

ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВА π Q1983 НА ВЫЗВАННЫЕ ПОТЕНЦИАЛЫ СОМАТОСЕНСОРНОЙ КОРЫ ПРИ РАЗВИТИИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

УДК 615.015+616-001.8

© Д. В. Сосин¹, А. В. Евсеев¹, В. А. Правдивцев¹, М. А. Евсеева¹, П. Д. Шабанов²¹ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, Смоленск;²Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Ключевые слова:

острая гипоксия; соматосенсорная кора; вызванные потенциалы; антигипоксанты; кошки.

Резюме

В опытах на кошках ($n=22$) изучено влияние селеносодержащего металлокомплексного вещества π Q1983 на биоэлектрическую активность нейронов соматосенсорной коры при развитии состояния острой гипоксии. Состояние острой гипоксии моделировали путём создания замкнутого контура, включавшего в себя животное, аппарат искусственной вентиляции лёгких и дыхательную ёмкость объёмом 5 л. Вызванную активность нейронов обеспечивали, раздражая импульсами постоянного электрического тока лучевой нерв правой передней конечности. Для отведения вызванных потенциалов использовали два игольчатых электрода. Вещество π Q1983 животным вводили за 180 мин до начала опыта внутрь в дозе 100 мг/кг. Также на всех этапах опыта у кошек осуществляли регистрацию ЭКГ. Методом газового анализа в доступном для дыхания воздухе определяли содержание кислорода и углекислого газа. Установлено, что введение внутрь вещества π Q1983 на фоне острой гипоксии более чем в 3 раза увеличивает время функциональной активности корковых нейронов, стабилизирует электрическую активность миокарда, позволяет животным выдерживать критические концентрации кислорода и углекислоты. По итогам работы вещество π Q1983 отнесено к категории высокоэффективных антигипоксантов, т.к. даже при условии введения *per os* значительно повышало резистентность животных с высоким уровнем организации ЦНС (кошки) к острой гипоксии.

ВВЕДЕНИЕ

В современных производственных условиях человек рискует оказаться в сфере влияния разнообразных негативных факторов внешней среды, в ряду которых одно из важных мест отводится острой развивающейся гипоксии [2, 12, 14].

Доказано, что организмы с высоким уровнем организации ЦНС острее реагируют на экстремальные воздействия, включая и гипоксию, в сравнении с организмами, имеющими более низкий уровень организации ЦНС [11, 21]. В частности,

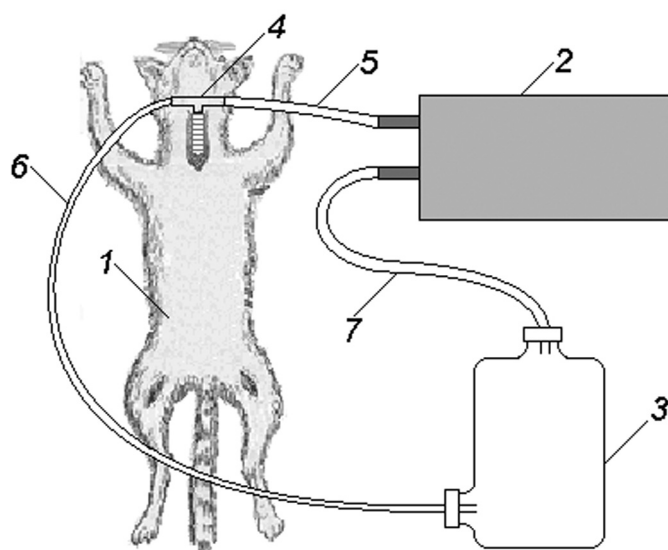
показано, что ЦНС человека в целом и, прежде всего, кора головного мозга, обладают повышенной чувствительностью к недостатку O_2 [3, 15, 22]. Есть данные о том, что в ходе развития острого гипоксического состояния нейроны коры реагируют даже на слабые колебания уровня O_2 в спинномозговой жидкости. В случае значительного снижения напряжения O_2 в тканевой жидкости, в мозговой ткани возникают грубые и необратимые изменения [19, 24].

Установлено, что противодействие организма гипоксии может быть обеспечено применением фармакологических веществ, относящихся к классу антигипоксантов [6]. Перспективным классом антигипоксантов, обеспечивающих отчётливый защитный эффект при острой гипоксии, явились комплексные соединения различных биологически активных веществ с металлами переходной группы — Fe, Cu, Zn и др. [13]. В частности, в опытах на мелких грызунах (мышь, крыса), хорошо проявило себя селеносодержащее вещество π Q1983 на основе II-валентного цинка формулой (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (дибензилдиселенидо)] дицинка (II) пентадекасемигидрат [16]. Представлялось интересным оценить эффективность указанного вещества на животных со сравнительно высоким уровнем организации ЦНС, например на кошках.

Цель исследования — изучить влияние вещества π Q1983 на суммарную биоэлектрическую активность нейронов соматосенсорной коры при развитии у кошек состояния острой гипоксии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 22 кошках массой 3,5–4,5 кг в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» (2003) и разрешением Этического комитета СГМА на использование лабораторных животных, включая кошек, для проведения нейрофизиологических опытов с моделированием остро формирующихся гипоксических состояний (05.04.2011). Животных делили на 2 группы по 11 осо-



■ **Рисунок 1.** Схема модели, обеспечивающей развитие у кошки состояния острой гипоксии

1 — кошка; 2 — аппарат искусственной вентиляции лёгких; 3 — дыхательная ёмкость; 4 — трахеотомическая трубка; 5 — соединительная трубка; 6 — отводящая трубка; 7 — трубка для забора воздуха

бей и подвергали воздействию острой гипоксии. Первая группа (контрольная) переживала состояние острой гипоксии без применения лекарственной защиты. Вторую (опытную группу) защищали веществом π Q1983.

