

# ОСОБЕННОСТИ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ КРЫС ПРИ РАЗВИТИИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ С ГИПЕРКАПНИЕЙ И ЕЕ КОРРЕКЦИИ НОВЫМ АНТИГИПОКСАНТОМ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОЙ ПРИРОДЫ

УДК 615.015+616-001.8

© Д. В. Сосин<sup>1</sup>, А. В. Евсеев<sup>1</sup>, В. А. Правдивцев<sup>1</sup>, П. Д. Шабанов<sup>2</sup><sup>1</sup> Смоленская государственная медицинская академия, Смоленск;<sup>2</sup> «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

## Ключевые слова

крысы; острая гипоксия; гиперкапния; антигипоксанты; внешнее дыхание; пневмобарограмма.

## Резюме

Изучено влияние нового селенсодержащего металлокомплексного соединения  $\text{Q1983}$  на параметры внешнего дыхания крыс после введения вещества *per os* в дозе 100 мг/кг до и во время воздействия на организм остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). В качестве вещества сравнения использовали антигипоксанта метаболитического типа действия амтизол в той же дозе. Вещества вводили за 90 мин (период инкубации) до помещения животных в гипоксические камеры со свободным объемом 1,0 л. В ходе опытов у крыс на протяжении периода инкубации и в условиях ОГ+Гк непрерывно регистрировали дыхательные кривые — пневмобарограммы (ПБГ). Установлено, что вещество  $\text{Q1983}$  снижает у животных параметры легочной вентиляции. В соответствии с динамикой изменений ПБГ, крысы, защищенные веществом  $\text{Q1983}$ , демонстрировали повышенную резистентность к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявлялось ослаблением ранних реакций со стороны системы дыхания на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных в условиях гипоксического опыта, повышением способности выдерживать низкие концентрации кислорода. Доказано, что вещество  $\text{Q1983}$  существенно превосходит вещество сравнения амтизол по антигипоксической активности и по влиянию на показатели внешнего дыхания.

## ВВЕДЕНИЕ

Известно, что резистентность организма к недостатку кислорода во многом зависит от интенсивности внешнего дыхания [1, 8]. Психическое возбуждение, активация метаболических реакций неизбежно сопровождаются учащением дыхания, увеличением его глубины, что при условии ограничения кислородных ресурсов приводит к их быстрому истощению и формированию гипоксического статуса [10, 26]. В связи с этим многие

исследователи считают наиболее надежным способом повышения устойчивости к кислородной недостаточности людей, по роду деятельности или в силу обстоятельств подвергающихся воздействию острой гипоксии, использование различных видов гипоксических тренировок в сочетании с применением фармакологических средств, замедляющих скорость метаболизма [2, 13, 14, 28]. В наших предыдущих работах сообщалось о веществах металлокомплексной структуры, содержащих в составе лигандов селен, применение которых заметно сказывалось на параметрах электрической активности миокарда крыс [16, 17, 18, 19]. Главным фармакологическим эффектом наиболее активного из ряда изученных соединений вещества  $\text{Q1983}$  выступал феномен брадикардии [6, 15]. В то же время на фоне действия указанного вещества существенно изменялось внешнее дыхание — визуально отмечали снижение частоты и амплитуды экскурсий грудной клетки животных. Было высказано предположение, что такого рода перемены при помещении животных в условия замкнутого пространства (острая гипоксия с гиперкапнией) могли бы обеспечить экономию в потреблении  $\text{O}_2$  с повышением шансов на выживание организма, переживающего гипоксический эпизод.

Цель исследования — изучить влияние нового селенсодержащего металлокомплексного антигипоксического вещества  $\text{Q1983}$  после введения *per os* на основные характеристики внешнего дыхания крыс до и во время воздействия остро нарастающей гипоксии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на белых крысах-самцах линии Wistar (n = 27) массой 180–200 г в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003).

Крыс делили на 3 группы по 9 особей: контрольная группа и две опытные. В дальнейшем животных подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк) на фоне применения антигипокси-

ческих веществ. Состояние ОГ+Гк моделировали путем помещения крыс в гипоксические камеры со свободным объемом 1,0 л [11].

