

ложнений происходит в основном через повреждение плацентарного комплекса.

Полученные результаты обосновывают необходимость проведения прегравидарной подготовки у пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы, а также тщательного наблюдения за формированием и функционированием фето-плацентарного комплекса и проведения адекватных лечебных мероприятий для снижения степени неблагоприятного влияния данного заболевания на течение беременности и ее исход.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасьева В. Г. Морфофункциональные нарушения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. — Новосибирск, 2007. — 506 с.
2. Ганзен Т. Н. // Арх. патологии. — 2012. — № 10. — С. 84—90.
3. Домрачева М. Л. Особенности течения беременности и состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с пиелонефритом: Автореф. дис. канд. мед. наук. — Барнаул, 2009. — 22 с.
4. Елманов И. В. // Уролог. и нефролог. — 2010. — № 6. — С. 49—53.

5. Курбанов Д. Д., Филатов В. И., Красильникова А. Я., Ермоленко Н. И. // Мед. журн. Узбекистана. — 2009. — № 7. — С. 33—36.

6. Красовский, Е. Б., Козлова В. И. // Вопр. охр. мат. и дет. — 2008. — № 11. — С. 79—80.

7. Лопаткин Н. А., Шабад А. Л. Урологические заболевания почек у женщин. — М.: Медицина, 2005. — 240 с.

8. Туманова Л. Е., Гай В. В., Данков О. В., Демина Н. К. // Педиатр., акуш. и гинекол. — 2011. — № 1. — С. 66—68.

9. Федорова, М. В. Плацента и ее роль при беременности / М. В. Федорова, Е. П. Калашникова. — М.: Медицина, 2012. — 256 с.

10. Шабад А. Л., Коткин Л. Ю. // Вопр. охр. материнства. — 2013. — № 10 б. — С. 48—51.

11. Шехтман М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. — М.: Триада, 2009. — 816 с.

## Контактная информация

**Хардилов Александр Владимирович** — д. м. н., доцент кафедры акушерства и гинекологии, Курский государственный медицинский университет, e-mail: area213@mail.ru

УДК 616.273.015.3.08

## ВЛИЯНИЕ ВЕЩЕСТВА $\pi$ Q 1983 НА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАММЕ КРЫС ПРИ ФОРМИРОВАНИИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

**Д. В. Сосин, А. В. Евсеев, В. А. Правдивцев**

*Смоленская государственная медицинская академия*

Изучены особенности влияния нового селеносодержащего металлокомплексного соединения 1983 на электрическую активность миокарда крыс после введения вещества внутрь в дозе 100 мг/кг до и после воздействия на организм остро нарастающей гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк). В соответствии с динамикой изменений ЭКГ, крысы, защищенные веществом  $\pi$ Q1983, обнаружили в условиях ОГ + Гк более высокий уровень резистентности к гипоксии.

*Ключевые слова:* крыса, острая гипоксия, антигипоксанта, ЭКГ, миокард.

## THE EFFECTS OF $\pi$ Q1983 ON THE ECG OF RATS IN ACUTE HYPOXIA

**D. V. Sosnin, A. V. Evseev, V. A. Pravdivtsev**

The effects of a novel  $\pi$ Q1983 selenium-containing metallocomplex compound on the electrical activity of rat myocardial cells have been studied. The rats were given  $\pi$ Q1983 at a dose of 100 mg/kg orally before and after acutely-induced hypercapnic hypoxia (AH + Hc). A review of ECG changes has shown that rats which received  $\pi$ Q1983 displayed higher resistance to AH + Hc.

*Key words:* rat, acute hypoxia, antihypoxants, ECG, myocardial cells.

Эффективным механизмом адаптации к острой экзогенной гипоксии принято считать способность организма ограничивать скорость течения внутриклеточных метаболических процессов [1, 4, 5, 9]. В последние годы появились возможности для обеспечения желаемого результата с помощью фармакологических средств. Наиболее перспективными веществами являются металлокомплексные соединения, имеющие в качестве метал-

ла-комплексообразователя II-валентный цинк [2, 6, 7, 10]. Недостатком антигипоксических средств является снижение их фармакологической активности в случае введения *per os*, что подтверждается отсутствием публикаций. В опытах на мышах нами были выявлены соединения металлокомплексной структуры с присутствием атома селена, способные эффективно защищать организм после внутрижелудочного введения [7]. Резуль-

таты показали, что наибольшую активность при введении внутрь продемонстрировало вещество  $\pi$ Q1983 — гексакис (3-гидрокси-2-этил-6-метилпиридинато) [трис(добензилдиселенидо)] дицинк(II) [7].