Предварительно в условиях этиминал-натриевого наркоза (40 мг/кг, внутривенно), животных частично скальпировали. Границы мозгового черепа определяли после трепанации левой лобной пазухи. Проекцию соматосенсорной коры устанавливали по данным Kusava et al. (1966). Местную анестезию обеспечивали инъекциями 0,5% раствора новокаина. После интубации и обездвиживания миорелаксантами (d-тубокурарин, 0,5 мг/кг, внутримышечно) кошек переводили на управляемое дыхание, для чего использовали портативный аппарат искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) ДА-1 (частота дыхательных циклов — 30/мин, объём вдыхаемого воздуха — 300 см³/мин/кг). Температуру тела поддерживали на уровне 37 °С с помощью лабораторного электронагревателя.

Вещество π Q1983 вводили за 180 мин до начала опыта (период инкубации) внутрь через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг, предварительно растворив в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Состояние острой гипоксии моделировали по авторскому методу возвратного дыхания [7] путём создания замкнутого контура, включавшего в себя собственно животное, аппарат ИВЛ и дыхательную ёмкость объёмом 5 л (рис. 1).

Согласно способу, воздух из дыхательной ёмкости порционно забирался с помощью аппарата ИВЛ и затем через эластичную трубку ритмично нагнетался в лёгкие кураризированного животного.

Во время пассивного выдоха, отработанный воздух поступал по отводящей трубке обратно в ёмкость. В результате циркуляции воздуха по замкнутому дыхательному контуру каждый последующий дыхательный цикл приводил к ухудшению его качественных характеристик — концентрация O₂ уменьшалась, концентрация CO₂ увеличивалась, что обеспечивало формирование у кошек состояния острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк). Способ создавал благоприятные условия для осуществления мониторинга показателей функционального состояния наиболее чувствительных к гипоксии органов (головной мозг, сердце), позволял контролировать ряд физиологических параметров (температура тела, газовый состав вдыхаемого воздуха).

В ходе опытов от соматосенсорной коры регистрировали ЭЭГ и усредненные вызванные потенциалы (ВП), но не ранее, чем через 8 ч после введения этиминал-натрия. Усиление и регистрацию ВП проводили по обычной схеме: выносной катодный повторитель, усилитель переменного тока УБП1–02 (полоса пропускания 0,1–1000 Гц), катодно-лучевой осциллограф М-4 (Medicor, Венгрия) [10]. Для монополярного отведения биоэлектрических процессов использовали 2 стальных игольчатых электрода. Индифферентный электрод укрепляли в костях правой лобной пазухи. Активный электрод располагали над проекцией соматосенсорной зоны коры. Наблюдение за динамикой изменений ЭЭГ и ВП осуществляли с помощью специализированного биотехнического комплекса, совмещённого с компьютером. В опытах изучали суммарную вызванную активность нейронов коры в ответ на электрическое раздражение лучевого нерва правой передней лапы прямоугольными им-

пульсами постоянного тока с заданными характеристиками 20 В; 0,5 мс [9]. Усредненные ВП получали методом суперпозиции (10 пробегов) [10].

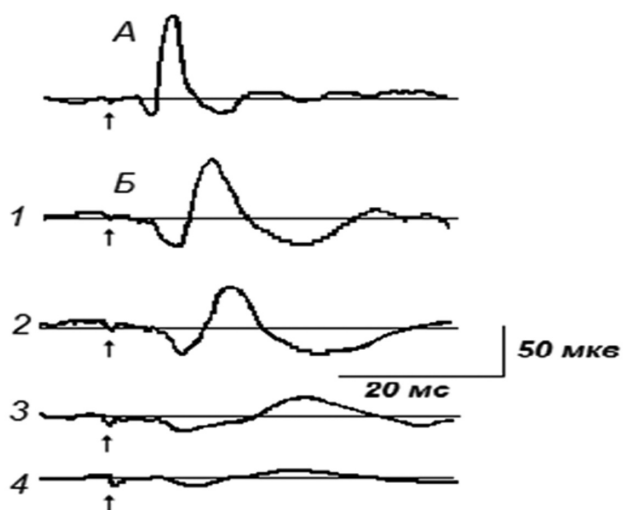
ЭКГ регистрировали также с помощью тонких игольчатых электродов. Активные электроды (2) вводили под кожу на уровне лопаток по обе стороны от позвоночника, 3-й электрод (нулевой) располагали каудально. Сигнал первично подавали на усилитель биопотенциалов, а затем — на универсальный биотехнический комплекс.

Для определения концентраций O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе были использованы электронные газовые анализаторы АНКАТ-7631 М (кислородный) и ГИАМ-301 (углекислотный), изготовленные ФГУП «Смоленское ПО «Аналитприбор». Пробы воздуха из ёмкости забирали поэтапно с помощью инсулинового шприца (1 мл) снабженного эластичным переходником, а затем медленно пропускали их через входные каналы устройств.

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

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На рис. 2 А представлен усредненный корковый ВП у животного в исходном состоянии, формирующийся в ответ на одиночное раздражение лучевого нерва электрическим током.



