

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ НА КАРДИОРЕСПИРАТОРНУЮ СИСТЕМУ И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ФАРМАКОПРОФИЛАКТИКИ ГИПОКСИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

УДК 616.273.015.3.08
DOI: 10.17816/RCF14137-45

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

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск, Россия

Статья принята к печати 21.01.2016

Ключевые слова:

острая гипоксия; кардиореспираторная система; антигипоксикант; крыса.

Резюме

В эксперименте было изучено влияние нового селенсодержащего металлокомплексного соединения пQ1983 на параметры активности кардиореспираторной системы крыс после введения вещества внутрь в дозе 100 мг/кг до и во время воздействия на организм остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк). Вещество вводили за 90 мин (период инкубации) до помещения животных в гипоксические камеры со свободным объемом 1,0 л. В ходе

опытов у крыс на протяжении периода инкубации и в условиях ОГ+Гк одновременно регистрировали электрическую активность миокарда (ЭКГ) и дыхательные кривые — пневмобарограммы (ПБГ). Установлено, что вещество пQ1983 оказывает кардиодепрессивное действие, а также снижает у животных параметры легочной вентиляции. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ и ПБГ крысы, защищенные веществом пQ1983, демонстрировали повышенную резистентность к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявлялось ослаблением ранних реакций со стороны кардиореспираторной системы на гиперкапнию, двукратным увеличением продолжительности жизни животных в условиях гипоксического опыта.

ACUTE HYPOXIA INFLUENCE ON CARDIO-RESPIRATORY SYSTEM AND NEW POSSIBILITIES OF PHARMACOLOGICAL PROPHYLACTICS OF HYPOXIA IN EXPERIMENT

© A.V. Evseyev, V.A. Pravdivtsev, D.V. Sosin, M.A. Evseyeva

Smolensk State Medical University, Russia

For citation: Reviews on Clinical Pharmacology and Drug Therapy, 2016, vol. 14, No. 1, pp. 37-45

Accepted: 21.01.2016

◆ **Keywords:** acute hypoxia; cardiorespiratory system; antihypoxant; rat.

◆ **Abstract:** Cardiorespiratory system activities have been studied on rats in experiment after oral introduction of the new selenium-containing metal-complex substance пQ1983 in dose 100 mg/kg before and under action of acute hypercapnic hypoxia (AH+Hc). The substance was 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 an electrical

activity of myocardium (ECG) and respiration curves called pneumobarogramm (PBG) were recorded simultaneously. It has been established that the substance пQ1983 made cardiodepressive effect and decreases parameters of lungs ventilation in animals. According to ECG and PBG dynamics, rats protected by the substance demonstrated a high resistance level to the aroused acute hypoxia with hypercapnia, that expressed by weakening of early reactions from cardiorespiratory system under hypercapnia action, and by twice longer life span of animals in hypoxic experiment.

ВВЕДЕНИЕ

Как известно, при быстром снижении содержания O_2 в окружающей среде резистентность организма к острой гипоксии в значительной мере определяется уровнем активности кардиореспираторной системы [3, 25]. Усиление метаболических реакций в процессе выполнения физической работы или при психоэмоциональном возбуждении способствует увеличению параметров внешнего дыхания, пока-

зателей сердечной деятельности, что в условиях дефицита O_2 сопровождается быстрым достижением гипоксического статуса [1, 15].

Установлено, что одним из эффективных механизмов адаптации к острой гипоксии выступает способность организма замедлять скорость течения метаболических процессов, особенно благодаря снижению функциональной активности наиболее энергоемких органов и тканей [14, 21]. С этой целью могут быть применены фармакологические сред-

ства из категории антигипоксантов, включая и металлокомплексные соединения [8, 11].

Ранее в опытах на мышах было выявлено положительное влияние соединений металлокомплексной структуры на параметры функционирования кардиореспираторной системы. Профилактическое применение веществ способствовало значительному повышению способности грызунов переживать состояние острой гипоксии. В частности, продолжительность жизни мышей после в/б введения вещества πQ1104 в дозе 100 мг/кг увеличивалась не менее чем в 3 раза [16]. Особенностью такого рода металлокомплексов оказалось наличие в качестве металла-комплексообразователя двухвалентного цинка. Столь же высокую активность продемонстрировало цинксодержащее вещество πQ1983, лиганд которого содержал атом селена; формула вещества: гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (дибензилдиселенидо)] дицинк (II) [17].

Целью исследования явилось изучение влияния острой экзогенной гипоксии на состояние кардиореспираторной системы крыс после введения внутрь селенсодержащего металлокомплексного вещества πQ1983.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Все эксперименты выполнены на белых крысах-самцах линии Wistar (180–200 г, $n=20$) в соответствии с Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (2003).

Животных делили на две равные группы — контрольную и опытную. В дальнейшем крыс подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ+Гк), которую моделировали, помещая животных в гипоксические камеры объемом 1,0 л [12]. Крысам опытной группы за 90 мин до ОГ+Гк (период инкубации) вводили внутрь через зонд вещество πQ1983

(100 мг/кг) в 3 мл физиологического раствора NaCl. Животным контрольной группы вводили такой же объем физраствора [13].

