

ISSN 2225-6016

ВЕСТНИК

*Смоленской государственной
медицинской академии*

Том 13, №1

2014



УДК 615.015+616-001.8

ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВА π Q1983 НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ ПРИ ПЕРИОДИЧЕСКОЙ ДЫХАТЕЛЬНОЙ АСФИКСИИ

© Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А.

Смоленская государственная медицинская академия, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28

Резюме: В опытах на кошках (n=19) изучено влияние селеносодержащего металлокомплексного вещества π Q1983 на динамику вызванных потенциалов соматосенсорной коры при развитии состояния периодической дыхательной асфиксии. Состояние асфиксии моделировали на наркотизированном (этаминал натрия, 40 мг/кг) и кураризованном (d-тубокурарин, 0,5 мг/кг) животном путём кратковременной остановки дыхания (выключение лабораторного аппарата искусственной вентиляции легких). Периоды асфиксии (мин.) чередовали с периодами восстановления (мин.) в следующих соотношениях: 2,5/3; 3/2,5; 3,5/2; 4/1,5; 4,5/1. Вызванную активность обеспечивали, раздражая импульсами постоянного электрического тока лучевой нерв правой передней конечности. Для отведения вызванных потенциалов использовали два игольчатых электрода. Вещество π Q1983 животным вводили за 180 мин. до начала опыта внутрь в дозе 100 мг/кг.

Было установлено, что в условиях эксперимента средняя продолжительность жизни кошек контрольной группы составляет 49 мин. Опыты с введением вещества π Q1983 показали, что на фоне его действия биоэлектрическая активность соматосенсорной коры сохраняется не менее 170 мин. Указанный эффект наблюдали в более тяжёлых условиях периодической дыхательной асфиксии в сравнении с группой контроля. Таким образом, вещество π Q1983 обеспечило 100% выживаемость кошек на протяжении 4-х режимов (2,5/3; 3/2,5; 3,5/2; 4/1,5) периодической дыхательной асфиксии, в то время как в контрольной группе лишь 55,6% животных смогли выдержать 1-й «щадающий» режим «2,5/3».

Ключевые слова: периодическая дыхательная асфиксия, соматосенсорная кора, усредненные вызванные потенциалы, антигипоксанта, кошки

INFLUENCE OF SUBSTANCE π Q1983 ON BIOELECTRICAL ACTIVITY OF SOMATOSENSORY CORTEX IN CYCLIC RESPIRATORY ASPHYXIA

Sosin D.V., Yevseyev A.V., Pravdivtsev V.A., Yevseyeva M.A.

Smolensk State Medical Academy, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28

Summary: The influence of selenium-containing metal-complex substance π Q1983 on dynamics of somatosensory cortex evoked potentials have been studied in experiments on cats in cyclic respiratory asphyxia development. The asphyxia condition was performed in narcotized (aethaminalum-natrium, 40 mg/kg) and muscle relaxed (d-tubocurarine, 0.5 mg/kg) animals with a short-term arrest of an artificial pulmonary ventilation device. Periods of asphyxia (min) were alternated with restoration periods (min) in ratios 2.5/3, 3/2.5, 3.5/2, 4/1.5, 4.5/1. Evoked activities of somatosensory cortex were provided with direct electrical irritations applied to a radial nerve of a right upper extremity. Two needle-shaped electrodes were used to evoke potential registration. 100 mg/kg of the substance π Q1983 were introduced into the stomach 180 min before the experiment.

It has been established that in the experimental condition in the control group the mean life-span of cats was 49 min. After π Q1983 using the bioelectrical activity of somatosensory cortex kept not less than 170 min. This effect was observed in more severe conditions of the cyclic respiratory asphyxia in comparison with the control group of animals. Therefore, the substance π Q1983 have provided 100% survival rate in the experimental cats in 4 regimes of the cyclic respiratory asphyxia while only 55.6% the control group could resist to the weakest regime "2.5/3".

Key words: cyclic respiratory asphyxia, somatosensory cortex, mean evoked potentials, antihypoxants, cats

Введение

В условиях эксплуатации летательных аппаратов, подводных лодок, специализированных подземных убежищ всегда присутствует вероятность отказа систем, обеспечивающих регенерацию газовых смесей обитаемых отсеков и герметизированных помещений. Ухудшение качественных характеристик вдыхаемого воздуха инициирует развитие у людей экзогенной формы острой гипоксии, что закономерно нарушает общее состояние пострадавших и работоспособность коллектива [1, 10, 27], в первую очередь, из-за нарушений функций ЦНС [11, 19, 25, 27].

