

УДК: 577.164.11: (616.12 - 008.331.1 + 616.127 - 005.4

СТРЕССЛИМИТИРУЮЩИЙ ЭФФЕКТ ВИТАМИНА В₁ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ

В.П. Водоевич (д.м.н.), Т.А. Виноградова, Л.Д. Кулеш,
В.В. Виноградов (профессор, д.б.н.)

Кафедра факультетской терапии ГГМУ

Лаборатория биохимии эндокринных желез института биохимии НАНБ

В эксперименте на крысах витамин В₁ (тиамин) ограничивал стероидогенную реакцию надпочечников через повышение выработки инсулина. У больных ишемической болезнью сердца с артериальной гипертензией антистрессорное действие тиамин проявлялось через отрицательный хроно- и инотропный эффект, что позволило вдвое уменьшить дозу β-адреноблокатора пропранолола.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, витамин В₁, стресслимитирующая система, гемодинамика.

In the experiment on rats Vitamin В₁ (thiamine) limited steroid-genic response of the adrenal glands by the increase of insulin production. Anti-stress action of Vitamin В₁ manifested itself by negative chrono-and inotropic effect in the patients suffering from the coronary disease with arterial hypertension, that gave an opportunity to reduce twice the dose of β-adrenoblocker propranolol.

Key words: arterial hypertension, coronary disease, Vitamin В₁ (thiamine), stress-limiting system, hemodynamics.

Основным фактором риска в развитии ишемической болезни сердца (ИБС) и артериальной гипертензии (АГ) являются частые и чрезмерные стрессорные перегрузки. Организм вначале отвечает реакцией тревоги, затем наступает фаза сопротивления. Стрессреализующей системе (катехоламины, гиперлипидемия, активация перекисного окисления липидов и т.д.) противостоит стресслимитирующая система (инсулин, антиоксидантная защита, простагландины и т.д.). В третьей фазе болезни стресслимитирующая система истощена и не может противостоять стрессреализующей системе.

Следовательно, чтобы не наступила болезнь, необходимо смягчить стресс, усилить стресслимитирующую систему. Для этих целей весьма перспективными могут быть естественные регуляторы адаптации – витамины, являющиеся жизненно необходимыми для организма факторами внешней среды. В этом отношении преуспели зарубежные фирмы, которые стали выпускать комплексы витаминов для защиты от последствий стресса: стресстабс, stress-aktiv и др. С устранением кратковременного полигиповитаминоза, возникающего при чрезмерной физической и психической нагрузке, вполне могут справиться наши поливитаминные комплексы (ундевит, гендевит, гексавит, аэровит и др.), которые никто антистрессорными не

называет, и стоимость их в несколько раз меньше. Но дело еще и в том, что в вышеуказанных комплексах набор витаминов подобран чисто эмпирически, без учета влияния на стресслимитирующую и стрессреализующую системы организма. Как правило, в эти комплексы входит стрессор – никотиновая кислота [2, 3, 4, 5], которая может нейтрализовать антистрессорные свойства других витаминов.

Цель работы: изучить участие витамина В₁ (тиамин) в обмене кортикостероидных гормонов на крысах (эксперимент) с целью возможного применения в комбинации с β-адреноблокатором пропранололом для лечения больных ИБС с АГ. Пропранолол был выбран именно потому, что он является самым дешевым β-адреноблокатором и практически чаще всего используется кардиологически больными.

Материалы и методы. Проведены опыты на крысах и наблюдения на людях.

Опыты на крысах.

1-ая серия. Моделировали электро-болевым стресс (ЭБС) [17]. Крыс-самцов помещали в клетку с токопроводящим полом и в течение 6 часов подавали короткие апероидичные импульсы постоянного тока силой 6 ма.

2-ая серия. Стресс вызывали подкожным введением крысам 1 мл скипидара [15].

В крови и ткани надпочечников через каждые 15 мин. от начала раздражения животных определяли концентрацию 11-оксикортикостероидов (11-ОКС) по методике Павлихиной Л.В. с соавт. [12], а также в крови – содержание иммунореактивного инсулина [20], а в печени – циклического аденозин-3'-5'-монофосфата (цАМФ) [19].

