

ИЗМЕНЕНИЯ КРОВОТОКОВ В КРАНИАЛЬНОЙ И КАУДАЛЬНОЙ ПОЛЫХ ВЕНАХ У КРОЛИКОВ ПРИ ПОСТУРАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОПРАНОЛОЛА, БИСОПРОЛОЛА И МЕТИЛДОФЫ

© 2024 г. В. И. Евлахов^{1,2,*}, Т. П. Березина¹, Т. В. Сергеев¹,
М. В. Куропатенко¹, И. З. Поясов¹

¹Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия

²Санкт-Петербургский государственный медицинский университет
им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: viespbbru@mail.ru

Поступила в редакцию 12.03.2024 г.

После доработки 04.04.2024 г.

Принята к публикации 26.04.2024 г.

Для лечения гиперadrenergической формы синдрома постуральной ортостатической тахикардии в клинической практике применяются блокатор $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов пропранолол, β_1 -блокатор бисопролол и центральный агонист тормозных пресинаптических α_2 -адренорецепторов - метилдофа. Сведения о влиянии указанных препаратов на кровотоки в полых венах при постуральных воздействиях в литературе отсутствуют. В острых опытах на наркотизированных кроликах мы изучали изменения кровотоков в краниальной и каудальной полых венах при ортостатическом (угол наклона стола головой вверх на 25°) и антиортостатическом (угол наклона стола головой вниз на -25°) воздействиях в течение 20 с на фоне предварительного внутривенного введения пропранолола, бисопролола и метилдофы. До применения указанных препаратов в ответ на ортостаз на 4 и 20 с отмечено снижение кровотоков в краниальной и каудальной полых венах. При антиортостазе на 4 с кровоток в каудальной вене возрастал, а к 20 с снижался до исходного значения; кровоток в краниальной вене на 4 с уменьшался, а к 20 с — был больше исходного. В ответ на применение пропранолола кровоток в каудальной полый вене снижался в большей степени, чем при внутривенном введении бисопролола и метилдофы. После применения метилдофы при ортостазе к 20 с кровоток в краниальной полый вене уменьшался более выраженно, чем в каудальной, тогда как на фоне действия пропранолола и бисопролола в условиях ортостаза кровотоки в полых венах снижались примерно в равной степени. При антиортостазе к 20 с на фоне применения пропранолола кровоток в каудальной полый вене возрастал больше, чем в краниальной. В условиях применения бисопролола и метилдофы в ответ на антиортостаз кровоток в краниальной полый вене возрастал не только в большей степени, чем в каудальной, но и более выраженно по сравнению с его приростом у кроликов исходно. Следовательно, при постуральных воздействиях на фоне применения указанных препаратов проявляются различия механизмов перераспределений кровотоков в бассейнах краниальной и каудальной полых вен.

Ключевые слова: кровоток в краниальной полый вене, кровоток в каудальной полый вене, ортостаз, антиортостаз, пропранолол, бисопролол, метилдофа

DOI: 10.31857/S0044452924030093, **EDN:** YWVNPB

ВВЕДЕНИЕ

В клинической кардиологии известен синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS) [1]. Указанный синдром также отмечен у больных, перенесших COVID-19 [2, 3]. В патофизиологии развития постуральной тахикардии выделяют нейропатический, гиповолемический и гиперadrenergический механизмы [3, 4]. В последнем случае для фармакологической коррекции отмеченного выше синдрома применяются неселективный блокатор

$\beta_{1,2}$ -адренорецепторов — пропранолол, β_1 -блокатор бисопролол, а также центральный агонист тормозных пресинаптических α_2 -адренорецепторов — метилдофа [4]. Вместе с тем, из клинической практики известно также, что занятия хатха-йогой, в частности, поза сарвангасана (антиортостатическое воздействие) способствуют адаптации сердечно-сосудистой системы к ортостатическим нагрузкам [5]. Можно поэтому полагать, что сочетание фармакологической коррекции наряду с указанными выше периодическими антиортостатическими воз-

действиями могло бы явиться одним из методов лечения синдрома постуральной ортостатической тахикардии. Однако в литературе представлены лишь фрагментарные сведения об эффектах упомянутых выше бета-блокаторов и метилдофы на систему кровообращения в условиях ортостаза [6–8], тогда как данные о влиянии этих препаратов на кровотоки в полых венах в условиях антиортостаза в литературе отсутствуют. Практически в единственной работе [9] изучали эффекты пропранолола на артериальное давление и частоту сердечных сокращений на испытуемых-добровольцах в условиях антиортостаза. Авторы показали, что величины снижения артериального давления и частоты сердечных сокращений при антиортостатическом воздействии на фоне применения пропранолола явились физиологическими для здоровых добровольцев.

Особо следует отметить, что возможности анализа изменений кровотоков в верхней и нижних полых венах у человека в ответ на постуральные воздействия являются весьма ограниченными, поскольку неинвазивные эхокардиографические методы являются малоточными [10]. Кроме того, они не позволяют оценить временную динамику изменений указанных показателей при гравитационных нагрузках. Например, в работе [11] при измерении кровотока в нижней полой вене и центрального объема крови в условиях выполнения орто- и антиортостатических проб у человека показано, что существуют две индифферентные точки для давления и объема: гидростатически индифферентная точка — на уровне диафрагмы, тогда как объемная индифферентная точка — ниже печени. Из сказанного следует, что анализ механизмов изменений венозной и системной гемодинамики в ответ на постуральные воздействия можно выполнить только при моделировании последних на животных с непрерывной регистрацией кровотоков в полых венах, сердечного выброса и артериального давления. Однако это также сопряжено с большими методическими трудностями. Даже при изучении механизмов развития постуральной тахикардии и гипотензии в исследованиях [12, 13] у кроликов измеряли только артериальное давление и частоту сердечных сокращений. Целью работы явилось изучение характера и величины изменений кровотоков в полых венах, венозного возврата и сердечного выброса у кроликов при проведении ортостатического и антиортостатического воздействий в условиях применения блокатора $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов пропранолола, β_1 -блокатора бисопролола и центрального агониста тормозных пресинаптических α_2 -адренорецепторов метилдофы.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на 17 кроликах *Chinchilla* массой 3.5–4.5 кг (питомник “Рапполо-

во”, Ленинградская область) под наркозом (уретан + хлоралоза (Sigma Chemical Co., США) 500 и 50 мг/кг соответственно, внутривенно). Вначале животных переводили на искусственную вентиляцию легких (частота дыхания 30–40 циклов/мин, дыхательный объем 15–20 см³/кг) с помощью аппарата “Фаза-9” (Россия), затем вскрывали грудную клетку. Газовый состав артериальной крови контролировали газоанализатором ABL-50 (Radiometer, Дания). Напряжение кислорода и углекислого газа в артериальной крови (в левой сонной артерии) составляли соответственно 94 ± 4 мм рт.ст. и 37 ± 2 мм рт.ст., а pH — 7.36 ± 0.02 и оставались практически неизменными в течение опыта.

Кровотоки в правой краниальной и каудальной полых венах измеряли манжеточными датчиками двухканального ультразвукового расходомера T-206 (Transonic, США). Сердечный выброс (в восходящей аорте) определяли манжеточным датчиком электромагнитного расходомера MFV-2100 (Nihon Kohden, Япония). Артериальное давление у кроликов измеряли в левой сонной артерии тензодатчиком TSD104A (BIOPAC Systems, Inc., США). Частоту сердечных сокращений определяли при помощи программы AcqKnowledge (версия 4.0.0, BIOPAC Systems, Inc., США) по сигналу артериального давления. Венозный возврат крови к сердцу рассчитывали по сумме кровотоков в краниальной и каудальной полых венах, общее периферическое сопротивление сосудов — по упрощенной формуле Пуазейля — делением величины среднего артериального давления на величину сердечного выброса. Реактивность сердечно-сосудистой системы у животных проверялась по наличию прессорного синокаротидного рефлекса (пережатие правой сонной артерии на 10–15 с). Во всех опытах указанное воздействие приводило у кроликов к повышению артериального давления на 15–20 мм рт.ст.

