

ЭКГ КРЫС НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО АНТИГИПОКСАНТА π Q1983 В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

УДК 616-001.8:615.355

© Д. В. Сосин¹, В. А. Правдивцев¹, М. А. Евсева¹, А. В. Евсеев¹,
П. Д. Шабанов²

¹ Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск;

² Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

крыса; острая гипоксия; гиперкапния; антигипоксанты; ЭКГ; миокард.

Резюме

Особенности влияния нового селенсодержащего металлокомплексного соединения π Q1983 на электрическую активность миокарда крыс изучены после введения вещества внутрь в дозе 100 мг/кг до и после воздействия на организм остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). В качестве вещества сравнения использовали антигипоксант метаболического типа действия амтизол в той же дозе. Вещества вводили за 90 мин (период инкубации) до помещения животных в гипоксические камеры свободным объёмом 1,0 л. В ходе опытов у крыс на протяжении периода инкубации и в условиях ОГ+Гк непрерывно регистрировали ЭКГ. Установлено, что вещество π Q1983 оказывает тормозное влияние на электрическую активность миокарда, что проявлялось выраженной брадикардией. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ, крысы, защищённые веществом π Q1983, обнаружили в условиях ОГ+Гк более высокий уровень резистентности к гипоксии, чем получавшие антигипоксант амтизол. Это было подтверждено особенностями ранних реакций миокарда на гиперкапнию, показателями продолжительности жизни и длительности периода относительного благополучия.

ВВЕДЕНИЕ

Эффективным механизмом адаптации к острой гипоксии принято считать способность организма ограничивать скорость течения метаболических процессов [1, 14, 22, 24]. В последние годы появились реальные возможности для обеспечения данного результата с помощью фармакологических средств. Есть мнение, что наиболее перспективными в этом отношении веществами являются металлокомплексные соединения [7, 10, 21, 26].

Следует отметить, что существенным недостатком большинства антигипоксических средств, включая и металлокомплексные соединения, является заметное снижение или даже полное исчезновение их фармакологической активности в случае введения *per os* с целью смягчения негативных последствий

остро нарастающей гипоксии, что подтверждается отсутствием публикаций по данной проблеме. Тем не менее в опытах на мышах нами были выявлены соединения металлокомплексной структуры, способные эффективно защищать организм после внутрижелудочного введения [17]. Особенностью этих соединений явилось присутствие атома селена в составе комплексной молекулы. В ряду изученных нами селенсодержащих веществ наибольшую активность при введении *per os* продемонстрировало вещество π Q1983 — гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (добензилдиселенидо)] дицинк (II) [18].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

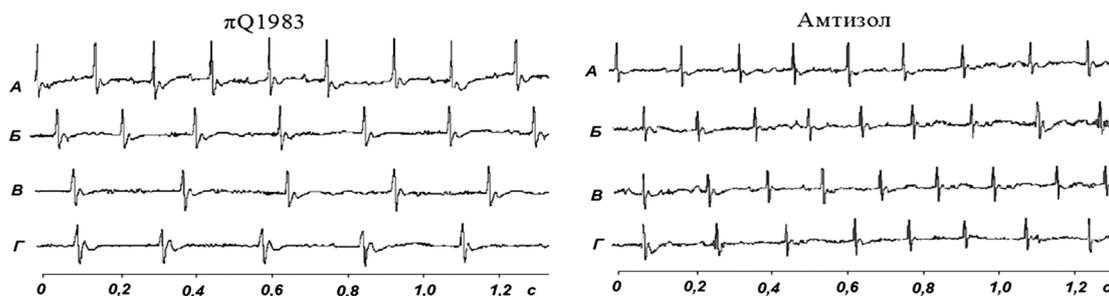
Целью исследования явилось изучение влияния нового селенсодержащего металлокомплексного вещества π Q1983 после введения *per os* на ЭКГ крыс до и после воздействия острой гипоксии.

МЕТОДИКА

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Wistar (n=30) массой 180–200 г в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003).