Успехи современной химии и фармакологии позволили осуществить синтез и внедрить в практику большое количество антигипоксических средств, применение которых оказалось эффективным при хронических формах кислородной недостаточности [6, 10]. Тем не менее, большинство антигипоксантов оказались малоэффективны при острых формах гипоксии, что не позволяет их использовать в качестве средств экстренной помощи. Перспективы в этом направлении открылись в связи с появлением нового класса антигипоксантов, синтез которых был осуществлен на базе комплексных соединений уже известных биологически активных веществ, содержащих в качестве комплексообразователя металл переходной группы – Fe, Cu, Zn, Мпн др. [9, 13].

Так, в опытах на мышах и крысах, переживавших воздействие различных видов острой экзогенной гипоксии, хорошо зарекомендовало себя вещество $\pi Q1983$ (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (дибензилдисульфидо)] дицинк (II) пентадекагидрат – комплексное соединение двухвалентного цинка (Zn^{2+}), замещенного 3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридина и диорганодихалькогенида [16]. В дозе 100 мг/кг вещество $\pi Q1983$ демонстрировало отчетливый и быстроразвивающийся антигипоксический эффект даже при условии введения его внутрь [15, 17].

Целью исследования явилось изучение влияния вещества $\pi Q1983$ на биоэлектрическую активность соматосенсорной коры при развитии у кошек состояния периодической дыхательной асфиксии.

Методика

Опыты выполнены на 19 кошках массой 3,5-4,5 кг в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.) и разрешением Этического комитета СГМА на использование лабораторных животных, включая кошек, для проведения нейрофизиологических опытов с моделированием остро формирующихся гипоксических состояний (05.04.2011).

В ходе подготовительного этапа, проходившего в условиях этиминал-натриевого наркоза (40 мг/кг, внутривенно), животных частично скальпировали. Для точного определения границ мозгового черепа выполняли трепанацию левой лобной пазухи. По данным Kusava et al. (1966) определяли проекцию соматосенсорной коры (рис. 1).

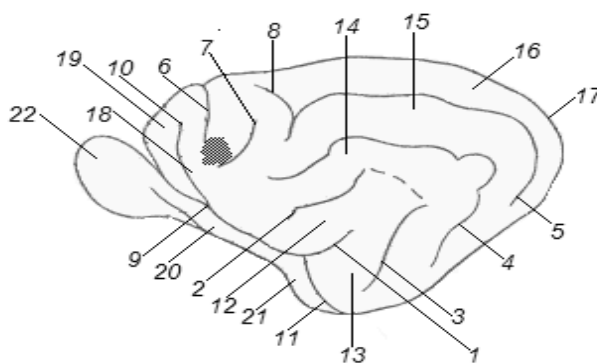


Рис. 1. Проекция соматосенсорной зоны коры головного мозга кошки (заштрихована) по Kusava et al., 1966.

Примечание: 1 – sulcus lateralissylvii; 2 – sulcus ectosylvii anterior; 3 – sulcus ectosylvii posterior; 4 – sulcus suprasylvii; 5 – sulcus ectomarginalis; 6 – sulcus cruciatus; 7 – sulcus coronalis; 8 – sulcus ansatus; 9 – sulcus basalis; 10 – sulcus presylvii; 11 – sulcus rhinalis posterior; 12 – gyrus sylvii anterior; 13 – gyrus sylvii posterior; 14 – gyrus ectosylvii; 15 – gyrus suprasylvii; 16 – gyrus marginalis; 17 – gyrus compositus posterior; 18 – gyrus sigmoideus; 19 – gyrus orbitalis; 20 – gyrus tr. olfactorius; 21 – lobus spiriformis; 22 – lobus olfactorius

Края ран инфильтровали 0,5% раствором новокаина. В последующем животных интубировали, обездвигивали миорелаксантами (d-тубокурарин, 0,5 мг/кг, внутримышечно) после чего переводили на управляемое дыхание, которое осуществляли с помощью лабораторного аппарата искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) ДА-1. Частота дыхательных циклов составляла 30/мин., общий объем вдыхаемого воздуха варьировал в пределах от 200 до 300 см³/мин. на 1 кг массы. Температуру тела животных поддерживали на уровне 37°C с помощью электрогрелки.

Регистрацию ЭЭГ и суммарных (усредненных) вызванных потенциалов (ВП) начинали через 8 ч после введения этаминал-натрия. Система усиления и регистрации суммарных ВП собиралась по обычной схеме: выносной катодный повторитель, усилитель переменного тока УБП1-02 (полоса пропускания 0,1-1000 Гц), катодно-лучевой осциллограф М-4 (Medicor, Венгрия) [8, 26].

Для монополярного отведения ЭЭГ и ВП использовали 2 игольчатых электрода. Индифферентный электрод укрепляли в костях правой лобной пазухи. Активный электрод располагали на черепе в области проекции соматосенсорной зоны коры. Наблюдение за динамикой изменения ЭЭГ и ВП осуществляли с помощью специализированного биотехнического комплекса, совмещённого с ПЭВМ.

