

РАБОТА ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА ЛЯГУШКИ ПОСЛЕ АДРЕНАЛИНОВОЙ СТИМУЛЯЦИИ НА ФОНЕ ДЕЙСТВИЯ НОВОГО МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО АНТИГИПОКСАНТА $\pi Q1983$

УДК 612.5:546.23+612.273

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

Ключевые слова:

биоимпеданс; изолированное сердце; гипоксия; антигипоксиксанта; лягушки.

Резюме

В опытах на лягушках (*Rana temporaria*, $n = 20$) изучена динамика изменения биоимпеданса изолированного нефиксированного сердца лягушки, стимулированного адреналином в условиях аппликации на миокард нового антигипоксического вещества металлокомплексной природы $\pi Q1983$. Кривую изменения биоимпеданса сердечной мышцы (импеданскардиограмма) регистрировали *in vitro* с помощью компьютерной реографической установки «Реоспектр» («Нейрософт», Россия). Одновременно осуществляли запись ЭКГ. После помещения изолированного сердца в условия эксперимента и размещения электродов выполняли адреналиновую стимуляцию путём нанесения на миокард 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида (контрольная группа). На сердца лягушек опытной группы за 15 мин до адреналиновой стимуляции апплицировали 0,01%-й раствор вещества $\pi Q1983$ (опытная группа). Установлено, что *in vitro* вещество $\pi Q1983$ более чем в 2 раза повышает устойчивость миокарда лягушки к адреналиновой стимуляции, пролонгируя его механическую и электрическую работу. Полученные данные подтвердили факт наличия у вещества $\pi Q1983$ мягкого прямого кардиодепрессивного действия, что дополнило представления о механизмах реализации антигипоксического эффекта изученного вещества.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что защитные эффекты антигипоксических средств могут быть реализованы различными путями. Ограничение скорости метаболизма, снижение общего тонуса центральной нервной системы, поддержание функциональной активности жизненно важных органов (головной мозг, сердце) представляют собой основные макромеханизмы повышения резистентности организма к гипоксии в целом и острой экзогенной гипоксии в частности [1, 3].

Установлено, что при остро формирующихся гипоксических состояниях экзогенной природы наиболее действенным методом фармакологической

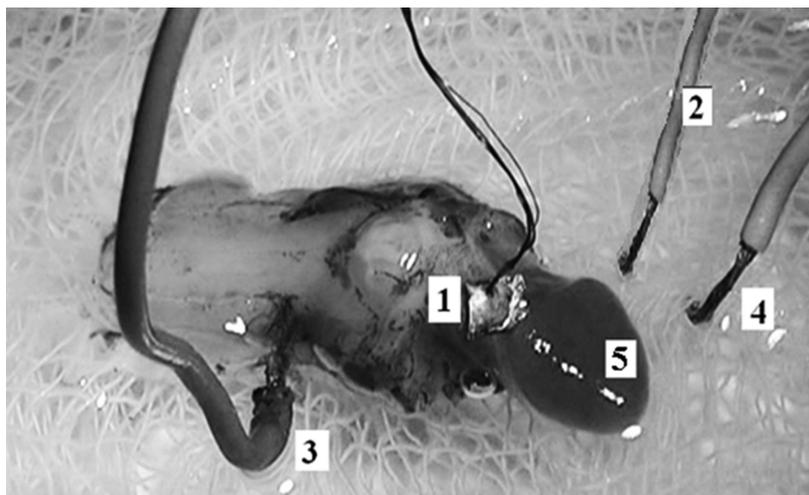
защиты является применение веществ, обладающих отчётливым сдерживающим влиянием на процессы образования и потребления энергии [5, 7]. К таким средствам, например, относят производные аминотиолов — гутимин, амтизол, бемитил. В последние годы аналогичные влияния были обнаружены у некоторых веществ металлокомплексной природы — $\pi Q4$, $\pi Q1104$, $\pi Q1983$ [9, 12]. На фоне действия перечисленных соединений и, в частности, селенсодержащего соединения $\pi Q1983$, содержащего в качестве металла-комплексообразователя Zn^{2+} , кроме собственно антигипоксического действия, как правило, отмечают значительное замедление частоты сердечных сокращений (кардиодепрессивное действие), что, предположительно, способствует усилению комплексного защитного эффекта перечисленных агентов в случае формирования острого кислороддефицитного состояния [5].

