

Вопросы общей патологии

УДК 612.172.4:615.711+59.089

ВЛИЯНИЕ МЕТАЛЛОКОМПЛЕКСНОГО СОЕДИНЕНИЯ π Q1983 НА ЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА ПРИ ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

Д. В. Сосин*, кандидат медицинских наук,
О. Е. Шалаева, кандидат медицинских наук,
А. В. Евсеев, доктор медицинских наук

ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет», 214019, Россия, г. Смоленск, ул. Крупской, д. 28

РЕЗЮМЕ Целью исследования явилось изучение влияния нового селенсодержащего металлокомплексного соединения π Q1983 на электрическую активность миокарда после введения внутрь в эффективных антигипоксических дозах до и во время формирования у животных острой гипоксии с гиперкапнией.

Материал и методы. Из 60 мышей-самцов массой 20–25 г сформированы 3 группы (контрольная и две опытные) по 20 особей в каждой. Состояние острой экзогенной гипоксии с гиперкапнией (ОГ + Гк) моделировали, помещая мышей в герметизированные стеклянные емкости. Животным опытных групп за 60 мин до помещения в условия ОГ + Гк в желудок вводили π Q1983: 1-й группе – в дозе 25 мг/кг, 2-й – 50 мг/кг. Контрольную группу подвергали воздействию ОГ + Гк без применения препаратов. В ходе опытов непрерывно регистрировали ЭКГ.

Результаты. Антигипоксическое действие вещества π Q1983 проявлялось увеличением продолжительности жизни в сравнении с контролем на 128% для 1-й группы и на 279% для 2-й. Установлено, что вещество π Q1983 оказывает влияние на электрическую активность миокарда, что преимущественно проявляется снижением частоты следования ЭКГ-комплексов: при дозе 25 мг/кг – на 37,8%, при дозе 50 мг/кг – на 45,4%. Предполагается, что это обусловлено общим снижением в организме интенсивности процессов энергетического метаболизма. Временной интервал до выявления первых отчетливых изменений на ЭКГ, так называемый период «относительного благополучия», увеличивался по сравнению с контролем: при дозе 25 мг/кг – более чем в 4 раза, при дозе 50 мг/кг – более чем в 8 раз.

Выводы. При введении мышам π Q1983 формируется новый пониженный, но стабильный уровень электрической активности сердечной мышцы; резистентность к остро нарастающей гипоксии повышается, увеличивается время стабильной работы сердечной мышцы, отдалляется момент возникновения критических изменений в ее работе. Данные эффекты являются дозозависимыми и связаны с экономией энергетических ресурсов миокарда.

Ключевые слова: острая гипоксия с гиперкапнией, ЭКГ, период «относительного благополучия», антигипоксиканты, мыши.

* Ответственный за переписку (corresponding author): pediatrsgma@mail.ru

Фармакотерапия гипоксических состояний является актуальной проблемой практической медицины. Известно, что повышение резистентности организма к недостатку кислорода может быть обеспечено с помощью химических соединений, относящихся к группе антигипоксикантов. В последнее время перспективным классом такого рода веществ выступают комплексные соединения переходных металлов с биоантиоксидантами, синтез которых был впервые осуществлён Э. А. Парфёновым в НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей Российского онкологического научного центра РАМН [9]. Поиск эффективных антигипоксан-

тов как в ряду уже известных препаратов, так и среди вновь синтезированных веществ продолжается, но большинство средств оказываются малоэффективными при попытках их использования для протекции экзогенных форм острой гипоксии при различных способах введения [3, 6].