В опытах оценивали вызванную активность соматосенсорной коры на электрическое раздражение лучевого нерва правой передней лапы прямоугольными импульсами постоянного тока (20 В, 0,5 мс) [9]. Суммарные (усредненные) ВП получали методом суперпозиции (10 пробегов). В качестве стимулятора использовали универсальный электростимулятор ЭСУ-1, включение которого происходило автоматически по специальной программе, реализуемой ПЭВМ.

Состояние периодической дыхательной асфиксии у кошек моделировали путём остановки дыхания животного, что достигалось временным выключением аппарата ИВЛ с последующим его включением для восстановления возникавших в период асфиксии функциональных изменений [5, 6]. Периоды асфиксии (мин.) чередовали с периодами восстановления (мин.) в следующих соотношениях (режимах): 2,5/3; 3/2,5; 3,5/2; 4/1,5; 4,5/1. Переход на очередной (более тяжёлый) режим периодической дыхательной асфиксии осуществляли в случае успешного переживания животным 10-ти циклов «асфиксия-восстановление».

Антигипоксикант πQ1983 вводили за 180 мин. до начала опыта (период инкубации) внутрь через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг, предварительно растворив в 10-ти мл изотонического раствора NaCl.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий полученных результатов применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия между сравниваемыми параметрами считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

По данным регистрации усредненных ВП животные контрольной группы ($n=9$) в ходе применения 1-го (наиболее лёгкого) режима периодической дыхательной асфиксии «2,5/3» демонстрировали острую реакцию соматосенсорной коры. На рис. 2 приведен пример вызванной реакции коры мозга в ответ на раздражение электрическим током лучевого нерва.

В исходном состоянии (рис. 2-А) латентный период ВП составлял $5,3 \pm 0,5$ мс при длительности волн $P_1 - 7,8 \pm 0,6$ мс, $H_1 - 5,1 \pm 0,6$ мс, $P_2 - 9,3 \pm 0,7$ мс. Длительность волны H_2 , так же как и её амплитуда, варьировали в широких пределах, в связи с чем указанный компонент ВП был исключен из общего анализа. Амплитуда компонентов ВП составляла для P_1 , H_1 и P_2 соответственно $47,7 \pm 3,2$; $109,2 \pm 11,8$ и $35,5 \pm 4,6$ мкВ.

Как показали опыты, у контрольных животных спустя 3 мин. 1-го цикла асфиксии режима «2,5/3» (рис. 2-Б) латентный период ВП и длительность изученных компонентов, за исключением волны P_2 , существенно не менялись. Время формирования волны P_2 увеличивалось почти в 2 раза. Амплитуда волн соответственно возрастала на 81,3; 56,3 и 28,4%. Все установленные различия были достоверны ($p < 0,05$). Тем не менее, несмотря на остроту ответных реакций коры головного мозга животных на асфиксию, по завершении периода «восстановления» 1-го цикла режима «2,5/3» основные характеристики усредненных ВП соматосенсорной коры возвращались к исходным значениям.

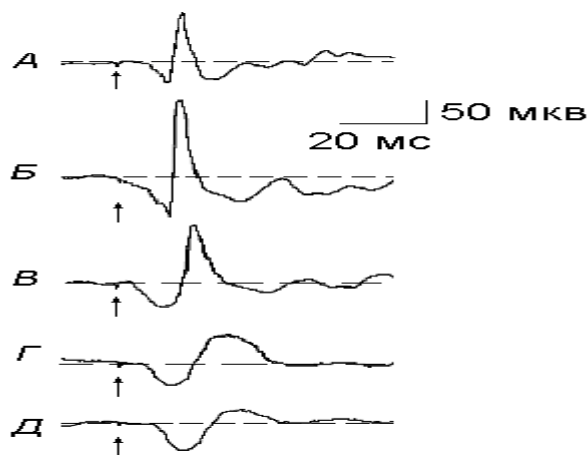


Рис. 2. Усреднённые вызванные потенциалы (ВП) соматосенсорной коры при периодической дыхательной асфиксии у кошки, режим «2,5/3».

Примечание: А – ВП до асфиксии; Б – ВП через 3 мин. 1-го цикла; В – ВП через 3 мин. 2-го цикла; Г – ВП через 3 мин. 3-го цикла; Д – ВП через 3 мин. 10-го цикла. Стрелкой обозначен момент нанесения раздражения

