ($157,2 \pm 3,7$ мс, $p > 0,05$; $0,240 \pm 0,017$, $p > 0,05$).

После отмены ловастатина при продолжающейся нагрузке экзогенным холестерином вновь развивались метаболические нарушения. При этом ОХ сохранялся на более низком уровне, чем в контроле, составив $1,19 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,01$), а содержание ТГ и ХсЛПОНП не отличалось от показателей контроля, составив $0,61 \pm 0,04$ усл.ед. ($p > 0,05$) и $0,28 \pm 0,04$ ммоль/л ($p > 0,05$) соответственно. Уровень ХсЛПНП хотя и был ниже контроля, но превышал данные интактных животных, составив $0,58 \pm 0,04$ ммоль/л ($p < 0,05$). Но при этом дальнейшее снижение ХсЛПВП даже по сравнению с показателем контрольной группы (до $0,18 \pm 0,03$ ($p < 0,05$)) привело к дальнейшему прогрессирующему росту ИА еще на 48% (до $5,90 \pm 0,57$, $p < 0,05$).

Через 10 суток после отмены ловастатина величина дельта X сохранялась на прежнем низком уровне, составив 83% ($12,29 \pm 0,92$ мс) от данных интактной группы ($14,8 \pm 0,7$ мс, $p < 0,05$) (рис.2). Величина Амо ($46,8 \pm 5,5\%$, $p > 0,05$) сохранялась на уровне данных серии с введением ловастатина (с $38,93 \pm 4,96\%$, $p > 0,05$) и была меньше контроля соответствующего срока наблюдения на 40 суток АХД ($60,6 \pm 2,9\%$, $p < 0,05$). Величина Mean не менялась по сравнению с предыдущим хро-



ком исследования ($184,6 \pm 18,0$ мс, $p > 0,05$). Однако регистрировался рост ИН по сравнению с данными интактных животных на 54% ($9,03 \pm 0,78$ до $13,95 \pm 1,76$, $p < 0,05$). ПАПР также достоверно возрастал на 17% ($0,240 \pm 0,017$ до $0,28 \pm 0,015$, $p < 0,05$) (рис. 2).

После отмены ловастатина результирующие показатели variability сердечного ритма вновь снизились по сравнению с данными интактной группы. Величина SDNN уменьшалась на 30%, составив $2,40 \pm 0,28$ мс и уже не отличаясь достоверно от показателей контроля ($2,04 \pm 0,06$, $p > 0,05$). SDDSD уменьшился по сравнению с данными интактной группы на 16% ($2,73 \pm 0,18$ до $2,30 \pm 0,14$ мс, $p < 0,05$). Rmssd от показателей интактных животных достоверно не отличался, но снизился по сравнению с данными предыдущего срока исследования на фоне курсового введения ловастатина на 11% ($18,79 \pm 0,54$ мс до $16,67 \pm 0,75$ мс, $p < 0,05$).

При комбинированном использовании ловастатина и этилметилпиридина сукцината отмена препаратов в условиях сочетанных метаболических нарушений не привела к столь выраженному дальнейшему прогрессированию нарушений липидного обмена. Содержание ОХ, ХсЛПНП, Хс ЛПОНП и ТГ не носили достоверного отличия как от соответствующих данных группы сравнения, так и от интактных животных. Однако в отличие от 1-й опытной группы не наблюдалось угнетения синтеза антиатерогенной фракции холестерина. ХсЛПВП был выше в 3,7 раза ($0,663 \pm 0,088$ ммоль/л, $p < 0,001$) по сравнению с данными при отмене ловастатина. Соответственно и ИА снижался в 4 раза ($1,47 \pm 0,45$) по сравнению с его уровнем в 1-й опытной группе ($p < 0,05$).