Крыс делили на 3 группы по 10 особей: 1-я — контрольная, 2-я и 3-я — опытные. В дальнейшем животных подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) на фоне фармакологической защиты. Состояние ОГ+Гк у крыс моделировали путём помещения животных в гипоксические камеры объёмом 1,0 л. [11].

За 90 мин до ОГ+Гк (период инкубации) крысы 2-й группы получали в качестве протектора гипоксии селенсодержащее металлокомплексное вещество π Q1983, а крысы 3-й группы — антигипоксант метаболического типа действия амтизол, нередко используемый как вещество сравнения в опытах с моделированием состояния острой гипоксии [12]. Предварительно вещества растворяли в 3 мл физиологического раствора натрия хлорида и вводили внутрь через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг. Животным 1-й группы вводили равный объём физиологического раствора.



■ Рисунок 1. Влияние вещества π Q1983 (100 мг/кг) и амтизола (100 мг/кг) после введения *per os* на ЭКГ крысы в период инкубации. А — исходная ЭКГ; Б — ЭКГ через 30 мин после введения; В — ЭКГ через 60 мин после введения; Г — ЭКГ через 90 мин после введения

В ходе опыта, используя возможности специализированного биотехнического комплекса, у крыс регистрировали ЭКГ [5]. Для этого за сутки до начала опыта, в условиях лёгкого эфирного наркоза через кожу спины проводили ЭКГ-электроды. Активные электроды фиксировали в верхней части спины, нулевой электрод закрепляли каудально. Провода выводили наружу через герметизирующую пробку камеры, подсоединяли к клеммам усилителя биопотенциалов биотехнического комплекса. Гибель крыс отмечали по факту исчезновения на ЭКГ желудочкового комплекса. У всех животных до введения веществ и непосредственно перед помещением в условия ОГ+Гк измеряли ректальную температуру электрическим термометром ТПЭМ-1.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ «Statistica for Windows 6.0».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходная частота генерации электрических импульсов в миокарде интактных животных (1-я группа) составила в среднем 462 ± 16 /мин, что соответствует литературным данным [15, 21, 25]. Ректальная температура у этих крыс была $37,8 \pm 10$ °С.

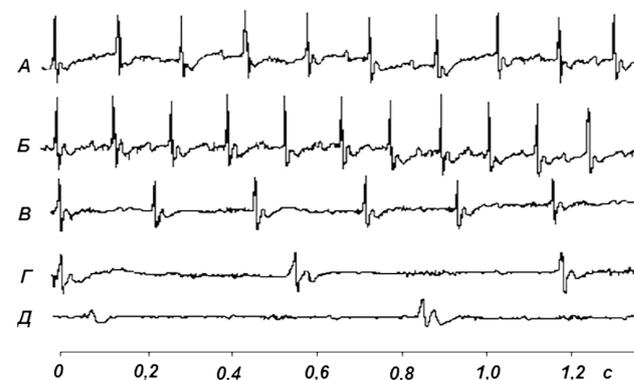
В опытах, выполненных на крысах 2-й группы, было установлено, что после введения вещества π Q1983 *per os* параметры ЭКГ существенно изменялись (рис. 1, π Q1983). Уже через 30 мин вещество π Q1983 достоверно замедляло частоту кардиоциклов на 21,3%. К 60-й мин частота следования желудочковых комплексов составила всего 283 ± 15 /мин. Тем не менее через 70–80 мин после введения вещества у крыс наблюдали стабилизацию брадикардии на уровне 290 ± 13 /мин, который значимо не менялся вплоть до помещения крыс в условия ОГ+Гк. Сразу после помещения животных в гипоксические камеры частота ЭКГ-комплексов во 2-й группе составляла 295 ± 14 /мин, т. е. была в 1,5 раза ниже исходного значения. Введение вещества π Q1983 отражалось и на амплитудных характеристиках ЭКГ. В частности, наблюдали уменьшение величины зубцов R и P вплоть до полного сглаживания последнего. Зубец реполяризации T во всех записях выявлял-

ся слабо. У крыс данной группы введение вещества π Q1983 приводило на момент завершения периода инкубации к снижению ректальной температуры до $32,6 \pm 10$ °С.