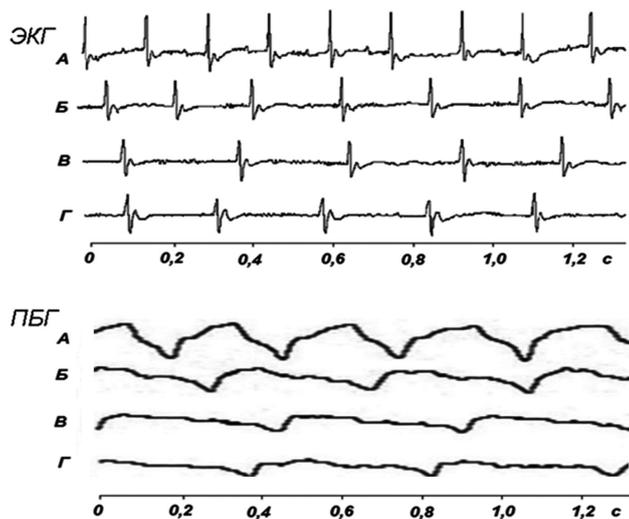
В ходе опыта у крыс регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) и пневмобарограмму (ПБГ) [5]. Для регистрации ЭКГ за 24 ч до опыта в условиях эфирного наркоза через кожу спины проводили специализированные ЭКГ-электроды: активные — располагали в области лопаток, нулевой — в каудальной области. Провода выводили через герметизирующую пробку камеры и подсоединяли к клеммам усилителя. В качестве регистратора использовали ПЭВМ.

Для записи ПБГ в качестве преобразователя механических колебаний в электрические использовали плетизмограф TRIODYN (Венгрия). Внешнее дыхание животных оценивали по частотным и амплитудным характеристикам ПБГ. Минутный объем дыхания (МОД) рассчитывали и выражали в условных единицах (у.е.), для чего среднюю амплитуду волн (мм) умножали на частоту их следования в минуту. Образы ЭКГ и ПБГ хранили в файловом формате. Гибель крыс отмечали на момент полной остановки дыхания.

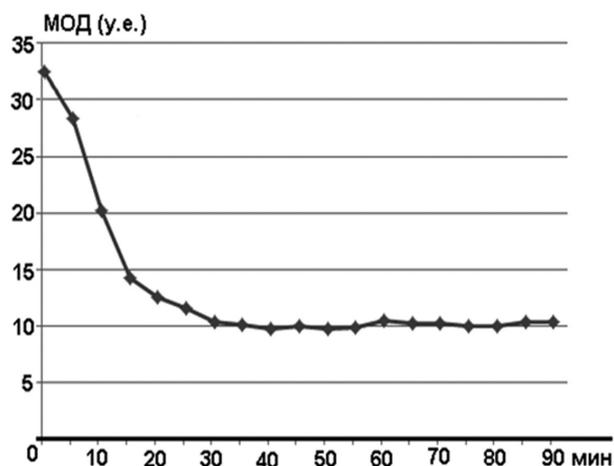
Все данные обрабатывали статистически, используя непараметрический критерий Вилкоксона, с помощью статистических программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Минимальный уровень значимости составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ходе предварительного анализа ЭКГ была определена исходная частота следования электрических комплексов, которая в среднем составила 462 ± 16 /мин, что в целом соответствовало литературным данным [20, 27]. Средняя частота следования дыхательных волн у крыс была 182 ± 11 /мин (рис. 1 (ЭКГ, А)), что также согласовывалось с дан-



■ Рисунок 1. Влияние вещества πQ1983 (100 мг/кг, внутрь) на состояние кардиореспираторной системы крысы в период инкубации: ЭКГ — электрокардиограмма, ПБГ — пневмобарограмма; А — исходное состояние, Б — через 30 мин после введения, В — через 60 мин после введения, Г — через 90 мин после введения



■ Рисунок 2. Влияние вещества πQ1983 (100 мг/кг, внутрь) на минутный объем дыхания крыс (МОД) в период инкубации (МОД выражен в условных единицах)

ными литературы [24]. МОД составил 31,6 у.е. (рис. 2).

После введения крысам опытной группы вещества πQ1983 электрическая активность миокарда существенно изменялась (см. рис. 1 (ЭКГ)). Так, уже через 30 мин вещество πQ1983 достоверно ($p < 0,05$) замедляло частоту генерации желудочковых комплексов до 324 ± 19 /мин (на 21,3%). К 60-й минуте наблюдения кардиодепрессивное действие увеличивалось — частота снижалась до 283 ± 15 /мин. Однако спустя 70–80 мин после введения вещества у животных отмечали стабилизацию брадикардии при частоте 290 ± 13 /мин, которая статистически значимо не изменялась вплоть до момента герметизации крыс.

Сразу после помещения животных опытной группы в гипоксические камеры частота ЭКГ-комплексов составляла 295 ± 14 /мин, т.е. была в 1,5 раза ниже стартового показателя. Введение вещества оказывало влияние и на амплитудные показатели ЭКГ.