Наблюдения на людях. Отобрано 60 больных в возрасте 48-65 лет со стабильной стенокардией напряжения II функционального класса и гиперкинетическим типом кровообращения без признаков сердечной недостаточности. У всех больных ИБС развилась на фоне АГ II степени. Больных наблюдали до лечения и в течение двух недель после его начала. Больных разделили на 4 группы. 1-я - 15 больных, лечившихся таблетками пропранолола в суточной дозе 160 мг; 2-я группа - 15 больных получала 80 мг пропранолола в сутки; 3-я группа - 15 больных получала 80 мг в сутки пропранолола и инъекции тиаминхлорида (2 мл 5% раствора внутримышечно 1 раз в сутки); 4-я группа - 15 больных получала то же, что и 3 группа плюс внутримышечные инъекции 5 мл 1% раствора никотиновой кислоты.

У всех больных до и после 2-х недельного лечения исследовали центральную гемодинамику методом тетраполярной грудной реографии [14] на реографе РПГ 2-02. Показатели сердечной гемодинамики рассчитывали по формулам [13]. Определяли ударный объем (УО, мл), минутный объем (МО, л/мин.), сердечный индекс (СИ, л/мин/м²), давление наполнения левого желудочка (ДНЛЖ, мм рт. ст.), общее периферическое сосудистое сопро-

тивление (ОПСС, дин/с/см⁻⁵), частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД систолическое, диастолическое, среднее – мм рт. ст.). Гиперкинетический тип кровообращения трактовали при СИ>3, 7, ОПСС<1100 [13].

Результаты и обсуждение.

ЭБС у крыс проявлялся резким повышением содержания в крови свободных и общих 11-ОКС. Введение тиаминна крысам в дозе 200 мг/кг за 2 часа до раздражения оказывало отчетливое противострессорное действие, что проявлялось достоверным снижением содержания свободных и общих 11-ОКС, но не до исходного уровня. Чтобы инъекции тиаминна не были болезненными и сами не действовали как стрессор, перед введением раствор тиаминна титровали щелочью (NaOH) до pH – 7,2.

При введении скипидара крысам гормонообразование (11-ОКС) в надпочечниках достигает наивысшего уровня уже через 15 мин. от начала опыта, а содержание инсулина в крови – только к 30-й мин. На фоне предварительного введения тиаминна максимумы стероидогенной и инсулиногенной реакций совпадают по времени (15 мин.). Тиамин не только способствует более раннему увеличению концентрации инсулина в крови, но и поддерживает повышенный уровень инсулинемии даже через 45 и 60 мин. от начала опыта. Результатом этого является нормализация содержания цАМФ, устойчиво повышенного в печени стрессированных крыс.

Результаты центральной гемодинамики у больных представлены в таблицы 1.

Таблица 1. Влияние пропранолола отдельно и в сочетании с витаминами В₁ и РР на показатели центральной гемодинамики у больных ИБС с АГ

| Показатели | 1 группа | | 2 группа | | 3 группа | | 4 группа | |
|-----------------------------|--------------------------|---------------|-------------------------|---------------|---|---------------|--|---------------|
| | Пропранолол – 160 мг/сут | | Пропранолол – 80 мг/сут | | Пропранолол – 80 мг/сут + вит. В ₁ | | Пропранолол 80 мг/сут + вит. В ₁ и РР | |
| | исходные | после лечения | исходные | после лечения | исходные | после лечения | исходные | после лечения |
| ЧСС за 1 мин. | 80,2±2,0 | 66,2±2,1*** | 78,4±2,2 | 74,8±2,7 | 82,3±3,1 | 64,2±2,0*** | 76,4±3,6 | 72,3±2,6 |
| АД сист. мм рт. ст. | 161±4,5 | 140±5,1** | 158±4,3 | 154±4,8 | 164±4,1 | 142±4,8*** | 156±5,3 | 149±4,3 |
| АД диаст. мм рт. ст. | 87±1,5 | 76±2,0*** | 89±1,5 | 87±1,6 | 89±1,6 | 74±2,2*** | 84±2,1 | 81±2,6 |
| АД среднее мм рт. ст. | 112±3,8 | 97±3,1** | 112±2,7 | 109±2,7 | 114±2,9 | 97±2,8*** | 108±3,2 | 104±3,6 |
| УО мл | 120±5,2 | 101±6,8* | 114±9,1 | 111±8,2 | 109±6,8 | 89±4,5* | 126±7,4 | 124±5,2 |
| МО л/мин. | 9,6±0,7 | 6,7±0,6** | 8,9±0,6 | 8,3±0,6 | 9,0±0,5 | 5,7±0,6*** | 9,6±0,7 | 8,9±0,7 |
| СИ л/мин/м ² | 4,0±0,3 | 2,8±0,2** | 3,9±0,2 | 3,6±0,2 | 4,1±0,2 | 2,6±0,2*** | 4,2±0,5 | 3,9±0,4 |
| ОПСС дин/с/см ⁻⁵ | 933±92 | 1154±76 | 1006±86 | 1050±108 | 1013±96 | 1356±82** | 894±102 | 927±86 |
| ДНЛЖ мм рт.ст. | 15±0,6 | 14±0,8 | 16±0,7 | 18±0,8 | 17±0,6 | 18±0,7 | 16±0,7 | 18±0,8 |

