

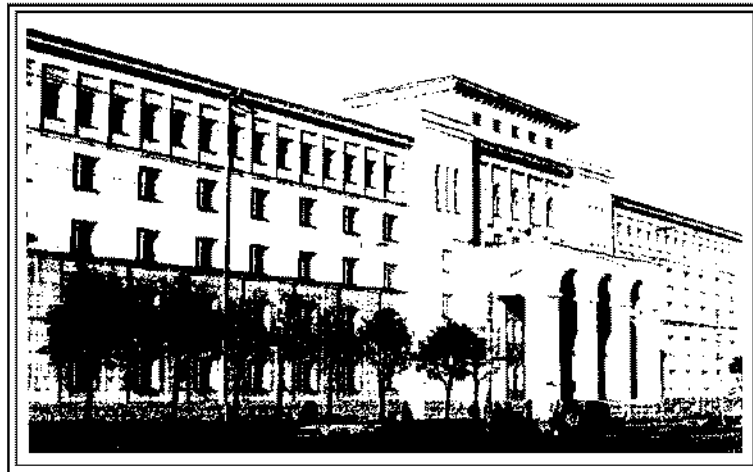
ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 14, №4*

2015



УДК 616.273.015.3.08

**СОСТОЯНИЕ КАРДИО-РЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРЫС В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ И ЗАЩИТЫ ОРГАНИЗМА НОВЫМ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНЫМ АНТИГИПОКСАНТОМ**© **Евсеев А.В.<sup>1</sup>, Сосин Д.В.<sup>1</sup>, Шалаева О.Е.<sup>1</sup>, Евсеева М.А.<sup>1</sup>, Морозова Г.А.<sup>1</sup>, Правдивцев В.А.<sup>1</sup>, Шабанов П.Д.<sup>2</sup>**<sup>1</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>2</sup>Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Ак. Лебедева, 6

*Резюме:* Изучено влияние нового селенсодержащего металлокомплексного соединения  $\pi$ Q1983 на параметры активности кардиореспираторной системы крыс после введения вещества внутрь в дозе 100 мг/кг до и во время воздействия на организм остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Вещество вводили за 90 мин. (период инкубации) до помещения животных в гипоксические камеры со свободным объёмом 1,0 л. В ходе опытов у крыс на протяжении периода инкубации и в условиях ОГ+Гк одновременно регистрировали электрическую активность миокарда (ЭКГ) и дыхательные кривые – пневмобарограммы (ПБГ). Установлено, что вещество  $\pi$ Q1983 оказывает кардиодепрессивное действие, а также снижает у животных параметры лёгочной вентиляции. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ и ПБГ, крысы, защищённые веществом  $\pi$ Q1983, демонстрировали повышенную резистентность к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявлялось ослаблением ранних реакций со стороны кардиореспираторной системы на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных в условиях гипоксического опыта.

*Ключевые слова:* кардиореспираторная система, острая гипоксия, гиперкапния, антигипоксикант, крыса

**CARDIO-RESPIRATORY SYSTEM OF RATS IN ACUTE HYPOXIA AND APPLICATION OF A NEW COMPLEX-METAL ANTIHYPOXANT**Evseyev A.V.<sup>1</sup>, Sosin D.V.<sup>1</sup>, Shalaeva O.E.<sup>1</sup>, Evseyeva M.A.<sup>1</sup>, Morozova G.A.<sup>1</sup>, Pravdivtsev V.A.<sup>1</sup>, Shabanov P.D.<sup>2</sup><sup>1</sup>Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28<sup>2</sup>Military Medical Academy named after S.M. Kirov, Russia, 190044, St. Petersburg, Ac. Lebedev St., 6

*Summary:* Responses of cardiorespiratory system have been studied in experimental rats in oral administration of an innovative selenium-containing metal-complex substance  $\pi$ Q1983 in dose 100 mg/kg before and under action of acute hypercapnic hypoxia (AH+Hc). The substance was injected 90 min. before (incubation period) placement of animals into hypoxic chambers with 1.0 L free volume. During each experiment as well as during AH+Hc an electrical activity of myocardium (ECG) and respiration curves called pneumobarogramm (PBG) were recorded simultaneously. It was established that the substance  $\pi$ Q1983 had cardiodepressive effect and decreases parameters of lungs ventilation in animals. According to ECG and PBG dynamics, rats protected by the substance demonstrated a high resistance level to the aroused acute hypoxia with hypercapnia, that expressed by weakening of early reactions from cardiorespiratory system under hypercapnia action, and by twice longer life span of animals in hypoxic experiment.

*Key words:* cardiorespiratory system, acute hypoxia, hypercapnia, antihypoxant, rat

**Введение**

Известно, что при быстром снижении содержания кислорода в окружающей среде устойчивость организма к формирующейся гипоксии в значительной мере зависит от уровня активности его кардиореспираторной системы [3, 25]. Активация метаболических процессов при выполнении физической работы или во время психо-эмоционального возбуждения приводит к увеличению характеристик внешнего дыхания, параметров сердечной деятельности, что в условиях недостатка кислорода сопровождается быстрым формированием гипоксического статуса [1,15]

Установлено, что эффективным механизмом адаптации организма к острой гипоксии выступает его способность к замедлению скорости течения метаболических процессов, особенно за счёт снижения функциональной активности энергоёмких органов и тканей [14, 21]. В настоящее время с этой целью нередко используются фармакологические вещества из категории антигипоксантов, в том числе и металлокомплексные соединения [8, 11].