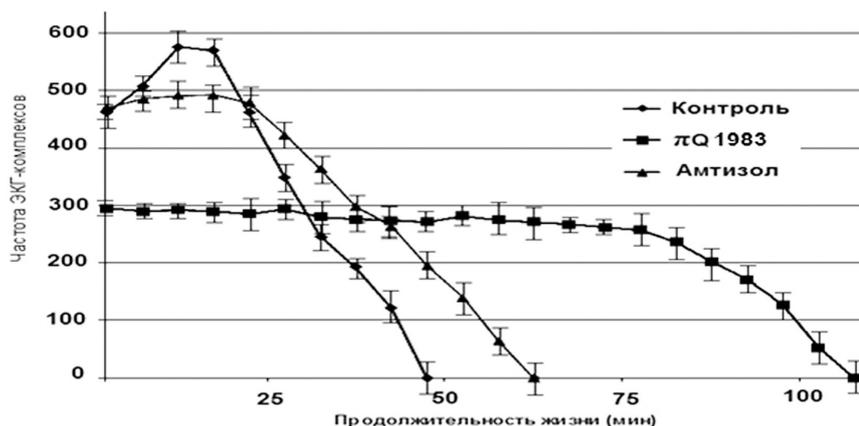
В свою очередь, амтизол (3-я группа) на протяжении периода инкубации практически не влиял на амплитудные показатели ЭКГ, но достоверно замедлял частоту кардиоциклов, хотя и не так отчётливо, как вещество π Q1983 (рис. 1, Амтизол). Исходная частота ЭКГ-комплексов в этой группе, т. е. до применения антигипоксанта, составила 470 ± 12 /мин. На фоне действия антигипоксанта за время инкубации показатель снизился до 405 ± 10 /мин. Ректальная температура достоверно не изменялась, и перед началом ОГ+Гк составляла $37,1 \pm 0,14$ °С.

Далее, в соответствии с планом исследования, крыс всех групп помещали в гипоксические камеры для определения уровня их устойчивости к ОГ+Гк, в том числе и по параметрам ЭКГ. Динамику изменений ЭКГ животных контрольной группы в ответ на воздействие ОГ+Гк можно проследить по типичным кривым, приведённым на рисунке 2.

Позиция рисунка «А» демонстрирует ЭКГ до помещения животного в условия острой гипоксии. Как уже было отмечено, средняя частота желудочковых комплексов у крыс в исходном состоянии составляла 462 ± 16 /мин. Особенности изменения частотных характеристик ЭКГ контрольной группы (1-й)



■ Рисунок 2. ЭКГ крысы контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) А — исходная ЭКГ; Б — ЭКГ через 15 мин ОГ+Гк; В — ЭКГ через 30 мин ОГ+Гк; Г — ЭКГ через 45 мин ОГ+Гк; Д — ЭКГ через 48 мин ОГ+Гк



■ **Рисунок 3.** Динамика изменения частоты ЭКГ-комплексов у крыс в условиях острой гипоксии с гиперкапнией 1-я (контрольная) группа — физиологический раствор NaCl; 2-я группа (опытная) — вещество π Q1983 100 мг/кг; 3-я группа (опытная) — амтизол 100 мг/кг

в процессе нарастания ОГ+Гк графически отражены на рисунке 3. На нём также приведены сведения относительно соответствующих эффектов для вещества π Q1983 и амтизола.