Перед началом опыта субстанции изученных веществ растворяли в 3 мл физиологического раствора NaCl для последующего введения *per os* через эластичный зонд. За 90 мин до ОГ+Гк (период инкубации) животным контрольной 1-й группы вводили 3 мл физиологического раствора, а крысам 2-й группы и 3-й групп вводили соответственно селеносодержащее металлокомплексное вещество  $\pi$ Q1983 и антигипоксикант аминотиолового ряда амтизол (вещество сравнения) в дозе 100 мг/кг [12].

В ходе опыта, с помощью совмещенного с ПЭВМ гибридного биотехнического комплекса, у крыс регистрировали дыхательные кривые — пневмобарограммы (ПБГ) [5]. ПБГ отражают динамику изменения давления воздуха в гипоксической камере в связи с фазами акта дыхания лабораторного животного. В качестве преобразователя механических колебаний в электрический сигнал использовали плетизмограф «TRIODYN» (Венгрия). Экранные образы ПБГ сохраняли в файловом формате. Параметры внешнего дыхания оценивали по частотным и амплитудным характеристикам ПБГ. Минутный объем дыхания (МОД) измеряли в условных единицах (у. е.), для чего усредненную амплитуду дыхательных волн (мм) умножали на количество волн в мин.

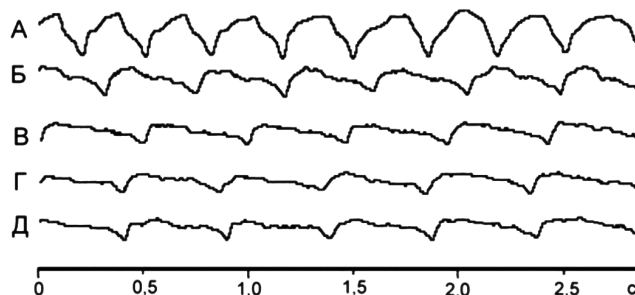
Перед началом опыта, а также по его завершении в гипоксической камере определяли процентное содержание  $O_2$  с помощью электронного газоанализатора АНКAT-7631 М. Гибель крыс отмечали по факту полного исчезновения дыхательной активности.

Статистическую обработку данных проводили, используя пакет стандартных программ «Statistica for Windows 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты опытов показали, что средняя частота следования дыхательных волн у крыс 1-й группы (контроль) была  $182 \pm 11$ /мин (рис. 1-А), что согласуется с данными других литературных источников [27]. МОД для этой группы животных составил 31,6 у. е. (рис. 2).

Анализ ПБГ, полученных на фоне действия вещества  $\pi$ Q1983 (2-я группа), показал, что данное металлокомплексное соединение снижает параметры легочной вентиляции. Так, достоверные изменения частотных характеристик были зафиксированы уже спустя 15 мин после введения вещества — частота дыхательных волн на этот момент составила  $135 \pm 13$ /мин (рис. 1-Б), при этом МОД (рис. 2) уменьшался более чем в 2 раза (–55,1%). Следующие 15 мин наблюдения (30-я мин опыта)



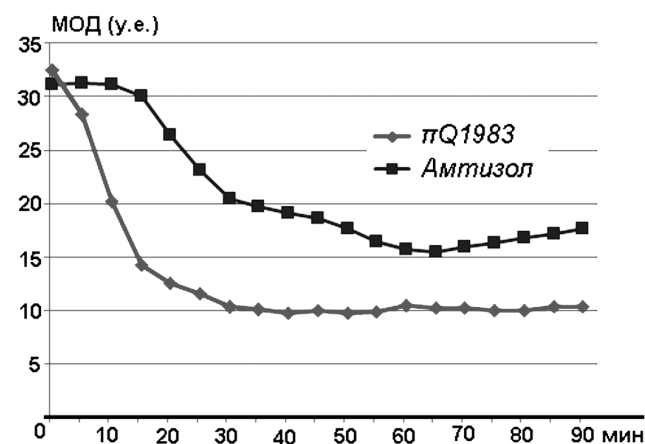
■ Рисунок 1. Влияние вещества  $\pi$ Q1983 (100 мг/кг, внутрь) на параметры внешнего дыхания крысы в период инкубации:

А — исходная пневмобарограмма (ПБГ); Б — ПБГ через 15 мин после введения; В — ПБГ через 30 мин после введения; Г — ПБГ через 60 мин после введения; Д — ПБГ через 90 мин после введения