В дальнейшем, по мере повторения циклов «асфиксия-восстановление» форма усредненных ВП претерпевала существенные изменения, носившие преимущественно негативный характер (рис. 2-В, Г). Наиболее заметно изменялись параметры волн H_1 и P_2 . Так, например, во время 3-го цикла режима «2,5/3» в начале периода «восстановления» (через 30 с) длительность H_1 по сравнению с ее исходным значением увеличивалась до $17,6 \pm 1,9$ мс, т.е. почти в 3,5 раза, в то время как волна P_2 переставала определяться на ЭЭГ. С этого момента у некоторых животных ($n=4$) наблюдали значительное увеличение латентного периода ВП (в 1,5-2 раза). При этом в ходе 4-го цикла уже к концу 1-й мин. дыхательной асфиксии у 5-ти животных отмечали отсутствие электрической активности головного мозга. Все эти кошки погибли спустя 2-3 мин., несмотря на восстановление искусственной вентиляции лёгких. Подтверждением их гибели, помимо исчезновения признаков мозговой активности, явилась также остановка сердечной деятельности, что устанавливалось пальпаторно. Прочие кошки контрольной группы ($n=4$) успешно пережили 10 циклов режима «2,5/3» (рис. 2-Д). В связи с этим, животные были подвергнуты воздействию режима «3/2,5» – асфиксия 3 мин., восстановление 2,5 мин.

В новых условиях опыта феномен исчезновения электрической активности мозга наблюдался у всех кошек. Каждый новый цикл «асфиксия-восстановление» приводил к удлинению периодов электрического молчания. По мере приближения состояния к критическому уровню, динамика изменения ЭЭГ и ВП приобретала все более негативный характер, что проявлялось в увеличении длительности компонентов и сглаживании волн усредненных ВП. Гибель животных, как правило, констатировали через 40-50 мин. воздействия режима «3/2,5» – в среднем через 5-6 циклов.

Введение кошкам опытной группы ($n=10$) вещества $\pi Q1983$ внутрь в дозе 100 мг/кг заметно отражалось на временных и амплитудных характеристиках усредненных ВП соматосенсорной коры (рис. 3).

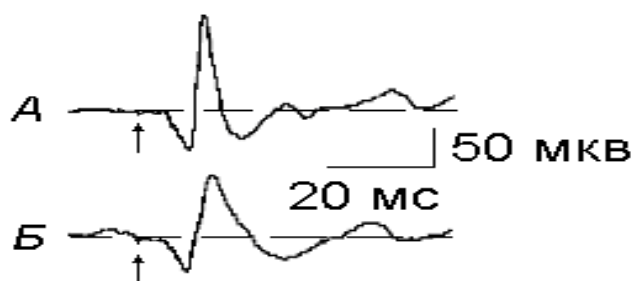


Рис. 3. Усреднённые вызванные потенциалы (ВП) соматосенсорной коры у кошки на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг, внутрь).

Примечание: А – ВП у кошки в исходном состоянии; Б – ВП через 180 мин. после введения вещества $\pi Q1983$. Стрелкой обозначен момент нанесения раздражения

По завершении периода инкубации, т.е. спустя 180 мин. после введения изученного вещества, латентный период усредненного ВП практически не изменялся. Наиболее существенные отклонения наблюдались в форме волны H_1 . Имело место значимое её расширение (более чем в 2 раза) с одновременным снижением амплитуды (-35,3%). Такого же рода изменения отмечали и для волны P_2 .

Как показали дальнейшие наблюдения, животные опытной группы гораздо легче переносили относительно «мягкий» режим «2,5/3» в сравнении с кошками контрольной группы. В течение 10 циклов «асфиксия-восстановление» (55 мин.) временные и амплитудные характеристики усредненных ВП изменялись не значительно (рис. 4-А, Б). В частности, на ЭЭГ отсутствовал эпизод активации соматосенсорной коры мозга, закономерно наблюдавшийся у животных контрольной группы в виде увеличения амплитуды волны H_1 .

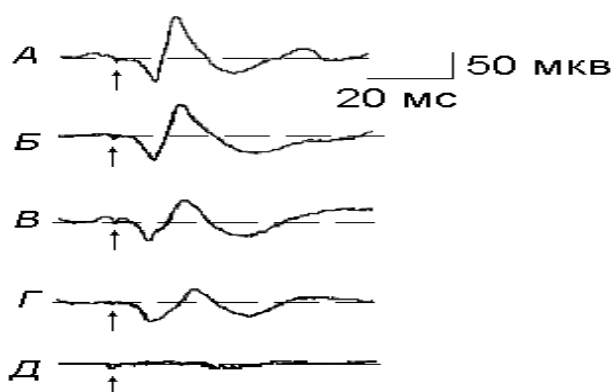


Рис. 4. Усреднённые вызванные потенциалы (ВП) соматосенсорной коры при периодической дыхательной асфиксии у кошки на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг, внутрь).

Примечание: А – ВП через 180 мин. после введения вещества $\pi Q1983$ (начало опыта); Б – ВП через 55 мин. после начала опыта (конец 10-го цикла режима «2,5/3»); В – ВП через 110 мин. после начала опыта (конец 10-го цикла режима «3,5/2»); Г – ВП через 165 мин. после начала опыта (конец 10-го цикла режима «4/1,5»); Д – ВП через 170 мин. после начала опыта (конец 1-го цикла режима «4,5/1»). Стрелкой обозначен момент нанесения раздражения

Напротив, в сравнении с исходным состоянием, по завершении каждого периода «асфиксии» было отмечено лишь некоторое уменьшение амплитуды волны H_1 (-26,2%, $p < 0,05$). То же наблюдали на протяжении 1-й минуты периода «восстановления» каждого последующего цикла. Результаты этой серии опытов позволили перейти на следующий уровень воздействия, а именно, на режим «3,5/2».