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние нового антигипоксического вещества  $\pi$ Q1983 после введения *per os* на электрическую активность миокарда крыс до и во время воздействия остро нарастающей гипоксии.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты выполнены на крысах-самцах линии Wistar ( $n = 30$ ) массой 180-200 г. Крыс делили на 3 группы по 10 особей — контрольная группа и две опытные. В дальнейшем животных подвергали воздействию острой гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк) путем помещения в гипоксические камеры объемом 1,0 л. [7]. За 90 мин до ОГ + Гк (период инкубации) крысы 1-й опытной группы получали вещество  $\pi$ Q1983, а крысы 2-й опытной группы — антигипоксикант амтизол, часто используемый как вещество сравнения в опытах с острой гипоксией [4, 6]. Предварительно вещества растворяли в 3 мл физиологического раствора и вводили внутрь через эластичный зонд в дозе 100 мг/кг.

В ходе опыта, с помощью биотехнического комплекса, совмещенного с ПЭВМ, регистрировали электрокардиограмму (ЭКГ) [2]. За сутки до опыта, в условиях эфирного наркоза через кожу спины проводили ЭКГ-электроды. Провода выводили наружу через герметизирующую пробку камеры, подсоединяли к усилителю биотехнического комплекса. ЭКГ-кривые сохраняли на жестком диске компьютера. Гибель крыс отмечали по факту исчезновения на ЭКГ желудочкового комплекса. У всех животных до введения веществ и перед помещением в ОГ + Гк измеряли ректальную температуру электрическим термометром. Статистическую обработку цифровых данных проводили с помощью пакета стандартных программ «Statistica for Windows 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе регистрации ЭКГ исходная частота электрических импульсов в миокарде интактных животных составила ( $462 \pm 16$ ) мин, что соответствует литературным данным [3, 6, 10]. Ректальная температура в контрольной и в опытных группах была ( $37,8 \pm 10$ ) °С.

В экспериментах на крысах 1-й опытной группы, выявлено, что после введения *per os*  $\pi$ Q1983 параметры электрической активности миокарда существенно изменялись (рис. 1). Так, уже через 30 мин частота ЭКГ-комплексов замедлялась до ( $324 \pm 19$ ) мин (на 21,3 %). К 60-й мин составляла всего ( $283 \pm 15$ ) мин. Тем не менее, через 70—80 мин после введения вещества у крыс констатировали стабилизацию брадикардии на уровне ( $290 \pm 13$ ) мин, и этот показатель не менялся до помещения крыс в условия ОГ + Гк. После посадки в гипоксические камеры частота ЭКГ-комплексов в 1-й опытной группе составляла ( $295 \pm 14$ ) мин, то есть была в 1,5 раза ниже исходного значения. Введение  $\pi$ Q1983 отражалось и на амплитудных характеристиках ЭКГ. Наблюдалось уменьшение величины зубцов R и P вплоть до полного сглаживания последнего. Отметим, что у крыс данной группы введение  $\pi$ Q1983 снижало ректальную температуру на ( $5,2 \pm 11$ ) °С.

Амтизол (2-я группа) в период инкубации не влиял на амплитудные показатели ЭКГ, но достоверно замедлял частоту генерации желудочковых комплексов. Исходная частота составила ( $470 \pm 12$ ) мин. На фоне введения амтизола за время инкубации показатель снизился до ( $405 \pm 10$ ) мин. Ректальная температура не изменялась, и к началу гипоксии составляла ( $37,1 \pm 0,14$ ) °С против исходной ( $37,5 \pm 0,16$ ) °С.

В соответствии с планом проведения исследования, на следующем его этапе крыс всех групп помещали в гипоксические камеры для определения уровня их устойчивости к ОГ+Гк по параметрам ЭКГ (рис. 2).