■ **Рисунок 2.** Усреднённые вызванные потенциалы соматосенсорной коры при развитии острой гипоксии

А — исходное состояние. Б — острая гипоксия: 1 — лёгкая стадия гипоксии (через 8 мин); 2 — средняя стадия гипоксии (через 35 мин); 3 — глубокая стадия гипоксии (через 52 мин); 4 — предтерминальная стадия гипоксии (через 56 мин). Стрелкой обозначен момент нанесения раздражения



■ **Рисунок 3.** ЭКГ кошки при острой гипоксии

А — исходное состояние. Б — острая гипоксия: 1 — лёгкая стадия гипоксии (через 8 мин); 2 — средняя стадия гипоксии (через 35 мин); 3 — глубокая стадия гипоксии (через 52 мин); 4 — предтерминальная стадия гипоксии (через 56 мин); 5 — исчезновение ЭКГ (61-я мин)

Динамика изменения ВП соматосенсорной коры в процессе развития у кошки гипоксического состояния показала, что плавное нарастание ОГ+Гк сопровождается типичными изменениями формы волн ВП. В первую очередь отмечали увеличение длительности волн P_1 , N_1 и P_2 (рис. 2 А, Б-1). В дальнейшем наблюдали снижение амплитуды этих компонентов ВП, при этом наиболее выразительные изменения затрагивали компонент N_1 (рис. 2 Б-1, 2, 3, 4).

В соответствии с нашими ранними наблюдениями, в ходе нарастания гипоксического статуса амплитуда волны N_1 была предложена в качестве маркера функционального состояния коры головного мозга [7]. При этом уменьшение компонента N_1 на 10–45% от исходного уровня расценивали как лёгкую гипоксию мозга (рис. 2 Б-1). Снижение амплитуды волны N_1 на 50–70% от исходной величины соответствовало состоянию гипоксии средней выраженности (рис. 2 Б-2). Уменьшение N_1 на 75–90% подтверждало переход головного мозга в глубокую стадию гипоксии (рис. 2 Б-3). Наконец, уменьшение компонента N_1 на 95% и более рассматривали как предтерминальную стадию гипоксии (рис. 2 Б-4). В наших опытах лёгкая стадия гипоксии у кошек обычно формировалась спустя $8,5 \pm 1,4$ мин от момента начала эксперимента. Переход в среднюю стадию гипоксии констатировали через $35,8 \pm 4,0$ мин, в глубокую — через $54,8 \pm 4,7$ мин. Предтерминальная стадия обычно развивалась через 3–4 мин после глубокой.

Согласно поставленным задачам, одновременно с регистрацией ЭЭГ и ВП у кошек осуществляли запись ЭКГ, параметры которой фазно изменялись по мере углубления ОГ+Гк (рис. 3). Как оказа-

лось, исходная частота следования желудочковых комплексов у кошек составила $140,8 \pm 13,9$ /мин (рис. 3 А), что соответствует литературным данным для животных этого вида [26]. Следует отметить, что на начальных стадиях ОГ+Гк частотные характеристики ЭКГ демонстрировали положительную реакцию. Во время лёгкой стадии частота желудочковых комплексов была максимальной и достигала $178,4 \pm 16,8$ /мин (рис. 3 Б-1), при этом одновременно отмечали некоторое увеличение зубцов R.

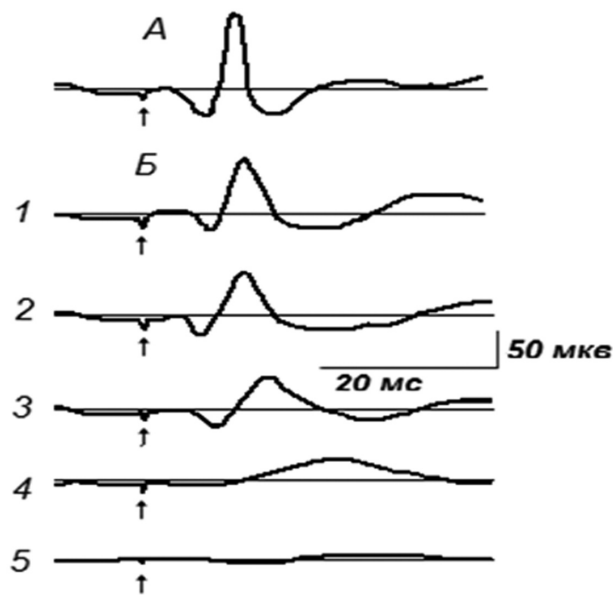
В последующем, с развитием средней стадии гипоксии, частота ЭКГ-комплексов начинала снижаться и через 37 мин после начала опыта составляла $139,3 \pm 13,7$ /мин в то время как амплитуда зубцов R продолжала увеличиваться (рис. 3 Б-2). В этот же период были отмечены первые признаки ишемизации миокарда в виде смещения сегмента ST вверх.

Переход в глубокую стадию гипоксии сопровождался значительным замедлением частоты следования желудочковых комплексов до $85,1 \pm 6,8$ /мин (рис. 3 Б-3). Отмечали увеличение зубца R. На этом этапе ОГ+Гк элевация сегмента ST была ярко выражена.