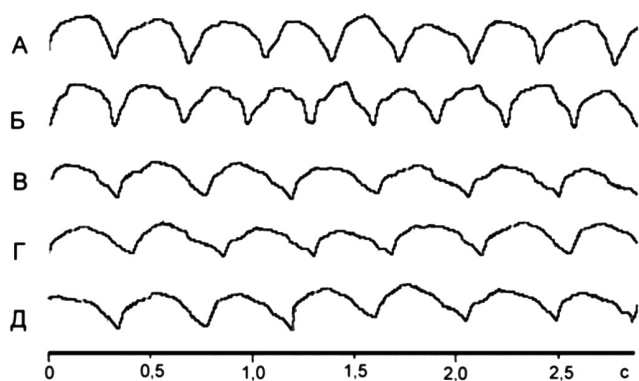
частота продолжала снижаться, но стабилизировалась на уровне 116–126/мин (рис. 1-В, Г, Д), оставаясь таковой вплоть до завершения 90-минутного периода инкубации. Максимальное снижение частотных характеристик после применения вещества  $\pi$ Q1983 составило 43,1% при МОД 31,9% от исходных значений.

В группе крыс получивших амтизол (3-я группа) достоверные изменения со стороны внешнего дыхания были выявлены только через 25 мин после введения антигипоксиканта (рис. 3). Частота дыхания на этот момент составила  $145 \pm 13$ /мин против  $178 \pm 12$ /мин в исходном состоянии (рис. 3-А, Б, В), т. е. уменьшалась на 18,5%. Величина МОД (рис. 2) также снижалась до 22,3 у. е. (–29,4%) при отсутствии изменений амплитуды дыхательных волн.

На протяжении следующего интервала времени вплоть до завершения периода инкубации каких-либо существенных изменений частотных характеристик ПБГ не наблюдали (рис. 3-Г, Д), в то время как МОД продолжал снижаться (рис. 2). Максимальное уменьшение МОД отмечали через 63 мин



■ Рисунок 2. Влияние вещества  $\pi$ Q1983 и амтизола (доза для обоих — 100 мг/кг, внутрь) на минутный объем дыхания (МОД) крыс в период инкубации. МОД представлен в условных единицах (у. е.)



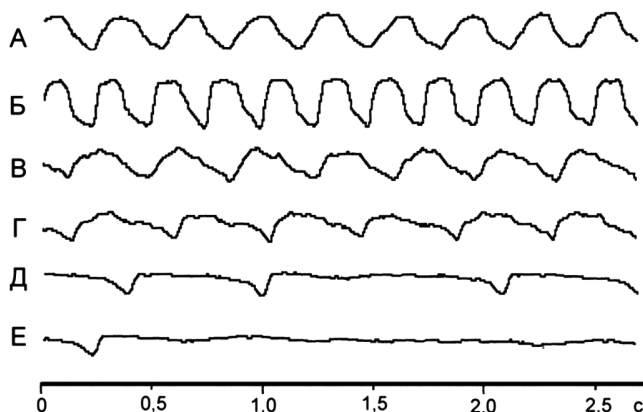
■ Рисунок 3. Влияние амтизола (100 мг/кг, внутрь) на параметры внешнего дыхания крысы в период инкубации:

А — исходная пневмобарограмма (ПБГ); Б — ПБГ через 15 мин после введения; В — ПБГ через 30 мин после введения; Г — ПБГ через 60 мин после введения; Д — ПБГ через 90 мин после введения

после введения амтизола *per os* (–50,4%). В целом влияние амтизола на характеристики внешнего дыхания крыс при сопоставлении с аналогичным эффектом вещества  $\omega$ Q1983 было расценено как мягкое.

Применение обоих изученных антигипоксических веществ оказывало заметное влияние на параметры внешнего дыхания крыс, помещенных в условия острой гипоксии. Типичная ПБГ одного из животных контрольной (1-й) группы при развитии ОГ+Гк отображена на рис. 4. Исходная частота колебаний кривой составила  $186 \pm 14$ /мин при МОД 33,2 у. е.