Целью исследования явилось установление с помощью методов биоимпедансометрии и электрокардиографии факта наличия прямого действия селенсодержащего металлокомплексного вещества $\pi Q1983$ на миокард в условиях полной изоляции сердца лягушки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на 20 луговых зимних лягушках *Rana temporaria*. Предварительно лягушек делили на 2 группы — опытную ($n = 10$) и контрольную ($n = 10$). Изоляцию сердечной мышцы выполняли под лёгким эфирным наркозом, после чего сердце помещали в чашку Петри, содержащую 20 мл раствора Рингера для холоднокровных животных (рис. 1). Температура раствора на протяжении опыта сохранялась на уровне 18–20 °С. Регистрацию импеданскардиограммы (ИКГ) и электрокардиограммы (ЭКГ) изолированного сердца осуществляли *in vitro* по собственной методике [11].

В ходе опытов с помощью компьютерной реографической установки «Реоспектр» («Нейрософт», Россия) непрерывно измеряли полное сопротивление миокарда — импеданс (биоимпеданс), который, как известно, изменяется в зависимости от смены фаз сердечной деятельности [2]. Во время систолы



■ Рисунок 1. Расположение электродов при регистрации электрокардиограммы (ЭКГ) и импеданскардиограммы (ИКГ) изолированного нефиксированного сердца лягушки.

1, 2 — электроды для регистрации ИКГ; 3, 4 — электроды для регистрации ЭКГ, 5 — сердце

сердечная мышца уплотняется, при этом биоимпеданс ткани увеличивается. Во время диастолы сердце расслабляется с одновременным уменьшением биоимпеданса.

За динамикой изменения биоимпеданса сердечной мышцы на протяжении кардиоцикла наблюдали на мониторе компьютера в процессе регистрации ИКГ — кривой, в значительной мере отражающей механическую активность изолированного нефиксированного сердца лягушки. Электроды для регистрации ИКГ располагали следующим образом: 1-й электрод с контактной поверхностью, представленной тонкой серебряной пластинкой (толщина 0,1 мм, площадь $2,5 \times 2,5$ мм), располагали на передней поверхности сердца в зоне фиброзного кольца, отделяющего предсердия от желудочков (рис. 1); 2-й электрод погружали в раствор Рингера на некотором отдалении от сердца. «Амплитуду» сокращений сердца выражали в единицах сопротивления проходящему через миокард электрическому току (Ом). Одновременно регистрировали суммарную электрическую активность миокарда — ЭКГ. С этой целью пару соответствующих электродов (3 и 4) располагали в растворе Рингера по обеим сторонам от сердца. Кривую ЭКГ также выводили на монитор компьютера.

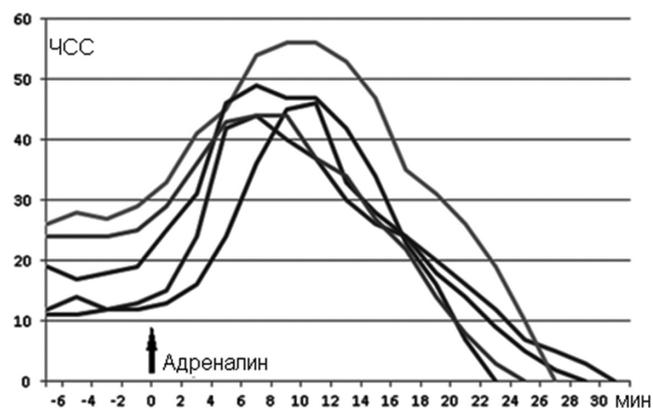
Схема опыта. После изоляции сердца, размещения электродов для записи ИКГ и ЭКГ, на протяжении 15 мин регистрировали его спонтанную работу. Стабилизация частоты сердечных сокращений обычно происходила через 10–12 мин после изоляции. По истечении 15 мин на сердца лягушек контрольной группы апплицировали по 3 капли 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида, который оказывал положительное влияние на работу миокарда по показателям частоты сокращений, их силы, скорости проведения возбуждения. На сердца лягушек опытной группы сразу после их помещения в раствор Рингера апплицировали по 3 капли 0,01%-го раствора вещества $\pi Q1983$ с химической формулой — гексаксис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис (дибензилди-