Развитие предтерминальной стадии гипоксии сопровождалось резким ослаблением процессов электрогенеза в миокарде. Из рис. 3 Б-4 видно, что синусовый ритм меняется на желудочковый. Подтверждением этого послужило отсутствие на записи предсердных зубцов P. В эту стадию ОГ+Гк частота генерации электрических импульсов в миокарде не превышала 55/мин. Амплитуда зубцов комплекса QRS существенно снижалась. Необходимо подчеркнуть, что слабая электрическая активность сердца всё ещё сохранялась на протяжении $7,4 \pm 1,7$ мин (рис. 3 Б-5).

Анализ газового состава потребляемого воздуха показал, что при формировании лёгкой, средней и глубокой стадий ОГ+Гк содержание O_2 и CO_2 в дыхательной ёмкости линейно изменялись. Смена стадий происходила при снижении содержания O_2 (и соответствующем увеличении содержания CO_2) на 1,7–2,0%. Однако после развития предтерминальной стадии потребление кошками O_2 существенно снижалось. Рубежные концентрации O_2 и CO_2 , при которых у животных стадии ОГ+ГК сменяли друг друга, представлены в таблице 1.

Как показали результаты тестирования проб, гибель животных наступала при 10,5%-й концентра-



■ Рисунок 4. Усреднённые вызванные потенциалы соматосенсорной коры на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг, внутрь) при развитии острой гипоксии

А: исходное состояние. Б: 1 — через 180 мин после введения вещества $\pi Q1983$; 2 — лёгкая стадия гипоксии (через 17 мин); 3 — средняя стадия гипоксии (через 52 мин); 4 — глубокая стадия гипоксии (через 102 мин); 5 — предтерминальная стадия гипоксии (через 174 мин). Стрелкой обозначен момент нанесения раздражения

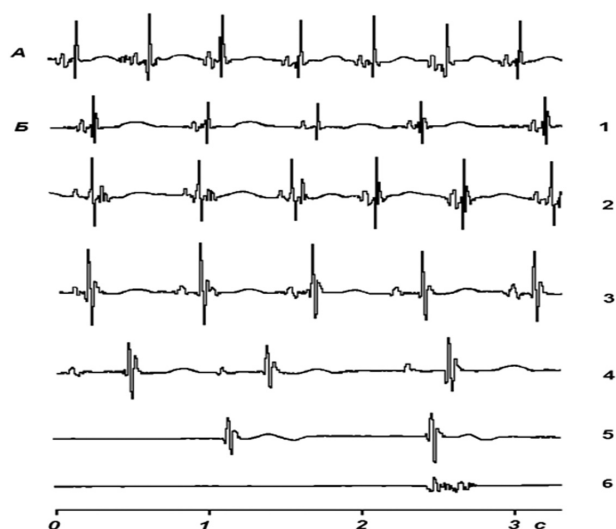
ции O_2 , в то время как содержание CO_2 в ёмкости достигало 10,0%.

Введение внутрь вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг за 180 мин до начала опыта) сопровождалось изменением формы ЭЭГ и ВП у животных как в период инкубации, так и во время эксперимента (рис. 4). Было установлено, что вещество $\pi Q1983$ оказывает отрицательное влияние на основные характеристики корковых ВП. Это выражалось в 2-кратном увеличении длительности волны H_1 со снижением её амплитуды на 31%. Аналогичные по характеру изменения, но менее яркие, были отмечены для волны P_2 (рис. 4 А, Б-1).

Идентификацию стадий гипоксии у кошек, испытывавших на себе действие вещества $\pi Q1983$, как и в контрольной группе осуществляли по амплитудным характеристикам волны H_1 . Результаты показали, что вещество $\pi Q1983$ значительно увеличивает время функциональной активности корковых нейронов, что было подтверждено характерной динамикой

Таблица 1. Содержание O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе при развитии острой гипоксии у кошек контрольной группы

Момент взятия пробы	Содержание O_2 (%), $N \pm m$	Содержание CO_2 (%), $N \pm m$
Исходные параметры	$20,56 \pm 0,12$	$0,04 \pm 0,02$
Лёгкая стадия гипоксии	$18,32 \pm 0,15$	$2,36 \pm 0,07$
Средняя стадия гипоксии	$16,09 \pm 0,12$	$4,29 \pm 0,10$
Глубокая стадия гипоксии	$14,01 \pm 0,11$	$6,50 \pm 0,14$
Предтерминальная стадия гипоксии	$12,37 \pm 0,10$	$8,61 \pm 0,10$
Гибель животного	$10,46 \pm 0,13$	$10,03 \pm 0,12$



■ Рисунок 5. ЭКГ кошки при развитии острой гипоксии на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг, внутрь)

А: исходное состояние. Б: 1 — через 180 мин после введения вещества $\pi Q1983$; 2 — лёгкая стадия гипоксии (через 17 мин); 3 — средняя стадия гипоксии (через 52 мин); 4 — глубокая стадия гипоксии (через 102 мин); 5 — предтерминальная стадия гипоксии (через 174 мин); 6 — исчезновение электрической активности миокарда (через 198 мин)

амплитудно-временных показателей ВП. Кривые, демонстрирующие эти изменения, представлены на рис. 4 Б-1–5.

На фоне действия вещества $\pi Q1983$ в соответствии с динамикой волны H_1 смена стадий ОГ+Гк у животных происходила значительно медленнее, чем в контрольной группе. Так, например, формирование лёгкой стадии ОГ+Гк констатировали через $16,7 \pm 2,9$ мин после начала опыта. Среднюю стадию регистрировали спустя $50,3 \pm 4,5$ мин. Глубокую — только через $100,5 \pm 7,7$ мин. Предтерминальная стадия наступала лишь спустя $173,2 \pm 15,3$ мин от момента начала воздействия ОГ+Гк.