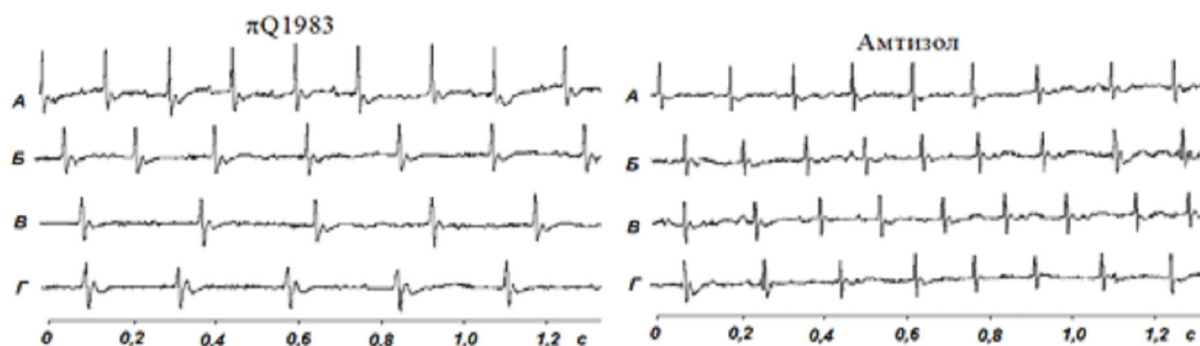


Рис. 1. Влияние вещества  $\pi$ Q1983 (100 мг/кг) и амтизола (100 мг/кг) после введения внутрь на ЭКГ крысы в период инкубации (1-я и 2-я опытные группы). А — исходная ЭКГ; Б — ЭКГ через 30 мин; В — ЭКГ через 60 мин; Г — ЭКГ через 90 мин

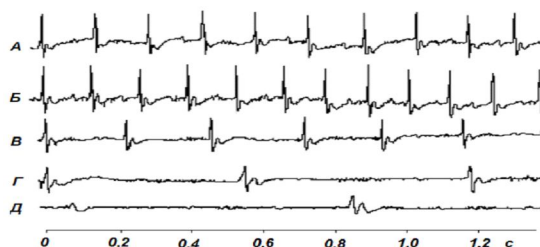


Рис. 2. ЭКГ крысы контрольной группы в условиях острой гипоксии с гиперкапнией. А — исходная ЭКГ; Б — ЭКГ через 15 мин; В — ЭКГ через 30 мин; Г — ЭКГ через 45 мин; Д — ЭКГ через 48 мин

На рис. 2А представлена ЭКГ, зарегистрированная до помещения животного в условия острой гипоксии. Средняя частота ЭКГ-комплексов в исходном состоянии составляла  $(462 \pm 16)$  мин. Особенности изменения частотных характеристик ЭКГ контрольной и опытных групп животных в процессе нарастания ОГ + Гк отражены на рис. 3.

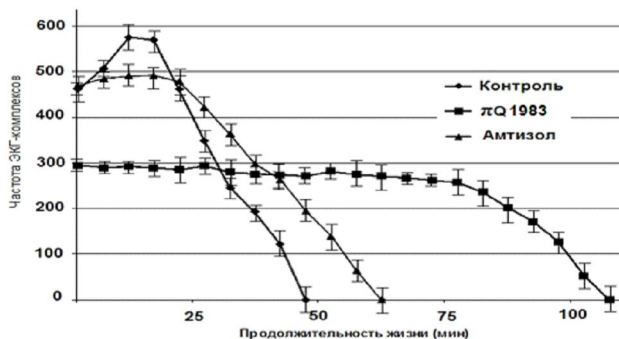


Рис. 3. Динамика изменения частоты ЭКГ-комплексов у крыс в условиях острой гипоксии с гиперкапнией

Из графика видно, что у крыс контрольной группы на ранних этапах эксперимента формировалась тахикардия. Максимальную частоту  $[(576 \pm 18)$  мин] и амплитуду регистрировали на 15-й мин опыта (рис. 2Б). В дальнейшем характеристики ЭКГ начинали ухудшаться. Так через 30 мин ОГ+Гк частота ЭКГ-комплексов составляла  $(348 \pm 15)$  мин, а к 40-й мин — всего  $(121 \pm 12)$  мин. Наблюдали снижение амплитуды зубцов R, расширение комплекса QS, увеличение длительности интервала QT. Незадолго до гибели у животных развивалось агональное дыхание, затем после 5—6 агональных вдохов происходила его остановка. К 46-й мин опыта на ЭКГ преставали регистрироваться ЭКГ-комплексы и животное погибло. Введение крысам внутрь вещества  $\pi Q1983$  (100 мг/кг) оказывало отрицательное влияние на частотные характеристики ЭКГ (рис. 4). Установлено, что через 90 мин периода инкубации частота следования желудочковых комплексов составила  $(295 \pm 14)$  мин. Первые 80 мин пребывания крыс на фоне вещества  $\pi Q1983$  в условиях ОГ + Гк не сопровождались значимыми изменениями частоты следования ЭКГ-комплексов, частота составляла  $257 \pm 12$ /мин.