Для изучения сдвигов показателей системной гемодинамики при ортостатическом и антиортостатическом воздействиях был сконструирован поворотный стол длиной 800 мм, шириной 320 мм из фанеры толщиной 15 мм, на котором фиксировалось животное в положении на спине. Головной конец стола прикреплялся с помощью разъемных петель к неподвижному основанию, а ножной — перемещался. Постуральные воздействия у кроликов осуществляли следующим образом: вначале из горизонтального положения ножной конец стола плавно наклоняли вниз на угол 25° в течение 5 с (ортостатическое воздействие). Затем, через 20 с столик возвращали в горизонтальное положение. Далее через 20 с ножной конец стола поднимали вверх в течение 5 с на угол –25° и удерживали в этом положении в течение 20 с (антиортостатическое воздействие), после чего животное перемещали в горизонтальное положение. Указанные по-

стуральные пробы выполняли 3 раза с интервалом 5–10 мин после стабилизации исследуемых гемодинамических параметров. Таким образом, в каждом опыте величины изменений гемодинамических показателей при постуральных воздействиях оценивали трижды. Угол наклона стола был выбран таким образом, чтобы с одной стороны — имели место сдвиги венозного кровотока, а с другой — исключалось смещение датчиков. Скорость поворота стола подобрана, исходя из инерционности изменений кровотоков в полых венах, а также данных литературы [14].

Дизайн эксперимента был следующим: после установки датчиков и стабилизации исследуемых гемодинамических показателей осуществляли постуральные воздействия. Далее в левую яремную вену болюсно, в течение 5–10 с, вводили препараты, растворенные в 3 мл физиологического раствора. Через 10 мин после их применения снова выполняли ортостатическое и антиортостатическое воздействия также 3 раза с измерением величин гемодинамических показателей. Проведено 3 серии экспериментов. В первой из них (6 кроликов) ортостаз и антиортостаз осуществляли на фоне предварительного введения пропранолола (1.5 мг/кг) [15], во второй — (6 кроликов) — на фоне применения биспролола (1 мг/кг) [16], в третьей (5 кроликов) — после применения метилдофы (50 мг/кг) [17]. Биспролол предварительно растворяли в физиологическом растворе, а метилдофу — в физиологическом растворе с рН 4–5, слегка подкисленным 0.05 н соляной кислотой [18]. Кислотность раствора определяли с помощью портативного рН-метра Piccolo Plus (Hanna Instruments, Португалия). Растворы указанных препаратов, а также пропранолола доводили до необходимой концентрации путем добавления физиологического раствора. Производители препаратов: пропранолол — ALPHARMA-ISIS, GmbH & Co.KG, ФРГ; биспролол — ООО “Нанолек”, Россия; метилдофа — EGIS Pharmaceuticals PLC, Венгрия, соляная кислота — АО “Уралхиминвест”, Россия.

Электрические сигналы измеряемых показателей системной гемодинамики записывали на жесткий диск компьютера IBM PC после аналого-цифрового преобразования платой L-783 (L-Card, Россия) с последующим определением расчетных параметров и анализом по программе ACTest (версия 1.6.59, ООО “Лаборатория автоматизированных систем”, Россия). Изменения исследуемых показателей гемодинамики сравнивали на 4 и 20 с ортостатического и антиортостатического воздействий. Полученные результаты статистически обрабатывали с помощью программы S-Plus 2000 (Professional release, версия 1.0, Math Soft Inc., США). Проверку опытных данных на нормальное распределение проводили с использованием кри-

терия Шапиро-Уилка. Поскольку распределение было нормальным ($p = 0.135$), то различия исходных величин параметров венозной и системной гемодинамики проверяли с использованием парного t -критерия Стьюдента [19, 20]. Гипотезу отличий сдвигов исследуемых показателей от нуля проверяли с использованием t критерия Стьюдента [19, 20]. За нулевой уровень принимали исходные значения показателей или фон после применения бета-блокаторов и метилдофы. Вместе с тем, учитывая малые размеры выборки, для дополнительной проверки правомерности применения t критерия нами также был проведен анализ различий величин исследуемых гемодинамических показателей с использованием непараметрического критерия Уилкоксона [19]. Достоверными считали отличия при $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходные значения исследуемых гемодинамических параметров в горизонтальном положении животных в проведенных сериях экспериментов представлены в таблице 1.

Из данных табл. 1 следует, что между исходными величинами исследуемых показателей системной гемодинамики у животных в 3 сериях опытов практически не было статистически достоверных различий. Так, например, для величин артериального давления у животных I и II серий, соответственно 98 ± 4 мм рт.ст. и 102 ± 5 мм рт.ст., t -критерий составил -1.21 , $p = 0.25$, при анализе различий с помощью непараметрического критерия Уилкоксона $p = 0.12$.

В таблице 2 представлены данные о характере изменений гемодинамических параметров относительно исходного уровня у кроликов, находящихся в горизонтальном положении, после внутривенного введения бета-блокаторов и метилдофы.

Из данных этой таблицы следует, что при внутривенном введении пропранолола и биспролола снижение артериального давления и частоты сердечных сокращений было примерно одинаковым. Однако на фоне применения блокатора $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов пропранолола кровотоки в каудальной полой вене снижались больше, чем в краниальной. В ответ на внутривенное применение β_1 -блокатора биспролола и метилдофы кровотоки в каудальной полой вене снижались в меньшей степени, чем в краниальной (табл. 2). Это могло быть обусловлено сохраняющимися в первом случае констрикторными реакциями сосудов региона каудальной полой вены при активации симпатическими нервами α_1 -адренорецепторов.

Доказательством этого предположения явились опыты с применением метилдофы, в которых депрессорные сдвиги артериального давления были обусловлены снижением общего периферического сопротивления сосудов, а также сердечного выброса

в результате уменьшения венозного возврата и некоторого снижения (на $-6 \pm 2\%$, $p > 0.05$) частоты сердечных сокращений (табл. 2).

Следует отметить, что в проведенных опытах при постуральных воздействиях у кроликов в I–III сериях до применения указанных выше препаратов, сдвиги исследуемых гемодинамических показателей были примерно одинаковыми. Так, на 4 с ортостаза артериальное давление у животных I серии опытов снижалось на $-32 \pm 3\%$ ($p < 0.01$) относительно исходного уровня, т. е. с 98 ± 4 мм рт.ст. до 67 ± 7 мм рт.ст. Важно отметить, что при анализе различий этих величин с помощью *t*-критерия, $p = 0.002$, а с помощью непараметрического критерия Уилкоксона $p = 0.0187$, что свидетельствует о правомерности применения *t*-критерия Стьюдента, который и был использован нами в дальнейшем.

У кроликов II и III серий экспериментов на 4 с ортостатического воздействия артериальное давление уменьшалось соответственно на $-31 \pm 4\%$ ($p < 0.01$) и $-30 \pm 2\%$ ($p < 0.01$) относительно уровня при горизонтальном положении животных. Поэтому далее в тексте и в табл. 3–5 приведены данные изменений параметров венозной и системной гемодинамики, относительно значений при горизонтальном положении животных, указанных в табл. 1, только для кроликов I серии опытов.