Также вещество $\pi Q1983$ заметно влияло на характеристики ЭКГ кошек. В частности, рисунок 5 А, Б-1 демонстрирует результат действия изученного соединения через 180 мин после его введения внутрь. Наблюдали снижение частоты следования ЭКГ-комплексов с $145,2 \pm 14,7$ /мин до $90,6 \pm 7,5$ /мин, т.е. на 37,6%, отмечали снижение вольтажа всех зубцов ЭКГ.

Таблица 2. Содержание O_2 и CO_2 во вдыхаемом воздухе при развитии острой гипоксии у кошек на фоне действия вещества $\pi Q1983$ (100 мг/кг, внутрь)

Момент взятия пробы	Содержание O_2 (%), $N \pm m$	Содержание CO_2 (%), $N \pm m$
Исходные параметры	$20,59 \pm 0,12$	$0,02 \pm 0,01$
Лёгкая стадия гипоксии	$17,74 \pm 0,13$	$3,02 \pm 0,07$
Средняя стадия гипоксии	$15,02 \pm 0,11$	$5,81 \pm 0,14$
Глубокая стадия гипоксии	$12,35 \pm 0,15$	$8,16 \pm 0,17$
Предтерминальная стадия гипоксии	$10,40 \pm 0,12$	$9,92 \pm 0,13$
Гибель животного	$8,65 \pm 0,10$	$12,43 \pm 0,14$

Как ранее уже было отмечено, развитие предтерминальной стадии ОГ+Гк у животных наблюдали через $173,2 \pm 15,3$ мин эксперимента. Частота следования желудочковых комплексов при этом снижалась до $32,7 \pm 4,4$ /мин. Зубец Р отсутствовал, наблюдали деформацию зубца реполяризации Т (рис. 5 Б-5). Тем не менее даже в этих условиях электрическая деятельность миокарда сохранялась в течение 20–25 мин и исчезала лишь через $187,3 \pm 12,2$ мин воздействия острой гипоксии (рис. 5 Б-6).

Газовый анализ воздуха в условиях нарастающей ОГ+Гк на фоне действия вещества $\pi Q1983$ также продемонстрировал наличие прямо пропорциональной зависимости между динамикой изменения содержания газов и стадийностью процесса (табл. 2).

В этой группе животных смена стадий гипоксии, как правило, происходила при сдвиге концентраций газов на 2,1–2,5%, т.е. ухудшение функций нейронов в составе соматосенсорной коры наблюдалось при более выраженном изменении параметров газовой среды, в сравнении с животными контрольной группы. Следует подчеркнуть, что даже в предтерминальную стадию скорость потребления животными O_2 была заметно выше и составляла 1,7% (в контроле — 0,4%). В то же время гибель кошек на фоне действия вещества $\pi Q1983$ наступала при более низких концентрациях O_2 во вдыхаемом воздухе и, соответственно, при более высоких концентрациях CO_2 , чем у животных, не получавших фармакологической защиты.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, результаты использования селенсодержащего металлокомплексного соединения $\pi Q1983$ при развитии у кошек ОГ+Гк позволяют сделать обоснованное предположение, что указанное вещество обладает свойствами характерными для антигипоксантов нейропротекторного действия. Как показали опыты, вещество $\pi Q1983$ не только повышает резистентность организма к дефициту кислорода, что положительно отражается на продолжительности жизни кошек в условиях гипоксии, но также способствует значительному расширению периода активного функционирования высокочувствительных к O_2 -голоданию нейронов коры головного мозга.

Известно, что в случае возникновения чрезвычайных и аварийных ситуаций состояние острой гипоксии с гиперкапнией формируется у человека гораздо чаще, чем другие виды гипоксии. В частности, в отличие от её «высотных» вариантов, при ОГ+Гк на первое место выходят осложнения, вызываемые собственно фактором гиперкапнии [2, 27].

В работах, посвященных изучению гиперкапнических состояний, отмечается, что при постепенном нарастании гиперкапнии повышение уровня напряжения CO_2 и водородных ионов в крови и спинномозговой жидкости изначально оказывает стимулирующее влияние на ранние инспираторные нейроны дыхательного центра и на нейроны коры головного мозга [18]. Эффекты гиперкапнии реализуются преимущественно через структуры стволовой ретикулярной формации, но так же через рефлексогенные зоны крупных артериальных сосудов [1]. Тем не менее при значительном углублении гиперкапнии (содержание CO_2 в крови выше 10%) активирующее влияние углекислоты сходит на нет, деятельность нейронов коры и дыхательного центра снижается, отмечается их угнетение [2]. Последнее нашло отражение в характерной динамике вызванных потенциалов, зарегистрированных в наших опытах.

Следует отметить, что факт стимулирующего влияния на ЦНС ингаляций O_2 -дефицитных газовых смесей с повышенным содержанием CO_2 общеизвестен [9]. В обычных условиях умеренная гиперкапния способствует улучшению вентиляции лёгких, что в течение некоторого времени обеспечивает поступление необходимого количества O_2 к головному мозгу. Имеет значение и то, что при формировании газового ацидоза физиологическая гиперкапния существенно облегчает транскапиллярный O_2 -транспорт [28].