Примечание: * - p < 0,05, ** - p < 0,01, *** - p < 0,001.

Как видно из таблицы, изучение гемодинамики в конце периода исследования выявило четкую дозозависимость отрицательного хроно- и инотропного действия пропранолола. У больных 1-й группы, получавших большую суточную дозу пропранолола (160 мг), достоверно снижались ЧСС (в среднем на 17%), среднее АД (14%), УО, МО и СИ (на 30%) при тенденции к увеличению ОПСС и отсутствию изменений ДНЛЖ.

Однако урежение сердечного ритма и снижение МО при длительном применении больших доз β -адреноблокаторов, в частности, пропранолола, создает потенциальную опасность развития сердечной недостаточности. Дело в том, что парциальное торможение адренергического механизма при длительном использовании больших доз пропранолола нарушает соотношение нейро-эффекторных регулирующих воздействий на миокард, что может усугубить его повреждение при коронарной недостаточности. При региональной ишемии реципрокно усиливаются не только симпатические, но и парасимпатические влияния на сердце, когда выключение первых может привести к стойкому преобладанию вторых. Несбалансированная активация холинэргического механизма управления сердечной деятельностью может быть причиной гиподинамии, а затем и функциональной недостаточности сердца. Поэтому у многих клиницистов вызывает опасение возможность прогрессирующего депрессивного эффекта пропранолола на сердечно-сосудистую систему. Отсюда – осторожность при его введении и низкие дозы [16]. Используемые в клинике и эксперименте дозы колеблются от 0,005 мг/кг до 2-5 мг/кг и даже более 10 мг/кг, а выводы авторов о степени влияния этих доз на функцию сердца противоречивы: наряду с данными о депрессивном действии пропранолола имеются утверждения об отсутствии гиподинамических эффектов [7].

Действительно, у больных 2-й группы, получавших в 2 раза меньшую дозу пропранолола (80 мг), не было обнаружено его влияния на исходную повышенную работоспособность сердечной мышцы.

Ранее в опытах на собаках было показано, что если животным ввести одинаковую небольшую дозу пропранолола (0,05 мг/кг) до и после функциональной нагрузки сердца, то в первом случае отрицательный хроно- и инотропный эффект, а также гипотензивное действие препарата выявляются отчетливо, а во втором – нет. Дело в том, что стимуляция сердца сопровождается дополнительным выбросом катехоламинов, которые конкурируют с пропранололом за β -адренорецепторы сердца, сни-

жая степень выраженности его кардиотропного действия [7].