Из данных табл. 3 следует, что до применения бета-блокаторов и метилдофы у кроликов при ортостатическом воздействии на 4 с кровотоки в каудальной и краниальной полых венах уменьшались соответственно на $-39 \pm 8\%$ ($p < 0.05$) и $-15 \pm 6\%$ ($p < 0.05$). Однако к 20 с ортостаза кровоток в каудальной вене был снижен на $-20 \pm 4\%$ ($p < 0.05$),

Таблица 1. Исходные значения венозной и системной гемодинамики у кроликов в горизонтальном положении

Показатель, размерность	Исходные значения показателей		
	I серия <i>n</i> = 6	II серия <i>n</i> = 6	III серия <i>n</i> = 5
Кровоток в краниальной вене, мл/мин	19 ± 3	23 ± 5	22 ± 8
Кровоток в каудальной вене, мл/мин	143 ± 10	162 ± 18	165 ± 21
Венозный возврат, мл/мин	162 ± 13	185 ± 11	187 ± 10
Сердечный выброс, мл/мин	167 ± 23	192 ± 18	190 ± 16
Среднее артериальное давление, мм рт.ст.	98 ± 4	102 ± 5	92 ± 3
Частота сердечных сокращений, уд/мин	258 ± 7	255 ± 8	235 ± 7
Общее периферическое сопротивление сосудов, дин×с×см ⁻⁵	782 ± 38	708 ± 35	645 ± 24

Значения показателей представлены в виде $M \pm m$, где *M* – средняя арифметическая значений показателей, *m* – стандартная ошибка среднего значения, *n* – количество животных.

Таблица 2. Направленность и величина изменений венозной и системной гемодинамики у кроликов в горизонтальном положении в ответ на применение пропранолола, бисопролола и метилдофы

Показатель	Изменение показателей в процентах относительно исходного уровня после применения:		
	пропранолола I серия <i>n</i> = 6	бисопролола II серия <i>n</i> = 6	метилдофы III серия <i>n</i> = 5
Кровоток в краниальной вене	-5 ± 3	-9 ± 2*	-13 ± 4*
Кровоток в каудальной вене	-15 ± 4*	-3 ± 1	-5 ± 2
Венозный возврат	-14 ± 3*	-4 ± 1	-7 ± 2*
Сердечный выброс	-8 ± 2*	-4 ± 2	-14 ± 6*
Среднее артериальное давление	-9 ± 3*	-8 ± 2*	-24 ± 6*
Частота сердечных сокращений	-22 ± 6*	-17 ± 3*	-6 ± 2
Общее периферическое сопротивление сосудов	-1 ± 4	-3 ± 2	-12 ± 4*

Изменения показателей в процентах представлены в виде $M \pm m$, где *M* – средняя арифметическая значений показателей, *m* – стандартная ошибка среднего значения. Цифры со знаком (-) – снижение показателя; * – $p < 0.05$. Отсутствие звездочки – недостоверные изменения показателя, *n* – количество животных.

т. е. он возрос по сравнению с величиной на 4 с, а кровоток в краниальной полой вене снижался на $-32 \pm 7\%$ ($p < 0.05$), т. е. уменьшился по сравнению с его величиной на 4 с (табл. 3). Можно поэтому полагать, что при ортостатическом воздействии проявляются механизмы перераспределений кровотоков в бассейнах указанных вен.

В опытах также было отмечено, что на 4 с ортостаза артериальное давление снижалось на $-32 \pm 3\%$ ($p < 0.01$), однако к 20 с ортостаза его депрессорные сдвиги составляли $-18 \pm 5\%$, т. е. оно возросло по сравнению с его значением на 4 с. Аналогичная закономерность отмечена и для величин венозного возврата, сердечного выброса и расчетного показателя общего периферического сопротивления сосудов (табл. 3). Это свидетельствует о проявлении компенсаторных реакций системы кровообращения. Частота сердечных сокращений на 4 с возрастала на $10 \pm 2\%$ ($p < 0.05$) относительно значений при горизонтальном положении животных, а к 20 с ее прирост составил $5 \pm 1\%$ ($p < 0.05$), т. е. она несколько уменьшилась.

В ответ на антиортостатическое воздействие на 4 с сдвиги артериального давления, сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов были недостоверными (табл. 3). Однако кровоток в каудальной полой вене возрастал на $26 \pm 5\%$ ($p < 0.05$), тогда как кровоток в краниальной вене уменьшался на $-20 \pm 7\%$ ($p < 0.05$), что можно объяснить взаимодействием встречных потоков. При этом венозный возврат увеличивался на $20 \pm 3\%$ ($p < 0.05$), а частота сердечных сокращений снижалась на $-9 \pm 3\%$ ($p < 0.05$) относительно значений при горизонтальном положении животных. К 20 с антиортостатического воздействия артериальное давление возрастало на $22 \pm 7\%$ ($p < 0.05$), общее периферическое сопротивление сосудов — на

$13 \pm 4\%$ ($p < 0.05$), а сердечный выброс — не изменялся. Вместе с тем, кровоток в каудальной полой вене снизился практически до исходных значений (сдвиги на $2 \pm 4\%$ были не достоверными ($p > 0.05$), тогда как кровоток в краниальной полой вене, напротив, возрастал на $16 \pm 5\%$ ($p < 0.05$). Следовательно, как и в условиях ортостаза, при антиортостазе к 20 с имело место перераспределение кровотоков в бассейнах указанных вен. Частота сердечных сокращений в указанное время была близка к исходной, т. е. она возросла по сравнению с величиной на 4 с антиортостаза (табл.3). Таким образом, данные опытов свидетельствуют, что уже к 20 с постуральных воздействий проявляются рефлекторные реакции сердца и сосудов. Нами поэтому был проведен анализ изменений исследуемых гемодинамических параметров в ответ на ортостаз и антиортостаз после применения пропранолола, бисопролола и метилдофы в указанное время.

В табл. 4 представлены величины изменений показателей венозной и системной гемодинамики на 20 с ортостатического воздействия у кроликов до и после внутривенного введения пропранолола, бисопролола и метилдофы.

Из данных табл. 4 следует, что при ортостазе в условиях применения метилдофы артериальное давление снижалось на $-18 \pm 3\%$ ($p < 0.05$), т. е. на такую же величину, как и у кроликов в исходном состоянии (табл.4). При ортостатическом воздействии на фоне внутривенного введения пропранолола и бисопролола депрессорные сдвиги артериального давления составляли соответственно $-24 \pm 5\%$ ($p < 0.05$) и $-28 \pm 4\%$ ($p < 0.05$), т. е. были примерно одинаковыми, хотя и несколько больше, чем у кроликов в исходном состоянии. Вместе с тем, как при ортостазе исходно, так и на фоне применения метилдофы, кровоток в краниальной полой ве-

Таблица 3. Изменения показателей венозной и системной гемодинамики у кроликов I серии ($n = 6$) при орто- и антиортостатическом воздействиях до применения пропранолола, бисопролола и метилдофы

Показатель	Ортостатическое воздействие		Антиортостатическое воздействие	
	4 с	20 с	4 с	20 с
Кровоток в краниальной вене	$-15 \pm 4^*$	$-32 \pm 7^*$	$-20 \pm 6^*$	$16 \pm 5^*$
Кровоток в каудальной вене	$-39 \pm 8^*$	$-20 \pm 4^{**}$	$26 \pm 5^*$	2 ± 4
Венозный возврат	$-37 \pm 8^*$	$-22 \pm 3^{**}$	$20 \pm 3^*$	2 ± 5
Сердечный выброс	$-22 \pm 4^*$	$-13 \pm 4^*$	5 ± 2	3 ± 4
Среднее артериальное давление	$-32 \pm 3^{**}$	$-18 \pm 5^*$	4 ± 6	$22 \pm 7^*$
Частота сердечных сокращений	$10 \pm 2^*$	$5 \pm 1^*$	$-9 \pm 3^*$	1 ± 2
Общее периферическое сопротивление сосудов	$-14 \pm 5^*$	-6 ± 3	-2 ± 2	$13 \pm 4^*$

Изменения показателей представлены в процентах относительно значений при горизонтальном положении животных в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая значений показателей, m — стандартная ошибка среднего значения. Цифры со знаком (—) — снижение показателя; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$, n — количество животных.