селенидо)] дицинк (II) пентадекасемигидрат [10]. Через 15 мин на эти же сердца дополнительно наносили по 3 капли 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида. Главной задачей опытов было установление длительности работы изолированного нефиксированного сердца лягушки в условиях адреналиновой стимуляции и аппликации вещества $\pi Q1983$.

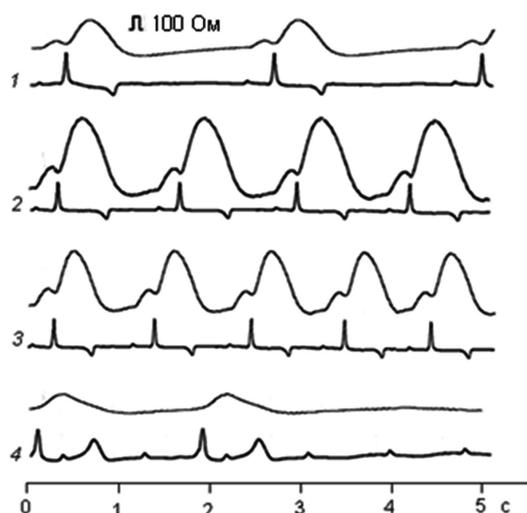
Статистическую обработку данных проводили с помощью пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2000 и Statistica 7. Для сопоставления значимости различий применяли непараметрический критерий Wilcoxon. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Как было установлено, в соответствии с данными ИКГ и ЭКГ исходная частота сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки составила $18,2 \pm 3,6$ кардиоциклов в минуту, в то время как «амплитуда» сокращений в среднем достигала $150,5 \pm 23,4$ Ом. На рисунке 2 демонстрируется об-



■ Рисунок 2. Изменение частоты сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида (данные 5 опытов) По вертикали — частота сокращений в минуту. По горизонтали — время в минутах



■ Рисунок 3. Изменение частоты и «амплитуды» сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после стимуляции миокарда 0,1%-м раствором адреналина гидрохлорида (контрольная группа)

- 1) исходная работа сердца;
- 2) работа сердца через 4 мин после стимуляции;
- 3) работа сердца через 8 мин после стимуляции;
- 4) работа сердца через 24 мин после стимуляции

щая направленность реакций миокарда на аппликацию 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида (5 опытов). На рисунке 3 приведен фрагмент записи одного из таких опытов.

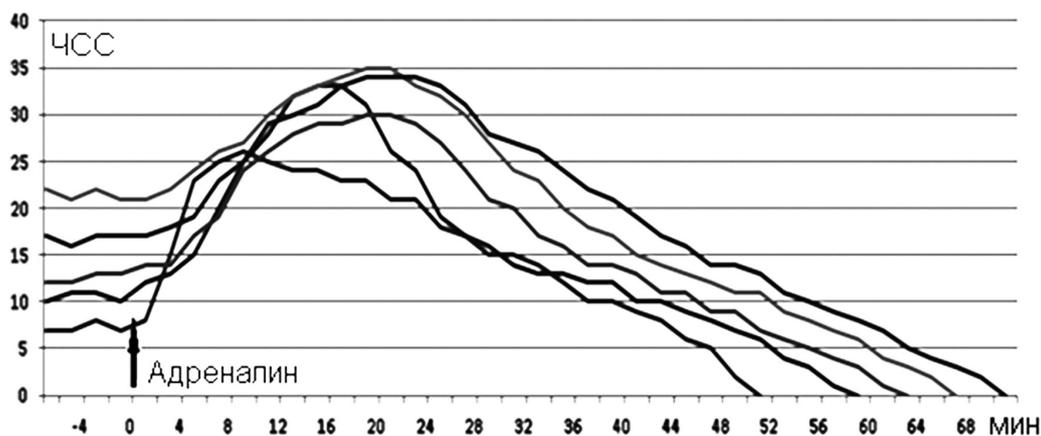
Согласно полученным результатам, уже через 4 мин после аппликации адреналина частота следования кардиоциклов увеличивалась на 50–70% (положительный хронотропный эффект). Максимальную частоту наблюдали обычно спустя 6–8 мин после адреналиновой стимуляции. В частности, к 8-й мин она достигала $45,4 \pm 7,2$ /мин, что в 2,5 раза