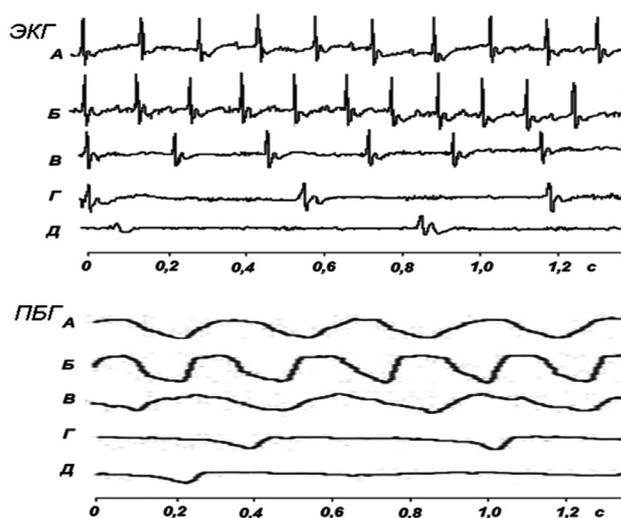
Так, отмечали уменьшение амплитуды зубцов R и P вплоть до почти полного сглаживания последнего. Зубец реполяризации T тоже был слабо выражен.

Анализ ПБГ-кривых показал, что вещество πQ1983 существенно снижает легочную вентиляцию. Статистически достоверные ($p < 0,05$) изменения частотных характеристик были выявлены уже спустя 15 мин после его введения — 135 ± 13 /мин (см. рис. 1 (ПБГ, Б)), при этом МОД (см. рис. 2) уменьшался на 55,1%. Последующие 15 мин наблюдения (30-я минута эксперимента) частота продолжала свое снижение, но стабилизировалась при 116–126/мин (см. рис. 1 (ПБГ, В, Г, Д)) и оставалась без существенного изменения до завершения периода инкубации. Максимальное замедление частоты дыхания составило 43,1% при МОД 31,9% от стартовых показателей.

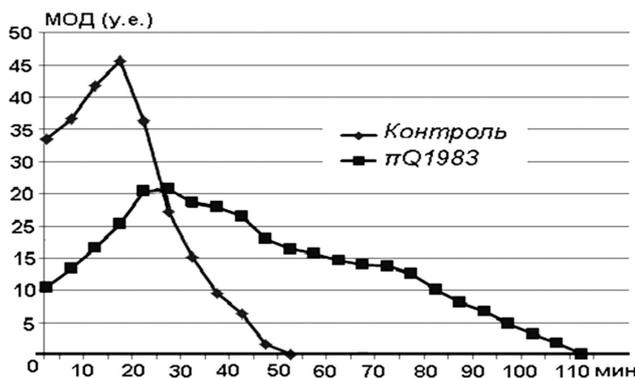
На следующем этапе исследования животных помещали в гипоксические камеры для выявления степени устойчивости к ОГ+Гк по показателям изменения состояния кардиореспираторной системы. Динамику ЭКГ и ПБГ в контрольной группе можно оценить по наиболее типичным кривым, представленным на рисунке 3.

Как видно из рисунка, средняя частота желудочковых комплексов у крыс в исходном состоянии составляла 462 ± 16 /мин (см. рис. 3 (ЭКГ, А)). На первых минутах эксперимента по мере ухудшения газовой среды у всех без исключения животных развивалась тахикардия. Максимальную частоту следования кардиоциклов обычно отмечали на 15-й минуте (576 ± 18 /мин). Одновременно наблюдали рост зубцов R (см. рис. 3 (ЭКГ, Б)).

В последующем параметры ЭКГ демонстрировали негативную динамику. В частности, спустя 30 мин после начала воздействия ОГ+Гк частота ЭКГ-комплексов у животных составляла 348 ± 15 /мин, а к 40-й минуте снижалась до 121 ± 12 /мин, что рассценивали как момент достижения преагонального состояния. Также наблюдали уменьшение амплиту-



■ Рисунок 3. ЭКГ и ПБГ крыс контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк): ЭКГ — электрокардиограмма, ПБГ — пневмобарограмма; А — исходное состояние, Б — через 15 мин ОГ + Гк, В — через 30 мин ОГ + Гк, Д — через 48 мин ОГ + Гк



■ Рисунок 4. Изменение минутного объема дыхания (МОД) крысы контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией, а также на фоне действия вещества (100 мг/кг, внутрь) (МОД выражен в условных единицах)

ды зубцов R, расширение желудочкового комплекса, увеличение протяженности интервала QT. Следует отметить, что после полного прекращения дыхания электрическая активность миокарда сохранялась до 46-й минуты (см. рис. 3 (ЭКГ, Д)).

В отношении динамики изменения показателей внешнего дыхания животных контрольной группы следует отметить фазность происходивших изменений (см. рис. 3 (ПБГ)). Как видно из того же рисунка и графика изменения МОД (рис. 4), на первых минутах формирования состояния острой гипоксии у крыс происходило учащение дыхания с 186 ± 14 до 224 ± 13 /мин (+ 25,8%) и увеличение его глубины — МОД возрастал на 42,7%. Гипервентиляция достигала своего пика к 13-й минуте и начинала уменьшаться на 18-й (см. рис. 3 (ПБГ, Б, В)).