не уменьшался в несколько большей степени, чем в каудальной, тогда как в условиях ортостатического воздействия на фоне применения пропранолола и биспролола кровотоки в краниальной и каудальной полых венах снижались примерно в равной степени (табл.4).

В опытах также был отмечен факт дисбаланса величин сердечного выброса и венозного возврата, за исключением ортостаза на фоне применения биспролола, когда дисбаланса не было. При ортостазе исходно, а также на фоне применения пропранолола сердечный выброс снижался менее выражено, чем венозный возврат, т. е. величина сердечного выброса была больше, чем венозного возврата. В случае же ортостаза в условиях действия метилдофы, напротив, сердечный выброс был меньше, чем венозный возврат (табл. 4). Полученные данные позволяют полагать о различиях сдвигов емкостной функции легочных сосудов при ортостатической пробе на фоне применения этих препаратов.

Результаты опытов, в которых проводили антиортостатическое воздействие на фоне действия бета-блокаторов и метилдофы, представлены в табл. 5.

Из данных табл. 5 следует что исходно, т. е. до применения указанных выше препаратов, на 20 с антиортостатического воздействия сдвиги венозного возврата ($2 \pm 5\%$) и кровотока в каудальной полых вене ($2 \pm 4\%$) были статистически недостоверными ($p > 0.05$), хотя при этом кровоток в краниальной полых вене возрастал на $16 \pm 5\%$ ($p < 0.05$). К 20 с антиортостаза прессиорные сдвиги артериаль-

ного давления исходно и в условиях применения указанных препаратов, были примерно одинаковыми и составляли 22–28%. Вместе с тем, обратил на себя внимание факт увеличения кровотока в каудальной вене на 11–13% (за исключением применения метилдофы), чего не было отмечено на 20 с антиортостаза исходно, т.е. до применения этих препаратов (табл.5). Особо следует отметить, что на фоне применения биспролола и метилдофы при антиортостатическом воздействии в указанное время выражено возрастал кровоток в краниальной вене (соответственно на $51 \pm 11\%$ ($p < 0.05$) и $42 \pm 16\%$, $p < 0.05$), тогда как исходно в ответ на антиортостаз прирост этого показателя составлял $16 \pm 5\%$, $p < 0.05$) (табл. 5).

Важно подчеркнуть также, что до применения на бета-блокаторов и метилдофы на 20 с антиортостатического воздействия величины сердечного выброса и венозного возврата были близки к таковым при горизонтальном положении животных (их сдвиги на $3 \pm 4\%$ и $2 \pm 5\%$ были статистически недостоверными ($p > 0.05$)). При антиортостазе на фоне применения биспролола эти показатели возрастали на 13–18%, т.е. дисбаланс их величин практически отсутствовал, как и в случае ортостаза (табл. 4 и 5). Однако при антиортостазе в условиях применения пропранолола величина сердечного выброса была меньше, чем венозного возврата. На фоне же действия метилдофы при антиортостатическом воздействии сердечный выброс, напротив, возрастал в большей степени, чем венозный возврат (табл. 5). Следовательно, дисбаланс величин

Таблица 4. Характер и величина изменений показателей венозной и системной гемодинамики у кроликов при ортостатической пробе на фоне применения пропранолола, биспролола и метилдофы

Показатель	Изменение гемодинамических показателей на 20 с ортостатического воздействия относительно значений при горизонтальном положении			
	До применения препаратов	На фоне внутривенного введения		
		пропранолола I серия <i>n</i> = 6	биспролола II серия <i>n</i> = 6	метилдофы III серия <i>n</i> = 5
Кровоток в краниальной вене	$-32 \pm 7^*$	$-26 \pm 7^*$	$-42 \pm 6^{**}$	$-16 \pm 5^*$
Кровоток в каудальной вене	$-20 \pm 4^{**}$	$-36 \pm 8^*$	$-48 \pm 9^*$	$-9 \pm 2^*$
Венозный возврат	$-22 \pm 3^{**}$	$-34 \pm 6^*$	$-48 \pm 9^*$	$-10 \pm 3^*$
Сердечный выброс	$-13 \pm 4^*$	$-13 \pm 3^*$	$-46 \pm 4^{**}$	$-22 \pm 9^*$
Среднее артериальное давление	$-18 \pm 5^*$	$-24 \pm 5^*$	$-28 \pm 4^*$	$-18 \pm 3^*$
Частота сердечных сокращений	$5 \pm 1^*$	0 ± 2	0 ± 2	0 ± 2
Общее периферическое сопротивление сосудов	-6 ± 3	$-12 \pm 3^*$	$14 \pm 3^*$	7 ± 5

Изменения показателей представлены в процентах к исходному уровню (во 2 столбце) и к фону после применения препаратов (3–5 столбцы) в виде $M \pm m$, где M — средняя арифметическая значений показателей, m — стандартная ошибка среднего значения. Цифры со знаком (–) — снижение показателя; * — $p < 0.05$; ** — $p < 0.01$. Отсутствие звездочки — недостоверные изменения показателя. *n* — количество животных.

Таблица 5. Направленность и величина изменений показателей венозной и системной гемодинамики у кроликов при антиортостатической пробе на фоне применения пропранолола, бисопролола и метилдофы

Показатель	Изменение гемодинамических показателей на 20 с антиортостатического воздействия относительно значений при горизонтальном положении			
	До применения препаратов	На фоне внутривенного введения:		
		пропранолола I серия <i>n</i> = 6	бисопролола II серия <i>n</i> = 6	метилдофы III серия <i>n</i> = 5
Кровоток в краниальной вене	16 ± 5*	5 ± 3	51 ± 11*	42 ± 16*
Кровоток в каудальной вене	2 ± 4	13 ± 4*	11 ± 3*	−3 ± 4
Венозный возврат	2 ± 5	11 ± 3*	18 ± 5*	6 ± 3
Сердечный выброс	3 ± 4	1 ± 3	13 ± 4*	32 ± 12*
Среднее артериальное давление	22 ± 7*	17 ± 4*	21 ± 3**	28 ± 3**
Частота сердечных сокращений, уд/мин	1 ± 2	0 ± 2	0 ± 2	0 ± 2
Общее периферическое сопротивление сосудов	13 ± 4*	17 ± 4*	7 ± 3	−9 ± 5

Обозначения те же, что в табл. 4.