Как видно из графика, у крыс 1-й группы на ранних этапах ОГ+Гк развивалась тахикардия. Максимальную частоту кардиоциклов обычно регистрировали на 15-й мин опыта (576 ± 18 /мин). Одновременно возрастала амплитуда зубцов R (рис. 2, Б). В дальнейшем характеристики ЭКГ начинали ухудшаться. Так, например, через 30 мин ОГ+Гк частота ЭКГ-комплексов составляла 348 ± 15 /мин, а к 40-й мин — всего 121 ± 12 /мин, что рассматривали как предагональное состояние. Наблюдали снижение амплитуды зубцов R, расширение комплекса QS, увеличение длительности интервала QT. Незадолго до гибели у животных развивалось агональное дыхание, затем после 5–6 агональных вдохов происходила его остановка. Следует отметить, что после полной остановки дыхания электрическая активность миокарда сохранялась 1–2 мин, после чего отмечали грубые её изменения, вслед за которыми на ЭКГ исчезали желудочковые комплексы (46 мин).

Как ранее было отмечено, введение крысам внутрь вещества π Q1983 в дозе 100 мг/кг оказывало отрицательное влияние на частотные характери-

сти ЭКГ. В ходе изучения влияния этого соединения на ЭКГ крыс в условиях ОГ+Гк (рис. 4, π Q1983) было установлено, что через 90 мин периода инкубации частота кардиоциклов составила 295 ± 14 /мин. Данный показатель был принят в качестве контрольной цифры (рис. 3).

Первые 80 мин пребывания крыс 2-й группы (вещество π Q1983) в условиях ОГ+Гк не сопровождались изменениями частоты следования ЭКГ-комплексов, которая по завершении этого отрезка времени составляла 257 ± 12 /мин (рис. 4, π Q1983). В течение последующих 25 мин показатели ЭКГ демонстрировали ослабление электрической активности миокарда, и в большей степени касались частотных характеристик. В конце опыта (спустя 105–110 мин после начала воздействия ОГ+Гк) ЭКГ окончательно дестабилизировалась.

В 3-й группе животных, получавших амтизол, по истечении периода инкубации частота ЭКГ-комплексов была на уровне 470/мин (рис. 4, Амтизол). После помещения крыс в условия ОГ+Гк электрическая активность миокарда незначительно возрастала. Однако через 20 мин опыта частота кардиоциклов начинала замедляться, достоверность различий с исходными показателями отмечали через 30 мин гипоксического воздействия (рис. 3).



■ **Рисунок 4.** Влияние вещества π Q1983 и амтизола после введения *per os* на ЭКГ крысы при формировании острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Вещество π Q1983 100 мг/кг: А — ЭКГ сразу после помещения крысы в условия ОГ+Гк; Б — ЭКГ через 70 мин ОГ+Гк; В — ЭКГ через 80 мин ОГ+Гк; Г — ЭКГ через 95 мин ОГ+Гк (преагональное состояние); Д — ЭКГ через 100 мин ОГ+Гк (гибель); Амтизол 100 мг/кг: А — ЭКГ сразу после помещения крысы в условия опыта; Б — ЭКГ через 70 мин ОГ+Гк; В — ЭКГ через 80 мин ОГ+Гк; Г — ЭКГ через 95 мин ОГ+Гк (преагональное состояние); Д — ЭКГ через 100 мин ОГ+Гк (гибель)

Далее события развивались так же, как и в группе контроля — через 60 мин ОГ + Гк частота ЭКГ-циклов начинала быстро деградировать. Агонию обычно наблюдали в промежутке от 60 до 65 мин.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В соответствии с данными литературы, адаптивные реакции системы гемодинамики в процессе нарастания острой гипоксии обычно протекают в две фазы [16, 19]. В 1 фазу, как правило, наблюдают увеличение частоты и силы сердечных сокращений, что приводит к возрастанию минутного объёма кровотока. Принято считать, что увеличение кровообращения в тканях является фактором, гарантирующим поступление к ним требуемого количества O_2 , несмотря на относительно низкое содержание газа в единице объёма крови. Рефлекторные реакции со стороны функциональной системы гемодинамики на ранних стадиях формирования острой гипоксии, как известно, обеспечивают усиление кровообращения на уровне головного мозга, что, в свою очередь, способствует стабилизации параметров активности бульбарных нервных центров [9, 27].