Дальнейшие изменения ПБГ имели негативный характер. В частности, через 25 мин с момента помещения животных в условия ОГ + Гк средняя частота дыхания уже составляла 136 ± 9 /мин. При этом глубина дыхания возвращалась к исходным значениям. МОД в сравнении со стартовым уровнем уменьшал-

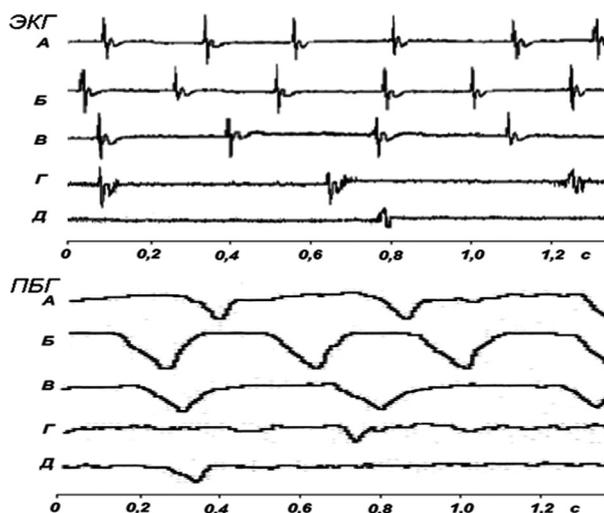
ся на 41,5% (см. рис. 3 (ПБГ, Г); рис. 4). Явные признаки дыхательной дисфункции наблюдали через 35–40 мин после начала эксперимента — дыхание периодически приобретало судорожный характер, амплитуда дыхательных волн уменьшалась почти в 2 раза по сравнению со стартовым значением, частота дыхания составляла 67 ± 8 /мин, МОД — 21,2% от исходного уровня (см. рис. 4). Совокупность полученных данных позволяла на данном этапе эксперимента расценивать состояние животных как предтерминальное (см. рис. 3 (ПБГ, Д)). Агония у крыс контрольной группы, как правило, развивалась через 42–46 мин после помещения в условия ОГ + Гк.

Как отмечалось выше, уже на этапе анализа влияния вещества пQ1983 на электрическую активность миокарда крыс (рис. 5 (ЭКГ)) было обнаружено, что по истечении периода инкубации частота ЭКГ составила 295 ± 14 /мин. Данный показатель использовали в качестве контрольного значения.

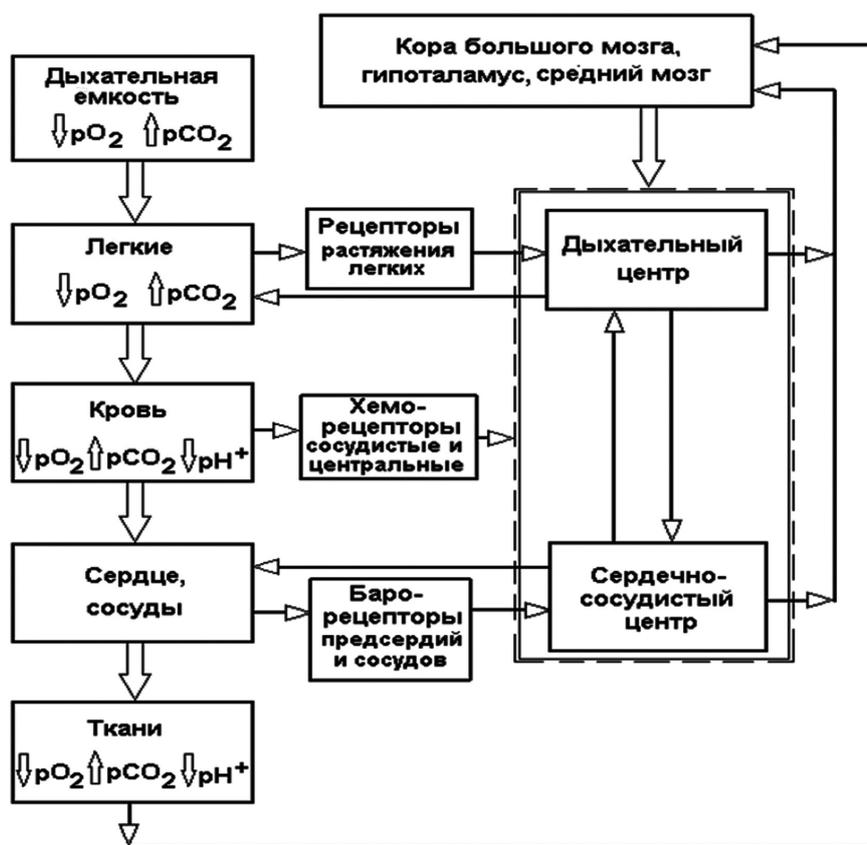
Как видно из рисунка 5 (ЭКГ, А, Б), первые 80 мин нахождения животных, получивших вещество пQ1983, в условиях ОГ + Гк не сопровождались статистически значимыми изменениями частоты следования ЭКГ-комплексов (257 ± 12 /мин, $p > 0,05$). Следующие 25 мин опыта характеризовались снижением электрической активности миокарда преимущественно в отношении его частотных характеристик. В финале опыта, который обычно наступал через 100–110 мин после начала воздействия ОГ + Гк, электрическая активность полностью исчезала.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как известно, основным звеном патогенеза острой гипоксии выступает фактор тканевого кислородного дефицита. В связи с этим иницируемые механизмы адаптации к гипоксии направлены в первую очередь на увеличение оксигенации кро-