Ранее в опытах на мышцах были продемонстрированы положительные влияния соединений металлокомплексной структуры на характеристики кардиореспираторной системы, что способствовало значительно повышению способности животных переживать состояние острой гипоксии. Например, продолжительность жизни мышей в условиях защиты веществом  $\pi Q1104$  увеличивалась более чем в 3 раза [16]. Особенностью эффективных металлокомплексов явилось наличие у них в качестве металла-комплексобразователя 2-валентного цинка. Также высокую активность в опытах на мышцах продемонстрировало другое цинксоодержащее вещество –  $\pi Q1983$ , в лиганд которого был интегрирован селен. Формула вещества: гексакис(3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис(добензилдиселенидо)] дицинк(II) [17].

Целью исследования явилось изучение состояния кардиореспираторной системы крыс в условиях формирования острого гипоксического состояния экзогенной природы после применения в качестве протектора гипоксии селенсодержащего металлокомплексного антигипоксического вещества  $\pi Q1983$ .

## Методика

Опыты выполнены на белых крысах-самцах линии Wistar ( $n=20$ ) массой 180-200 г в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003 г.).

Крыс делили на 2 группы – контрольную и опытную. В каждую группу брали по 10 крыс. В дальнейшем всех животных подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Состояние ОГ+Гк моделировали, помещая крыс в гипоксические камеры объёмом 1,0 л. [12]. Животным опытной группы за 90 мин. до ОГ+Гк (период инкубации) в качестве протектора гипоксии вводили внутрь через эластичный зонд вещество  $\pi Q1983$  в дозе 100 мг/кг, предварительно растворив его в 3 мл физиологического раствора натрия хлорида. Животным контрольной группы вводили равный объём физиологического раствора [13].

В ходе опыта, используя возможности совмещённого с ПЭВМ гибридного биотехнического комплекса, у крыс регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и пневмобарограмму (ПБГ) [5]. Для регистрации ЭКГ за сутки до начала опыта, в условиях лёгкого эфирного наркоза через кожу спины проводили ЭКГ-электроды, выполненные в форме рыболовных крючков. Активные электроды фиксировали в верхней части спины справа и слева, нулевой электрод закрепляли каудально. Провода электродов выводили наружу через герметизирующую пробку камеры, подсоединяли к клеммам усилителя биопотенциалов биотехнического комплекса.

ПБГ регистрировали, используя в качестве преобразователя механических колебаний в электрический сигнал плетизмограф «TRIODYN» (Венгрия). Параметры внешнего дыхания оценивали по частотным и амплитудным характеристикам ПБГ. Минутный объём дыхания (МОД) измеряли в условных единицах (у.е.), для чего усреднённую амплитуду дыхательных волн (мм) умножали на количество волн в минуту. Экранные образы ЭКГ и ПБГ сохраняли в файловом формате. Гибель крыс отмечали по факту полной остановки дыхания.

Полученные данные обрабатывали статистически с помощью непараметрического критерия Вилкоксона, используя пакеты статистических программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Минимальный уровень значимости составил –  $p<0,05$ .

## Результаты исследования

В ходе регистрации ЭКГ была определена исходная частота генерации электрических импульсов, которая составила в среднем  $462\pm 16$ /мин, что соответствует литературным сведениям [20, 27]. В свою очередь, средняя частота следования дыхательных волн у крыс была  $182\pm 11$ /мин (рис. 1-ЭКГ, А), что согласуется с данными других литературных источников [24]. МОД для этой группы животных составил 31,6 у.е. (рис. 2).

Как оказалось, после введения животным опытной группы вещества  $\pi Q1983$  параметры электрической активности миокарда существенно изменялись (рис. 1-ЭКГ). Так, уже через 30 мин. вещество  $\pi Q1983$  достоверно замедляло частоту генерации желудочковых комплексов до

324±19/мин (на 21,3%). К 60-й мин. наблюдения кардиодепрессивный эффект увеличивался – частота составляла всего 283±15/мин. Тем не менее, через 70-80 мин. после введения вещества у крыс констатировали стабилизацию брадикардии на уровне 290±13/мин, который статистически значимо не менялся вплоть до помещения крыс в условия ОГ+Гк.

Сразу после посадки в гипоксические камеры частота ЭКГ-комплексов в опытной группе составляла 295±14/мин, т.е. была в 1,5 раза ниже исходного значения. Введение вещества  $\pi$ Q1983 отражалось и на амплитудных характеристиках ЭКГ. В частности, отмечали уменьшение величины зубцов R и P вплоть до полного сглаживания последнего. Зубец реполяризации T во всех записях выявлялся слабо.