2 фазу реагирования, как правило, отмечают с момента манифестации признаков гипоксического повреждения центра регуляции системы кровообращения. Она проявляется в прогрессивном снижении контрактильной активности миокарда [9]. На этом этапе отмечают перебои в работе сердца, а в момент агонии — фибрилляцию желудочков. Кровяное давление начинает снижаться, иногда стремительно по типу коллапса. Следует отметить, что проблемы центральной гемодинамики неизбежно провоцируют нарушения микроциркуляции на уровне головного мозга и миокарда [20].

Согласно данным Н. А. Агаджаняна (2006), «подъём» людей «на высоту» со скоростью 0,1 м/с, сопровождается характерными изменениями амплитудно-частотных характеристик ЭКГ. Как правило, отмечают укорочение кардиоцикла, увеличение амплитуды основных зубцов. При этом нередко наблюдают увеличение интервала QS со смещением электрической оси сердца влево.

В свою очередь, при моделировании состояния острой гипобарической гипоксии у крыс, по завершении «подъёма» животных на высоту 12000 м со скоростью 25 м/с миокард демонстрировал 2-фазную положительную хронотропную реакцию. Первый пик обычно выявляли на высоте порядка 2000–3400 м, и расценивали как ответ на раздражение сосудистых хеморецепторов. Второй пик наблюдали по достижении высоты 6300–8000 м. Его происхождение объясняли непосредственным влиянием гипоксемии на головной мозг. Далее следовал период угнетения электрической активности миокарда [1].

Как известно, высотная гипоксия существенно отличается от гипоксии, формирующейся в условиях замкнутого пространства. Несмотря на это, результаты наших опытов мало отличались приведенных выше сведений. Мы также наблюдали 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 [2, 3].

В последующем было установлено, что пропифлактическое введение вещества $\pi Q1983$ и антигипоксанта амтизола внутрь в дозе 100 мг/кг оказывает тормозное влияние на ЭКГ-характеристики миокарда крыс. Через 30 мин после введения вещества $\pi Q1983$ частота ЭКГ-комплексов замедлялась на 21,3%, преимущественно за счёт удлинения кардиоцикла. В дальнейшем брадикардия усиливалась, но частотные характеристики ЭКГ стабилизировались приблизительно через 70 мин опыта. Частота следования ЭКГ-комплексов по сравнению со стартовыми показателями максимально снижалась в 1,5 раза. Амплитуда зубцов R на этот момент была в 2 раза ниже, чем до введения металлокомплексного соединения.

Введение амтизола внутрь в сравнении с веществом $\pi Q1983$ оказывало довольно слабое влияние на ЭКГ крыс, хотя в целом обеспечивало однопольные эффекты. Достоверное замедление частоты ЭКГ-комплексов (–13,8%) наблюдали только к концу периода инкубации, но без существенных изменений формы и амплитуды зубцов

Таким образом, полученные данные доказывают, что вещество $\pi Q1983$ и в меньшей степени амтизол после введения *per os* снижают электрическую работу миокарда. При этом оба вещества обеспечивают формирование нового стабильно низкого уровня активности сердечной мышцы. Анализ электрофизиологических реакций, вызванных веществом $\pi Q1983$, показал, что это соединение оказывает выраженное кардиодепрессивное влияние. Учитывая, что наблюдаемые изменения ЭКГ-характеристик имели для обоих изученных веществ одинаковую направленность, логично предположить, что такого рода реакции могли быть обусловлены не столько прямым влиянием веществ на эффекторы, сколько их способностью снижать потребности органов и тканей в O_2 . Последнее было косвенно подтверждено фактом снижения ректальной температуры на фоне применения изученных веществ, что соответствовало их антигипоксической активности.