Как показали результаты скрининга, выполненного ранее в опытах на мышах, наибольшую эффективность среди прочих продемонстрировало комплексное соединение замещённого 3-гидроксипиридина и диорганодихалькогенида, содержащего в качестве переходного металла Zn^{2+} и заявленное под шифром π Q1983; общая форму-

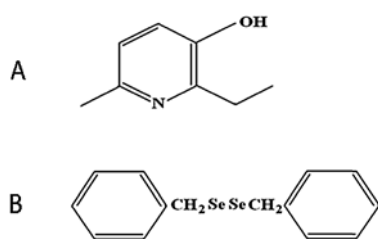


Рис. 1. Элементы «А» и «В» в составе молекулы селенсодержащего металлокомплексного (Zn^{2+}) соединения π Q1983

ла $(Zn(II))_2A_6B_3 \cdot 15,5H_2O$ (рис. 1). Важно отметить, что наиболее выраженный антигипоксический эффект вещество π Q1983 обеспечивало в дозах 25 и 50 мг/кг [1].

Целью исследования явилось изучение влияния вещества π Q1983 на электрическую активность миокарда после введения внутрь в эффективных антигипоксических дозах до и во время формирования у животных острой гипоксии с гиперкапнией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Опыты выполнены на мышах-самцах массой 20–25 г в соответствии с «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных». Животных делили на 3 группы (контрольная и две опытные) по 20 особей в каждой. Состояние острой экзогенной гипоксии с гипер-

капнией (ОГ + Гк) моделировали, помещая мышей в герметизированные стеклянные ёмкости объёмом 0,25 л – аптечные штангалы с резиновой пробкой [7]. Контрольную группу подвергали воздействию ОГ + Гк без применения фармакологической защиты. Животным опытных групп за 60 мин до помещения в условия ОГ + Гк (период инкубации) в желудок с помощью зонда в 3 мл физиологического раствора натрия хлорида вводили вещество π Q1983: 1-я опытная группа получала его в дозе 25 мг/кг, 2-я опытная группа – 50 мг/кг.

Электрическую активность миокарда у мышей во время периода инкубации и на всех этапах формирования состояния ОГ + Гк регистрировали по собственной методике, адаптированной для условий, которые требуют герметизации животного (рис. 2). Записи осуществляли посредством гибридного биотехнического комплекса с выводом результатов на ПЭВМ [2].

У всех животных до введения вещества и перед началом опыта измеряли ректальную температуру с помощью электрического термометра ТПЭМ-1.

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 значимыми при $p < 0,05$.

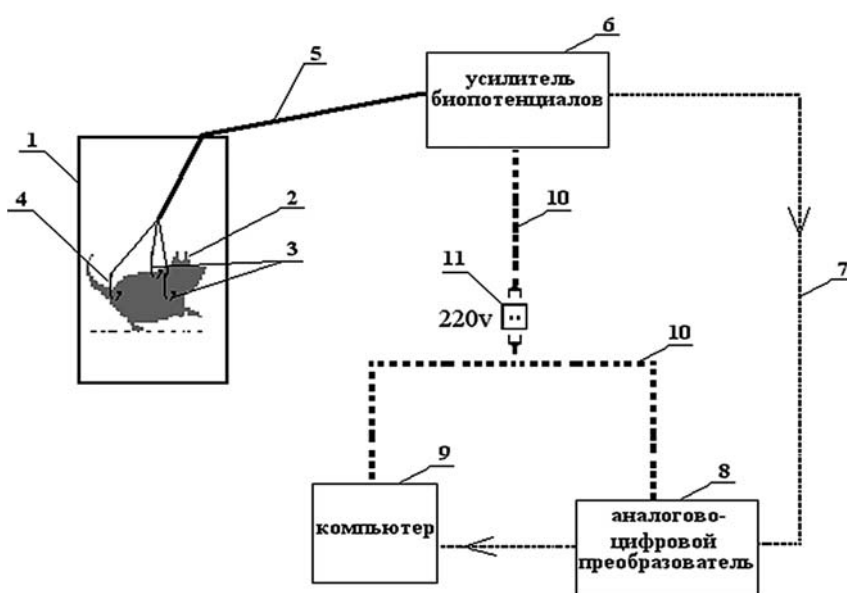


Рис. 2. Блок-схема биотехнического комплекса для регистрации ЭКГ у мышей: 1 – герметичная емкость; 2 – подопытное животное; 3 – активные электроды; 4 – нулевой электрод; 5 – провода; 6 – усилитель биопотенциалов; 7 – провода; 8 – аналогово-цифровой преобразователь; 9 – ПЭВМ; 10 – провода от источника тока; 11 – источник тока