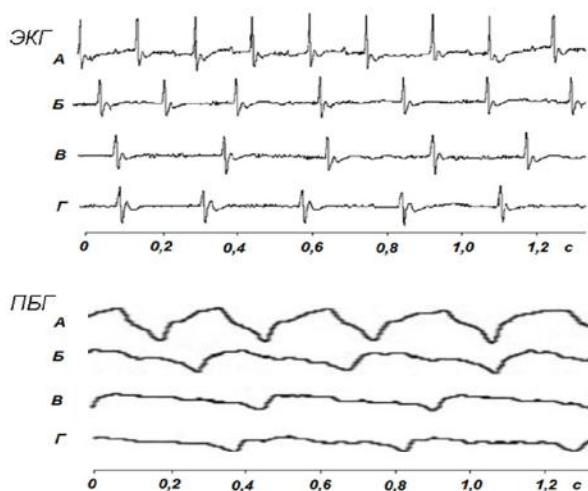


Рис. 1. Влияние вещества  $\pi$ Q1983 (100 мг/кг, внутрь) на состояние кардиореспираторной системы крысы в период инкубации (ЭКГ – электрокардиограмма, ПБГ – пневмобарограмма). А – исходное состояние, Б – через 30 мин. после введения, В – через 60 мин. после введения, Г – через 90 мин. после введения

Анализ ПБГ показал, что изученное металлокомплексное соединение существенно снижает параметры лёгочной вентиляции. Так, статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) изменения частотных характеристик были зафиксированы уже спустя 15 мин. после введения вещества – частота дыхательных волн на этот момент составила 135±13/мин (рис. 1-ПБГ, Б), при этом МОД (рис. 2) уменьшался более чем в 2 раза (-55,1%). Следующие 15 мин. наблюдения (30-я мин. опыта) частота продолжала снижаться, но затем стабилизировалась на уровне 116-126/мин (рис. 1-ПБГ, В, Г, Д), оставаясь таковой вплоть до завершения периода инкубации. Максимальное снижение частотных характеристик дыхания после применения вещества  $\pi$ Q1983 составило 43,1% при МОД 31,9% от исходных значений.

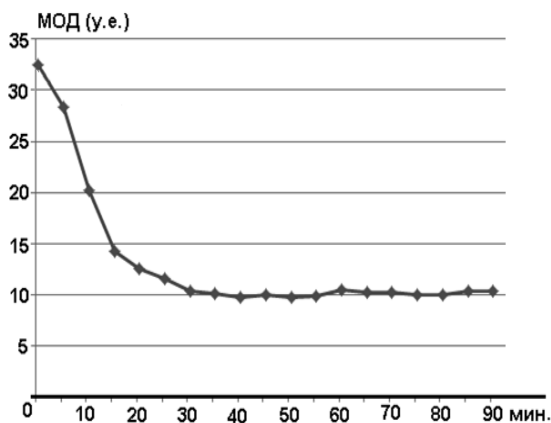


Рис. 2. Влияние вещества  $\pi$ Q1983 (100 мг/кг, внутрь) на минутный объём дыхания (МОД) крыс в период инкубации. МОД представлен в условных единицах (у.е.)

На следующем этапе исследования крыс помещали в гипоксические камеры для оценки уровня их устойчивости к ОГ+Гк и наблюдали за динамикой изменения функциональных характеристик кардиореспираторной системы. Изменения ЭКГ и ПБГ в контрольной группе можно проследить по типичным кривым (рис. 3).



Рис. 3. ЭКГ и ПБГ крысы контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). А – исходное состояние, Б – через 15 мин. ОГ+Гк, В – через 30 мин. ОГ+Гк, Д – через 48 мин. ОГ+Гк

В верхней части рисунка представлена ЭКГ, записанная до помещения животного в условия острой гипоксии (рис. 3-ЭКГ, А). Как уже отмечалось, средняя частота желудочковых комплексов у крыс в исходном состоянии составляла  $462 \pm 16$ /мин. На ранних этапах эксперимента по мере ухудшения газовой среды у животных формировалась тахикардия. Максимальную частоту кардиоциклов обычно регистрировали на 15-й мин. опыта ( $576 \pm 18$ /мин). Одновременно наблюдали увеличение зубцов R (рис. 3-ЭКГ, Б).

В дальнейшем характеристики ЭКГ начинали ухудшаться. Так, через 30 мин. после помещения животных в условия ОГ+Гк частота ЭКГ-комплексов составляла  $348 \pm 15$ /мин, а к 40-й мин. – всего  $121 \pm 12$ /мин, что рассматривали как предагональное состояние. Наблюдали снижение амплитуды зубцов R, расширение комплекса QS, увеличение длительности интервала QT. Следует отметить, что после остановки дыхания электрическая активность миокарда некоторое время сохранялась, но к 46-й мин. опыта 90% крыс контрольной группы погибло (рис. 3-ЭКГ-Д).