Следовательно, чтобы в клинике получить отрицательный хроно- и инотропный эффект от более низкой дозы пропранолола (80 мг в сутки) необходимо понизить уровень исходной катехоламиновой стимуляции сердца, которая имеет место в принятых условиях. И на фоне введения тиамин (3-я группа), обладающего антистрессорным действием (см. эксперимент), четко выявляется отрицательный хроно- и инотропный эффект от небольшой дозы пропранолола. Как и другие соединения, содержащие четвертичный атом азота, тиамин обладает ганглиоблокирующими свойствами. Являясь антагонистом ацетилхолина [18], тиамин по идее должен вызывать гипердинамический эффект, т.е. учащение сердцебиений и усиление сердечного выброса. В то же время, как и любой ганглиоблокатор, он выключает не только парасимпатические, но и симпатические узлы, вызывает снаптоанестезию [10], угнетение каротидных клубочков и хромофинной ткани надпочечников, что приводит к уменьшению секреции катехоламинов и ослаблению рефлекторных прессорных влияний.

Эти данные в значительной мере объясняют факт перmissive действия тиамин в отношении антикатехоламиновых эффектов пропранолола, но не исчерпывают всех вариантов. Дело в том, что ИБС часто сочетается с явным или неявным диабетом. Показано, что в основе нарушений углеводистого обмена лежит усиление активности контраинсулярных гормонов, обуславливающих снижение чувствительности тканей к инсулину [6]. Функциональная инсулярная недостаточность резко увеличивает чувствительность организма к стрессу [8] и, следовательно, является важным патогенетическим фактором развития ИБС. Активация тиамин синтез инсулина (см. эксперимент) увеличивает мощность стресслимитирующих систем, что само по себе снижает активность стрессорных раздражений, приводящих к спазму коронарных сосудов.

Антистрессорный характер перmissive действия тиамин подтверждается фактом его нивелирования при дополнительной стрессорной нагрузке. Введение больным 4-й группы фармакологического стрессора – никотиновой кислоты – устраняет гемодинамические сдвиги от небольшой дозы пропранолола, выявляющиеся на тиамин фоне. По всей вероятности, дополнительная порция адреналина, которая выделяется при добавочной стрессорной нагрузке, подавляет активность β -клеток поджелудочной железы и тем самым ни-

велирует перmissive эффект тиамин в отношении инотропного действия пропранолола. Известно, что инсулин является синергистом ацетилхолина в части урежения ритма и снижения силы сердечных сокращений [9]. И тот, и другой обладают антикатехоламиновыми свойствами – уменьшают тканевое соотношение цАМФ/цГМФ [1], что обеспечивает высокую резистентность сердца к факторам его ишемического повреждения [11]. Следовательно, благодаря гормональной составляющей в действии тиамин, он проявляет не только антагонизм по отношению к ацетилхолину, как ганглиоблокатор, но опосредованно (через инсулин) является его синергистом. В этом смысле очевидна аналогия с вискеном, который одновременно является антагонистом катехоламинов, как β -адреноблокатор, и агонистом β -адренорецепторов [9].

Способность тиамин усиливать β -адреноблокирующий эффект пропранолола служит основанием к их совместному применению для адекватной коррекции инотропного механизма регуляции функции сердца при региональной ишемии. По сути дела оба препарата являются эффективными антистрессорными средствами: тиамин ограничивает биосинтез, а пропранолол блокирует рецепцию стрессорных гормонов (катехоламинов) в сердце, что патогенетически обосновывает их сочетание в комплексном лечении ИБС с АГ и дает возможность существенно уменьшить эффективные лечебные дозировки последнего и, соответственно, уменьшить вероятность развития сердечной недостаточности.

Выводы.

1. Тиамин ограничивает стресс-реакцию у крыс через снижение выработки 11-ОКС и повышение синтеза инсулина.

2. У больных ИБС с АГ пропранолол в дозе 160 мг/сутки достоверно снижает ЧСС, АД, УО, МО и СИ. Доза пропранолола 80 мг/сут не вызывает достоверных гемодинамических сдвигов.

3. Внутримышечное введение тиамин (100 мг/сутки) потенцирует отрицательный хроно- и инотропный эффект пропранолола в дозе 80 мг/сутки и приводит к достоверным гемодинамическим изменениям.

4. Уменьшение дозы пропранолола с помощью тиамин предупреждает вероятность развития сердечной недостаточности, которая может возникнуть от больших доз β -адреноблокатора.

Литература

1. Виноградов В.В. Гормональные механизмы метаболического действия тиамин. – Мн.: Наука и техника, 1984.
2. Виноградов В.В. Некоферментные функции витамина РР. Мн.: Наука и техника, 1987.