превышало исходный показатель ($p < 0,005$). Вместе с тем через 10–12 мин после стимуляции частота следования кардиоциклов начинала плавно снижаться.

«Амплитуда» сердечных сокращений также фазно менялась. Наибольший положительный инотропный эффект адреналина наблюдали спустя 4–5 мин после его применения — величина волн ИКГ увеличивалась по сравнению с исходным состоянием на 126,6% и достигала $313,8 \pm 48,6$ Ом ($p < 0,01$). По завершении амплитудного пика статистически достоверное уменьшение размера волн в сравнении с их стартовым значением отмечали спустя 14–16 мин после аппликации гормона. Незадолго до асистолии желудочка показатель уменьшался в среднем на 61% ($p < 0,05$), при этом, как правило, предсердия продолжали сокращаться ещё в течение 5–10 мин.

Параллельно изменениям хроноинотропного характера на ЭКГ отмечали признаки повышения скорости проведения возбуждения по миокарду, что проявлялось укорочением сегмента PQ (положительное дромотропное действие). Максимальное укорочение с $0,22 \pm 0,07$ до $0,14 \pm 0,04$ сек наблюдали через 6–8 мин после адреналиновой стимуляции ($-34,4\%$, $p < 0,05$). Тем не менее спустя 22–32 мин сердце останавливалось. Усреднение данных 10 опытов показало, что общая продолжительность работы сердец лягушек контрольной группы от момента аппликации 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида до полной остановки составила $27,7 \pm 3,9$ мин.

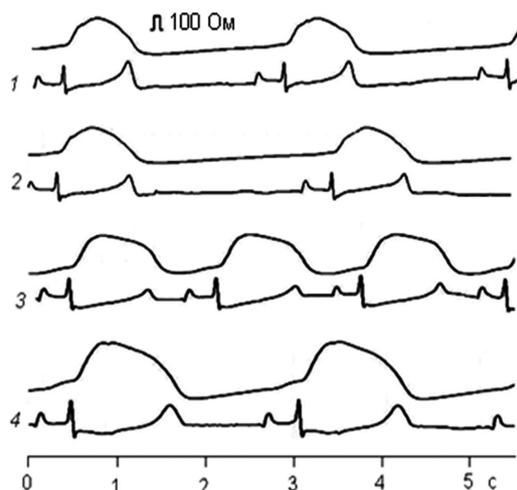
Из рисунка 4 можно получить общее представление о типе реагирования изолированного нефиксированного сердца на аппликацию 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида в условиях применения вещества $\pi Q1983$.



■ Рисунок 4. Изменение частоты сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида на фоне действия 0,01%-го раствора вещества $\pi Q1983$ (данные 5 опытов).

По вертикали — частота сокращений в минуту.

По горизонтали — время в минутах



■ Рисунок 5. Изменение частоты и «амплитуды» сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,01%-го раствора вещества $\pi Q1983$ с последующей стимуляцией миокарда 0,1%-м раствором адреналина гидрохлорида (опытная группа).