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как было установлено, уже через 10–15 минут после введения вещества π Q1983 в обеих опытных группах, особенно во 2-й, отмечались изменения в поведении мышей, что проявлялось снижением двигательной активности животных. В период инкубации ректальная температура у мышей 1-й опытной группы снижалась до $31,3 \pm 0,3^\circ\text{C}$ ($p < 0,005$).

Помещение мышей в условия ОГ + Гк подтвердило ранее обнаруженный факт антигипоксического действия вещества π Q1983 (рис. 3), которое проявлялось существенным увеличением продолжительности жизни мышей опытных групп в сравнении с контролем: прирост показателя составил 128% для 1-й группы и 279% для 2-й.

Анализ частотных характеристик электрической работы сердца у животных до воздействия ОГ + Гк позволил установить, что стартовая частота следования ЭКГ-комплексов в контрольной группе составляла 651 ± 23 в мин. (рис. 4, а, табл. 1).

После помещения животных контрольной группы в условия ОГ+Гк частота следования ЭКГ-комплексов на протяжении первых 9 минут опыта статистически значимо не изменялась. Временной интервал от момента герметизации штангласа до выявления первых отчетливых изменений на ЭКГ рассматривали как период «относительного благополучия». На 10-й минуте опыта частота ЭКГ-комплексов существенно снижалась и составляла 395 ± 15 в мин. Дальнейшие наблюдения показали, что с 15-й по 25-ю минуту частотно-амплитудные характеристики ЭКГ прогрессивно ухудшались (см. рис. 4, б, в). На этом этапе эксперимента, как правило, выявлялись признаки гипоксии миокарда: снижение амплитуды зубца Т, смещение сегмента ST выше изолинии. Через 25 минут от начала наблюдения у животных развивалась брадикардия с частотой следования ЭКГ-комплексов 107 ± 11 в мин. Электрическая активность миокарда исчезала обычно на 27-й минуте опыта (рис. 4, г, табл. 1).

Введение вещества π Q1983 внутрь не только способствовало повышению резистентности животных к воздействию острой гипоксии – увеличению продолжительности жизни, но также вызывало статистически значимые изменения электрической активности миокарда с последующей стабилизацией работы сердца (рис. 5, табл. 2).

В частности, введение вещества в дозе 25 мг/кг приводило в конце периода инкубации к снижению частотных характеристик ЭКГ на 37,8% при исходной частоте 675 ± 39 в мин (см. рис. 5, А1). На протяжении первых 40 минут опыта статисти-

чески значимых изменений частоты следования ЭКГ-комплексов не отмечали: период «относительного благополучия» на фоне действия антигипоксанта увеличивался более чем в 4 раза.

В последующем, в интервале времени между 45-й и 60-й минутами опыта, наблюдали отчетливую тенденцию к уменьшению частоты следования ЭКГ-комплексов до появления статистически значимого замедления (365 ± 9 в мин) при одновременном снижении амплитуды зубцов (рис. 5, А3). К 70-й минуте частота уменьшалась до 150 ± 13 в мин. (рис. 5, А4), а спустя 73 минуты от начала воздействия ОГ + Гк все животные погибли (рис. 5, А5). Следует отметить, что признаков ишемии миокарда в этой группе не было выявлено даже на завершающих этапах эксперимента.

Введение животным 2-й опытной группы вещества π Q1983 в дозе 50 мг/кг по окончании периода инкубации сопровождалось снижением частоты следования ЭКГ-комплексов на 45,4% – с 653 ± 25 (исходно) до 347 ± 18 в мин (см. рис. 5, Б1). В условиях ОГ + Гк период «относительного благополучия» у этих мышей в среднем составил 80 минут, т. е. в 2 раза превысил таковой у 1-й опытной группы.