Что касается динамики показателей внешнего дыхания животных контрольной группы, то необходимо отметить фазность происходивших изменений (рис. 3-ПБГ). Как видно из рисунка и графика изменения МОД (рис. 4), на ранних стадиях гипоксии происходило учащение дыхания с  $186 \pm 14$  до  $224 \pm 13$ /мин (+25,8%), увеличение глубины дыхания – МОД возрастал на 42,7%. Гипервентиляция достигала пика к 13-й мин. ОГ+Гк и прекращалась на 18-й (рис. 3-ПБГ, Б, В).

Последующие изменения на ПБГ носили негативный характер. Так, спустя 25 мин. с момента помещения животных в условия ОГ+Гк средняя частота дыхания крыс уже составляла  $136 \pm 9$ /мин. Глубина дыхания при этом возвращалась к исходным показателям, в то время как МОД в сравнении со стартовым значением уменьшался на 41,5% (рис. 3-ПБГ, Г; рис. 4). Явные признаки дыхательной дисфункции отмечали через 35-40 мин. после начала опыта. Дыхание периодически приобретало судорожный характер, амплитуда волн уменьшалась почти в 2 раза по сравнению с исходным значением, частота дыхания составляла  $67 \pm 8$ /мин, МОД – 21,2% от исходного уровня (рис. 4). В совокупности полученные данные позволяли расценивать состояние животных на описанном этапе как предтерминальное (рис. 3-ПБГ, Д). Агония у крыс контрольной группы, как правило, развивалась через 42-46 мин. после их помещения в условия ОГ+Гк.

Как ранее отмечалось, на этапе оценки влияния вещества  $\pi Q1983$  на электрическую активность миокарда крыс (рис. 5-ЭКГ), было установлено, по истечении периода инкубации частота следования желудочковых комплексов составила  $295 \pm 14$ /мин. Данный показатель использовали в качестве контрольной цифры.

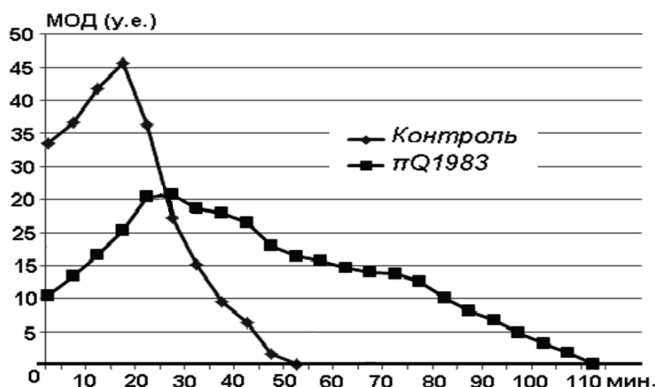


Рис. 4. Изменение минутного объема дыхания (МОД) крыс контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией, а также на фоне действия вещества  $\pi$ Q1983 (100 мг/кг, внутрь). МОД представлен в условных единицах (y.e.)

Как было установлено, первые 80 мин. пребывания крыс опытной группы в условиях ОГ+Гк и фармакологической защиты не сопровождались статистически значимыми изменениями частоты следования ЭКГ-комплексов, которая по завершении данного промежутка времени составляла  $257 \pm 12$ /мин (рис. 5-ЭКГ, А, Б). В течение последующих 25 мин. опыта показатели ЭКГ демонстрировали снижение электрической активности миокарда, и преимущественно затрагивали частотные характеристики ЭКГ. В конце опыта, который обычно наступал спустя 100-110 мин. после начала воздействия ОГ+Гк, электрическая активность миокарда исчезала.

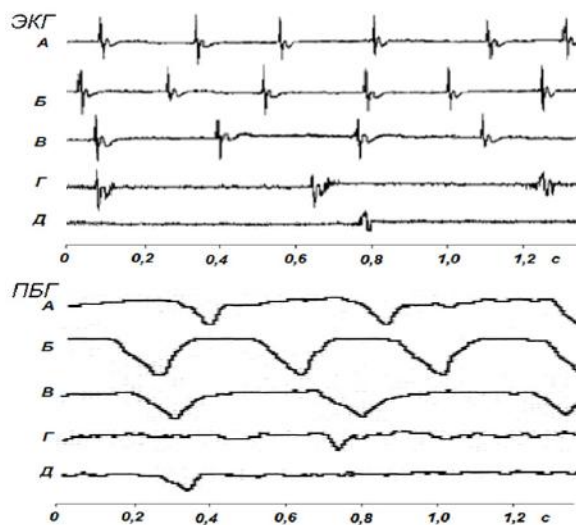


Рис. 5. Влияние вещества  $\pi$ Q1983 (100 мг/кг, внутрь) на ЭКГ и ПБГ крысы, подвергнутой воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). А – после помещения в условия ОГ+Гк, Б – через 70 мин. ОГ+Гк, В – через 80 мин. ОГ+Гк, Г – через 95 мин. ОГ+Гк, Д – через 100 мин. ОГ+Гк

### Обсуждение результатов исследования

Известно, что в качестве основного звена патогенеза при развитии острой гипоксии выступает фактор кислородного дефицита в тканях. В связи с этим, инициируемые механизмы адаптации к гипоксии направлены, в первую очередь, на увеличение оксигенации крови и поддержание скорости тканевого метаболизма на приемлемом уровне [29]. Естественно, при различных формах

острой гипоксии, также как и на разных этапах её формирования, удельный вес и общий «набор» механизмов компенсации существенно меняется.