Использование данного режима сопровождалось нарастанием общей негативной динамики процесса, которая, тем не менее, исчезала в течение 1-й минуты периода «восстановления». При этом, в сравнении с исходным состоянием, амплитуда волны H_1 уменьшалась в среднем на 45,8%, в то время как временные параметры усредненных ВП существенно не изменялись. Так как животным опытной группы удалось успешно пережить все 10 циклов режима «3,5/2», был осуществлён переход на режим «4/1,5».

На фоне режима «4/1,5» признаки критических нарушений электрической работы головного мозга наблюдали значительно чаще. Несмотря на то, что к концу периода «асфиксии» ВП продолжали закономерно регистрироваться (рис. 4-В, Г), в ряде случаев ($n=3$) на 1-й минуте периода «восстановления» компоненты усредненных ВП существенно расширялись, а их амплитуда заметно снижалась. Тем не менее, несмотря на жесткие условия опыта, все последующие циклы режима «4/1,5» сопровождалось полным восстановлением исходных характеристик ВП.

Абсолютную границу выносливости животных по отношению к изученному модельному состоянию позволил установить режим «4,5/1», который оказался рубежным для всех кошек опытной группы. К 4-й мин. 1-го цикла «асфиксия-восстановление» электрическая активность соматосенсорной коры у всех подопытных животных полностью исчезала, ВП переставали регистрироваться (рис. 4-Д). В период «восстановления» признаки электрической активности

мозга также не выявлялись, что расценивалось как гибель животных и подтверждалось скорым прекращением сердечной деятельности.

Таким образом, селенсодержащее металлокомплексное соединение $\pi Q1983$ после его введения внутрь кошкам в дозе 100 мг/кг обеспечило не менее чем 170-минутный период наличной биоэлектрической активности соматосенсорной коры у всех животных опытной группы. Следует отметить, что в сравнении с контрольной группой указанный эффект обнаруживал себя в более тяжёлых условиях периодической дыхательной асфиксии. Профилактическое введение вещества $\pi Q1983$ обеспечивало 100-процентную выживаемость кошек на протяжении 4-х нарастающих по тяжести режимов периодической дыхательной асфиксии, в то время как в контрольной группе только 55,6% животных смогли выдержать 1-й наиболее «щадящий» режим «2,5/3». Вместе с тем, применение следующего режима (3/2,5) сопровождалось гибелью всех животных контрольной группы в течение 5-6 циклов асфиксического воздействия. Средняя продолжительность жизни кошек контрольной группы составила всего $49,1 \pm 6,2$ мин., т.е. была в 3,5 раза меньше, чем в опытной группе, получавшей селенсодержащее металлокомплексное вещество $\pi Q1983$ ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов

Особое значение для понимания ключевых патогенетических механизмов формирования острого гипоксического состояния имеют исследования, в которых рассматривается роль фактора гипоксии в инициации процессов, способствующих электрической нестабильности состояния протоплазматических мембран нервных клеток, что, в конечном счёте, является непосредственной причиной гибели нейронов [4, 22]. Данный взгляд на патогенез гипоксии представляется наиболее вероятным, т.к. гибель нейроцитов справедливо считают главной причиной развития в ЦНС различных патологических состояний [19, 25].

Установлено, что нервные элементы головного мозга чрезвычайно быстро потребляют O_2 из окружающей их среды [6, 10, 24]. Результаты многочисленных экспериментальных и клинических наблюдений подтвердили, что ЦНС обладает высокой чувствительностью к дефициту O_2 и субстратов биологического окисления [8, 14, 25, 28]. Все это подтверждает необходимость углублённого изучения проблемы фармакологической защиты организма, находящегося под воздействием острой гипоксии, с акцентом на применение гипоксопротекторных средств (антигипоксантов) для повышения резистентности высокочувствительных к недостатку O_2 нервных элементов различных отделов ЦНС.

Широко распространёнными и относительно простыми в исполнении методами исследования, позволяющими объективно оценивать общее состояние ЦНС, а также осуществлять мониторинг уровня активности конкретных структур головного мозга, общепризнанно являются метод ЭЭГ-регистрации и метод вызванных потенциалов (ВП). С помощью этих методов в опытах на кошках нами была изучена динамика изменения биоэлектрической активности соматосенсорной коры мозга в процессе развития острейшей (асфиксической) формы экзогенной гипоксии. Исследования были также проведены в условиях применения в качестве антигипоксического средства нового вещества $\pi Q1983$ (селенсодержащее металлокомплексное соединение), которое вводили внутрь в дозе 100 мг/кг за 180 мин. до начала воздействия гипоксического фактора.