В дальнейшем, на 85-й минуте опыта, отмечали статистически значимое снижение частоты до 318 ± 14 в мин. (см. рис. 5, Б3). С этого момента электрическая активность миокарда у животных начинала прогрессивно снижаться, и к 123-й минуте констатировали гибель всех особей (см. рис. 5, Б4, Б5, табл. 2). При этом признаки ишемии также не были выявлены.

Таким образом, использование антигипоксанта в эффективных дозах приводило к формированию у мышей нового пониженного, но стабильного уровня электрической активности сердечной мышцы. Не исключено, что данное состояние позволяло миокарду экономить наличные ресурсы субстратов биологического окисления, кислорода и являлось более предпочтительным для условий ОГ + Гк. С учетом обнаруженных в ходе опытов изменений ЭКГ было высказано предположение о том, что результаты применения π Q1983 могли быть обусловлены как прямым его влиянием на миокард, так и опосредованным, то есть вызванным общим снижением интенсивности процессов энергетического метаболизма. Последнее косвенно было подтверждено фактом значительного снижения ректальной температуры на фоне применения вещества.

В литературе встречаются упоминания о кардиодепрессивных эффектах антигипоксических веществ (гутимин, амтизол, вещество π Q1104). В частности, после 3-дневного применения амти-

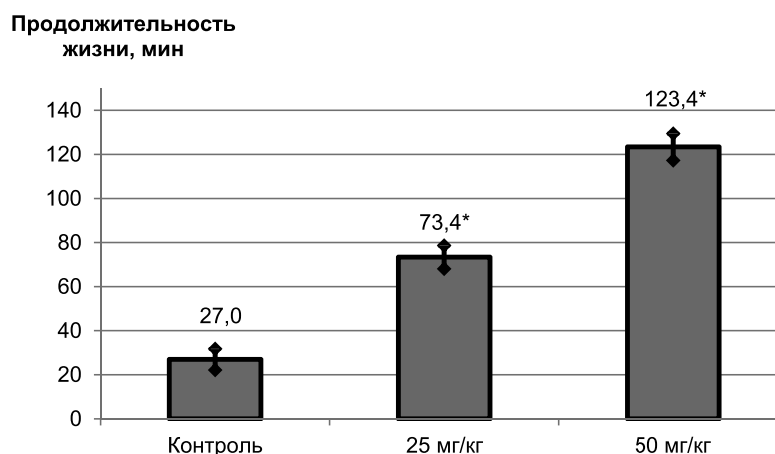


Рис. 3. Продолжительность жизни при формировании острой гипоксии с гиперкапнией и введении вещества π Q1983

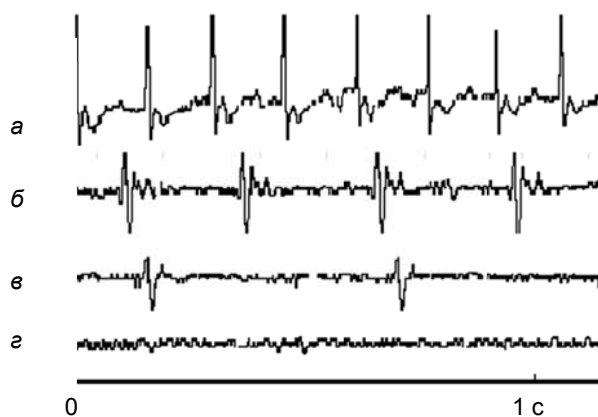


Рис. 4. ЭКГ мышей при формировании острой гипоксии с гиперкапнией:

а – исходное состояние; б – 10-я минута опыта; в – 15-я минута опыта; г – 27-я минута опыта, исчезновение электрической активности миокарда

Таблица 1. Частотные характеристики электрической работы сердца у мышей в условиях нарастающей острой гипоксии с гиперкапнией (контрольная группа)

Время, мин.	Частота следования ЭКГ-комплексов
Исходно	651 ± 23
1	653 ± 22
3	647 ± 35
5	674 ± 32
7	513 ± 67
9	445 ± 22
11	395 ± 15*
13	303 ± 29
15	268 ± 16
17	213 ± 18
19	188 ± 13
21	134 ± 20
23	119 ± 14
25	107 ± 11
27	–

Примечание: * – момент возникновения статистически значимого изменения частоты в сравнении с исходным значением ($p < 0,05$).