Применение комбинации ловастатина с 3-оксипиридина сукцинатом в дозе 2% от LD₅₀ позволило предотвратить снижение результирующих показателей variability сердечного ритма – Rmssd, SDNN и SDDSD по сравнению с данными интактной группы (рис.2). При этом величина Rmssd составила $19,42 \pm 0,57$ мс, SDNN – $3,3 \pm 0,2$ мс, SDDSD – $2,66 \pm 0,20$ мс и была достоверно больше контрольных данных соответствующего срока наблюдения соответственно на 21% ($p < 0,05$), 62% ($p < 0,05$) и 27% ($p < 0,05$).

Величина Mean ($174,4 \pm 11,5$ мс) не возрастала по сравнению с данными интактной группы ($165,99 \pm 5,01$ мс, $p < 0,05$) и не отличалась от соответствующего показателя группы сравнения на фоне отмены ловастатина ($184,6 \pm 18,0$ мс, $p < 0,05$). Применение комбинации ловастатина и 3-оксипиридина сукцината позволило полностью предотвратить по сравнению с данными интактной группы ($14,8 \pm 0,7$ мс) снижение величины ΔX ($15,4 \pm 0,8$ мс, $p < 0,05$), наблюдающееся после отмены ловастатина. При этом показатель достоверно возрастал как по сравнению с контролем ($12,8 \pm 0,6$ мс, $p < 0,05$) на 20%, так и с данными группы с отменой ловастатина ($12,29 \pm 0,92$, $p < 0,05$) – на 25 $p < 0,05\%$. О повышении активности парасимпатического компонента регуляции сердечного ритма свидетельствовало и снижение ВПР с $0,485 \pm 0,044$ мс в контроле и с $0,506 \pm 0,089$ мс в группе сравнения до $0,392 \pm 0,008$ мс, то есть на 19% и на 23% ($p < 0,05$).

Величина Моды составила $166,2 \pm 8,1$ мс и, в отличие от контроля ($170,0 \pm 7,7$ мс), не превышала данные интактной группы ($157,2 \pm 3,7$ мс, $p < 0,05$) и группы сравнения ($168,6 \pm 7,7$ мс, $p < 0,05$). В то же время, величина АМО также, как и в группе сравнения ($46,8 \pm 5,5\%$), была меньше соответствующего показателя контрольной группы ($60,6 \pm 2,9\%$) на 43% и составила ($34,4 \pm 4,2\%$, $p < 0,05$). ИН по сравнению с интактной группой ($9,029 \pm 0,779$ мс) в отличие от контроля ($14,05 \pm 0,4$ мс) и группы сравнения ($13,95 \pm 1,76$ мс) не возрастал ($7,4 \pm 0,5$ мс, $p < 0,05$) и был достоверно меньше и контрольных данных и показателя на фоне отмены ловастатина на 47% ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$), что свидетельствовало о сохранении баланса симпатической и парасимпатической регуляции.

ИВР также был меньше соответствующего показателя контроля ($4,78 \pm 0,23$) на 49% ($p < 0,05$) и данных группы сравнения ($3,28 \pm 0,25$) на 26% ($p < 0,05$), составив $2,43 \pm 0,24$, что свидетельствовало о сдвиге баланса в сторону преобладания парасимпатических влияний. Показатель адекватности процессов регуляции ($0,216 \pm 0,034$) был меньше данных контроля на 25% и, в отличие как от контроля ($0,290 \pm 0,014$), так и от данных группы сравнения ($0,280 \pm 0,015$), не превышал величину соответствующего показателя интактной группы ($0,240 \pm 0,017$, $p < 0,05$).

Дополнительное применение этилметилпиридина малата также предупредило снижение содержания ХсЛПВП, наблюдающееся при отмене ловастатина в условиях моделирования сочетанных метаболических нарушений. Показатель составил $0,89 \pm 0,05$ ммоль/л, сохраняясь на уровне данных интактной группы. ИА в этой опытной серии составил $0,82 \pm 0,19$, также не отличаясь от данных интактных животных.