Для первичной оценки гипоксопротекторной активности вещества $\pi Q1983$ была использована простая модель, позволяющая воспроизводить в эксперименте форму экзогенной гипоксии, известную как «периодическая дыхательная асфиксия». В некоторых источниках этот вид кислороддефицитного состояния обозначен как «молниеносная» форма экзогенной гипоксии [5, 18].

Суть способа моделирования у кошек состояния периодической дыхательной асфиксии состояла в многократном чередовании циклов «асфиксия-восстановление». В случае успешного переживания кошкой 10 циклов конкретного режима, к ней применялся следующий, более тяжёлый режим воздействия, что предоставляло возможность повысить объективность оценки резистентности ЦНС животных контрольной и опытной групп к условиям эксперимента.

Анализ полученных данных показал, что в ходе нарастания у животных состояния асфиксии биоэлектрическая активность головного мозга существенно нарушается. Это было подтверждено результатами регистраций ЭЭГ, и, особенно, изменениями вызванных реакций мозга, связанными с внешними воздействиями на организм (раздражение электрическим током лучевого нерва). Так, в начале опыта при использовании режима «асфиксия-восстановление» 2,5/3 каких-либо характерных изменений формы ЭЭГ в процессе углубления гипоксического состояния не отмечалось. Тем не менее, во время восстановления дыхания (включение аппарата ИВЛ) на ЭЭГ

визуально отмечали появление медленно-волновой активности. Такого рода поздние реакции в ответ на формирование «молниеносной» формы гипоксии у добровольцев на фоне вдыхания чистого азота, были впервые отмечены А.Ю. Катковым и соавт. (1985).

В связи с трудностью интерпретации данных ЭЭГ, полученных в условиях гипоксического эксперимента, было принято решение в качестве базовых критериев функционального состояния соматосенсорной коры использовать характеристики компонентов усредненных фокальных ВП, такие как длительность латентного периода ВП, временные и амплитудные характеристики основных волн регистрируемого комплекса (P_1 , H_1 , P_2).

Как видно из представленных результатов, воздействие периодической дыхательной асфиксии в режиме «2,5/3» в момент завершения периода «асфиксии» 1-го цикла приводило к кратковременному повышению суммарной биоэлектрической активности соматосенсорной коры, что проявлялось в достоверном увеличении амплитуды основных волн усредненных ВП. Наиболее чувствительной к гипоксическому воздействию в этих условиях оказалась волна H_1 . В соответствии с литературными данными, именно эта волна ВП, как правило, даёт наиболее предсказуемые и закономерные реакции в ответ на воздействия раздражающих агентов [5, 7].

Дальнейшее пошаговое углубление гипоксического состояния в процессе многократного повторения циклов «асфиксия-восстановление» сопровождалось появлением признаков электрической депрессии соматосенсорной коры. В частности, во время 3-го цикла режима «2,5/3» у половины животных контрольной группы латентный период ВП удлинялся в 1,5-2 раза, отмечали значительное увеличение длительности волны H_1 (в 3 раза), наблюдали тенденцию к снижению её амплитуды. Подобные изменения мозговой активности обычно трактуются как негативные и демонстрируют уменьшение суммарной активности корковых нейронов [4, 7]. Во время 4-го цикла у 5-ти животных отмечали полное исчезновение ЭЭГ и ВП, что закономерно сопровождалось их гибелью.

В работе М.А. Асатурян и А.Е. Александровой (1974) также изучалась биоэлектрическая активность мозга кошек, находившихся в условиях периодической дыхательной асфиксии. Авторы использовали сочетания 2,5-минутной асфиксии с 15-минутными периодами восстановления – режим «2,5/15». Согласно записям ЭЭГ было установлено, что электрическое состояние корковых нейронов в течение первых 6-ти циклов «асфиксия-восстановление» существенно не изменялась. Достоверные признаки снижения уровня активности нервных клеток отмечали, соответственно, лишь после 7-го воздействия.

В связи с этим, в наших опытах периоды «восстановления» были значительно сокращены с целью выявления изменений электрической активности соматосенсорной коры в относительно ранние сроки. При этом использование метода регистрации ВП обеспечило возможность обнаружения тонких изменений динамики суммарной корковой нейронной активности, которые трудно проследить в ходе обычной регистрации ЭЭГ.

В целом, опыты показали, что в условиях острой экзогенной гипоксии характеристики усредненных соматосенсорных ВП демонстрируют высокую лабильность. В свою очередь феномен «электрического молчания», т.е. полное исчезновение биоэлектрической активности коры, в условиях выбранных для изучения режимов воздействия, наблюдали гораздо раньше, чем исследователи, ориентированные на менее жесткий эксперимент [5, 8].