Результаты собственных опытов показали, что от момента начала опыта и вплоть до завершения средней стадии ОГ+Гк у животных контрольной группы содержание CO_2 во вдыхаемом воздухе повышалась до 4–6%. Эта величина соответствует напряжению CO_2 в крови порядка 50–60 мм рт. ст. и подтверждает факт переживания животным состояния умеренной гиперкапнии [2]. В течение последующих 13–16 мин увеличение концентрации CO_2 в воздухе (при параллельном снижении содержания O_2) проявлялось ослаблением характеристик биоэлектрической активности мозга, что было расценено как проявление углекислотной интоксикации. Как известно, формирование во вдыхаемом воздухе критических концентраций O_2 и CO_2 в первую очередь способствует проявлению симптоматики, связанной с нарастанием гиперкапнии, и лишь затем — собственно с гипоксией [5].

Н. А. Агаджанян и соавторы [1, 2] показали, что концентрация CO_2 во вдыхаемом воздухе превышающая 10% соответствует напряжению газа в крови 80–100 мм рт. ст. и более. При таких значениях напря-

жения в жидких средах организма стимулирующее действие CO_2 на хеморецепторы сосудов и хемочувствительные нейроны ЦНС практически исчезает. Полную утрату их реактивности обычно отмечают при напряжении CO_2 около 120–150 мм рт. ст.

Приведённые сведения легко проецируются на собственные результаты. Как оказалось, в момент полного сглаживания волны H_1 комплекса ВП содержание CO_2 в воздухе составляло $10,03 \pm 0,12\%$, в то время как содержание O_2 оставалось на относительно высоком уровне ($10,46 \pm 0,13\%$), вполне достаточном для поддержания жизнедеятельности при условии своевременного удаления избытка углекислоты [12].

Динамика изменения электрического статуса миокарда при нарастании ОГ+Гк также продемонстрировала отчётливую стадийность. Так, например, наступление лёгкой стадии гипоксии закономерно сопровождалось тахикардией, что характерно для ранних реакций системы гемодинамики в ответ на развитие гиперкапнических и гипоксических состояний.

В опытах Н. А. Агаджаняна и соавторов (1978), выполненных, как и в нашем случае, на модели возвратного дыхания, но на мужчинах-добровольцах, было установлено, что в течение первых 30 мин нарастания ОГ+Гк сердечная деятельность значительно активируется. Степень активации при этом напрямую зависит от изменения напряжения CO_2 и O_2 в крови. Также было отмечено, что даже у нетренированных добровольцев на ранних стадиях ОГ+Гк обычно наблюдается положительная хронотропная реакция. На этой стадии острой гипоксии увеличение частоты сердечных сокращений в большинстве случаев имеет адаптивное значение и, в основном, обусловлено рефлекторными и прямыми влияниями CO_2 на нейроны прессорного отдела сердечно-сосудистого центра [8].

Известно, что миокард в ответ на формирование гипоксии любой природы первично реагирует увеличением частоты сокращений. В частности, продолжительное вдыхание гипоксических смесей с различным содержанием O_2 способствовало увеличению частоты сердечных сокращений практически у всех испытуемых [9, 20]. Тем не менее другие авторы сообщают, что значимый прирост частоты сердечных сокращений происходит только по достижении глубокой стадии гипоксии, когда содержание O_2 снижается до 12% [25, 26].

В экспериментах с вдыханием газовых гиперкапнических смесей, содержащих 16% CO_2 и 8% O_2 , было выявлено, что у добровольцев на первых порах частота сердечных сокращений постепенно возрастает. Тахикардия продолжается приблизительно 30–40 мин. Однако через 10–15 мин динамика процесса становилась обратной, вплоть до формирования выраженной брадикардии. Эксперименты приходилось прекращать в связи с опасностью возникновения серьёзных осложнений [2].

С учётом того, что в наших опытах, которые требовали применения техники ИВЛ, пределы адаптации животного к состоянию ОГ+Гк были резко ограничены функциональными возможностями системы кровообращения, легко объяснимы ранние кратковременные тахиреакции со стороны миокарда в ответ на нарастание гипоксического статуса, которые тем не менее довольно быстро истощались. Признаком снижения энергетического потенциала миокарда и в то же время достоверным критерием появления тканевой гипоксии для нас служила элевация сегмента ST желудочкового комплекса. Как правило, смещение сегмента ST обнаруживали при развитии средней стадии ОГ+Гк, и в дальнейшем отмечали в течение глубокой и предтерминальной стадий. Такого рода нарушения в сочетании с формированием опасной брадикардии, по-видимому, способствовали усугублению гипоксии мозга.

Опыты с введением внутрь вещества $\pi Q1983$ продемонстрировали его сдерживающее влияние на суммарную активность нейронов соматосенсорной области, что проявлялось 2-кратным увеличением длительности волны H_1 в сочетании со снижением амплитуды данного компонента ВП. Мы считаем, что такого рода изменения, вероятнее всего, были обусловлены ослаблением скорости протекания энергетических процессов на уровне отдельных нейронов, хотя нельзя также исключить возможности влияния вещества непосредственно на процессы синаптической передачи в высших отделах ЦНС и подкорковых структурах.

Что касается электрической активности миокарда, то на фоне действия вещества $\pi Q1983$ также наблюдали ослабление электрических процессов. Особенно заметно изменялись временные характеристики ЭКГ. По сравнению с исходным уровнем частота генерации ЭКГ-циклов снижалась на 37,6%.