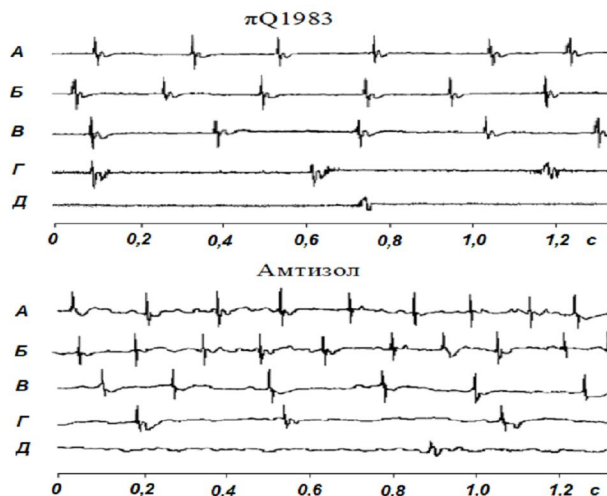


Рис. 4. Влияние вещества  $\pi Q1983$  и амтизола после введения внутрь на ЭКГ крысы при формировании острой гипоксии с гиперкапнией.

А — помещения в условия ОГ+Гк; Б — 70 мин; В — 80 мин; Г — 95 мин (преагональное состояние); Д — 100 мин (гибель)

Отметим, что в предыдущих наших работах временной интервал, на протяжении которого в ходе острой гипоксии у животных (мышь, кошка) электрическое состояние миокарда оставалось относительно стабильным, был обозначен как «период относительного благополучия» [2, 3]. В течение последующих 25 мин опыта показатели ЭКГ демонстрировали ослабление электрической активности миокарда, и в большей степени это касалось частотных характеристик ЭКГ. К концу опыта (105—110 мин) воздействия ОГ+Гк, электрическая активность миокарда исчезала.

Во 2-й опытной группе животных, то есть получавших амтизол в известной дозе, по истечении периода инкубации частота ЭКГ-комплексов была на уровне 470 мин (рис. 4). После помещения крыс в условия ОГ + Гк электрическая активность миокарда демонстрировала тенденцию к повышению. Однако через 20 мин опыта частота следования желудочковых комплексов начинала замедляться, достоверность различий с исходными показателями отмечали через 30 мин гипоксического воздействия (рис. 3). Последующие события развивались так же, как и в группе контроля — через 60 мин ОГ+Гк частота ЭКГ-циклов начинала быстро деградировать. Агонию наблюдали в промежутке от 60 до 65 мин.

Следует подчеркнуть, что в отличие от вещества  $\pi Q1983$  на фоне действия амтизола у крыс, переживавших гипоксический статус, несмотря на достоверный протективный эффект эталонного антигипоксанта (+29,2%), период относительного благополучия практически отсутствовал.

Согласно данным Н. А. Агаджаняна (2006), «подъем на высоту» сопровождается изменениями амплитудно-частотных характеристик ЭКГ. Отмечают

укорочение кардиоцикла, увеличение амплитуды основных зубцов интервала QS со смещением электрической оси сердца влево.

Тем не менее, известно, что высотная гипоксия существенно отличается от гипоксии, формирующейся в условиях замкнутого пространства. Несмотря на это, результаты наших опытов мало отличались от данных литературы, характеризующих состояние сердечной мышцы крысы при гипобарической гипоксии. Мы наблюдали непродолжительный период повышенной электрической активности миокарда с укорочением кардиоцикла и расширением комплекса QS. При развитии ОГ+ Гк, также как и при гипобарии, период активации сменялся периодом угнетения электрической активности, но без тахикардии [2, 3, 4].