Следует отметить, что реакции дыхательной системы на гипоксию являются наиболее ранними и яркими, заметно опережающими гемодинамические сдвиги. Как правило, первично перестройка захватывает процессы, регулирующие внешнее дыхание. Это выражается в увеличении альвеолярной вентиляции, прежде всего за счёт углубления и учащения дыхания, а также благодаря вовлечению в дыхательный акт резервных альвеол [26].

Такого рода ответные реакции формируются в результате рефлекторного раздражения хеморецепторов синокаротидной зоны и, в меньшей степени, вследствие непосредственного возбуждения хемочувствительных нейронов в составе дыхательного центра избытком  $\text{CO}_2$  в сочетании с недостатком  $\text{O}_2$ , а также в связи с рядом физико-химических изменений, возникающих в крови при гипоксии любой природы в ходе увеличения содержания в тканях кислых продуктов метаболизма [19]. Необходимо подчеркнуть, что увеличение лёгочной вентиляции, показателя МОД всегда сопровождается усилением лёгочного кровотока, что, в свою очередь, существенно повышает диффузию  $\text{O}_2$  через аэрогемический барьер [18, 28].

В соответствии с данными литературы, адаптивные реакции кардиореспираторной системы (рис. 6) в процессе нарастания острой гипоксии обычно протекают в две фазы [3, 23].

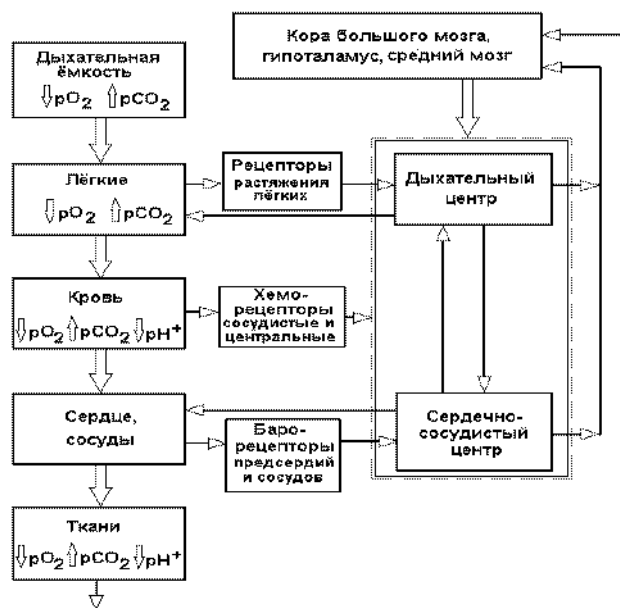


Рис. 6. Общая схема регуляции кардиореспираторной системы при развитии острой гипоксии с гиперкапнией. Пунктиром отмечен блок кардиореспираторного центра

В первую фазу, обычно, наблюдают увеличение частоты дыхания и параметров сердечной деятельности, что приводит к возрастанию минутного объёма кровотока на фоне удовлетворительного содержания кислорода в крови. Также существенно прирастает масса циркулирующей крови за счёт её поступления из кровяных депо. Принято считать, что усиление внешнего дыхания и кровообращения гарантируют поступление в ткани требуемого количества  $\text{O}_2$ , несмотря на относительно низкое содержание газа в единице объёма крови. Рефлекторные реакции со стороны обеих функциональных систем (дыхания и гемодинамики) на ранних стадиях формирования острой гипоксии, как известно, обеспечивают стабильное поступление кислорода к головному мозгу, что, в свою очередь, способствует стабилизации параметров активности нервных центров, контролирующих работу жизненно-важных функциональных систем организма [25, 27].

Вторую фазу реагирования, как правило, отмечают с момента манифестации признаков гипоксического повреждения центра регуляции системы кровообращения. Она выражается в постепенном снижении контрактильной активности миокарда [10]. В этот период обычно отмечают выраженную одышку, перебои в работе сердца, а в момент агонии – фибрилляцию желудочков. Кровяное давление, повышенное во время первой фазы, при переходе ко второй

начинает снижаться, нередко формируется коллапс. Следует отметить, что, несмотря на довольно высокие показатели внешнего дыхания, проблемы в центральной гемодинамике прогрессируют, и неизбежно приводят к нарушению микроциркуляции на всех уровнях, включая головной мозг и миокард [19].

Установлено, что быстрое истощение кислородных ресурсов при ОГ+Гк, как бы ни звучало парадоксально, в значительной степени обусловлено высокой скоростью включения реакций компенсации, в том числе и со стороны системы дыхания. Известно, что вызываемое гиперкапнией тахипноэ приводит к активации процессов доставки к тканям дефицитного кислорода, и как результат, к быстрому истощению наличных запасов газа, что и является непосредственной причиной ранней гибели в герметично замкнутом пространстве [22].