Общепризнано, что в условиях острой гипоксии система кровообращения является основным фактором ограничивающим работоспособность организма, т.к. от её функционирования напрямую зависит доставка O_2 и субстратов биологического окисления к нуждающимся в них тканям [4, 17]. Установлено, что чем быстрее при кислородной недостаточности формируется брадикардия, тем медленнее снижается парциальное давление O_2 в альвеолах лёгких, а значит, экономнее расходуется кислород лёгочного резерва [19]. Таким образом, профилактическое использование вещества $\pi Q1983$, как мы полагаем, обеспечивает для животных более «выгодные» условия с точки зрения возможности экономии энергии в совокупности с рациональным потреблением O_2 и наличных субстратов.

Опыты с моделированием на кошках состояния ОГ+Гк, выполненные с целью оценки возможных протективных эффектов вещества $\pi Q1983$, подтвер-

дили способность соединения в значительной мере повышать устойчивость нейронов коры головного мозга к острой кислородной недостаточности. Защитное действие изученного вещества выразалось в 3-кратном увеличении промежутка времени, в течение которого нейроны соматосенсорной коры всё ещё пребывали в «рабочем» состоянии, несмотря на критические сдвиги в составе вдыхаемого воздуха.

Наряду с влияниями вещества $\pi Q1983$ на энергетический обмен, которые в принципе были доказаны в наших ранних исследованиях, трудно исключить возможность его положительного действия на биологические мембраны нейронов. Такие эффекты характерны для большинства высокоэффективных антигипоксических средств (амтизол, алмид, этамерзол и т.д.) [7]. Так, например, имеются доказательства способности отмеченных выше антигипоксических веществ оказывать неизбирательное влияние на проницаемость потенциалзависимых натриевых, кальциевых, калиевых ионных каналов мембран нервных клеток с возможностью их полной блокады [18].

Динамика изменений электрической активности сердечной мышцы в условиях применения вещества $\pi Q1983$ и ОГ+Гк мало отличалась от наблюдаемой ранее у животных контрольной группы. Однако в отличие от «незащищенных» животных, изменения ЭКГ в опытной группе характеризовались относительно медленным развитием событий. На начальном этапе формирования острой гипоксии (лёгкая стадия ОГ+Гк) изученное металлокомплексное вещество не тормозило процесс активации электрогенеза в миокарде, что свидетельствовало о нормальном функционировании внесердечных механизмов регуляции. Смещение сегмента ST в этих опытах наблюдали исключительно при глубокой стадии ОГ+Гк. Этим подтверждалась адекватность снабжения миокарда кислородом на протяжении почти всего опыта [25].

Газовый анализ вдыхаемого воздуха показал, что использование вещества $\pi Q1983$ в условиях ОГ+Гк не только замедляет скорость ухудшения его качества, но также способствует повышению конечных (критических) концентраций CO_2 , при которых мозг животных продолжает сохранять электрическую активность. Всё это также свидетельствовало о снижении скорости потребления O_2 животными при одновременном повышении их резистентности к острой гипоксии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные, полученные в опытах на кошках, полностью подтвердили предположение, высказанное по итогам предыдущих исследований, выполненных на мелких грызунах, о наличии у вещества $\pi Q1983$ антигипоксических

свойств. При этом важно подчеркнуть, что применение изученного металлокомплексного соединения значительно повышает резистентность животных к острой гипоксии даже при условии введения субстанции *per os*. Следует также отметить, что изучение свойств потенциальных протекторов острой гипоксии на мышах, крысах и других животных с относительно низким уровнем организации ЦНС даже при получении достоверных положительных результатов, для окончательного решения о возможности их отнесения к классу антигипоксантов должно быть продолжено на млекопитающих, находящихся на более высоких ступенях эволюционного развития.