1) исходная работа сердца; 2) работа сердца после аппликации вещества $\pi Q1983$; 3) работа сердца через 5 мин после стимуляции; 4) работа сердца через 7 мин после стимуляции

В свою очередь, на рисунке 5 представлены ИМГ и ЭКГ одного из таких опытов. Видно, что применение вещества $\pi Q1983$ обеспечило слабое негативное влияние на параметры механической и электрической работы изолированного сердца (рис. 5–2). В частности, через 15 мин после нанесения вещества отмечали статистически достоверное замедление частоты следования кардиоциклов с $20,4 \pm 3,0$ до $15,7 \pm 2,4$ ($p < 0,05$) в сочетании с увеличением их протяженности. При этом «амплитуда» сокращений и проводимость миокарда практически не изменялись.

Реакция сердца после применения изученного металлокомплексного соединения на последующую аппликацию 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида, тем не менее оставалась типичной и проявлялась хронотропным, инотропным и дромотропным эффектами положительной направленности (рис. 5–3, 4).

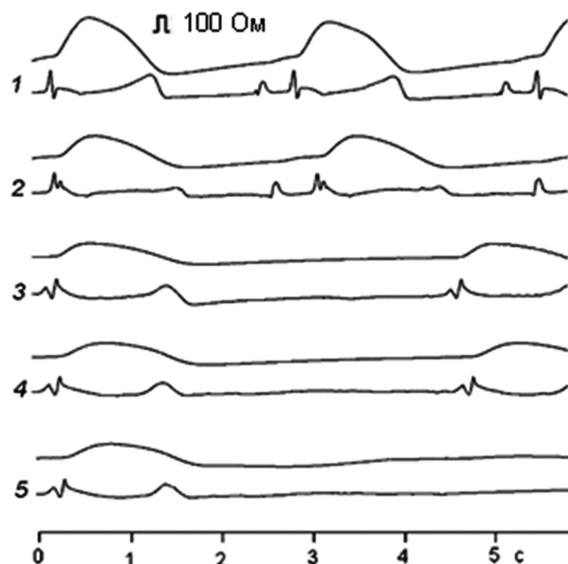
Как правило, первично отмечали прирост частоты. Через 4–5 мин после стимуляции адреналином показатель достигал $32,8 \pm 5,5$ /мин, но 3–5 мин спустя частота кардиоциклов начинала постепенно замедляться. Следует отметить, что на этом этапе обычно наблюдали рост волн ИМГ, которые через 7–10 мин достигали своего максимума $212,1 \pm 30,9$ Ом при стартовом значении $156,4 \pm 26,2$ Ом. В среднем наибольший прирост «амплитуды» составил 35,6% ($p < 0,05$). Кратковременный положительный дромотропный эффект отмечали лишь в 5 случаях из 10.

Рисунок 6, являющийся продолжением иллюстрации опыта, представленного на рисунке 5, демонстрирует, что ухудшение функционального состояния миокарда в условиях его защиты веще-

ством $\pi Q1983$ наблюдали лишь спустя 20 мин после стимуляции адреналином. На этом этапе, как правило, отмечали уменьшение амплитуды сокращений, удлинение кардиоцикла (рис. 6–1, 2). В то же время начинали обнаруживать себя нарушения в работе проводящей системы сердца, которые выражались на ЭКГ преимущественно удлинением сегмента ST. В отдельных случаях отмечали деформацию зубца R.

Далее на протяжении 30–60 мин наблюдали постепенное ослабление сердечной деятельности, в основном проявлявшееся снижением показателей сократительной активности желудочка. Судя по данным ЭКГ, на завершающих этапах опыта работа сердца нередко была обусловлена активностью атриовентрикулярного узла. Смена водителя ритма подтверждалась исчезновением зубца P, замедлением частоты следования кардиоциклов, грубыми изменениями конфигурации комплекса QRS (рис. 6–3, 4).