Как видно из рис. 4, а также из графика, демонстрирующего динамику изменения МОД (рис. 5), по мере ухудшения состава газовой среды (сниже-



■ Рисунок 4. Динамика изменения внешнего дыхания крысы (контрольная группа) в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк):

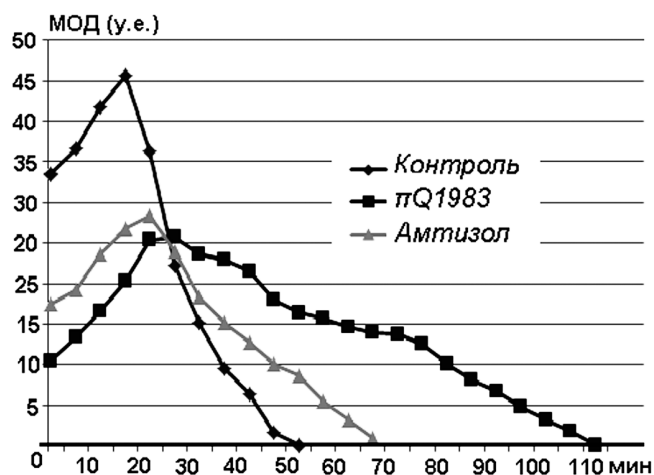
А — исходная пневмобарограмма (ПБГ); Б — ПБГ через 15 мин ОГ+Гк; В — ПБГ через 25 мин ОГ+Гк; Г — ПБГ через 30 мин ОГ+Гк; Д — ПБГ через 40 мин ОГ+Гк; Е — ПБГ через 44 мин ОГ+Гк (остановка дыхания)

ние содержания  $O_2$ , увеличение содержания  $CO_2$ ) параметры внешнего дыхания у крыс данной группы фазно изменялись. На первых порах динамику процесса можно было условно расценивать как «положительную» — отмечали рост частоты следования дыхательных волн до  $224 \pm 13$ /мин (+25,8%), увеличение их глубины — МОД увеличивался на 42,7%. Наблюдавшаяся в опыте гипервентиляция, как правило, достигала своего пика к 13-й минуте ОГ+Гк и прекращалась на 18-й.

Последующие изменения, обнаруженные по результатам анализа кривых, носили негативный характер. Так, спустя 25 мин с момента помещения животных в условия ОГ+Гк средняя частота дыхания крыс составляла уже  $136 \pm 9$ /мин. Глубина дыхания при этом возвращалась к начальному уровню, в то время как МОД уменьшался на 41,5% в сравнении со стартовым значением (рис. 4-В). Явные признаки дыхательной дисфункции отмечали через 35–40 мин после начала опыта. Дыхание периодически приобретало судорожный характер, амплитуда волн уменьшалась приблизительно в 2 раза по сравнению с исходным значением, частота дыхания составляла  $67 \pm 8$ /мин, МОД — 21,2% от начального уровня. В совокупности полученные данные позволяли расценивать состояние животных на этом этапе эксперимента как предтерминальное (рис. 4-Д). Агония у крыс контрольной группы обычно развивалась через 42–46 мин после их помещения в условия ОГ+Гк (рис. 4-Д). Содержание  $O_2$  в доступном для дыхания воздухе за время опыта снижалось с  $20,8 \pm 0,7\%$  до  $10,5 \pm 0,4\%$ .

Как было показано ранее, введение внутрь крысам вещества  $\omega$ Q1983 в дозе 100 мг/кг (2-я группа) на момент завершения периода инкубации сопровождалось замедлением частоты дыхания с  $182 \pm 11$ /мин до  $122 \pm 14$ /мин. Такая частота ПБГ сохранялась вплоть до момента помещения животных в гипоксические камеры (рис. 6-А). Затем на протяжении первых 20–25 мин содержания крыс в условиях ОГ+Гк наблюдали постепенное учащение дыхания с одновременным увеличением амплитуды дыхательных волн. Прирост частоты составлял порядка 28–35% (рис. 6-Б), в то время как МОД также достигал своего максимума — 25,9 у. е., что составило прирост в 2,5 раза от стартового значения (рис. 5).

В последующем наблюдали обратную динамику изменения частотно-амплитудных характеристик ПБГ. К 70-й минуте опыта их внешний вид и параметры мало отличались от исходных величин (рис. 6-В). На заключительных этапах эксперимента со стороны внешнего дыхания была отмечена негативная динамика. Как видно из рис. 6-Г, Д, Е, дыхание ослабевало, формировалось брадипное, амплитуда дыхательных волн снижалась. Эти изменения происходили в течение 34 мин при сохранении у подвергнутых испытанию животных дыхательных



■ Рисунок 5. Изменение минутного объема дыхания (МОД) крыс контрольной группы, а также на фоне действия вещества пQ1983 и амтизола (доза для обоих веществ — 100 мг/кг, внутрь). МОД выражен в условных единицах (у.е.)