■ Рисунок 5. Влияние вещества пQ1983 (100 мг/кг, внутрь) на ЭКГ и ПБГ крысы, подвергнутой воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк): ЭКГ — электрокардиограмма, ПБГ — пневмобарограмма; А — после помещения в условия ОГ + Гк, Б — через 70 мин ОГ + Гк, В — через 80 мин ОГ + Гк, Г — через 95 мин ОГ + Гк, Д — через 100 мин ОГ + Гк



■ Рисунок 6. Общая схема регуляции кардиореспираторной системы при развитии острой гипоксии с гиперкапнией (пунктиром выделен блок кардиореспираторного центра)

ви и поддержание скорости метаболизма в тканях на достаточном уровне [29]. Естественно, что при различных формах острой гипоксии, так же как и на разных этапах ее формирования, удельный вес и общий «набор» механизмов компенсации существенно меняется.

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

Такого рода ответные реакции формируются в результате рефлекторного раздражения хеморецепторов синокаротидной зоны и в меньшей степени вследствие непосредственного возбуждения хемочувствительных нейронов в составе дыхательного центра избытком CO_2 в сочетании с недостатком O_2 , а также в связи с рядом физико-химических изменений, возникающих в крови при гипоксии любой природы в ходе увеличения содержания в тканях кислых продуктов метаболизма [19]. Необходимо подчеркнуть, что увеличение легочной вентиляции, показателя МОД всегда сопровождается усилением легочного кровотока, что в свою очередь существенно повышает диффузию O_2 через аэрогемический барьер [18, 28].

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

В первую фазу обычно наблюдают увеличение частоты дыхания и параметров сердечной деятельности, что приводит к возрастанию минутного объема кровотока на фоне удовлетворительного содержания O_2 в крови. Также существенно прирастает масса циркулирующей крови за счет ее поступления из кровяных депо. Принято считать, что усиление внешнего дыхания и кровообращения гарантируют поступление в ткани требуемого количества O_2 , несмотря на относительно низкое содержание газа в единице объема крови. Рефлекторные реакции со стороны обеих функциональных систем (дыхания и гемодинамики) на ранних стадиях формирования острой гипоксии, как известно, обеспечивают стабильное поступление O_2 к головному мозгу, что в свою очередь способствует стабилизации параметров активности нервных центров, контролирующей работу жизненно важных функциональных систем организма [25, 27].

Вторую фазу реагирования, как правило, отмечают с момента манифестации признаков гипоксического повреждения центра регуляции системы кровообращения. Она выражается в постепенном снижении контрактильной активности миокарда [10]. В этот период обычно отмечают выраженную одыш-

ку, перебои в работе сердца, а в момент агонии — фибрилляцию желудочков. Кровяное давление, повышенное во время первой фазы, при переходе ко второй начинает снижаться, нередко формируется коллапс. Следует отметить, что, несмотря на довольно высокие показатели внешнего дыхания, проблемы в центральной гемодинамике прогрессируют и неизбежно приводят к нарушению микроциркуляции на всех уровнях, включая головной мозг и миокард [19].

Установлено, что быстрое истощение кислородных ресурсов при ОГ+Гк, как бы это ни звучало парадоксально, в значительной степени обусловлено высокой скоростью включения реакций компенсации, в том числе и со стороны системы дыхания. Известно, что вызываемое гиперкапнией тахипноэ приводит к активации процессов доставки к тканям дефицитного O_2 и, как результат, к быстрому истощению наличных запасов газа, что и является непосредственной причиной ранней гибели в герметично замкнутом пространстве [22].

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

Рассматривая роль фактора гиперкапнии в дестабилизации функционального состояния сердечной мышцы, следует подчеркнуть, что ранняя активация миокарда на фоне нарастающей гиперкапнии способствует на начальных стадиях острой гипоксии увеличению минутного объема кровотока и, как следствие этого, обеспечивает необходимую скорость удаления избытка CO_2 из тканевой жидкости [19]. До определенного момента тахикардия дает организму возможность поддерживать стабильный уровень доставки O_2 к головному мозгу и сердцу как к наиболее чувствительным к кислородному голоданию органам. Эффект достигается не только за счет ускорения циркуляции, но и обусловлен феноменом уменьшения сродства гемоглобина к O_2 , что всегда наблюдается при повышении напряжения CO_2 и уменьшении pH в плазме крови [2].

В связи с этим возможности повышения шансов на выживание при аварийных и подобных им ситуациях кроются в применении методов, способных в той или иной мере замедлить процесс потребления O_2 клетками (1) либо снизить их кислородные запросы (2). Вероятнее всего, использованный в работе фармакологический подход обеспечил желаемый результат по второму варианту.