В той же работе (Асатурян М.А., Александрова А.Е., 1974) внутривенное введение антигипоксанта гутимина в дозе 100 мг/кг за 15 мин. до начала дыхательной асфиксии способствовало 2-кратному увеличению времени активного функционального состояния корковых нейронов при сохранении способности нервных клеток к восстановлению даже под воздействием критических величин напряжения O_2 в цереброспинальной жидкости. Сходные результаты были получены в 1978 г. И.Н. Январевой и соавт., которые, изучая состояние нейронов коры мозга в опытах с внеклеточной регистрацией их фоновой импульсной активности, установили, что гутимин в дозе 100 мг/кг при внутривенном введении значительно увеличивает время переживания нервными клетками 5-минутной асфиксии.

В наших опытах профилактическое введение кошкам селенсодержащего металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ не только стабилизировало электрические процессы в соматосенсорной коре, но также способствовало быстрому восстановлению биоэлектрической активности мозга в ходе применения нарастающих по уровню тяжести режимов периодической дыхательной асфиксии. Следует отметить, что критические (необратимые) изменения, такие как не полное восстановление параметров усредненных ВП или же полное исчезновение электрической активности соматосенсорной коры отмечали только в процессе применения режима «4,5/1» – самого тяжелого из 5-ти использованных в работе.

Безусловно, метод периодической дыхательной асфиксии имеет ряд существенных недостатков. В частности, в публикации В.М. Виноградова и соавт. (1970) изложены конкретные замечания, указывающие на негативные моменты, связанные с применением данного способа моделирования острого кислороддефицитного состояния. Согласно мнению авторов, именно «молниеносность» процесса обеспечивает формирование гипоксического состояния не совсем «чистой» природы. Установлено, что дыхательная асфиксия всегда сопровождается формированием выраженной системной гипотензии, обусловленной в первую очередь резким ослаблением сократительной активности миокарда [3, 12, 26]. В свою очередь известно, что снижение системного кровяного давления усугубляет и существенно пролонгирует кислородное голодание мозга [18]. При этом сами авторы, помимо названных осложнений периодической дыхательной асфиксии, неоднократно отмечали более опасные, такие, например, как асистолия, фибрилляция желудочков. Тем не менее, В.М. Виноградов и соавт. (1970) все перечисленные недостатки метода не расценивают как причины для отказа от применения указанной модели гипоксии, обращая внимание на положительные стороны и возможность ее использования для изучения гипоксопротекторных эффектов фармакологических веществ. Также, авторы напоминают, что подобного рода экспериментальные модели довольно точно отражают реальные ситуации, возникающие в реанимационных отделениях при оказании помощи пострадавшим в случае возникновения внезапных нарушений со стороны дыхания и сердечной деятельности.

Заключение

Таким образом, опыты показали, что профилактическое применение селенсодержащего металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ позволяет обеспечить эффективную защиту головного мозга и организма в целом от последствий воздействия острейших форм гипоксий экзогенной природы. Механизм действия антигипоксанта в этом случае, вполне вероятно, может быть обусловлен с его тормозным влиянием на суммарную активность нейронов коры головного мозга, в том числе – на нейроны соматосенсорной коры. Данный эффект, по-видимому, приводит к снижению потребностей нервных клеток в кислороде, особенно при формировании тяжелого гипоксического стресса [2, 3, 18, 22]. Следует отметить, что негативная роль гипоксического стресса, в условиях применения модели периодической дыхательной асфиксии, может существенно возрастать в связи с ее техническими особенностями, т.к. в ходе опыта у животного отсутствует возможность оперативно использовать механизмы дыхательной адаптации, являющиеся, как известно, наиболее реактивными в ряду прочих [20].

Тем не менее, регистрации усреднённых ВП в ходе многократных циклов дыхательной асфиксии, которым подвергались животные контрольной и опытной групп, достоверно показали, что соматосенсорная кора мозга на фоне действия вещества $\pi Q1983$ даже в условиях длительного эксперимента обеспечивает на каждом его этапе достаточный и относительно стабильный уровень электрической активности нейронов. Последнее, во многом, гарантирует получение в процессе нейрофизиологического опыта закономерных реакций со стороны коры головного мозга в виде вызванных потенциалов в ответ на электрическую стимуляцию периферических нервов.