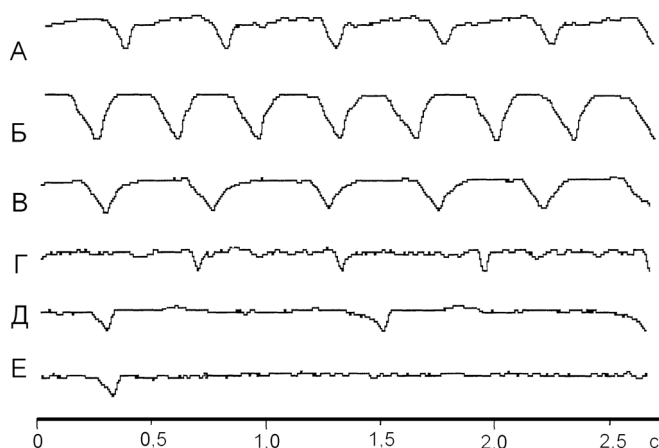
экскурсий на протяжении 104 мин, по истечении которых крысы гибли. Следует отметить, что конечная концентрация  $O_2$  в гипоксической камере составила  $6,4 \pm 0,3\%$  при исходной  $21,1 \pm 0,8\%$ .

У крыс, получавших в качестве протектора состояния ОГ+Гк антигипоксикант амтизол (3-я группа), по истечении периода инкубации частота дыхательных волн составляла  $145 \pm 13$ /мин, а МОД — 17,6 у.е. (рис. 5). После помещения животных в условия опыта феномен усиления вентиляции легких наблюдали обычно в интервале 5–30 мин. Частота следования волн ПБГ достигала своего максимума обычно через 15 мин ОГ+Гк и составляла  $167 \pm 13$ /мин (+15,2%) при увеличении МОД на 59,1% в сравнении со стартовыми величинами (рис. 5, 7-А, Б).

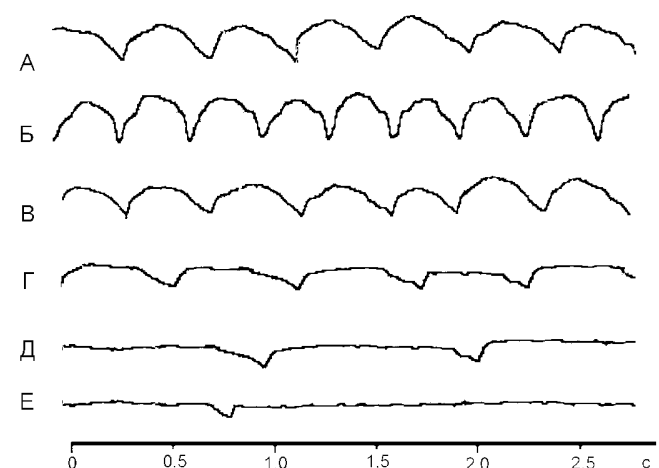
К 35-й мин частотно-амплитудные характеристики ПБГ возвращались к исходным значениям (рис. 7-В), но затем в течение последующих 25–30 мин наблюдали их сравнительно быструю деградацию — частота замедлялась, амплитуда снижалась (рис. 7-Г, Д). Терминальное дыхание и полную его остановку, как правило, фиксировали на 60–65-й минутах опыта. Содержание  $O_2$  в гипоксических камерах после гибели животных составило  $9,6 \pm 0,5\%$  при исходном значении  $21,1 \pm 0,9\%$ , что достоверно не отличалось от показателя контрольной группы.

## ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Так как основным звеном патогенеза острой гипоксии выступает фактор кислородного дефицита в тканях, развитие соответствующих адаптивных реакций направлено, в первую очередь, на увели-



■ Рисунок 6. Влияние вещества пQ1983 (100 мг/кг, внутрь) на параметры внешнего дыхания крыс при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк): А — пневмобарограмма (ПБГ) через 5 мин после помещения животного в условия ОГ+Гк; Б — ПБГ через 20 мин ОГ+Гк; В — ПБГ через 70 мин ОГ+Гк; Г — ПБГ через 90 мин ОГ+Гк; Д — ПБГ через 100 мин ОГ+Гк (терминальное состояние); Е — ПБГ через 104 мин (остановка дыхания)



■ Рисунок 7. Влияние амтизола (100 мг/кг, внутрь) на параметры внешнего дыхания крыс при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк): А — пневмобарограмма (ПБГ) через 5 мин после помещения в условия ОГ+Гк; Б — ПБГ через 20 мин ОГ+Гк; В — ПБГ через 35 мин ОГ+Гк; Г — ПБГ через 50 мин ОГ+Гк; Д — ПБГ через 60 мин ОГ+Гк (терминальное дыхание); Е — ПБГ через 63 мин ОГ+Гк (остановка дыхания)

чение оксигенации крови и поддержание скорости тканевого метаболизма на приемлемом уровне [7, 8]. Естественно, при различных формах острой гипоксии, также как и на разных этапах ее формирования, удельный вес и общий «набор» механизмов компенсации существенно меняется. Тем не менее в обязательном порядке в процесс саногенеза при остром недостатке  $O_2$  вовлекаются компенсаторные реакции со стороны системы дыхания [3].

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 счет углубления и учащения дыхания, а также путем вовлечения в дыхательный акт резервных альвеол [20].

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 нарастания в тканях первичного метаболического ацидоза [24, 25]. Необходимо подчеркнуть, что увеличение легочной вентиляции, показателя МОД всегда сопровождается возрастанием легочного кровотока, что, в свою очередь, существенно повышает диффузию  $\text{O}_2$  через аэрогемический барьер [23].

В типичных случаях острой экзогенной гипоксии, к каковым относится и острая гипоксия с гиперкапнией, выявляются несколько последовательных стадий изменения внешнего дыхания, а именно: 1) стадия активации, выражающаяся в увеличении частоты и глубины дыхания; 2) диспнотическая стадия, проявляющаяся нарушением ритма и неравномерностью дыхательных экскурсий; 3) агональное (терминальное) дыхание; 4) полное прекращение дыхания [4].

Представленные в работе результаты продемонстрировали высокую чувствительность дыхательной системы крыс к быстрому снижению  $\text{O}_2$  в окружающей воздушной среде при одновременном увеличении содержания в ней  $\text{CO}_2$ . Формирующееся в организме животного состояние острой гипоксии с гиперкапнией является наиболее часто встречающимся среди прочих и наблюдается при различных экстремальных ситуациях, патологических процессах [7].

Быстрое истощение кислородных ресурсов при названной форме гипоксии, как бы это не 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 ограниченных запасов газа, что и является непосредственной причиной ранней гибели людей и животных, оказавшихся в герметично замкнутом пространстве [21, 26].

В связи с этим реальные возможности увеличения шансов на выживание при аварийных и прочих

ситуациях кроются в применении методов, способных в той или иной мере замедлить процесс потребления  $\text{O}_2$  клетками, либо снизить их кислородные запросы. Предположительно, использованный нами для решения поставленной задачи фармакологический подход обеспечил желаемый результат по второму варианту. В последние годы стал намечаться новый взгляд на роль антигипоксантов в процессах регуляции тканевого дыхания при формировании острого гипоксического состояния [7, 12, 22]. Прежние доводы, рассматривающие такого рода соединения с позиции «оптимизаторов» деятельности митохондриального компартмента, на сегодняшний день выглядят не убедительно, особенно в отношении проблемы острой кислородной недостаточности [9].

Полученные данные наводят на мысль о возможности формирования на фоне действия соединений типа  $\omega\text{Q1983}$  особого состояния клетки, при котором происходит существенное снижение потребления митохондриями молекулярного  $\text{O}_2$ . Причем это снижение, по-видимому, обусловлено не столько возникновением некоего более «комфортного» для осуществления клеточного дыхания состояния, но, скорее, появлением в митохондриальном компартменте проблем по утилизации  $\text{O}_2$  на заключительной стадии окисления биологических субстратов.

Следует особо отметить, что выявленные в работе эффекты вещества  $\omega\text{Q1983}$  были получены при условии его введения *per os*, что является редкостью для веществ, используемых в коррекции острых гипоксических состояний. Протективный эффект изученного селенсодержащего металлокомплексного соединения был дополнительно подтвержден результатами газового анализа, в соответствии с которыми на фоне действия вещества  $\omega\text{Q1983}$  животные демонстрировали повышенный уровень резистентности к более низким концентрациям  $\text{O}_2$  в сравнении с крысами контрольной группы, а также с группой, получавшей в качестве гипоксопротектора эталонное вещество амтизол.