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

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

Таким образом, полученные данные доказывают, что вещество $\pi Q1983$ снижает электрическую работу миокарда. При этом, по всей вероятности, данное соединение обеспечивает новый режим работы сердечной мышцы, более предпочтительный для условий ОГ+Гк. Детальный анализ электрофизиологических реакций, обусловленных антигипоксантом $\pi Q1983$, показал, что соединение оказывает выраженное кардиодепрессивное влияние. Полученные данные подтвердили факт возможности снижения на фоне действия соединений типа $\pi Q1983$ интенсивности клеточного метаболизма, причем это снижение, по-видимому, обусловлено не формированием некоего более «комфортного» состояния, идеального для осуществления клеточного дыхания, но предположительно возникновением в митохондриальном компартменте проблем в утилизации O_2 на заключительной стадии окисления биологических субстратов.

В литературе встречаются упоминания о кардиодепрессивных эффектах антигипоксических веществ из категории антигипоксантов, таких, например, как гутимин, амтизол, металлокомплексное соединение $\pi Q1104$. В частности, после трехдневного применения амтизола у больных значительно снижалось артериальное давление, формировалась брадикардия [7]. Подобные эффекты были отмечены в предыдущих опытах у мышей после внутрибрюшинного введения вещества $\pi Q1104$ (бис (N-ацетил-L-цистеинато)цинк(II)сульфат октагидрат) [6]. Следует

подчеркнуть, что это соединение, так же как и вещество π Q1983, в качестве комплексообразователя содержит двухвалентный цинк.

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

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

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

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

На основании собственных данных С.Г. Кривошеков и др. (2015) выдвинули гипотезу, согласно которой основным системообразующим фактором при-

способления гемодинамики и дыхания к условиям любого вида острой экзогенной гипоксии выступает так называемый внутренний гипоксический стимул, который может иметь различное происхождение. Стимул способствует переключению механизмов кислородного снабжения на новый режим активности, обеспечивающий стабильность параметров легочной вентиляции, приоритет парасимпатической регуляции в работе сердца, уменьшение реактивности миокарда в сочетании со снижением общей нагрузки на сердечную мышцу.