Следует отметить, что исчезновение зубца P закономерно сопровождалось отсутствием на кривой ИКГ пресистолического зубца. Как следовало из данных регистраций, подобного рода изменения возникали обычно спустя 30–40 мин опыта. Относительно позднее возникновение перечисленных нарушений, по-видимому, могло явиться следствием прямого положительного метаболического эффекта на миокард изученного вещества в условиях нара-



■ Рисунок 6. Изменение частоты и «амплитуды» сокращений изолированного нефиксированного сердца лягушки после аппликации 0,01%-го раствора вещества $\pi Q1983$ с последующей стимуляцией миокарда 0,1%-м раствором адреналина гидрохлорида — продолжение опыта, представленного на рисунке 3

1) работа сердца через 10 мин. после стимуляции; 2) работа сердца через 20 мин после стимуляции; 3) работа сердца через 30 мин после стимуляции; 4) работа сердца через 40 мин после стимуляции; 5) работа сердца через 70 мин после стимуляции

тающей гипоксии/ишемии. В среднем, по результатам описанных опытов, механическая активность сердца, защищенного веществом π Q1983 и подвергнутого стимуляции адреналином, сохранялась на протяжении $67,5 \pm 7,3$ мин, что в 2,4 раза больше в сравнении с показателем контрольной группы ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Таким образом, в ходе опытов, выполненных на изолированном нефиксированном сердце лягушки *in vitro*, установлено, что вещество π Q1983 обладает слабым прямым кардиодепрессивным действием, которое преимущественно проявляется снижением частотных характеристик работы сердечной мышцы. Как оказалось, в присутствии вещества π Q1983 реакция миокарда на аппликацию 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида характеризуется более чем 2-кратным увеличением времени его удовлетворительной функциональной активности.

Преыдушие исследования, целью которых являлось комплексное изучение влияний вещества π Q1983 на состояние жизненно важных физиологических систем организма, требовало постановки опытов, подтверждающих или же исключающих возможность участия механизмов защитного (антигипоксического) действия вещества на органном уровне. Необходимость таких экспериментов в значительной мере была обусловлена сведениями об изменениях показателей работы сердца у мелких грызунов (мышь, крыса) после применения данного металлокомплексного соединения *in vivo* [4, 9]. Всё это легло в основу принятия решения о проведении мероприятий по изучению в опытах *in vitro* влияний вещества π Q1983 на характеристики механической и электрической работы изолированного сердца лягушки.

Как было установлено ранее, изменения биоимпеданса изолированного сердца полностью совпадают с механическими проявлениями его активности [11]. Благодаря возможностям регистрации импеданскардиограммы (ИКГ) оценка влияний кардиотропных соединений на параметры электромеханического сопряжения миокарда приобрела большую объективность, т.к. помимо электрических характеристик в учёт принимались также и изменения механических показателей, являющихся, как известно, более лабильными в плане реализации действия соответствующих фармакологических агентов [6, 8, 15].

Опыты показали, что на аппликацию 0,1%-го раствора адреналина гидрохлорида (контрольная группа) миокард отвечал типичными реакциями в виде усиления функциональной активности — хроно-, ино- и дромотропные эффекты гормона были выявлены и зарегистрированы. Следует отметить, что необходимость адреналиновой стимуляции была обусловлена тем, что интактное изолированное

сердце лягушки может сокращаться в растворе Рингера часами (до суток). В этом случае вариабельность данных значительно увеличивается. В свою очередь, применение адреналина *in vitro* в несколько раз сокращало время механической работы сердца и выравнивало индивидуальные показатели активности. Так, в предложенных условиях проведения опытов асистолию сердец в контрольной группе констатировали спустя $27,7 \pm 3,9$ мин.

Воздействие на миокард вещества π Q1983 в виде 0,01%-го раствора (опытная группа) сопровождалось замедлением частоты следования кардиоциклов на ИКГ, увеличением их продолжительности. На ЭКГ помимо отрицательного хронотропного эффекта выявляли признаки замедления проведения возбуждения по миокарду желудочка.

По итогам исследования было сделано заключение, что вещество π Q1983 обладает мягким прямым кардиодепрессивным действием. В литературе имеются сведения о способности антигипоксантов метаболического типа действия, к которым, по нашему мнению, относится и вещество π Q1983, оказывать угнетающее влияние на сердечную деятельность [5]. Так, например, у больных, получавших антигипоксантаминотиолового ряда амтизол, на протяжении первых 3 дней лечения формировалась брадикардия, что приводило к понижению артериального давления. Обнаруженный в клинических условиях кардиодепрессивный эффект антигипоксантов оказался полезным для практики и, как считается, повысил эффективность терапии аритмий сердца, аритмогенного коллапса, кардиогенного шока [12, 14].