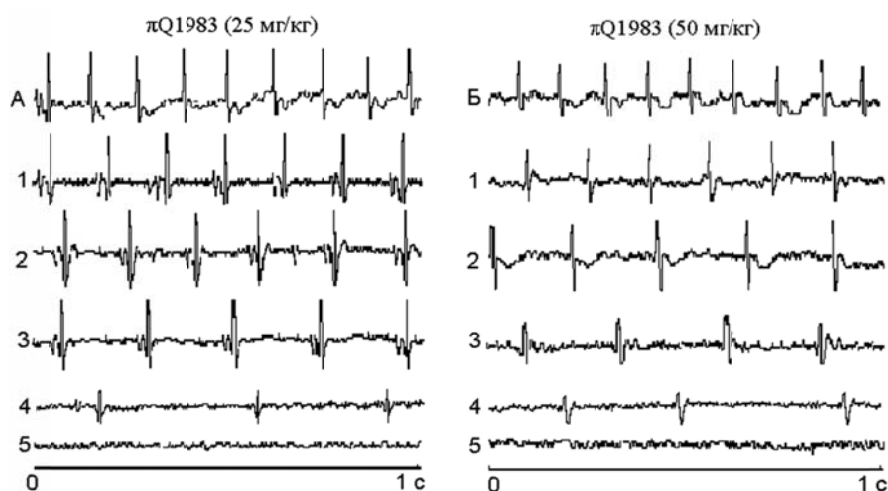


Рис. 5. ЭКГ мышей при острой гипоксии с гиперкапнией и на фоне действия вещества π Q1983: А, Б – исходное состояние; 1 – через 60 минут после введения; 2А – 45-я минута гипоксии; 3А – 60-я минута; 4А – 70-я минута; 2Б – 85-я минута; 3Б – 110-я минута; 4Б – 120-я минута; 5А, 5Б – исчезновение электрической активности миокарда

Таблица 2. Частота следования ЭКГ-комплексов у мышей в условиях нарастающей острой гипоксии с гиперкапнией на фоне действия вещества π Q1983, введённого внутрь в дозе 25 мг/кг (1-я опытная группа) и 50 мг/кг (2-я опытная группа)

Время, мин.	Частота следования ЭКГ-комплексов при дозе	
	25 мг/кг	50 мг/кг
До введения (исходная частота)	675 ± 42	653 ± 25
1	420 ± 16	347 ± 18
15	414 ± 18	355 ± 21
25	421 ± 20	341 ± 16
45	402 ± 15	338 ± 16
60	365 ± 09*	328 ± 18
65	231 ± 16	326 ± 14
70	150 ± 13	328 ± 19
75	–	321 ± 15
80	–	322 ± 16
85	–	318 ± 14*
90	–	268 ± 12
100	–	203 ± 11
110	–	132 ± 11
120	–	107 ± 11
125	–	–

Примечание: * – момент возникновения статистически значимого изменения частоты в сравнении с исходным значением ($p < 0,05$).

зола у больных значительно снижалось артериальное давление, формировалась брадикардия [3]. Подобные эффекты были отмечены ранее в наших опытах с внутрибрюшинным введением мышам вещества π Q1104 – металлокомплексного соединения на основе Zn^{2+} , не содержащего в составе молекулы селена [2]. Следует подчеркнуть, что изученное вещество не только зарекомендовало себя как перспективный протектор ОГ + Гк, но и подтвердило свою эффективность после введения внутрь, что является редкостью

для антигипоксических средств, рекомендуемых для коррекции острых гипоксических состояний.