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

ВЫВОДЫ

1. В условиях плавного нарастания у крыс состояния острой гипоксии с гиперкапнией показатели активности кардиореспираторной системы демонстрируют фазную динамику — на ранних стадиях гипоксического статуса отмечается увеличение центральной гемодинамики и внешнего дыхания, на поздних — их резкое угнетение. При этом изменения внешнего дыхания животных демонстрируют более высокую реактивность в сравнении с реактивностью гемодинамического блока.
2. Селенсодержащее металлокомплексное соединение π Q1983, введенное крысам в дозе 100 мг/кг, оказывает сдерживающее влияние на функциональную активность кардиореспираторной системы крыс, что проявляется кардиодепрессивным действием вещества (ослабление электрической активности миокарда) и снижением показателей внешнего дыхания (замедление частоты дыхания, уменьшение МОД).
3. В соответствии с динамикой изменений ЭКГ и ПБГ крысы, защищенные веществом π Q1983, демонстрируют высокий уровень резистентности к остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией, что проявляется неотчетливой ранней реакцией со стороны систем гемодинамики и дыхания на гиперкапнию и не менее чем двукратным увеличением продолжительности жизни животных.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Агаджанян Н.А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. — М.: Медицина, 2006. — 208 с. [Agadjanian NA. Actual problems of adaptive, ecological, and restoration medicine. Moscow: Meditsina; 2006. 208 p. (In Russ).]
2. Булярский С.В., Балыкин М.В. Светухин В.В., Вострецов Д.Я. Математическое моделирование и экспериментальное исследование сродства гемоглобина к кислороду при гипоксии // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. — Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. — С. 39–45. [Bulyarsky SV, Balikin MV, Svetuchin VV, Vostretsov D.Y. Mathematic simulation and experimental investigation of hemoglobin affinity to the oxygen in hypoxia. *Voprosy eksperimentalnoi i klinicheskoi fiziologii dykhaniya*. Tver: TSU Publ.; 2007:39-45. (In Russ).]
3. Диверт В.Э., Кривошеков С.Г., Водяницкий С.Н. Индивидуально-типологическая оценка реакций кардиореспираторной системы на гипоксию и гиперкапнию у здоровых молодых мужчин // Физиол. человека. — 2015. — Т. 41. — № 2. — С. 64–73. [Divert V.E, Krivoschokov SG, Vodyanitskiy S.N. Individual-typological merit rating of cardiorespiratory system reactions on hypoxia and hypercapnia actions in healthy young men. *Fiziologiya cheloveka*. 2015;41(2):64-73. (In Russ).]
4. Долова Ф.В., Шаов М.Т., Пшикова О.В. Изменения биоэлектрической активности миокарда и коры мозга у животных при импульсной гипоксии // Hypoxia Medical. — 2000. — Т. 8. — № 1–2. — С. 8–11. [Dolova FV, Shaov M.T. Changes of Bioelectrical Activities of Myocardium and Brain Cortex of Discrete Hypoxia in Animals. *J. Hypoxia Medical*. 2000;8(1-2):8-11. (In Russ).]
5. Евсеев А.В. Использование гибридного биотехнического комплекса для оценки эффективности антигипоксического действия химических соединений в условиях острой гипоксии с гиперкапнией // Современные информационные технологии в медицине и экологии — ИТМЭ-2003. Тр. Всерос. науч. конф., 20–21 нояб. 2003 г., г. Смоленск. — М.: Физматлит, 2003. — С. 11–14. [Evseyev AV. Using of hybrid biotechnical complex for merit rating antihypoxic effect of chemical substances in acute hypoxia-hypercapnia condition. *Sovremennye informatsionnye tekhnologii v meditsyne i ekologii* — ИТМЭ-2003. Smolensk. Moscow: Physmathlit; 2003:11-14. (In Russ).]
6. Евсеев А.В., Сосин Д.В., Евсеева М.А., Яснецов С.А. Сравнительная эффективность комплексных соединений цинка(II) и N-ацетил-L-цистеина при различной скорости развития экзогенной острой гипоксии с гиперкапнией // Вестник СГМА. — 2005. — № 3. — С. 12–16. [Evseyev AV, Sosin DV, Evseyeva MA, Yasnetsov SA. Comparative effect of complex zinc (II)-containing substances and N-acetyl-L-cysteine under different rate of acute exogenous hypoxia development. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoi meditsinskoj akademii*. 2005;3:12-16. (In Russ).]
7. Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: Н-Л, 2004. — 368 с. [Zarubina IV, Shabanov PD. *Molecular pharmacology of antihypoxants*. Saint Petersburg: N-L Publ., 2004. 368 p. (In Russ).]
8. Кебец А.П., Кебец Н.М., Кебец М.А. Синтез и противогипоксическая активность координационных соединений 3d-металлов с витаминами и аминокислотами // Актуальные проблемы науки в агропромышленном комплексе. Мат. науч.-практ. конф. — Кострома, 2003. — Т. 1. — С. 79–80. [Kebets AP, Kebets NM, Kebets MA. Synthesis and antihypoxic activity of 3d-metal coordinating compounds with vitamins and amino acids. *Aktualnye problem nauki v agropromyshlennom komplekse*. Kostroma; 2003;1:79-80. (In Russ).]
9. Копцов С.В., Вахрушев А.Е., Павлов Ю.В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. — 2002. — № 2. — С. 54–56. [Koptsov SV, Vachrushev AE, Pavlov YV. Modern aspects of antihypoxants application in medicine of critical conditions. *Novye Sankt-Peterburgskkiye vrachebnye ведомosti*. 2002;2:54-56. (In Russ).]
10. Кошелев В.Б. Сердечно-сосудистые реакции организма в ответ на экзогенную гипоксию // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2004. — Т. 90. — № 8/1. — С. 483. [Koshelev VB. Cardiovascular reactions of an organism in response on exogenous hypoxia. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2004;90(8/1):483. (In Russ).]
11. Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов // Обз. по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. — 2012. — Т. 10. — № 4. — С. 3–22 [Levchenkova OS, Novikov VE, Pozhilova EV. Pharmacodynamics and clinical application of antihypoxants. *Obzory po klinicheskoi farmacologii i lekarstvennoi terapii*. 2012;10(4):3-22. (In Russ).]
12. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / Под ред. Л.Д. Лукьяновой. — М., 1990. — 19 с. [Methodical recommendations for experimental study of drugs proposed for clinical investigation as antihypoxants. Ed. by L.D. Lukyanova. Moscow; 1990. 19 p. (In Russ).]
13. Оковитый С.В. Клиническая фармакология антигипоксантов (Ч. 1) // ФАРМиндекс-Практик. — Вып. 6. — 2004. — С. 30–39. [Okovity SV. Clinical pharmacology of antihypoxants (Part 1). *Farmindeks-praktik*. 2004;6:30-39. (In Russ).]
14. Самойлов М.О., Рыбникова Е.А. Молекулярно-клеточные и гормональные механизмы индуцированной толерантности мозга к экстремальным факторам среды // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. — 2012. — Т. 98. — № 1. — С. 108–126. [Samoylov MO, Ribnikova EA. Molecular, cell and hormonal mechanisms of induced brain tolerance to extreme environmental factors. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I.M. Sechenova*. 2012;98(1):108-126. (In Russ).]