Сообщается, что высотная гипоксия существенно отличается от гипоксии, формирующейся в условиях замкнутого пространства. Несмотря на это, результаты выполненных опытов мало отличались от данных литературы, характеризующих состояние сердечной мышцы крысы при острой гипобарической гипоксии – был отмечен непродолжительный период повышенной электрической активности миокарда с укорочением кардиоцикла и расширением комплекса QS. При развитии ОГ+Гк, также как и при гипобарии, период активации сменялся периодом угнетения электрической активности, но без 2-го пика тахикардии [4].

Рассматривая роль фактора гиперкапнии в дестабилизации функционального состояния сердечной мышцы, следует подчеркнуть, что ранняя активация миокарда на фоне нарастающей гиперкапнии способствует на начальных стадиях острой гипоксии увеличению минутного объёма кровотока и, как следствие этого, обеспечивает необходимую скорость удаления избытка  $\text{CO}_2$  из тканевой жидкостей [19]. До определённого момента тахикардия даёт организму возможность поддерживать стабильный уровень доставки  $\text{O}_2$  к головному мозгу и сердцу, как к наиболее чувствительным к кислородному голоданию органам. Эффект достигается не только за счёт ускорения циркуляции, но также обусловлен феноменом уменьшения сродства гемоглобина к  $\text{O}_2$ , что всегда наблюдается при повышении напряжения  $\text{CO}_2$  и уменьшении pH в плазме крови [2].

В связи с этим, реальные возможности повышения шансов на выживание при аварийных и подобных им ситуациях кроются в применении методов, способных: 1) в той или иной мере замедлить процесс потребления  $\text{O}_2$  клетками, 2) либо снизить их кислородные запросы. Вероятнее всего, использованный в работе фармакологический подход обеспечил желаемый результат по второму варианту.

В последние годы стал преобладать новый взгляд на роль антигипоксантов в процессах регуляции тканевого дыхания при формировании острого гипоксического состояния [9]. Прежние доводы, рассматривающие такого рода соединения с позиции «оптимизаторов» деятельности митохондриального компартмента, на сегодняшний день выглядят малоубедительно, особенно с позиций проблемы острой кислородной недостаточности [7].

Собственные результаты исследования показали, что профилактическое введение вещества  $\pi\text{Q1983}$  внутрь (100 мг/кг) оказывает тормозное влияние на ЭКГ-характеристики миокарда крыс в период инкубации. Через 30 мин. после введения вещества  $\pi\text{Q1983}$  частота ЭКГ-комплексов замедлялась на 21,3%, преимущественно за счёт удлинения кардиоцикла. В дальнейшем брадикардия усиливалась, но в среднем через 70 мин. опыта частотные характеристики ЭКГ стабилизировались. Частота следования ЭКГ-комплексов по сравнению со стартовыми показателями снижалась максимально (в 1,5 раза). Амплитуда зубцов R на этот момент была в 2 раза ниже, чем до введения металлокомплексного соединения. Параллельно с кардиодепрессивным эффектом изученного вещества была отмечена отрицательная динамика показателей ПБГ, исключая непродолжительный период гипервентиляции на ранних стадиях формирования ОГ+Гк.

Таким образом, полученные данные доказывают, что вещество  $\pi\text{Q1983}$  снижает электрическую работу миокарда. При этом, по всей вероятности, данное соединение обеспечивает новый режим работы сердечной мышцы, более предпочтительный для условий ОГ+Гк. Детальный анализ электрофизиологических реакций обусловленных антигипоксантом  $\pi\text{Q1983}$  показал, что соединение оказывает выраженное кардиодепрессивное влияние. Полученные данные подтвердили факт возможности снижения на фоне действия соединений типа  $\pi\text{Q1983}$  интенсивности клеточного метаболизма. Причём это снижение, по-видимому, обусловлено не формированием некоего более «комфортного» состояния, идеального для осуществления клеточного дыхания, но, предположительно, обусловлено возникновением в митохондриальном компартменте проблем в утилизации  $\text{O}_2$  на заключительной стадии окисления биологических субстратов.



В литературе встречаются упоминания о кардиодепрессивных эффектах антигипоксических веществ из категории антигипоксантов, таких, например, как, гутимин, амтизол, металлокомплексное соединение  $\pi Q1104$ . В частности, после 3-х дневного применения амтизола у больных значительно снижалось артериальное давление, формировалась брадикардия [7]. Подобные эффекты были отмечены в предыдущих опытах у мышей после внутривенного введения вещества  $\pi Q1104$  (бис (N-ацетил-L-цистеинато) цинк (II) сульфат октагидрат) [6]. Следует подчеркнуть, что это соединение, также как и вещество  $\pi Q1983$ , в качестве комплексообразователя содержит 2-валентный цинк.

Выявление феномена снижения активности кардиореспираторной системы организма под влиянием вещества  $\pi Q1983$  требовало постановки опытов по изучению его влияния на параметры ЭКГ и ПБГ крыс при формировании ОГ+Гк. Как было установлено, существенных изменений электрического состояния миокарда и внешнего дыхания на фоне действия вещества  $\pi Q1983$  не наблюдалось на протяжении 75-80 мин. ОГ+Гк. При этом продолжительность жизни крыс увеличивалась более чем в 2 раза в сравнении с животными контрольной группы, что соответствовало результатам, полученным ранее на мышах [6].