## ВЫВОДЫ

1. Селенсодержащее металлокомплексное соединение  $\omega\text{Q1983}$ , введенное крысам *per os* в дозе 100 мг/кг, снижает параметры легочной вентиляции (частота дыхания, минутный объем дыхания), что создает предпосылки для повышения устойчивости организма к острой гипоксии с гиперкапнией.
2. Результаты анализа пневмобарограмм показали, что защищенные веществом  $\omega\text{Q1983}$  крысы демонстрируют высокий уровень резистентности к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией. Это проявляется ослаблением ранних ре-

- акций со стороны системы дыхания на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных в условиях гипоксического опыта, повышением способности выдерживать более низкие концентрации кислорода в сравнении с животными, не получившими соответствующей фармакологической защиты.
3. Вещество  $\omega$ Q1983 существенно превосходит вещество сравнения амтизол по антигипоксической активности после введения субстанций *per os* в равных дозах (100 мг/кг), а также по влиянию на изученные показатели внешнего дыхания крыс.

## ЛИТЕРАТУРА

- Агаджанян Н. А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. — М.: Медицина, 2006. — 208 с.
- Безкицкий Э. Н., Емушинцев П. А., Грошили С. М. Расширение функциональных возможностей организма водолазов путем комбинированного применения ГБО и гипоксической тренировки // Мат. V Всерос. конф. с Междунар. уч. «Медико-физиологические проблемы экологии человека». — Ульяновск, 2011. — С. 111–113.
- Ведясова О. А., Еськов В. М., Филатова О. Е. Системный компартментно-кластерный анализ механизмов устойчивости дыхательной ритмики млекопитающих. — Самара: Офорт, 2005. — 215 с.
- Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника / Под общ. ред. Ю. Л. Шевченко. — СПб: Элби-СПБ, 2000, 384 с.
- 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. Тр. Всерос. науч. конф. 20–21 нояб. 2003 г., г. Смоленск. — М.: Физматлит, 2003. — С. 11–14.
- Евсеев А. В., Сосин Д. В., Евсеева М. А., Янецов С. А. Сравнительная эффективность комплексных соединений цинка (II) и N-ацетил-L-цистеина при различной скорости развития экзогенной острой гипоксии с гиперкапнией // Вестник СГМА. — 2005. — № 3. — С. 12–16.
- Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Изд. Н-Л, 2004. — 368 с.
- Кривошецов С. Г., Величко И. Л., Диверт Г. М. и др. Системные реакции и центральные механизмы регуляции дыхания при адаптации к гипоксии // Тез. докл. XVII съезда физиологов России. — Ростов-на-Дону, 1998. — С. 235–236.
- Лесиовская Е. Е. Антигипоксанты прямого действия — перспективные нейропротекторы // Terramedica. — 2012. — № 4. — С. 49–57.
- Лесиовская Е. Е. Метапрот при экстремальных воздействиях. — СПб.: Полет, 2010. — С. 10–11.
- Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л. Д. Лукьяновой. — М., 1990. — 19 с.
- Оковитый С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (ч. 1) // ФАРМиндекс-Практик. — Вып. 6. — 2004. — С. 30–39.
- Рябов Г. А. Этапы развития и некоторые проблемы современной интенсивной терапии гипоксических состояний // Вестник РАМН. — 1999. — № 10. — С. 9–13.
- 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.
- Сосин Д. В., Парфенов Э. А., Евсеев А. В. и др. Антигипоксическое средство: Патент № 2472503. — 2013.
- Сосин Д. В., Евсеев А. В. Острая токсичность селеносодержащих металлокомплексных соединений — эффективных протекторов острой экзогенной гипоксии // Вестник СГМА. — 2012. — № 4. — С. 40–45.
- Сосин Д. В., Евсеев А. В., Парфенов Э. А. и др. Антигипоксическое действие металлокомплексных селеносодержащих веществ при различных способах введения // Вестник СГМА. — 2012. — № 2. — С. 19–26.
- Сосин Д. В., Евсеев А. В., Правдивцев В. А., Евсеева М. А. Метаболическая коррекция острых гипоксических состояний металлокомплексными соединениями // Вестник СГМА. — 2011. — № 4. — С. 24–31.
- Сосин Д. В., Евсеев А. В., Парфенов Э. А. и др. Влияние селеносодержащих металлокомплексных соединений с антигипоксической активностью на ректальную температуру мышей после парентерального и энтерального введения // Вестник СГМА. — 2012. — № 3. — С. 38–42.
- Тараканов И. А., Сафонов В. А. Нейрогуморальные механизмы некоторых патологических форм дыхания центрального генеза // Современные аспекты клинической физиологии в медицине: сб. статей, посв. 110-летию со дня рожд. М. В. Сергиевского. — Самара: Волга-Бизнес, 2008. — С. 72–77.
- Цыганова Т. Н., Емушинцев П. А., Грошили С. М. Повышение анаэробной производительности спортсменов путем применения тренировок к гипоксии-гиперкапнии // Мат. IX межвузовской конф. с Междунар. уч. «Обмен веществ при адаптации и повреждении». — Ростов-на-Дону, 2010. — С. 108–109.
- Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н., Афанасьева Г. А. Возможности эффективного использования антиоксидантов и антигипоксантов в экспериментальной и клинической медицине // Успехи совр. естествознания. — 2006. — № 8. — С. 18–25.
- 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.
- Alheid G. F., McCrimmon D. R. The chemical neuroanatomy of breathing // Respir. Physiol. Neurobiol. — 2008. — Vol. 16. — P. 3–11.
- Dean J. B., Kinkade E. A., Putnam R. W. Cell-cell coupling in CO<sub>2</sub>/H<sup>+</sup>-excited neurons in brainstem slices // Respir. Physiol. — 2001. — Vol. 129. — P. 83–100.
- Feldman J. L., Mitchell G. S., Nattie E. E. Breathing: rhythmicity, plasticity, chemosensitivity // Annu. Rev. Neurosci. — 2003. — Vol. 26. — P. 239–266.
- Hilaire G., Duron B. Maturation of the mammalian respiratory system // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79, N 2. — P. 325–360.
- Lant B., Storey K. An overview stress response and hypometabolic strategies and contrasting signals with the mammalian system // Intern. J. Biol. Sci. — 2010. — N 6. — P. 9–50.