указанных показателей был противоположен такому в ответ на ортостатическое воздействие (табл. 4). Можно поэтому полагать, что и при антиортостатическом воздействии в условиях применения указанных препаратов также имели место различия в сдвигах емкостной функции сосудов малого круга кровообращения.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

При изучении влияния ортостатического и антиортостатического воздействий на систему кровообращения в современных физиологических и клинических исследованиях, как правило, измеряют венозный и артериальный кровоток у человека ультразвуковыми методами [21, 22]. Кроме того, применяется математическое моделирование сдвигов системной гемодинамики при постуральных нагрузках [23, 24]. Однако эти исследования не позволяют в полной мере изучать механизмы регуляции системы кровообращения в указанных условиях, и, тем более, проводить поиск новых лекарственных средств для лечения гемодинамических нарушений. При изучении постуральных воздействий на животных традиционно оценивают сдвиги артериального давления и частоты сердечных сокращений [12, 13, 25, 26], поскольку непрерывное измерение кровотоков в полых венах, а также сердечного выброса представляет сложную методическую задачу. В проведенном нами исследовании впервые проведен сравнительный анализ изменений не только артериального давления, но и кровотоков в каудальной и краниальной полых венах, венозного возврата, а также сердечного выброса у кроликов

при орто- и антиортостатическом воздействиях на фоне внутривенного введения пропранолола, бисопролола и метилдофы — препаратов, применяющихся для лечения гиперadreнергической формы синдрома постуральной тахикардии.

Как отмечено выше, исходно, т.е. до применения указанных выше препаратов, при ортостазе на 4 с артериальное давление снижалось на $-32 \pm 3\%$ ($p < 0.01$) в результате уменьшения сердечного выброса и венозного возврата соответственно на $-22 \pm 4\%$ ($p < 0.05$) и $-37 \pm 8\%$ ($p < 0.05$), а также общего периферического сопротивления сосудов на $-14 \pm 5\%$ ($p < 0.05$) по сравнению с их величинами при горизонтальном положении животных. Однако к 20 с ортостаза снижение артериального давления составило $-18 \pm 5\%$ ($p < 0.05$), сердечного выброса и венозного возврата соответственно $-13 \pm 4\%$ ($p < 0.05$) и $-22 \pm 3\%$ ($p < 0.05$). Величина общего периферического сопротивления сосудов была близка к исходной (сдвиги на $-6 \pm 3\%$ были статистически недостоверными, $p > 0.05$), а частота сердечных сокращений возрастала на $10 \pm 2\%$ ($p < 0.05$). Следовательно, в указанное время величины указанных показателей были больше, чем на 4 с ортостаза, что свидетельствует о проявлении компенсаторных реакций сердечно-сосудистой системы.

Из литературы хорошо известно, что в ответ на ортостатическое воздействие при уменьшении венозного возврата, сердечного выброса и артериального давления имеет место возбуждение барорецепторов дуги аорты и каротидного синуса, что приводит к активации симпатической нервной системы. В результате повышается общее перифери-

ческое сопротивление сосудов, частота сердечных сокращений, сократимость миокарда, а также имеет место мобилизация центрального объема крови из легких, что компенсирует снижение венозного притока [27, 28]. О сдвигах емкостной функции сосудов малого круга кровообращения в указанных условиях свидетельствовало отмеченное в проведенных нами экспериментах превалирование величины сердечного выброса над венозным возвратом (соответственно $-13 \pm 4\%$, $p < 0.05$ и $-22 \pm 3\%$, $p < 0.05$), т.е. их дисбаланс. Таким образом, используемая нами модель ортостаза на кроликах была приемлемой для анализа механизмов изменений системной гемодинамики несмотря на то, что условия вскрытия грудной клетки и искусственной вентилиации легких не являются полностью физиологическими.

Моделирование антиортостатического воздействия также применяется на кроликах [29, 30]. Например, в работе [29] показано, что антиортостатическое воздействие при угле наклона стола -45° не вызывало у животных достоверных сдвигов мозгового кровотока. В исследовании [30] установлено, что в условиях антиортостаза у кроликов среднее артериальное давление и кровоток в сонной артерии достоверно не изменялись, частота сердечных сокращений уменьшалась, тогда как внутриглазное давление возрастало. В работе [31] на испытуемых людях-добровольцах также показано, что антиортостатическое воздействие сопровождается повышением внутриглазного давления.

В проведенных нами экспериментах на 4 с антиортостаза изменения артериального давления, сердечного выброса и общего периферического сопротивления сосудов были не достоверными. Однако при этом кровоток в каудальной вене возрастал на $26 \pm 5\%$ ($p < 0.05$), тогда как кровоток в краниальной вене уменьшался на $-20 \pm 7\%$ ($p < 0.05$), что можно объяснить взаимовлиянием встречных потоков. Суммарный венозный возврат крови к сердцу возрастал на $20 \pm 3\%$ ($p < 0.05$). Таким образом, в указанное время было отмечено превалирование величины венозного возврата над сердечным выбросом, т.е. дисбаланс указанных показателей, что могло свидетельствовать о депонировании крови в легких. Вместе с тем, к 20 с антиортостаза величины указанных показателей были близки к исходным при горизонтальном положении животных, тогда как артериальное давление возрастало на $22 \pm 7\%$ ($p < 0.05$), а кровоток по краниальной вене — на $16 \pm 5\%$ ($p < 0.05$). Кровоток же по каудальной вене возвращался к исходным значениям (табл. 5). Следовательно, в отличие от ортостатического воздействия, когда кровотоки в краниальной и каудальных венах одновременно уменьшались, при антиортостазе имело место изменения характера сдвигов кровотоков в краниальной и каудальной

полых венах: первоначальное возрастание кровотока в каудальной вене сменилось его возвращением к исходным значениям, а снижение кровотока в краниальной вене — возрастанием.

Из литературы известно, что антиортостаз способствует повышению артериального давления в верхней половине туловища в результате гидростатического эффекта и перемещения крови к голове при увеличении венозного притока. В результате активируются барорецепторы, что сопровождается снижением активности симпатической нервной системы [32]. Однако в исследовании [33] на человеке методами магнитно-резонансной томографии показано, что при антиортостазе (угол наклона -6° , -12° и -18°) в течение 4.5 ч кровоток во внутренней сонной артерии и отток крови по внутренним яремным и позвоночным венам уменьшались. Аналогичные результаты были получены и в работе [34]. Вместе с тем, в работе [35] методами транскраниальной доплеровской сонографии установлено, что в ответ на антиортостатическое воздействие в течение 10 мин (угол наклона стола -10° и -30°) мозговой кровоток не изменялся, что, по мнению авторов, свидетельствует о механизмах его ауторегуляции. Таким образом, неинвазивные инерционные методы исследований изменений мозгового кровотока у человека в ответ на антиортостатическое воздействие не позволяют ответить на вопрос о механизмах его регуляции при более быстрых изменениях положения тела.

Поэтому нами были проведены дополнительные опыты, в которых измеряли кровоток в правой сонной артерии. Их результаты показали, что при антиортостазе у кроликов указанный показатель возрастал практически на такую же величину, что и кровоток в краниальной полости вены. Следовательно, возрастание кровотока в последней в условиях антиортостатического воздействия явилось следствием увеличения кровотока в сонной артерии, т.е. притока крови к головному мозгу. В работе [36] показано, что после 8-дневного антиортостатического воздействия (угол наклона стола -45°) констрикторные ответы базилярных артерий в ответ на применение норадреналина уменьшались. Можно, однако, полагать, что в проведенных нами экспериментах увеличение кровотока в правой сонной артерии и соответствующее этому возрастание кровотока в краниальной вене у кроликов на 20 с антиортостаза было обусловлено снижением активности симпатической нервной системы в ответ на активацию барорецепторов на фоне увеличения кровотока в каудальной полости вены и повышения артериального давления.

Внутривенное введение пропранолола и биспролола, вызывая снижение частоты сердечных сокращений, приводило к уменьшению сердечного выброса и артериального давления, тогда как об-

щее периферическое сопротивление сосудов не изменялось. В случае же применения метилдофы, как отмечено выше, снижение артериального давления было обусловлено уменьшением общего периферического сопротивления сосудов, а также сердечного выброса, в результате уменьшения венозного возврата и некоторого снижения (на $-6 \pm 2 \%$, $p > 0.05$) частоты сердечных сокращений (табл. 2). Полученные результаты согласуются с данными литературы [37–39].