Следует обратить внимание на то, что в опытах, выполненных на модели ОГ+Гк с применением вещества  $\pi Q1983$ , по мере ухудшения качества воздуха в гипоксической камере, со стороны системы кровообращения, в отличие от системы дыхания, не было выявлено типичных ранних реакций на гиперкапнию, а именно тахикардии. В связи с этим возникло предположение о способности металлокомплексного соединения вызывать десенситизацию периферических (а, возможно, и центральных) хеморецепторов с последующим снижением их чувствительности к тонким сдвигам газовой константы крови.

В литературе редко встречаются данные, характеризующие состояние кардиореспираторной системы крыс, переживающих воздействие острой гипоксии, и, в частности, воздействие ОГ+Гк. Для моделирования острой гипоксии чаще используют методику «подъёма на высоту». Иногда состояние острой экзогенной гипоксии у человека и животных формируют путём замены атмосферного воздуха гипоксическими смесями, изготовленными на основе инертных газов-разбавителей [3, 4]. Следует отметить, что результаты, полученные в рамках использования технически близких моделей остро нарастающей гипоксии, часто существенно разнятся и бывают противоречивы.

Тем не менее, в работе В.Б. Кошелева (2004), выполненной на крысах, сообщается, что на ранних стадиях острой экзогенной гипоксии у животных заметно возрастает минутный объём кровотока, происходит централизация кровообращения. В свою очередь, Ф.В. Долова (2000) наблюдала у адаптированных к состоянию острой гипобарической гипоксии крыс после «подъёма на высоту» 8000 м правильный синусовый ритм при исходной частоте следования желудочковых комплексов 480/мин, тогда как у нетренированных особей на той же высоте частота возбуждений миокарда снижалась до 282/мин. В этой группе животных синусовая аритмия и ЭКГ-признаки ишемии, зачастую, возникали уже на высоте 4000 м.

На основании собственных данных С.Г. Кривощёков и соавт. (2015) выдвинули гипотезу, согласно которой основным системообразующим фактором приспособления гемодинамики и дыхания к условиям любого вида острой экзогенной гипоксии выступает так называемый внутренний гипоксический стимул, который может иметь различное происхождение. Стимул способствует переключению механизмов кислородного обеспечения на новый режим активности, обеспечивающий стабильность параметров лёгочной вентиляции, приоритет парасимпатической регуляции в работе сердца, уменьшение реактивности миокарда в сочетании со снижением общей нагрузки на сердечную мышцу.

Таким образом, результаты исследования показали, что поиск новых антигипоксических средств для профилактики и коррекции острых гипоксических состояний фармакологическими средствами должен также включать мероприятия по осуществлению синтеза новых безопасных для организма селеносодержащих металлокомплексных соединений и изучения их антигипоксических свойств. Несомненным преимуществом уже известных соединений из этой группы является их способность быстро и эффективно защищать организм от последствий остро нарастающей гипоксии при введении внутрь, что и было подтверждено настоящими опытами.

## Выводы

1. В условиях формирования острой гипоксии с гиперкапнией показатели активности кардиореспираторной системы крыс демонстрируют фазную динамику – на ранних стадиях гипоксического статуса отмечается увеличение центральной гемодинамики и внешнего

- дыхания, на поздних – их резкое угнетение. При этом изменения, наблюдаемые со стороны внешнего дыхания животных, демонстрируют более высокую реактивность в сравнении с реактивностью гемодинамического блока.
2. Селенсодержащее металлокомплексное соединение  $\pi Q1983$ , введенное крысам внутрь в дозе 100 мг/кг, оказывает сдерживающее влияние на функциональную активность кардиореспираторной системы крыс, что проявляется кардиодепрессивным действием вещества (ослабление электрической активности миокарда) и снижением показателей внешнего дыхания (замедление частоты дыхания, уменьшение МОД).
  3. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ и ПБГ, крысы защищённые веществом  $\pi Q1983$  демонстрируют высокий уровень резистентности к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявляется неотчётливой ранней реакцией со стороны систем гемодинамики и дыхания на гиперкапнию и не менее чем двукратным увеличением продолжительности жизни животных.