Профилактическое введение вещества  $\pi$ Q1983 и антигипоксанта амтизола внутрь в равных дозах (100 мг/кг) оказывает тормозное влияние на ЭКГ-характеристики миокарда крыс в период инкубации. Через 30 мин после введения  $\pi$ Q1983 частота ЭКГ-комплексов замедлялась на 21,3 %, за счет удлинения кардиоцикла. В дальнейшем брадикардия усиливалась, но частотные характеристики ЭКГ стабилизировались приблизительно через 70 мин опыта. Частота следования ЭКГ-комплексов по сравнению с контролем снижалась в 1,5 раза. Амплитуда зубцов R на этот момент была в 2 раза ниже, чем до введения металлокомплексного соединения. Введение амтизола внутрь в сравнении с веществом  $\pi$ Q1983 оказывало довольно слабое, но однонаправленное влияние на ЭКГ крыс. Достоверное замедление частоты ЭКГ (-13,8 %) наблюдали только к концу периода инкубации, но без изменений формы и амплитуды зубцов. Это доказывает, что вещество  $\pi$ Q1983 и в меньшей степени амтизол после введения *per os* снижают электрическую работу миокарда, обеспечивая формирование стабильно низкого уровня активности сердечной мышцы. Анализ электрофизиологических реакций, вызванных  $\pi$ Q1983, в миокарде показал, что это вещество оказывает выраженное кардиодепрессивное влияние. Учитывая, что наблюдаемые изменения ЭКГ-характеристик имели для обоих изученных веществ одинаковую направленность, предположили, что такого рода реакции обусловлены способностью веществ снижать потребности органов и тканей в  $O_2$ . Последнее косвенно подтверждено фактом снижения ректальной температуры.

Важно отметить, что селеносодержащие металлокомплексные соединения зарекомендовали себя не только как перспективные протекторы острой экзогенной гипоксии, но также впервые обеспечили впечатляющий эффект после введения внутрь, что существенно повышает к ним интерес в плане создания удобной в применении лекарственной формы для оперативного использования антигипоксанта.

Обращает на себя внимание то, что в опытах, выполненных на модели ОГ+Гк с применением вещества  $\pi$ Q1983, по мере ухудшения качества воздуха в

гипоксической камере со стороны системы кровообращения не выявлено характерных реакций на гиперкапнию, а именно тахикардии. Возникло предположение о способности  $\pi$ Q1983 вызывать десенситизацию периферических и/или центральных хеморецепторов с последующим снижением их чувствительности к тонким сдвигам газовой константы крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на этапе поиска новых антигипоксических средств реальные возможности профилактики и коррекции острых гипоксических состояний фармакологическими средствами, по нашему мнению, связаны с синтезом и изучением антигипоксических свойств селеносодержащих металлокомплексных соединений на основе II-валентного цинка. Несомненным преимуществом этих соединений является их способность быстро и эффективно защищать организм от последствий остро нарастающей гипоксии при введении *per os*, что и было подтверждено нашими опытами с веществом  $\pi$ Q1983.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян Н. А. Актуальные проблемы адаптационной, экологической и восстановительной медицины. — М.: Медицина, 2006. — 208 с.
2. 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. Всероссийской научной конференции. — Смоленск. — М.: Физматлит, 2003. — С. 11—14.
3. Евсеева М. А., Правдивцев В. А., Евсеев А. В. и др. // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — Гродно: ГрМУ, 2009. — № 2. — С. 110—111.
4. Зарубина И. В., Шабанов П. Д. Молекулярная фармакология антигипоксантов. — СПб.: ООО «Изд. Н-Л», 2004. — 368 с.
5. Кошелев В. Б. // Рос. Физиол. журн. им. И. М. Сеченова. — 2004. — Т. 90, № 8, Ч. 1. — С. 483.
6. Левченкова О. С., Новиков В. Е., Пожилова Е. В. // Обзоры по клинической фармакологии лекарственной терапии. — 2012. — Т. 10, № 4. — С. 3—22.
7. Евсеев А. В., Парфенов Э. А. и др. // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2012. — Т. 10, № 3. — С. 28—34.
8. Сосин Д. В., Парфенов Э. А., Евсеев А. В. и др. Антигипоксическое средство // Патент на изобретение № 2472503.
9. Lant B., Storey K. // Internat. J. Biol. Sci. — 2010. — № 6. — P. 9—50.
10. Ranch C. // Eur. Biophys. J. — 2008. — Vol. 38, № 4. — P. 537—546.

## Контактная информация

**Сосин Денис Владимирович** — к. м. н., доцент кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» Минздрава России, e-mail: sosina-67@yandex.ru