#### CHARACTERISTICS OF EXTERNAL RESPIRATION OF RATS IN ACUTE HYPERCAPNIC HYPOXIA AND ITS CORRECTION BY NEW METAL-COMPLEX ANTIHYPOXANT

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

◆ **Summary:** Changes of external respiration parameters have been studied in experimental rats after oral introduction

of new selenium-containing metal-complex substance  $\omega$ Q1983 in dose 100 mg/kg before and under action of acute hypercapnic hypoxia (AH+Hc). A substance for comparison was metabolic antihypoxant amthizole administered in similar way and dosage. The substances were introduced 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 a respiration curve called pneumobarogramm (PBG) was recorded continually. It has been established that the substance  $\omega$ Q1983 decreases parameters of lungs ventilation in the rats. According to 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 respiratory system under hypercapnia action, twice longer life span of animals in hypoxic experiment, and by rising of possibility to withstand low oxygen concentration. It has been proved that the substance  $\omega$ Q1983 significantly surpass a substance for comparison amthizole in both antihypoxic activity and influence on external respiration parameters.

◆ **Key words:** rat; acute hypoxia; hypercapnia; antihypoxants; external respiration; pneumobarogramm.

◆ 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.

*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.

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

*Шабанов Петр Дмитриевич* — д. м. н., 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 and Pharmacology), Assistant Professor, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

*Yevseyev Andrey Viktorovich* — Doctor of Med. Sci. (Physiology and Pharmacology), Professor, Department of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

*Pravdivtsev Vitaliy Andreyevich* — Doctor of Med. Sci. (Physiology), Professor and Head, Dept. of Normal Physiology. Smolensk State Medical Academy. Smolensk, 214019, Krupskaya street, 28. E-mail: pqrstvap@mail.ru

*Shabanov Petr Dmitriyevich* — Doct. of Med. Sci. (Pharmacology), Professor and Head, Dept. of Pharmacology. Kirov Military Medical Academy. 194044, St. Petersburg, Acad. Lebedev St., 6, Russia. E-mail: pdshabanov@mail.ru.