Как показали собственные наблюдения, на фоне действия вещества π Q1983 эффект адреналиновой стимуляции сохранялся, но был менее отчётлив. В отличие от сердец контрольной группы, в этой серии опытов отмечали преобладание хронотропных влияний адреналина над инотропными. Тем не менее ускорение частоты сокращений миокарда достигало $32,8 \pm 5,5$ /мин при максимальной частоте в контроле $45,4 \pm 7,2$ /мин ($-27,8\%$, $p < 0,01$) и стартовым показателем $15,7 \pm 2,4$. Максимальный прирост «амплитуды» волн ИМГ в этой группе также был статистически значимо ниже, чем в контроле и составил всего $35,6\%$ ($p < 0,05$).

На фоне маловыразительных последствий адреналиновой стимуляции сердца лягушек опытной группы демонстрировали хорошие показатели стабильности электрической и механической активности. Благодаря влиянию вещества π Q1983 контрактильная деятельность миокарда осуществлялась в течение $67,5 \pm 7,3$ мин (без вещества — $27,7 \pm 3,9$ мин), т.е. время работы сердечной мышцы увеличивалось более чем в 2 раза при сохранении удовлетворительных значений амплитудных и частотных характеристик.

Следует отметить, что после применения вещества π Q1983 с последующей адреналиновой стимуляцией на поздних этапах опыта нередко наблюдали

смену синусного ритма на атриовентрикулярный, чего ни разу не было отмечено для сердец контрольной группы. Феномен подтверждался отсутствием на ЭКГ зубца Р, замедлением частоты следования кардиоциклов, деформацией комплекса QRS. Исчезновение на ЭКГ зубца Р закономерно сопровождалось «выпадением» на ИКГ пресистолического зубца. При этом нельзя исключить вероятности того, что в условиях применения вещества π Q1983, смена водителя ритма на финальных стадиях эксперимента, представляла собой вариант адаптивной реакции миокарда в ответ на отсроченное формирование осложнений гипоксии [13, 16]. Последнее может быть рассмотрено в качестве косвенного доказательства более высокой устойчивости сердца к недостатку кислорода на фоне действия изученного антигипоксанта.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение нового антигипоксического вещества металлокомплексной природы π Q1983 *in vitro* в концентрации 0,01 % в значительной мере повышает устойчивость миокарда лягушки к адреналиновой стимуляции (более чем в 2 раза), пролонгируя его механическую и электрическую работу, что нашло подтверждение в опытах с регистрацией импеданс-кардиограммы и электрокардиограммы. Полученные данные свидетельствуют о наличии у вещества π Q1983 мягкого прямого кардиодепрессивного эффекта, сочетающегося с ранее доказанным антигипоксическим действием, что позволяет сформировать новые представления о механизмах реализации защитного действия вещества π Q1983 при развитии у теплокровных животных (мышь, крыса, кошка) острой экзогенной гипоксии.