Литература

1. Агаджанян Н.А., Полуниин И.Н., Степанов В.К., Поляков В.Н. Человек в условиях гипоксии и гиперкапнии. – Астрахань: Изд-во Астраханской ГМА, 2001. – 340 с.
2. Асатурян М.А., Александрова А.Е. Изменение напряжения кислорода и биоэлектрической активности головного мозга кошек при асфиксии, влияние на эти показатели гутимина // Мат. I съезда невропатологов и психиатров Белоруссии. – Минск, 1974. – С. 62-63.
3. Барабой В.А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. – Киев: Фитосоциоцентр, 2006. – 424 с.
4. Бурых Е.А., Сергеева Е.Г. Электрическая активность мозга и кислородное обеспечение когнитивно-мнестической деятельности человека при разных уровнях гипоксии // Физиол. человека. – 2008. Т.34, №6. – С. 51-62.
5. Виноградов В.М., Акимов Г.А., Александрова А.Е. и др. Влияние антигипоксических средств на течение ближайшего восстановительного периода после острой гипоксии мозга // Восстановительный период после оживления. – М.: Медгиз, 1970. – С. 86-99.
6. Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркологи. – 2001. – Т.1, №1. – С. 27-37.
7. Гнездицкий В.В. Вызванные потенциалы мозга в клинической практике. – М.: МЕДпресс-информ, 2003. – 264 с.

8. Долова Ф.В., Шаов М.Т., Иванов А.Б. Изменение биоэлектрических показателей и напряжения кислорода коры головного мозга при ступенчато импульсной гипоксии // Гипоксия в медицине: Мат. 3-й междунар. конф. – М., 1998. – С. 40.
9. Евсеев А.В., Шабанов П.Д., Парфенов Э.А., Правдивцев В.А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. – СПб.: Элби-СПб, 2007. – 224 с.
10. Зарубина И.В. Принципы фармакотерапии гипоксических состояний антигипоксантами. – быстродействующими корректорами метаболизма // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. – 2002. – Т.1, №1. – С. 19-28.
11. Иванов А.Б., Молов А.А. Влияние острой гипоксии на электрофизиологические показатели мозга в детском и подростковом возрасте // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Мат. 4-й Всерос. конференции. – М., 2005. – С. 49.
12. Катков А.Ю., Вязова Е.П., Чапдарова Р.Н. и др. Переносимость человеком «молниеносной» формы гипоксической гипоксии. – Косм.биол. и авиакосм. медицина. – 1985. – №4. – С. 57-60.
13. Парфёнов Э.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов // Человек и лекарство: Тез.докл. IX Рос.нац. конгресса. – М., 2002. – С. 765.
14. Сороко С.Н., Джунусова Г.С. Перестройки суммарной электрической активности коры и подкорковых структур мозга при экспериментальной гипоксии // Физиол. человека. – 2003. – Т.29, №1. – С. 5-12.
15. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А. и др. Антигипоксическое действие металлокомплексных селенсодержащих веществ при различных способах введения // Вестник СГМА. – 2012. – №2. – С. 34-40.
16. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение №2472503. – 2013.
17. Сосин Д.В., Парфёнов Э.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А. Селенсодержащее металлокомплексное соединение π Q1983 – перспективное средство профилактики острых гипоксических состояний // Обзоры по клин.фармакол. и лекарств. терапии. – 2011. – Т.9, №1. – С. 63-68.
18. Чеснокова Н.П., Понукалина Е.В., Бизенкова М.Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития // Современ.наукоемк. технологии. – 2006. – №5. – С.23-27.
19. Шаов М.Т., Каскулов Х.М., Темботова И.И. Механизмы влияния гипоксии на биоэлектрические процессы головного мозга // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Мат. 3-й Всерос. конференции. – М., 2002. – С. 151.
20. Шевченко Ю.Л. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника. – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 384 с.
21. Январёва И.Н., Кузьмина Т.Р., Чуйкин А.Е. Отчет об изучении гутимина кафедрой физиологии человека и животных Ленинградского Государственного университета. – 1978. – 133 с.
22. Boutilier R.G. Mechanisms of cell survival in hypoxia and hypothermia // J. Exp. Biol. – 1996. – V.204. – P. 3171-3181.
23. Kusava T., Otani K., Kawana E. Projection of motor, somatic sensory, auditory and visual cortex in cat // Progress in Brain Research, V.12a. – Amsterdam: Elsevier, 1966. – P. 292-322.
24. LaManna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain // J. Exp. Biol. – 2004. – V.207. – P. 3163-3169
25. Machaalani R., Waters K.A. Increased neuronal cell death after intermittent hypercapnic hypoxia in the developing piglet brainstem // Brain. Res. – 2003. – V.985, N2. – P. 127-134.
26. Neubauer J.A. Physiological and pathophysiological responses to intermittent hypoxia // J. Appl. Physiol. – 2001. – V.90. – P. 1593-1599.
27. Phillips K. The hypoxic brain // J. Exp. Biol. – 2004. – V.207, N18. – P. 23-29.
28. Ran R. Hypoxia preconditioning in the brain // Dev. Neurosci. – 2005. – V.27. – P. 87-92.

Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: sosina-67@yandex.ru

Евсеев Андрей Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru

Правдивцев Виталий Андреевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: pqrstvp@mail.ru

Евсеева Марина Анатольевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России. E-mail: hypoxia@yandex.ru