15. 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. [Soroko SI, Burich EA. System and intersystem reconstructions of physiological parameters during acute hypoxia. *Fiziologiya cheloveka*. 2004;30(2):58-66. (In Russ).]
16. Сосин Д.В., Евсеев А.В., Парфенов Э.А., и др. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных селенсодержащих веществ после их парентерального и энтерального введения // Обз. по клинич. фармакол. и лекарств. терапии. — 2012. — Т. 10. — № 3. — С. 28–34. [Sosin DV, Evseyev AV, Parfenov EA. Study of antihypoxic activity of selenium-containing metal-complex substances after their parenteral introduction. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2012;10(3):28-34. (In Russ).]
17. Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В., и др. Антигипоксическое средство // Патент РФ на изобретение № 2472503. Оpubл. 20.01.2013. Бюл. № 2. [Sosin DV, Parfenov EA, Evseyev AV. Antihypoxic substance. *Patent Rossiiskoi Federatii N 2472503*. Publ. 20.01.2013. Bull. No 2. (In Russ).]
18. Турчанинова В.Ф., Алферова И.В., Голубчикова З.А., и др. Функциональное состояние сердечно-сосудистой системы в состоянии покоя // Орбитальная станция «Мир». Т. 1. — 2002. — С. 267–275. [Turchaninova VF, Alferova IV, Golubchikova ZF, et al. Functional condition of cardiovascular system in a rest. *Orbital'naya stantsiya "Mir"*. 2002;1:267-275. (In Russ).]
19. Шошенко К.А. Критическое напряжение кислорода в клетках и тканях и капиллярный кровоток // Вопросы экспериментальной и клинической физиологии дыхания. — Тверь: Изд-во ТГУ, 2007. — С. 257–267. [Shoshenko KA. Critical oxygen pressure in cells and tissues and capillary blood circulation. *Voprosy eksperimentalnoi i klinicheskoi fiziologii dykhaniya*. Tver: TSU Publ.;2007:257-267. (In Russ).]
20. Яснецов С.А. Сравнительная эффективность новых комплексных соединений металлов и биоантиоксидантов при энтеральном и парентеральном введении // Сб. мат. 35-й конф. молод. уч. и научн. работ 59-й научн. студ. конф. СГМА. Ч. 2. — Смоленск: Изд. СГМА, 2007. — С. 69–70. [Yasnetsov SA. Comparative effect of new complex compounds of metal with bioantioxidants after enteral and parenteral introductions. *35-aya konferentsiya molodykh uchenykh i 59-aya studencheskaya konferentsiya Smolenskoi gosudarstvennoi meditsinskoi akademii*. Smolensk: SSMA Publ.;2007;2:69-70. (In Russ).]
21. Critchley HD, Nicotra A, Chiesa PA, et al. Slow breathing and hypoxic challenge: cardiorespiratory consequences and their central neural substrates. *Publ Libr Sci*. 2015;10(5):68–72. doi: 10.1371/journal.pone.0127082.
22. DeKloet ER, Joels M, Holsboer F. Stress and the brain: from adaptation to disease. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6:463-475. doi: 10.1038/nrn1683.
23. Dempsey JA, Powell FL, Bisgard GE, et al. Role of chemoreception in cardiorespiratory acclimatization to, and deacclimatization from hypoxia. *J Appl Physiol*. 2014;116(78):58–66. doi: 10.1152/jappphysiol.01126.2013.
24. LaManna JC, Chavez JC, Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *J Experim Biol*. 2004;207:3163–3169. doi: 10.1242/jeb.00976.
25. MacNutt M J, Peters CM, Chan C, et al. Day-to-day variability in cardiorespiratory responses to hypoxic cycle exercise. *Appl. Physiol., Nutrition, and Metab*. 2015;40(2):155-161. doi: 10.1139/apnm-2014-0297.
26. Ranch C. On the relationship between drugs size, cell membrane mechanical properties and high level of multidrug resistance. *Eur Biophys J*. 2008;38 -(4):537-546.
27. Simpson JA, Iscoe S. Hypoxia, not hypercapnia, induces cardiorespiratory failure in rats. *Resp Physiol Neurobiol*. 2014;196:56–62. doi: 10.1016/j.resp.2014.02.010.
28. Zoccal DB. Peripheral chemoreceptors and cardiorespiratory coupling: a link to sympatho-excitation. *Experim Physiol*. 2015;100(2):143-148. doi: 10.1113/expphysiol.2014.079558.
29. Zufall F, Leinders T. The cellular and molecular basis of adaptation. *Chem Sci*. 2000;35(4):473-476. doi: 10.1093/chemse/25.4.473.

◆ Информация об авторах

Андрей Викторович Евсеев — д-р мед. наук, профессор кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Виталий Андреевич Правдивцев — д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: pqrstvap@mail.ru.

Денис Владимирович Сосин — д-р мед. наук, доцент кафедры нормальной физиологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

Марина Анатольевна Евсеева — канд. мед. наук, доцент кафедры патологической физиологии. ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Andrei V. Evseyev — Dr. Med. Sci. (Physiology), Professor, Dept. of Normal Physiology. Smolensk State Medical University. E-mail: hypoxia@yandex.ru.

Vitaliy A. Pravdivtsev — Dr. Med. Sci. (Physiology), Professor and Head, Dept. of Normal Physiology. Smolensk State Medical University. E-mail: pqrstvap@mail.ru..

Denis V. Sosin — Dr. Med. Sci. (Pharmacology and Pathophysiology), Assistant Professor, Dept. of Normal Physiology. Smolensk State Medical University. E-mail: sosina-67@yandex.ru.

Marina A. Yevseyeva — PhD (Biochemistry and Pathophysiology), Assistant Professor, Department of Pathological Physiology. Smolensk State Medical University. E-mail: hypoxia@yandex.ru.