Использование комбинации ловастатина и 3-оксипиридина малата не только предотвратило снижение результирующих показателей variability сердечного ритма, но и привело к их увеличению. Так, величина Rmssd составила $23,57 \pm 1,27$ мс и была больше соответствующих данных как серии сравнения ($16,67 \pm 0,75$ мс) на 41% ($p < 0,05$), так и данных контроля ($16,1 \pm 0,2$ мс) на 46% ($p < 0,05$). SDNN, отражающий общую variability, возрастал на 80% ($2,40 \pm 0,28$ мс в серии сравнения до $4,33 \pm 0,31$ мс, $p < 0,05$). Показатель SDDSD увеличился на 56% ($2,30 \pm 0,14$ мс до $3,577 \pm 0,243$ мс, $p < 0,05$). Наблюдался рост ΔX на 67% по сравнению с данными на фоне отмены ловастатина ($12,29 \pm 0,92$ мс до $20,5 \pm 0,95$ мс, $p < 0,05$). Величина Mean составила $180,32 \pm 6,80$ мс,

не отличаясь от показателей интактной группы ($165,99 \pm 5,01$ мс, $p < 0,05$), и также, как и в серии сравнения ($184,6 \pm 18,0$ мс), была больше данных контроля ($143,1 \pm 9,0$ мс, $p < 0,05$).