В литературе встречаются упоминания о кардиодепрессивных эффектах антигипоксических веществ аминотиолового происхождения, например таких, как гутимин, амтизол, металлокомплексное соединение $\pi Q1104$. В частности, после 3 дневного применения амтизола у больных значительно сни-

жалось артериальное давление, формировалась брадикардия [6]. Подобные эффекты были отмечены нами у мышей после внутрибрюшинного введения вещества $\pi Q1104$ (бис (N-ацетил-L-цистеинато) цинк (II) сульфат октагидрат) [4]. Следует подчеркнуть, что это соединение, также как и вещество $\pi Q1983$, в качестве комплексообразователя содержит II-валентный цинк, что позволило прогнозировать возможность возникновения отрицательного хронотропного эффекта у животных после введения вещества $\pi Q1983$. Важно отметить, что селенсодержащие металлокомплексные соединения проявили себя не только как перспективные протекторы острой экзогенной гипоксии, но также впервые обеспечили впечатляющий эффект после введения внутрь, что существенно повышает к ним интерес в плане создания удобной лекарственной формы для оперативного применения антигипоксанта.

Выявление феномена снижения электрической активности миокарда под влиянием вещества $\pi Q1983$ и амтизола после введения их *per os* требовало постановки опытов по изучению влияния этих соединений на ЭКГ крыс при формировании ОГ+Гк. В ходе экспериментов существенных изменений электрического состояния миокарда на фоне действия вещества $\pi Q1983$ не обнаруживали на протяжении 75–80 мин ОГ+Гк. В свою очередь, продолжительность жизни крыс увеличивалась более чем в 2 раза в сравнении с животными контрольной группы, что соответствовало результатам, полученным ранее на мышах [4]. По предложению А. В. Евсеева (2003), промежуток времени, в течение которого электрические процессы в миокарде животных в условиях ОГ+Гк оставались относительно стабильными, обозначали как «период относительного благополучия». Было установлено, что период относительного благополучия у крыс на фоне действия вещества $\pi Q1983$ удлиняется в 3 раза по сравнению с группой контроля и составляет 68,2% от продолжительности жизни животных 2-й группы, в то время как у животных, не получавших фармакологической защиты, этот показатель составлял всего 49,8%.

Влияние амтизола на продолжительность жизни животных было слабым (+24,3%) в сравнении с действием вещества $\pi Q1983$ (+127,7%). Период относительного благополучия у крыс, защищённых амтизолом, составил 41,7% от продолжительности жизни, что также ниже соответствующего показателя для вещества $\pi Q1983$. Тем не менее нельзя не отметить, что вызываемые острой гипоксией нарушения в работе сердечной мышцы у крыс 3-й группы также возникали достоверно позже, чем в контроле.

Обращает на себя внимание 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 не было выявлено характерных ранних реакций на гиперкапнию, а именно тахикардии.

В связи с этим возникло предположение о способности металлокомплексного соединения вызывать десенситизацию периферических и/или центральных хеморецепторов с последующим снижением их чувствительности к тонким сдвигам газовой константы крови.

Первые попытки поиска высокоэффективных антигипоксантов, способных защитить организм при угрозе быстрого развития гипоксического статуса, склонили выбор исследователей в пользу веществ, контролирующих реакции срочной адаптации организма (аналептики, психостимуляторы, общетонизирующие средства) [13]. Предпосылкой для использования этих агентов с известной целью послужила их способность заметно улучшать параметры внешнего дыхания, повышать кровяное давление, оказывать положительное влияние на коронарное и мозговое кровообращение. Теоретически все перечисленные эффекты в совокупности должны были способствовать улучшению доставки O_2 к органам, тканям, своевременно включать компенсаторные реакции, повышать общую резистентность организма к острой гипоксии. Однако трудно было не согласиться с аргументами оппонентов, указывавших на то, что возбуждающие ЦНС средства способны значительно ускорять течение метаболических процессов в тканях, увеличивая при этом их кислородные запросы. Опыт применения такого рода «антигипоксантов» показал, что они обеспечивают довольно слабый гипоксопротекторный эффект, наблюдаемый исключительно в условиях лёгкой гипоксии. При остром развитии процесса, формировании средней или же глубокой гипоксии указанные вещества закономерно снижают устойчивость организма к кислородной недостаточности [8].