ЛИТЕРАТУРА

- Андриадзе Н.А., Сукоян Г.В. Отаришвили Н.О. и др. Антигипоксикант прямого действия энергосистем в лечении ОИМ // Рос. мед. вести. — 2001. — № 2. — С. 31–42.
- Бабкина Ю.И. Влияние вещества π Q1983 на работу изолированного сердца лягушки // Сб. мат. обл. конкурса студ. науч. работ, 2011 г. — Смоленск: ВА ВПВО ВС РФ, 2011. — С. 34–49.
- Виноградов В.М., Криворучко Б.И. Фармакологическая защита мозга от гипоксии // Психофармакол. и биол. наркология. — 2001. — Т. 1, № 1. — С. 27–37.
- Евсеева М.А., Правдивцев В.А., Евсеев А.В., Сосин Д.В. Электрические реакции сердца и внешнего дыхания на острую гипоксию в условиях фармакологической защиты // Журн. Гродненского гос. мед. университета. — Гродно: ГрМУ, 2009. — № 2. — С. 110–111.
- Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Молекулярная фармакология антигипоксикантов. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2004. — 368 с.
- Контрощикова К.Н., Крылов В.Н., Мухина И.В. Сравнительное изучение действия гутимиона и буфотина на перекисное окисление липидов и сократительную функцию изолированного сердца крысы // Эксперим. и клин. медицина. — 1990. — № 3. — С. 271–274.
- Левченкова О.С., Новиков В.Е., Пожилова Е.В. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксикантов // Обз. по клин. фармакол. и лек. терапии. — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 3–22.
- Нестеров В.П., Демина И.Н., Нестеров С.В. Ионы натрия в системе электро-механического сопряжения миокарда и скелетных мышц лягушки *Rana temporaria* // Журн. эволюц. и биохим. физиологии. — 2002. — Т. 38, № 1. — С. 20–24.
- Сосин Д.В., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Влияние селеносодержащего металлокомплексного вещества π Q1983 на электрическую активность миокарда крыс в условиях острой гипоксии // Вестник СГМА. — 2013. — № 2. — С. 9–18.
- Сосин Д.В., Парфенов Э.А., Евсеев А.В., Правдивцев В.А., Евсеева М.А. Антигипоксическое средство // Патент РФ № 2472503. — 2013.
- Сосин Д.В., Правдивцев В.А., Евсеев А.В. Способ регистрации механической работы изолированного сердца лягушки // Патент № 2479871. — 2013.
- Шабанов П.Д., Зарубина И.В., Новиков В.Е. Цыган В.Н. Метаболические корректоры гипоксии/Под. ред. А.Б. Белевитина. — СПб.: Информ-Навигатор, 2010. — 912 с.
- Явелов И.С. Вариабельность ритма сердца при сердечно-сосудистых заболеваниях: взгляд клинициста // Сердце. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 18–23.
- Hoyer D., Schmidt K., Zwiener U., Bauer R. Characterization of complex heart rate dynamics and their pharmacological disorders by nonlinear prediction and special data transformation // Cardiovascular Res. — 1996. — Vol. 31. — P. 434–440.
- Ohara H., Kanaide H., Nakamura M.A. Protective effect of coenzyme Q-10 on the adriamycin-induced cardiotoxicity in the isolated perfused rat heart // Journal of Molecular and Cellular Cardiology. — 1981. — Vol. 13, N 8. — P. 741–753.
- Voss A., Kurths J., Kleiner H.J. et al. High resolution ECG versus heart rate variability — New results in risk stratification // Jap. Heart. J. — 1994. — Vol. 35. — P. 331–335.

ISOLATED FROG HEART PERFORMANCE AFTER STIMULATION BY ADRENALINE AGAINST THE BACKGROUND OF NEW METAL-COMPLEX ANTIHYPOXANT π Q1983 ACTION

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

◆ **Summary:** The dynamic of isolated nonfixed heart bioimpedance changing had been studied in experiments on frogs (*Rana temporaria*, n=20) after stimulation by adrenaline and application of the new antihypoxic metal-complex substance π Q1983 just on myocardium. The curve of heart bioimpedance changing (impedance-cardiogram) was registered *in vitro* by the computer reographic apparatus "Reospectr" (Neurosoft, Russia). Simultaneously ECG was registered too. After placing of a heart in condition of the experiment and after placement of all electrodes the stimulation by adrenaline were performed by dropping of 0.1% adrenaline hydrochloride solution on myocardium (control group). On the hearts of the experimental group were applied the substance π Q1983 solution 15 min before stimulation by adrenaline (experimental group). Was established that substance π Q1983 increases the resistance of frog myocardium to the stimulation by adrenaline *in vitro* making longer its mechanical and electrical work more than twice. The obtained data confirm presence of soft direct cardiodepressive effect of the substance π Q1983 that supple-

ments the conception of different mechanisms of its antihypoxic impact.

◆ **Key words:** bioimpedance; isolated heart; hypoxia; antihypoxant; frogs.

◆ 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 фармакологии. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова. 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 6. E-mail: pdshabanov@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.