Результаты проведенных опытов показали, что на фоне применения метилдофы при ортостазе артериальное давление уменьшалось на такую же величину, как и в исходном состоянии животных. При этом кровотоки в краниальной и каудальной венах, а также суммарный венозный возврат снижались в меньшей степени, чем исходно (табл. 4). В физиологической литературе имеются сведения, что ортостатическое воздействие у крыс (угол наклона 90°) в условиях действия метилдофы не вызывало изменений реакций сердца и сосудов по сравнению с исходными, т.е. до применения указанного препарата [40]. Однако, в обзорной клинической работе [41] представлены данные, что применение метилдофы у человека может вызывать ортостатическую гипотензию. Вместе с тем, нельзя исключить, что отмеченные в наших опытах эффекты метилдофы (меньшее снижение венозного кровотока и венозного возврата) могут быть обусловлены не только ее центральным действием на тормозные пресинаптические α_2 -рецепторы симпатических нейронов, но также и на постсинаптические α_2 -рецепторы гладкомышечных клеток сосудов, активация которых вызывает вазоконстрикцию [42]. Однако для проверки этого предположения необходимо проведение дополнительных исследований.

В ответ на ортостатическое воздействие у кроликов имело место различие характера дисбаланса величин сердечного выброса и венозного возврата (табл. 4). При ортостазе исходно, а также на фоне применения пропранолола сердечный выброс снижался в меньшей степени, чем венозный возврат, что могло свидетельствовать о мобилизации центрального резерва крови из легких в ответ на активацию симпатической нервной системы [27, 28]. В случае же ортостатического воздействия в условиях действия метилдофы, напротив, сердечный выброс уменьшался более выраженно, чем венозный возврат, что могло быть результатом депонирования крови в легких на фоне снижения активности симпатической нервной системы.

На 20 с антиортостатического воздействия в условиях внутривенного введения пропранолола и бисопролола у животных отмечено увеличение кровотока в каудальной вене, чего не было при антиортостазе исходно, т.е. до применения указанных препаратов (табл. 5). Это могло быть обуслов-

лено ослаблением констрикторных симпатических влияний на артериальные сосуды региона указанной вены. В физиологической литературе имеются сведения, что блокада β_1 -рецепторов уменьшает высвобождение норадреналина из симпатических нервных окончаний [43]. Вместе с тем в ответ на антиортостаз в условиях действия бисопролола и метилдофы более выраженно возрастал кровоток в краниальной полой вене по сравнению с его приростом у кроликов исходно, т.е. до применения этих препаратов (табл. 5). Как отмечено выше, исходно при антиортостазе увеличение кровотока в краниальной полой вене было следствием возрастания кровотока в правой сонной артерии в результате снижения активности симпатической нервной системы в ответ на активацию барорецепторов на фоне увеличения кровотока в каудальной полой вене и повышения артериального давления. Можно поэтому полагать, что выраженное увеличение кровотока в краниальной полой вене при антиортостазе на фоне применения бисопролола и метилдофы явилось результатом значительного ослабления симпатических констрикторных влияний на артериальные сосуды головного мозга.

В опытах было также отмечено, что при антиортостазе в условиях применения пропранолола величина сердечного выброса была меньше, чем венозного возврата (табл. 5), что могло свидетельствовать о депонировании крови в легких на фоне снижения констрикторных влияний симпатических нервов. При антиортостатическом воздействии на фоне действия метилдофы сердечный выброс, напротив, возрастал в большей степени, чем венозный возврат (табл. 5), что, по-видимому, явилось результатом мобилизации центрального резерва крови из легких. Как отмечено выше, метилдофа могла активировать постсинаптические α_2 -рецепторы гладкомышечных клеток легочных сосудов, вызывая вазоконстрикцию. Следовательно, дисбаланс величин указанных показателей был противоположен таковому в ответ на ортостатическое воздействие (табл. 4). Можно поэтому полагать, что при постуральных нагрузках в условиях применения указанных препаратов имели место различия в сдвигах емкостной функции сосудов малого круга кровообращения.

Вместе с тем, рассматривая механизмы изменений легочного кровотока в указанных условиях нельзя также исключить сдвигов фильтрационно-абсорбционного равновесия, капиллярного гидростатического давления и коэффициента капиллярной фильтрации. Однако сведения об их изменениях при постуральных нагрузках в литературе практически отсутствуют. Лишь в работе [44] при измерении легочного кровотока в условиях антиортостаза у человека (наклон стола -30°) авторы предположили, что гетерогенность указанного по-

казателя может быть результатом увеличения капиллярного гидростатического давления.

Таким образом, проведенное исследование позволило установить, что у кроликов на 20 с ортостатического воздействия артериальное давление, сердечный выброс и венозный возврат снижались, тогда как при антиортостазе на 20 с артериальное давление повышалось, а величины сердечного выброса и венозного возврата были близки к исходным. Вместе с тем, при орто- и антиортостатических воздействиях отмечены разнонаправленные сдвиги кровотоков в краниальной и каудальных полых венах. При ортостазе эти показатели уменьшались, а при антиортостазе первоначальное (на 4 с) возрастание кровотока в каудальной вене сменилось его возвращением к исходной величине, а снижение кровотока в краниальной вене — возрастанием.

Снижение артериального давления в ответ на применение пропранолола и бисопролола, было обусловлено уменьшением сердечного выброса на фоне отрицательных хронотропных эффектов сердца. В случае внутривенного введения метилдофы депрессорные сдвиги артериального давления явились следствием уменьшения общего периферического сопротивления сосудов, а также сердечного выброса, в результате снижения венозного возврата. Однако на фоне применения блокатора $\beta_{1,2}$ -адренорецепторов пропранолола кровотоков в каудальной полых вене снижался больше, чем в краниальной. В ответ на внутривенное применение β_1 -блокатора бисопролола и метилдофы кровотоков в каудальной полых вене снижался в меньшей степени, чем в краниальной.

Уменьшение артериального давления при ортостазе исходно, а также после внутривенного введения пропранолола, бисопролола и метилдофы было примерно одинаковым. Вместе с тем, при ортостазе исходно и на фоне применения метилдофы кровотоков в краниальной полых вене снижался более выражено, чем в каудальной, тогда как в условиях ортостатического воздействия на фоне применения пропранолола и бисопролола кровотоки в краниальной и каудальной полых венах уменьшались примерно в равной степени. При антиортостазе исходно и на фоне внутривенного введения указанных выше препаратов прессорные сдвиги артериального давления были примерно одинаковыми. Однако после применения пропранолола и бисопролола на 20 с антиортостаза у кроликов кровотоков в каудальной полых вене увеличивался, тогда как исходно при антиортостазе сдвиги этого показателя были не достоверными. Кровоток в краниальной полых вене в ответ на антиортостатическое воздействие на фоне применения бисопролола и метилдофы возрастал более выражено по сравнению с его приростом у кроликов исходно. Следовательно, при постральных нагрузках в условиях применения пропрано-

лола, бисопролола и метилдофы имеют место различия механизмов перераспределения кровотоков в бассейнах краниальной и каудальной полых вен.

ВКЛАДЫ АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента (В.И.Е., Т.В.С., М.В.К.), проведение экспериментов (В.И.Е., И.З.П., Т.П.Б.), статистическая обработка данных (В.И.Е., И.З.П., Т.В.С., М.В.К.), написание и редактирование рукописи (В.И.Е., И.З.П., М.В.К.).

ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа выполнена в рамках темы FGWG-2022-0006 гос. задания Минобрнауки Российской Федерации.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все манипуляции с животными проводились в соответствии с принципами Базельской декларации при одобрении биоэтического комитета Института экспериментальной медицины (Протокол № 3/19 от 25.04.2019 г.).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Olshansky B, Cannom D, Fedorowski A, Stewart J, Gibbons C, Sutton R, Shen WK, Muldowney J, Chung TH, Feigofsky S, Nayak H, Calkins H, Benditt DG* (2020) Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (POTS): A critical assessment. *Prog Cardiovasc Dis* 63(3):263–270. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.010>
2. *Ormiston CK, Świątkiewicz I, Taub PR* (2022) Postural orthostatic tachycardia syndrome as a sequela of COVID-19. *Heart Rhythm* 19(11):1880–1889. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2022.07.014>
3. *Trisvetova EL* (2022) Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome as a Manifestation of Post-COVID-19 Syndrome. *Rat Pharmacother Cardiol* 18(2):200–208. <https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-04-11>
4. *Mar PL, Raj SR* (2020) Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome: Mechanisms and New Therapies. *Annu Rev Med* 71:235–248. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041818-011630>
5. *Anasuya B, Deepak KK, Jaryal AK* (2020) Autonomic Tone and Baroreflex Sensitivity during 70° Head-up Tilt in Yoga Practitioners. *Int J Yoga* 13(3):200–206. https://doi.org/10.4103/ijoy.IJOY_29_20
6. *Wyller VB, Thaulow E, Amlie JP* (2007) Treatment of chronic fatigue and orthostatic intolerance with propranolol. *J Pediatr* 150(6):654–655. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.03.012>
7. *Ylitalo R, Kähönen M, Nieminen T, Kööbi T, Ylitalo P, Turjanmaa V* (2005) Effects of a mononitrate, a beta1-blocker and a dihydropyridine calcium channel blocker on cardiovascular responsiveness to passive orthostasis: a placebo-controlled double-blind study in normotensive volunteers. *Arzneimittelforschung* 55(3):160–166. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296838>

8. *Heffernan A, Carty A, O'Malley K, Bugler J* (1971) A within-patient comparison of debrisoquine and methyl dopa in hypertension. *Br Med J* 1(5740):75–78.
<https://doi.org/10.1136/bmj.1.5740.75>
9. *Bogomolov VV, Kondratenko SN, Kovachevich IV, Repenkova LG* (2106) Propranolol pharmacokinetics and hemodynamic indices in antiorthostatic hypokinesia. *Aviakosm Ekolog Med.* 50(5):5–10.
<https://doi.org/10.21687/0233-528x-2016-50-5-5-10>
10. *McGovern M, Miletin J* (2017) A review of superior vena cava flow measurement in the neonate by functional echocardiography. *Acta Paediatr.* 106(1):22–29.
<https://doi.org/10.1111/apa.13584>
11. *Petersen LG, Carlsen JF, Nielsen MB, Damgaard M, Secher NH* (2014) The hydrostatic pressure indifference point underestimates orthostatic redistribution of blood in humans. *J Appl Physiol* (1985) 116(7):730–735.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.01175.2013>
12. *Li H, Zhang G, Zhou L, Nuss Z, Beel M, Hines B, Murphy T, Liles J, Zhang L, Kem DC, Yu X* (2019) Adrenergic Autoantibody-Induced Postural Tachycardia Syndrome in Rabbits. *J Am Heart Assoc* 8(19):e013006.
<https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013006>
13. *Kamiya A, Kawada T, Yamamoto K, Michikami D, Ariumi H, Uemura K, Zheng C, Shimizu S, Aiba T, Miyamoto T, Sugimachi M, Sunagawa K* (2005) Resetting of the arterial baroreflex increases orthostatic sympathetic activation and prevents postural hypotension in rabbits. *J Physiol.* 566(Pt 1):237–246.
<https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.086512>
14. *Matsuo N, Matsuo S, Nakamura Y, Ezomo FO, Kawai Y* (2020) Regulatory effects of cervical sympathetic trunk and renal sympathetic nerve activities on cerebral blood flow during head-down postural rotations. *Auton Neurosci* 229:102738.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2020>
15. *Cheung SYA, Rodgers T, Aarons L, Gueorguieva I, Dickinson GL, Murby S, Brown C, Collins B, Rowland M* (2018) Whole body physiologically based modelling of β -blockers in the rat: events in tissues and plasma following an i.v. bolus dose. *Br J Pharmacol* 175(1):67–83.
<https://doi.org/10.1111/bph.14071>
16. *Beddies G, Fox PR, Papich MD, Kanikanti VR, Krebber R, Keene BW* (2008) Comparison of the pharmacokinetic properties of bisoprolol and carvedilol in healthy dogs. *Am J Vet Res* 69(12):1659–1663.
<https://doi.org/10.2460/ajvr.69.12.1659>
17. *Buccafusco JJ* (1984) Effect of methyl dopa on brain cholinergic neurons involved in cardiovascular regulation. A study in conscious spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 6(5):614–621.
<https://doi.org/10.1161/01.hyp.6.5.614>
18. *Blower PR, Poyser RH, Robertson MI* (1976) Effects of alpha-methyl dopa on blood pressure in the anaesthetized dog. *J Pharm Pharmacol* 28(5):437–440.
<https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1976.tb04650.x>
19. *Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G* (2019) Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth* 22(4):407–411.
https://doi.org/doi:10.4103/aca.ACA_94_19
20. *Moyé L* (2016) Statistical Methods for Cardiovascular Researchers. *Circ Res* 118 (3):439–453.
<https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306305>
21. *Whittle RS, Diaz-Artiles A* (2023) Gravitational effects on carotid and jugular characteristics in graded head-up and head-down tilt. *J Appl Physiol* (1985) 134(2):217–229.
<https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00248.2022>
22. *Burma JS, Seok J, Johnston NE, Smirl JD* (2023) Cerebral blood velocity during concurrent supine cycling, lower body negative pressure, and head-up tilt challenges: implications for concussion rehabilitation. *Physiol Meas* 44(8).
<https://doi.org/10.1088/1361-6579/acecd4>
23. *Mohammadyari P, Gadda G, Taibi A* (2021) Modelling physiology of haemodynamic adaptation in short-term microgravity exposure and orthostatic stress on Earth. *Sci Rep* 11(1):4672.
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-84197-7>
24. *Williams ND, Brady R, Gilmore S, Gremaud P, Tran HT, Ottesen JT, Mehlsen J, Olufsen MS* (2019) Cardiovascular dynamics during head-up tilt assessed via pulsatile and non-pulsatile models. *J Math Biol* 79(3):987–1014.
<https://doi.org/10.1007/s00285-019-01386-9>
25. *Guo Y, Li H, Deng J, Zhang G, Fischer H, Stavrakis S, Yu X* (2022) Low-level tragus stimulation improves autoantibody-induced hyperadrenergic postural tachycardia syndrome in rabbits. *Heart Rhythm* 4(2):127–133.
<https://doi.org/10.1016/j.hroo.2022.12.001>
26. *Kamiya A, Kawada T, Mizuno M, Shimizu S, Sugimachi M* (2010) Parallel resetting of arterial baroreflex control of renal and cardiac sympathetic nerve activities during upright tilt in rabbits. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 298(6):H1966–H1975.
<https://doi.org/10.1152/ajpheart.00340.2009>
27. *Ricci F, De Caterina R, Fedorowski A* (2015) Orthostatic Hypotension: Epidemiology, Prognosis, and Treatment. *J Am Coll Cardiol* 66(7):848–860.
<https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.06.1084>
28. *Arnold AC, Ng J, Raj SR* (2018) Postural tachycardia syndrome - Diagnosis, physiology, and prognosis. *Auton Neurosci* 215:3–11.
<https://doi.org/10.1016/j.autneu.2018.02.005>
29. *Asai Y, Inoue S, Tatebayashi K, Shiraiishi Y, Kawai Y* (2002) Effects of head-down tilt on cerebral blood flow and somatosensory-evoked potentials in rabbits. *Jpn J Physiol* 52(1):105–110.
<https://doi.org/10.2170/jjphysiol.52.105>
30. *Lavery WJ, Kiel JW* (2013) Effects of head down tilt on episcleral venous pressure in a rabbit model. *Exp Eye Res* 111:88–94.
<https://doi.org/10.1016/j.exer.2013.03.020>
31. *Friberg TR, Sanborn G, Weinreb RN* (1987) Intraocular and episcleral venous pressure increase during inverted posture. *Am J Ophthalmol* 103(4):523–526.
[https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)74275-8](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)74275-8)
32. *Nakamura Y, Matsuo S, Hosogai M, Kawai Y* (2009) Vestibular control of arterial blood pressure during head-down postural change in anesthetized rabbits. *Exp Brain Res* 194(4):563–570.
<https://doi.org/10.1007/s00221-009-1732-6>
33. *Marshall-Goebel K, Ambarki K, Eklund A, Malm J, Mulder E, Gerlach D, Bershady E, Rittweger J* (2016) Effects of short-