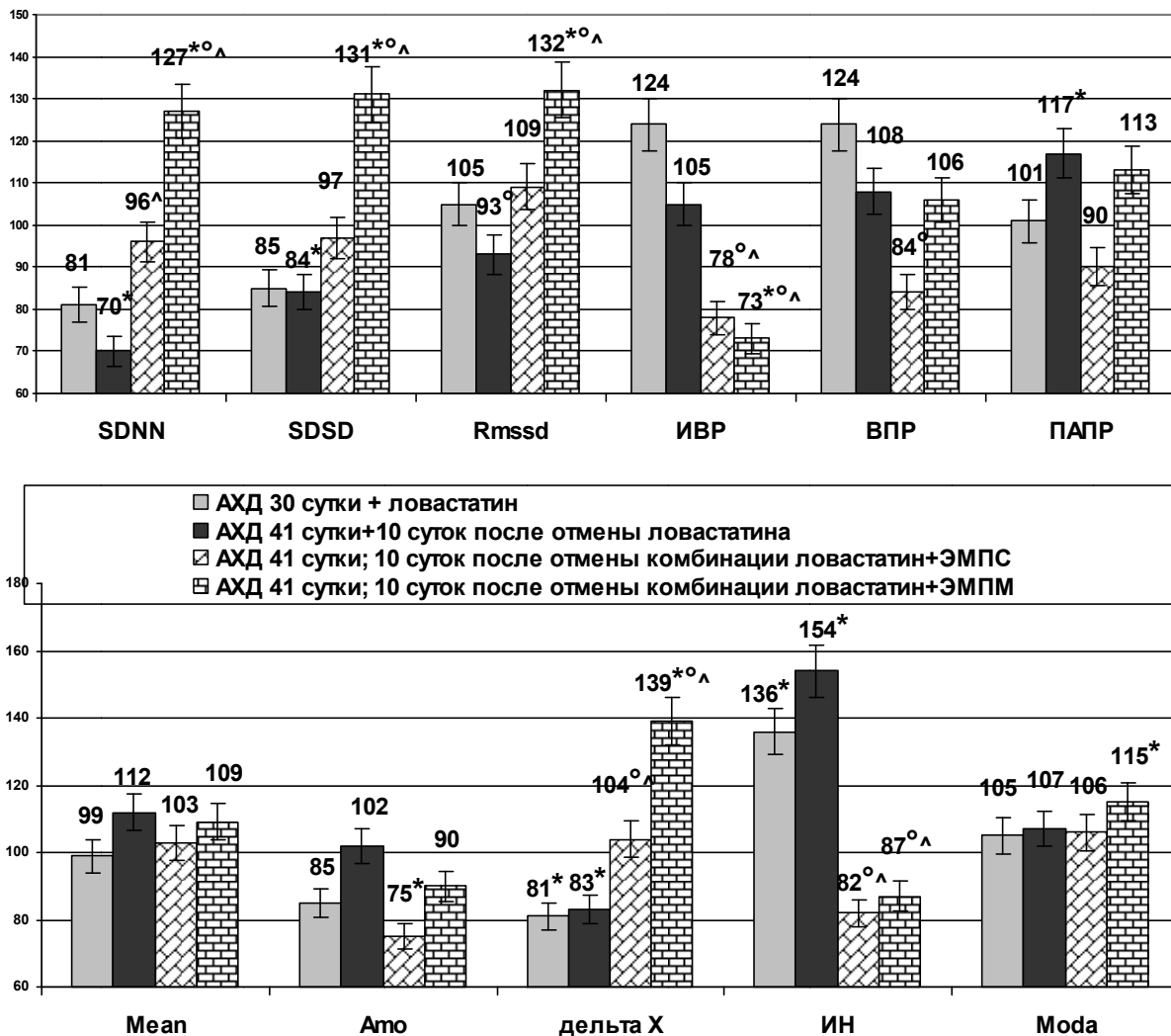


Рис.2. Влияние производных 3-оксипиридина на некоторые показатели вариабельности сердечного ритма (в % к данным интактной группы) в условиях отмены ловастатина на фоне аллоксан-холестериновой дислипидемии. Примечание: * - достоверность различия $p < 0,05$ по отношению к данным интактной группы;

о – к данным на 30 суток АХД с введением ловастатина;

^ – к данным серии через 10 суток после отмены ловастатина;

ЭМПС – этилметилгидроксипиридина сукцинат, ЭМПМ- этилметилгидроксипиридина малат.

ИВР снижался на 31% (с $3,28 \pm 0,25$ до $2,267 \pm 0,223$, $p < 0,05$) относительно данных группы сравнения, ВПР не менялся по сравнению с серией, где изучалась отмена ловастатина ($0,506 \pm 0,089$ мс) и составил ($0,4951 \pm 0,124$ мс, $p < 0,05$). Величина Амо, отражающая мобилизующее влияние симпатического отдела нервной системы не отличалась от данных серии сравнения ($46,8 \pm 5,5\%$) и составила $41,33 \pm 3,04\%$ ($p < 0,05$). При этом показатель был меньше контрольных данных на 32% ($60,6 \pm 2,9$ мс, $p < 0,05$) и сохранялся на уровне данных интактной группы ($45,94 \pm 1,67\%$, $p < 0,05$). ИН снижался на 44% по сравнению с данными серии с отменой ловастатина, вводимого в виде монотерапии (с $13,95 \pm 1,76$ мс до $7,85 \pm 1,01$ мс, $p < 0,05$), и сохранялся на уровне данных интактной группы ($9,029 \pm 0,779$, $p < 0,05$). Величина ПАПР, в отличие от серии сравнения ($0,28 \pm 0,015$, $p < 0,05$), не отличалась от данных интактной группы ($0,240 \pm 0,017$) и составила ($0,270 \pm 0,032$, $p < 0,05$). Moda, в отличие от данных серии сравнения ($168,6 \pm 7,7$ мс) превышала показатели интактной группы ($157,2 \pm 3,7$, $p < 0,05$) на 15% и составляла $180,89 \pm 7,36$ мс.

Обсуждение результатов. Модель аллоксан –холестериновой дислипидемии позволяет воспроизвести в эксперименте сочетанные метаболические нарушения, проявляющиеся как атерогенными сдвигами липидного обмена (рост ОХ, триглицеридов, ХсЛПНП, ХсЛПОНП, снижение Хс ЛПВП, рост ИА), так и гипергликемией.