Таким образом, на современном этапе поиска новых антигипоксических средств реальные возможности профилактики и коррекции острых гипоксических состояний фармакологическими средствами, по нашему мнению, связаны с синтезом и изучением гипоксопротекторных свойств селенсодержащих металлокомплексных соединений на основе II-валентного цинка. Несомненным преимуществом этих соединений является их способность быстро и эффективно защищать организм от последствий остро нарастающей гипоксии не только после парентерального их применения, но также и при введении *per os*, что и было подтверждено нашими опытами.

ВЫВОДЫ

1. Селенсодержащее металлокомплексное соединение $\pi Q1983$, введенное крысам *per os* в дозе 100 мг/кг, оказывает тормозное влияние на электрическую активность миокарда, что преимущественно проявляется в формировании выраженной брадикардии.

2. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ крысы, защищённые веществом π Q1983, демонстрируют высокий уровень резистентности к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявляется слабой ранней реакцией миокарда на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных, существенным увеличением периода относительного благополучия.
3. Вещество π Q1983 значительно превосходит антигипоксикант амтизол по антигипоксической активности после введения крысам *per os* в равных дозах (100 мг/кг), а также по способности вызывать у животных кардиодепрессивный эффект.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. — М.: Медицина, 2006. — 208 с.
2. Долова Ф. В., Шаов М. Т., Пшикова О. В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипоксии // *Нур. Med. J.* — 2000. — Vol. 8, N 1–2. — P. 8–11.
3. Донина Ж. А., Лаврова И. Н. О роли инертного газа разбавителя в обеспечении организма кислородом при гипоксии // Тез. докл. XVII Съезда физиологов России. — Ростов-на-Дону, 1998. — С. 471–472.
4. 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 // *Вестн. Смоленской мед. академии.* — 2005. — № 3. — С. 12–16.
5. Евсеева М. А., Правдивцев В. А., Евсеев А. В., Сосин Д. В. Электрические реакции сердца и внешнего дыхания на острую гипоксию в условиях фармакологической защиты // *Ж. Гродненского гос. мед. университета.* — Гродно: ГрМУ, 2009. — № 2. — С. 110–111.
6. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксикантов. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. — 368 с.
7. Кебец, А. П., Кебец Н. М., Кебец М. А. Синтез и противогипоксическая активность координационных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами // *Мат. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе».* — Кострома, 2003. — Т. 1. — С. 79–80.
8. Копцов С. В., Вахрушев А. Е., Павлов Ю. В. Современные аспекты применения антигипоксикантов в медицине критических состояний // *Новые Санкт-Петербургские врач. ведомости.* — 2002. — № 2. — С. 54–56.
9. Кошелев В. Б. Сердечно-сосудистые реакции организма в ответ на экзогенную гипоксию // *Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* — 2004. — Т. 90, № 8. — Ч. 1. — С. 483.
10. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксикантов // *Обз. по клин. фармакол. лекарств. терапии.* — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 3–22.
11. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств // Под ред. Л. Д. Лукьяновой. — М., 1990. — 19 с.
12. Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксикантов (часть 1) // *ФАРМиндекс-Практик.* — 2004. — Вып. 6. — С. 30–39.
13. Рябов Г. А. Этапы развития и некоторые проблемы современной интенсивной терапии гипоксических состояний // *Вестн. РАМН.* — 1999. — № 10. — С. 9–13.
14. Самойлов М. О., Рыбникова Е. А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // *Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова.* — 2012. — Т. 98, № 1. — С. 108–126.
15. Слоним А. Д. Частная экологическая физиология млекопитающих. — М., 1976. — 364 с.
16. Сороко С. И., Бурых Э. А. Внутрисистемные и межсистемные перестройки физиологических параметров при острой экспериментальной гипоксии // *Физиол. человека.* — 2004. — Т. 30, № 2. — С. 58–66.
17. Сосин Д. В., Евсеев А. В., Парфенов Э. А. и др. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных селеносодержащих веществ после их парентерального и энтерального введения // *Обз. по клин. фармакол. лек. терапии.* — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 28–34.
18. Сосин Д. В., Парфенов Э. А., Евсеев А. В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение № 2472503.
19. Турчанинова В. Ф., Алферова И. В., Голубчикова З. А. и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя // Орбитальная станция «Мир». — 2002. — Т. 1. — С. 267–275.
20. 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.
21. Яснецов С. А. Сравнительная эффективность новых комплексных соединений металлов и биоантиоксидантов при энтеральном и парентеральном введении // Сб. мат. 35-й конф. молодых учёных и науч. работ 59-й науч. студ. конф. СГМА. — Смоленск: Изд-во СГМА. — 2007. — Ч. 2. — С. 69–70.
22. DeKloet E. R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // *Nature Revol. Neurosci.* — 2005. — Vol. 6. — P. 463–475.
23. LaManna J. C., Chavez J. C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain // *J. Exp. Biol.* — 2004. — Vol. 207. — P. 3163–3169.
24. Lant B., Storey K. An overview stress response and hypometabolic strategies and contrasting signals with the mammalian system // *Internat. J. Biol. Sci.* — 2010. — Vol. 6. — P. 9–50.
25. Prosser C. L. Oxygen, breathing and metabolism // *Comparative animal physiology.* 3rd edition. Vol. 1 / Ed. C. L. Prosser. — Philadelphia–London–Toronto: W. B. Saunders Co, 1973. — 563 p.
26. Ranch C. On the relationship between drugs size, cell membrane mechanical properties and high level of multidrug resistance // *Eur. Biophys. J.* — 2008. — Vol. 38, N4. — P. 537–546.