- term exposure to head-down tilt on cerebral hemodynamics: a prospective evaluation of a spaceflight analog using phase-contrast MRI. *J Appl Physiol* (1985) 120(12):1466–1473.
<https://doi.org/doi:10.1152/japplphysiol.00841.2015>
34. *Ishida S, Miyati T, Ohno N, Hiratsuka S, Alperin N, Mase M, Gabata T* (2018) MRI-based assessment of acute effect of head-down tilt position on intracranial hemodynamics and hydrodynamics. *J Magn Reson Imaging* 47(2):565–571.
<https://doi.org/10.1002/jmri.25781>
 35. *Kato T, Kurazumi T, Konishi T, Takko C, Ogawa Y, Iwasaki KI* (2022) Effects of -10° and -30° head-down tilt on cerebral blood velocity, dynamic cerebral autoregulation, and noninvasively estimated intracranial pressure. *J Appl Physiol* (1985) 132(4):938–946.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00283.2021>
 36. *Ueda K, Aoyama Y, Sasaka-Kitamura F, Kawai Y* (2001) Contractile responses of the basilar artery isolated from rabbits exposed to 8-day head-down tilt. *Jpn J Physiol* 51(2):209–215.
<https://doi.org/10.2170/jjphysiol.51.209>
 37. *Saxena PR, van Boom M, van Doorn K, Cairo-Rawlins WI* (1980) Electromagnetic flow-probe implantation for cardiac output measurements in rabbits. *J Pharmacol Methods* 3(2):125–134.
[https://doi.org/10.1016/0160-5402\(80\)90023-6](https://doi.org/10.1016/0160-5402(80)90023-6)
 38. *Li X, Wang T, Han K, Zhuo X, Lu Q, Ma A* (2011) Bisoprolol reverses down-regulation of potassium channel proteins in ventricular tissues of rabbits with heart failure. *J Biomed Res* 25(4):274–279.
[https://doi.org/10.1016/S1674-8301\(11\)60037-7](https://doi.org/10.1016/S1674-8301(11)60037-7)
 39. *van den Buuse M, Head GA, Korner PI* (1991) Contribution of forebrain noradrenaline innervation to the central circulatory effects of alpha-methyl-dopa and 6-hydroxydopamine. *Brain Res* 541(2):300–308.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)91031-u](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)91031-u)
 40. *Baum T, Sabin C, Moran RM* (1981) Comparison of hypotensive, orthostatic and sympathetic inhibitory actions of antihypertensive drugs in rats. *Clin Exp Hypertens* 3(2):219–243
<https://doi.org/10.3109/10641968109033662>
 41. *Engelman K* (1988) Side effects of sympatholytic antihypertensive drugs. *Hypertension* 11(3 Pt 2):II30–II33.
https://doi.org/10.1161/01.hyp.11.3_pt_2.ii30
 42. *Kanagy NL* (2005) Alpha(2)-adrenergic receptor signalling in hypertension. *Clin Sci (Lond)*. 109(5):431–437.
<https://doi.org/10.1042/CS20050101>
 43. *Berg T* (2014) β_1 -Blockers Lower Norepinephrine Release by Inhibiting Presynaptic, Facilitating β_1 -Adrenoceptors in Normotensive and Hypertensive Rats. *Front Neurol* 5:51.
<https://doi.org/10.3389/fneur.2014.00051>
 44. *Henderson AC, Levin DL, Hopkins SR, Olfert IM, Buxton RB, Prisk GK* (2006) Steep head-down tilt has persisting effects on the distribution of pulmonary blood flow. *J Appl Physiol* (1985) 101(2):583–589.
<https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00087.2006>

BLOOD FLOW CHANGES IN THE RABBIT CRANIAL AND CAUDAL VENAE CAVAE DURING POSTURAL LOADS AFTER PROPRANOLOL, BISOPROLOL AND METHYLDOPA PRETREATMENT

V. I. Evlakhov^{a, b, #}, T. P. Berezina^a, T. V. Sergeev^a, M. V. Kuropatenko^a and I. Z. Poyassov^a

^a*Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia,*

^b*1-st St-Petersburg IP Pavlov State Medical University, St. Petersburg, Russia*

[#]*e-mail: viespbu@mail.ru*

To treat the hyperadrenergic form of postural orthostatic tachycardia syndrome, the $\beta_{1,2}$ -adrenergic receptor blocker propranolol, the β_1 -blocker bisoprolol and the central agonist of inhibitory presynaptic α_2 -adrenergic receptors, methyl-dopa, are used in clinical practice. There is no data in the literature concerning the effects of these drugs on venae cavae flows during postural tests. In acute experiments on anesthetized rabbits, we studied changes of cranial and caudal venae cavae flows during orthostatic (head up tilt by 25°) and antiorthostatic (head down tilt by -25°) tests for 20 s after preliminary pretreatment with propranolol, bisoprolol and methyl-dopa. Before administration of these drugs, in response to orthostasis at 4 and 20 s, a decrease of the cranial and caudal venae cavae flows was noted. During antiorthostasis, caudal venae cavae flow increased for 4 s, and by 20 s it decreased to the initial value; cranial venae cavae flow decreased by 4 s, and by 20 s it was greater than the initial one. After propranolol pretreatment, caudal venae cavae flow decreased to a greater extent compared with intravenous administration of bisoprolol and methyl-dopa. After methyl-dopa administration during orthostasis, by 20 s, the cranial venae cavae flow decreased more pronouncedly than in the caudal venae, while after propranolol and bisoprolol pretreatment under conditions of orthostasis, both cranial and caudal venae cavae flows decreased approximately to the same extent. During antiorthostasis by 20 s after pretreatment with propranolol caudal venae cavae flow increased more than cranial venae cavae flow. In case of pretreatment with bisoprolol and methyl-dopa, in response to antiorthostasis, cranial venae cavae flow increased not only to a greater extent than caudal venae cavae flow, but also more pronouncedly compared with its increase in rabbits initially. Thus, we concluded, that in case of postural loads after pretreatment with indicated above drugs, there are differences in the mechanisms of blood flows redistribution in the basins of the cranial and caudal venae cavae.

Keywords: cranial venae cavae flow, caudal venae cavae flow, orthostatic tilt, antiorthostatic tilt, propranolol, bisoprolol, methyl-dopa