При этом уже к 30 суткам эксперимента развивается дисбаланс вегетативной регуляции сердечного ритма, связанный с угнетением парасимпатической активности, о чем свидетельствует снижение ΔX , и проявляющийся снижением результирующих показателей variability сердечного ритма: SDNN, SDSD и особенно Rmssd – высокочастотного компонента, коррелирующего с угрозой развития вероятности внезапной смерти. К 40-м суткам эксперимента показатели variability сердечного ритма остаются сниженными. При этом на фоне сохраняющегося угнетения парасимпатической активности (снижение ΔX) наблюдается активация симпатической регуляции, о чем свидетельствует рост A_{MO} . Это приводит к дальнейшему прогрессированию вегетативного дисбаланса в виде смещения равновесия в симпатическую сторону, подтверждающемуся ростом расчетных показателей: ИВР, ПАПР, ИН.

Ловастатин кроме липидрегулирующего действия в условиях данной модели оказал позитивное влияние на variability сердечного ритма. Курсовое введение гиполипидемического препарата не предупреждало полностью дисбаланса вегетативной регуляции и ее смещения в симпатическую сторону, что отражалось в росте ВПР и ИН по сравнению с контролем и было связано с сохраняющимся угнетением парасимпатического компонента регуляции, подтверждающимся низким ΔX , как и в контроле. Однако при этом введение ловастатина на фоне сочетанных метаболических нарушений позволило достоверно повысить по сравнению с контролем основные показатели variability сердечного ритма (Rmssd, SDNN, SDSD), сохранив их на уровне данных интактной группы.

Прекращение введения ловастатина в условиях продолжающейся нагрузки экзогенным холестерином привело к метаболическим нарушениям, характеризующимся прогрессивным падением содержания ХсЛПВП и ростом ИА даже по сравнению с данными контроля. Кроме того, через 10 суток после отмены ловастатина в условиях сочетанных метаболических нарушений практически нивелировалось его позитивное влияние, оказываемое на variability сердечного ритма, что сопровождалось снижением Rmssd, что отражало угнетение активности парасимпатического компонента, снижением результирующих данных SDNN и SDSD и дальнейшим ростом расчетных показателей, свидетельствующих о преобладании симпатикотонии в вегетативном балансе (ИН, ПАПР).

Применение комбинации ловастатина и этилметилпиридина сукцината позволило предотвратить угнетение синтеза ХсЛПВП, наблюдающееся на фоне отмены статина, и соответственно снизить расчетный ИА. При этом предотвращалось и снижение variability сердечного ритма: величины Rmssd, SDNN и SDSD сохранялись на уровне данных интактной группы. Это было связано как с сохранением парасимпатической активности (рост ΔX , снижение ВПР), так и с ограничением активности симпатической регуляции сердечного ритма (снижение A_{MO}). О сохранении баланса симпатической и парасимпатической регуляции свидетельствовало отсутствие роста величины индекса напряжения регуляторных систем (ИН) и показателя активности процессов регуляции (ПАПР) по сравнению с данными интактной группы.

Использование комбинации ловастатина и 3-оксипиридина малата также позволило предотвратить метаболический дисбаланс, развивающийся при отмене ловастатина: не наблюдалось снижения ХсЛПВП и роста ИА. При этом не только предотвращалось снижение результирующих показателей variability сердечного ритма, но и наблюдалось их увеличение (рост Rmssd, SDNN, SDSD).

Следует отметить, что в основе повышения variability сердечного ритма в данной опытной серии находилась активация парасимпатической нервной системы. Об этом свидетельствует рост ΔX и снижение ИВР относительно данных группы сравнения. О некоторой ваготонии свидетельствовал рост M_{OD} , отражающей доминирующую функцию синусового узла.

О нормализации вегетативной регуляции свидетельствовало сохранение на уровне данных интактной группы показателей, отражающих баланс симпатического и парасимпатического компонентов: ИН, ПАПР, ВПР. Учитывая это, можно было предположить, что и активность симпатического компонента регуляции также не менялась по сравнению с данными интактной группы. Это подтвердилось отсутствием роста величины A_{MO} , отражающей мобилизующее влияние симпатического отдела нервной системы.