ECG OF RAT UNDER ACTION OF NEW METAL-COMPLEX ANTIXYPOXANT π Q1983 IN ACUTE HYPOXIA

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

♦ **Summary:** Fine changes of electrical activities in rat myocardium were studied after oral introduction of new selenium-containing metal-complex substance π Q1983 in dose 100 mg/kg before and after an acute hypercapnic hypoxia (AH+Hc) development. A substance for comparison — metabolic antihypoxant amthizole was used by same way and dose. The substances were introduced 90 min before (incubation period) placing of animals into hypoxic chambers with 1.0 L free volume. ECG was recorded continually during both an incubation period and a hypoxic experiment. It has been established that the inhibitory action of the substance π Q1983 on electrical activity of rat myocardium manifests itself like a significant

bradycardia. According with ECG data, rats protected with substance π Q1983 show the resistance level to the AH + Hc higher than ones that intake the antihypoxant amthizole. It was proved by peculiarities of early myocardial hypercapnic reactions, parameters of lifespan, and length of so called relative wellbeing period.

◆ **Key words:** rat; acute hypoxia; hypercapnia; antihypoxants; ECG; myocardium.

◆ Информация об авторах

Сосин Денис Владимирович — к.м.н., доцент кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

Правдивцев Виталий Андреевич — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: pqrstvap@mail.ru.

Евсеева Марина Анатольевна — к.м.н., доцент кафедры патологической физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Евсеев Андрей Викторович — д.м.н., профессор кафедры нормальной физиологии. Смоленская государственная медицинская академия. 214019, Смоленск, ул. Крупской, д. 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Шабанов Петр Дмитриевич — д.м.н., профессор, профессор, заведующий кафедрой фармакологии. Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.

Sosin Denis Vladimirovich — PhD (Physiology), Assistant Professor, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

Pravdivtsev Vitaliy Andreyevich — Dr. of Med. Sci., Professor and Head, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: pqrstvap@mail.ru.

Yevseyeva Marina Anatolyevna — PhD (pathological Physiology), Assistant Professor. Department of Pathological Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Yevseyev Andrey Viktorovich — Dr. Med. Sci., Professor of the Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Shabanov Petr Dmitriyevich — Dr. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Department of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 197376, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6. E-mail: pdshabanov@mail.ru.