3. Виноградов В.В. Стресс: морфобиология коры надпочечников. Мн.: «Беларуская навука», 1998.
4. Водоевич В.П. Стрессорные эффекты витамина РР и их использование в клинике внутренних болезней // Мед. новости. – 2002. – № 10. – С. 54-55.
5. Водоевич В.П., Виноградова Т.А., Серафинович И.А., Виноградов В.В. Сочетание гиполипидемического и ишемического действия никотиновой кислоты // Актуальные вопросы кардиологии: Сборник научн. тр. Вып. 2. Респ. научно-практ. центра «Кардиология». Мн., 2002. – С. 238-240.
6. Гасилин В.С., Пивоваров В.Н., Касаткина Л.В. и др. Сравнительное изучение углеводного обмена у больных ишемической болезнью сердца с наличием и отсутствием коронарного атеросклероза // Кардиология. – 1980. – № 4. – С. 15-19.
7. Дворцын Г.Ф., Портной В.Ф., Мачулин А.В. Влияние различных доз и условий введения пропранолола на функцию сердца и гемодинамику // Кардиология. – 1980. – № 4. – С. 64-67.
8. Иванова И.И., Лапшина В.Ф., Цаплин В.М. Содержание кортикостерона в периферической крови и надпочечниках при стрессе у крыс с аллоксановым диабетом // Пробл. эндокринологии. – 1974; 20 (3). – С. 94-97.
9. Лабори А. Регуляция обменных процессов. – М: Медицина, 1970.
10. Метелица В.И. Справочник кардиолога по клинической фармакологии. – М.: Медицина, 1987.
11. Ольбинская Л.И., Литвицкий П.В. Коронарная и миокардиальная недостаточность. М: Медицина, 1986.
12. Павлихина Л.В., Усватова И.Я., Бунатян А.Ф. Флуорометрический метод раздельного определения свободных и связанных с белками 11-ОКС в плазме крови. Методы исследования некоторых систем гуморальной регуляции. – М., 1970. – С. 50-59.
13. Полонецкий Л.З., Гелис Л.Г., Фролов А.В. Импедансная плетизмография // Инструментальные методы исследования в кардиологии / Под ред. Г.И. Сидоренко. – Мн.: 1994. – С. 81-119.
14. Пушкарь Ю.Т., Большов В.М., Елизарова Н.А. и др. Определение сердечного выброса методом тетраполярной грудной реографии и его метрологические возможности // Кардиология. – 1977. – № 7. – С. 85-90.
15. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М: Медгиз, 1960. – 198 с.
16. Сидоренко Б.А., Касаткина Л.И., Лупанов В.П. и др. Функциональное состояние миокарда и применение пропранолола при ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1979. – № 8. – С. 70-73.
17. Desiderato O., Mackinon J., Hissom O. Development of gastric ulcers in rats following stress termination // J. Comp. Physiol. – 1974. – V. 87. – P. 208-211.
18. Muralt A von. Vagusstoffe // Experimentia. – 1945, V 1. – P. 136.
19. Steiner A.L., Pagliara A.S., Chase L.R. et al. Radioimmunoassay for cyclic nucleotides. II. Adenosine 3', 5'-monophosphate and guanosine 3', 5'-monophosphate in mammalian tissue and body fluids // J. Biol. Chem. – 1972. – V. 247. – P. 1114-1120.
20. Yalow R.S., Berson S.A. Immunoassay of endogenous plasma insulin in man // J. Clin. Invest. – 1960. – V. 39. – N 7. – P. 1157-1175.

Resume

STRESS-LIMITING EFFECT OF VITAMIN B₁ IN THE EXPERIMENT AND IN THE PATIENTS SUFFERING FROM CORONARY DISEASE WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.P. Vodoevich, T.A. Vinogradova, L.D. Kulesh, V.V. Vinogradov

Grodno State Medical University

Institute of Biochemistry NAS of Belarus, Grodno

Stress-limiting effect of Vitamin B₁ obtained on rats was used in the patients suffering from the coronary disease with arterial hypertension, that gave an opportunity to reduce twice the dose of β -adrenoblocker propranolol.