ЛИТЕРАТУРА

- Агаджанян Н. А., Давыдов Г. А., Елфимов А. И. и др. Функция дыхания и сердечно-сосудистой системы при длительном пребывании человека в условиях динамической атмосферы // Физиол. человека. — 1978. — Т. 4, № 6. — С. 1038–1046.
- Агаджанян Н. А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. — М.: Медицина, 2006. — 208 с.
- Баевский Р. М., Береснев Е. Ю., Орлов О. И. и др. Проблема оценки адаптационных возможностей человека в авиакосмической физиологии // Рос. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. — 2012. — Т. 98, № 1. — С. 95–107.
- Барабой В. А. Стресс: природа, биологическая роль, механизмы, исходы. — Киев: Фитосоциоцентр, 2006. — 424 с.
- Бурых Е. А., Сергеева Е. Г. Электрическая активность мозга и кислородное обеспечение когнитивно-мнестической деятельности человека при разных уровнях гипоксии // Физиол. человека. — 2008. — Т. 34, № 6. — С. 51–62.
- Виноградов В. М., Криворучко Б. И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркологию. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 27–37.
- Евсеев А. В., Шабанов П. Д., Парфенов Э. А., Правдивцев В. А. Острая гипоксия: механизмы развития и коррекция антиоксидантами. — СПб.: Элби-СПб, 2007. — 224 с.
- Зипа О. М., Разолов Н. А., Кабулова А. З. и др. Донозологическая диагностика в системе врачебно-лётной экспертизы // Диагностика и лечение нарушений регуляции сердечно-сосудистой системы. — М., 2009. — С. 253–279.
- Караш Ю. М., Стрелков Р. Б., Чижов А. Я. Нормобарическая гипоксия в лечении, профилактике и реабилитации. — М.: Медицина, 1988. — 352 с.
- Квасовец С. В., Иванов А. В., Курчакова М. С. Отображение аффективной насыщенности изображений в показателях вызванных потенциалов // Психол. журнал. — 2007. — Т. 28, № 3. — С. 84–94.
- Никулин В. В., Перфильев С. Н., Варфаламеев Л. Н. Электрическая активность сенсомоторных областей коры полушарий мозга кошки при унилатеральном инструментальном рефлексе // Физиол. ж. им. И. М. Сеченова. — 1996. — Т. 82, № 5–6 — С. 26–35
- Новиков В. С., Горанчук В. В., Шустов Е. Б. Физиология экстремальных состояний. — СПб.: Наука, 1998. — 247 с.
- Парфёнов Э. А., Смирнов Л. Д., Дюмаев К. М. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов // Человек и лекарство: Тез. докл. IX Рос. нац. конгресса. — М., 2002. — С. 765.
- 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.
- Сороко С. И., Бурых Э. А., Бекшаев С. С., Сергеева Е. Г. Комплексное многопараметрическое исследование системных реакций человека при дозированном гипоксическом воздействии // Физиология человека. — 2005. — Т. 31, № 5. — С. 88–109.
- Сосин Д. В., Парфенов Э. А., Евсеев А. В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение № 2472503. — 2013.
- Чеснокова Н. П., Понукалина Е. В., Бизенкова М. Н. Современные представления о патогенезе гипоксий. Классификация гипоксий и пусковые механизмы их развития // Соврем. наукоемк. технологии. — 2006. — № 5. — С. 23–27.
- Шабанов П. Д., Вислобов А. И., Марышева В. В., Мельников К. Н. Метаболические и мембранные эффекты аминотиоловых антигипоксантов // Психофармакол. и биол. наркологию. — 2005. — Т. 5, № 4. — С. 1044–1060.
- Шаов М. Т., Каскулов Х. М., Темботова И. И. Механизмы влияния гипоксии на биоэлектрические процессы головного мозга // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: Мат. 3-й Всерос. конференции. — М., 2002. — С. 151.
- Шевченко Ю. Л. Гипоксия. Адаптация. Патогенез. Клиника. — СПб.: ЭлБи, 2000. — 384 с.
- Bickler P. E. Clinical perspectives: neuroprotection lessons from hypoxia-tolerant organisms // J. Exp. Biol. — 2004. — Vol. 207, Pt. 18. — P. 3243–3249.
- DeKloet E. R., Joels M., Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease // Nature Rev. Neurosci. — 2005. — N 6. — P. 463–475.
- Kusava T., Otani K., Kawana E. Projection of motor, somatic sensory, auditory and visual cortex in cat // Progress in Brain Research, Vol. 12a. — Amsterdam: Elsevier, 1966. — P. 292–322.
- 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.
- Malik M., Camm A. J. Components of heart rate variability. What they really mean and what we really measure // Am. J. Cardiol. — 1993. — Vol. 72. — P. 821–822.
- Melin A., Fauchier L., Dubuis I. G. et al. Heart rate variability in rats and cats acclimatized to high altitude // High Alt. Med. Biol. — 2003. — N 3. — P. 375–387.
- Phillips K. The hypoxic brain // J. Exp. Biol. — 2004. — Vol. 207, N 18. — P. 23–29.
- Zufall F., Leinders T. The cellular and molecular basis of adaptation // Chemical Senses. — 2000. — Vol. 35, N4. — P. 473–476.

INFLUENCE OF SUBSTANCE π Q1983 ON EVOKED POTENTIALS OF SOMATOSENSORY CORTEX DURING ACUTE HYPOXIA DEVELOPMENT

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

◆ **Summary:** The influence of selenium-containing metal-complex substance π Q1983 on somatosensory cortex bioelectrical activity has been studied on cats ($n=22$) during development of acute hypoxia. The condition of acute hypoxia was performed by making of loop including an animal, an apparatus for artificial lung ventilation, and a reservoir for respiration with 5 liter volume. Evoked activities of neurons were provided by direct electrical current irritations

applied to the radial nerve of right superior extremity. Couple needle-shaped electrodes were used for mean evoked potentials registration. 100 mg/kg of the substance π Q1983 was introduced in the stomach 180 min before experiment. Also on any steps of the experiments ECG was registered. Containing of oxygen and carbon dioxide were determined by method of gas analysis in air enabled for respiration. It have been established that the substance π Q1983 taking internally increases cortex neurons functional activity period more than triple during acute hypoxia, stabilizes myocardial electrical activity, and helps animals to sustain the action of critical oxygen and carbon dioxide concentrations. Finally, the substance π Q1983 may be related to the high effectively antihypoxants because it significantly rises the resistance of animals with high CNS organization level (cats) to the acute hypoxia even after introduction *per os*.

◆ **Key words:** acute hypoxia; somatosensory cortex; evoked potentials; antihypoxants; cats.

◆ 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. 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.

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

Yevseyeva Marina Anatolyevna — PhD (Biochemistry and Pathophysiology), Assistant Professor, Dept. of Pathological Physiology. Smolensk State Medical Academy. 214019, Smolensk, Krupskoy St., 28, Russia. E-mail: hypoxia@yandex.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.