## Литература

1. Агаджанян Н.А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. – М.: Медицина, 2006. – 208 с.
2. Булярский С.В., Балыкин М.В. Светухин В.В., Вострецов Д.Я. Математическое моделирование и экспериментальное исследование сродства гемоглобина к кислороду при гипоксии // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. – Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. – С. 39-45.
3. Диверт В.Э., Кривощёков С.Г., Водяницкий С.Н. Индивидуально-типологическая оценка реакций кардиореспираторной системы на гипоксию и гиперкапнию у здоровых молодых мужчин // Физиология человека. – 2015. – Т.41, №2. – С. 64-73.
4. Долова Ф.В., Шаов М.Т. Пшикова О.В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипоксии // Журнал Neuroxia Medical. – 2000. – Т.8, №1-2. – С. 8-11.
5. Евсеев А.В. Использование гибридного биотехнического комплекса для оценки эффективности антигипоксического действия химических соединений в условиях острой гипоксии с гиперкапнией // Современные информационные технологии в медицине и экологии – ИТМЭ-2003. Труды Всероссийской научной конференции, 20-21 ноября 2003 г., г. Смоленск. – М.: Физматлит, 2003. – С. 11-14.
6. Евсеев А.В., Сосин Д.В., Евсеева М.А., Яснецов С.А. Сравнительная эффективность комплексных соединений цинка(II) и N-ацетил-L-цистеина при различной скорости развития экзогенной острой гипоксии с гиперкапнией // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2005. – №3. – С. 12-16.
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. – СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. – 368 с.
8. Кебец А.П., Кебец Н.М., Кебец М.А. Синтез и противогипоксическая активность координационных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами // Материалы научно-практической конференции «Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе». Т.1. – Кострома, 2003. – С. 79-80.
9. Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – №2. – С. 54-56.
10. Кошелёв В.Б. Сердечно-сосудистые реакции организма в ответ на экзогенную гипоксию // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2004. – Т.90, №8. – Ч.1. – С. 483.
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №4. – С. 3-22.
12. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с.
13. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (Ч.1) // ФАРМиндекс-Практик. – Вып.6. – 2004. – С. 30-39.
14. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2012. – Т.98, №1. – С. 108-126.
15. Сороко С.И., Бурых Э.А. Внутрисистемные и межсистемные перестройки физиологических параметров при острой экспериментальной гипоксии // Физиология человека. – 2004. – Т.30, №2. – С. 58-66.

16. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А. и др. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных селенсодержащих веществ после их парентерального и энтерального введения // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т.10, №3. – С. 28-34.
17. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В. и др. Антигипоксическое средство // Патент РФ на изобретение №2472503. Опубликовано 20.01.2013. Бюл. №2.
18. Турчанинова В.Ф., Алферова И.В., Голубчикова З.А. и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя // Орбитальная станция «Мир». Т.1. – 2002. – С. 267-275.
19. Шошенко К.А. Критическое напряжение кислорода в клетках и тканях и капиллярный кровоток // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. – Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. – С. 257-267.
20. Яснецов С.А. Сравнительная эффективность новых комплексных соединений металлов и биоантиоксидантов при энтеральном и парентеральном введении // Сборник материалов 35-й конференции молодых учёных и научных работ 59-й научной студенческой конференции СГМА. Ч.2. – Смоленск: Изд. СГМА, 2007. – С. 69-70.
21. Critchley H.D., Nicotra A., Chiesa P.A. et al. Slow breathing and hypoxic challenge: cardiorespiratory consequences and their central neural substrates // Public Library of Science. – 2015. – V.10, N5. – P. 68-72.
22. DeKloet E.R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // Nature Reviews Neuroscience. – 2005. – N6. – P. 463-475.
23. Dempsey J.A., Powell F.L., Bisgard G.E. et al. Role of chemoreception in cardiorespiratory acclimatization to, and deacclimatization from hypoxia // Journal of Applied Physiology. – 2014. – V.116, N78. – P. 58-66.
24. LaManna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain // Journal of Experimental Biology. – 2004. – V.207. – P. 3163-3169.
25. MacNutt M.J., Peters C.M., Chan C. et al. Day-to-day variability in cardiorespiratory responses to hypoxic cycle exercise // Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism. – 2015. – V.40, N2. – P. 155-161.
26. Ranch C. On the relationship between drugs size, cell membrane mechanical properties and high level of multidrug resistance // European Biophysics Journal. – 2008. – V.38, N4. – P. 537-546.
27. Simpson J.A., Iscoe S. Hypoxia, not hypercapnia, induces cardiorespiratory failure in rats // Respiratory Physiology & Neurobiology. – 2014. – V.196. – P. 56-62.
28. Zoccal D.B. Peripheral chemoreceptors and cardiorespiratory coupling: a link to sympatho-excitation // Experimental Physiology. – 2015. – V.100, N2. – P. 143-148.
29. Zufall F., Leinders T. The cellular and molecular basis of adaptation // Chemistry Science. – 2000. – V.35, N4. – P. 473-476.

### Информация об авторах

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

*Сосин Денис Владимирович* – доктор медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [sosina-67@yandex.ru](mailto:sosina-67@yandex.ru)

*Шалаева Ольга Евгеньевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [shalaevaolga1@rambler.ru](mailto:shalaevaolga1@rambler.ru)

*Евсеева Марина Анатольевна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

*Морозова Галина Александровна* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры ортопедической стоматологии с курсом ортодонтии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [hypoxia@yandex.ru](mailto:hypoxia@yandex.ru)

*Правдивцев Виталий Андреевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [pqrstvar@mail.ru](mailto:pqrstvar@mail.ru)

*Шабанов Петр Дмитриевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова МО России. E-mail: [pdshabanov@mail.ru](mailto:pdshabanov@mail.ru)