По сравнению с данными 2-й опытной группы, где вводилась комбинация ловастатина и 3-оксипиридина сукцината в изотоксичной дозе, динамика показателей variability сердечного ритма имела сходную направленность. Достоверное различие данных наблюдалось только по отдельным показателям. Так, величина Rmssd на фоне применения комбинации ловастатина с 3-оксипиридина малатом была больше на 21% ($p < 0,05$), SDNN – на 31% ($p < 0,05$), SDSD – на 34% ($p < 0,05$). Величина ΔX также была больше на 33% ($p < 0,05$), чем в серии с использованием комбинации ловастатина с 3-оксипиридина сукцинатом.

Выводы: 1) Курсовое применение ловастатина в условиях экспериментального моделирования сочетанных метаболических нарушений позволяет предупредить снижение показателей



вариабельности сердечного ритма за счет некоторого ограничения симпатической активности, но не предотвращает угнетения парасимпатического компонента регуляции.

2. Отмена ловастатина в условиях сочетанных метаболических нарушений приводит к их усугублению, а также к снижению вариабельности ритма сердца за счет смещения вегетативного баланса в сторону симпатической активации.

3. При комбинированном применении ловастатина с этилметилпиридина сукцинатом или этилметилпиридина малатом в условиях сочетанных метаболических нарушений предотвращается наблюдающееся после отмены ловастатина угнетение парасимпатического и рост активности-симпатического компонента вегетативной регуляции сердечного ритма, что позволяет полностью предотвратить снижение результирующих показателей вариабельности сердечного ритма.

4. Комбинация ловастатина с этилметилпиридина малатом в условиях сочетанных метаболических нарушений оказывает более выраженное стимулирующее влияние на парасимпатическую активность, чем при использовании этилметилпиридина сукцината.

Литература

1. Фоякин, А.В. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / А.В. Фоякин, З.А. Суслина, Л. А. Гераскина // С.-Петербург.: ИНКАРТ.- 2005. – 56-106, 112-125.
2. Попов, В.В. Комплексный подход к оценке электрической нестабильности миокарда у больных с ИБС / В.В. Попов // Российский кардиологический журнал.- 2006. - № 4. - С. 83.
3. Гиляревский, С.Р. Кардиометаболический риск и современные подходы к его коррекции// С.Р. Гиляревский, Т.И. Романцова//Русский медицинский журнал. – 2008. -№11.- С.1576.
4. Ash-Bernal R., Peterson L.R. The cardiometabolic syndrome and cardiovascular disease. JCardiometab-Syindr 2006; 1:25-28.
5. Мамедов, М.Н. Школа по диагностике и лечению гиперлипидемии // М.:MediaMeica.2006. – С. 5-10; Россия в цифрах. Федеральная служба государственной статистики. 2006.
6. Драпкина, О.М. Заболевания сердца и возможности статинов//Русский медицинский журнал, 2008.– N 11.-С. 1550-1553.
7. Бугаенко, В.В. Статины: совместимость и безопасность при лечении больных с ишемической болезнью сердца / В.В. Бугаенко, В.В. Товстуха // Укр. кардіол. журн. – 2010. – № 5. – с. 82-90.

EFFECT OF LOVASTATIN AND 3-OXYPYRIDINE DERIVATIVES ON HEART RATE VARIABILITY IN COMBINED METABOLIC DISORDERS

A.A. USANOVA
A.V. ZORKINA
S.V. TUZHILKINA
O.E. ZAURALOV

Mordovian State University

e-mail: wind-lina@mail.ru

The article presents data on the effect of the abolition of lovastatin on indicators of lipid metabolism and heart rate variability in modeling combination of hyperglycemia and dyslipidemia. The ability of prophylaxis reduction of heart rate variability and prevention of metabolic imbalance was demonstrated by the use of combination of lovastatin and 3-oxipiridin derivatives (etilmetilgidroksipiridina succinate, etilmetilgidroksipiridina malate) before the abolition of lovastatin in condition of combined metabolic disorders.

Key words: the abolition of lovastatin, combined metabolic disorders, variability of cardiac rhythm.