Известно, что первые попытки поиска эффективных антигипоксантов, способных защитить организм от угрозы быстрого нарастания гипоксии, склонили выбор в пользу веществ, контролирующей реакции срочной адаптации организма – аналептиков, психостимуляторов, общетонизирующих средств и т. п. [10]. Тем не менее, как позднее было доказано, при остром развитии процесса, формировании средней или же глубокой гипок-

сии, указанные вещества не только не повышают, но напротив значительно снижают устойчивость организма к кислородной недостаточности [5, 8].

На сегодняшний день наиболее популярными представителями антигипоксантов остаются производные аминотиоловой группы, такие как амтизол и метапрот (бемитил), а также соединение на основе 3-оксипиридина – метилэтилпиридинола сукцинат (мексидол). Все указанные вещества рекомендованы Фармакологическим комитетом Минздрава РФ в качестве эталонных антигипоксантов и часто используются для сопоставления их защитного действия с антигипоксическими эффектами перспективных веществ [6]. Однако, несмотря на массу достоинств, эти соединения не нашли места в профилактике и коррекции остро формирующихся гипоксических состояний.

Таким образом, на современном этапе поиска новых антигипоксических средств реальные возможности коррекции острых гипоксических состояний фармакологическими средствами, по-видимому, должны быть направлены на создание принципиально новых типов химических соедине-

ний, одним из которых, по нашему мнению, является селенсодержащее металлокомплексное соединение π Q1983.

ВЫВОДЫ

1. Селенсодержащее металлокомплексное соединение π Q1983, введенное мышам внутрь в дозах 25 и 50 мг/кг, оказывает дозозависимое кардиодепрессивное влияние, которое проявляется в отчетливом снижении электрической активности миокарда, преимущественно по показателю частоты – в дозе 25 мг/кг частота следования ЭКГ-комплексов замедляется на 37,8%, в дозе 50 мг/кг – на 45,4%.
2. В условиях формирования у мышей состояния нарастающей острой гипоксии с гиперкапнией вещество π Q1983, стабилизируя электрическую активность миокарда на более низком уровне, значительно продлевает период «относительного благополучия» и отдаляет момент возникновения критических изменений в работе сердечной мышцы, по-видимому, за счет экономии энергетических ресурсов миокарда.

ЛИТЕРАТУРА

1. Антигипоксическое средство : пат. 2472503 Рос. Федерация / Д. В. Сосин, Э. А. Парфенов, А. В. Евсеев, В. А. Правдивцев, М.А. Евсеева ; заявитель и патентообладатель Смоленск. гос. мед. ун-т. – Заявл. 02.10.11 ; опубл. 20.01.2013. – Бюл. № 2. – 6 с.
2. Евсеев, А. В. Использование гибридного биотехнического комплекса для оценки эффективности антигипоксического действия химических соединений в условиях острой гипоксии с гиперкапнией / А. В. Евсеев // Современные информационные технологии в медицине и экологии. – ИТМЭ-2003. Труды Всероссийской научной конференции 20–21 ноября 2003 г., г. Смоленск. – М. : Физматлит, 2003. – С. 11–14.
3. Зарубина, И. В. Молекулярная фармакология антигипоксантов / И. В. Зарубина, П. Д. Шабанов. – СПб. : Изд. Н-Л, 2004. – 368 с.
4. Изучение антигипоксической активности металлокомплексных селенсодержащих веществ после их парентерального и энтерального введения / Д. В. Сосин, А. В. Евсеев, Э. А. Парфенов, М. А. Евсеева, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 3. – С. 28–34.
5. Копцов, С. В. Современные аспекты применения антигипоксантов в медицине критических состояний / С. В. Копцов, А. Е. Вахрушев, Ю. В. Павлов // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2002. – № 2. – С. 54–56.
6. Левченкова, О. С. Фармакодинамика и клиническое применение антигипоксантов / О. С. Левченкова, В. Е. Новиков, Е. В. Пожилова // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 3–22.
7. Методические рекомендации по экспериментальному изучению препаратов, предлагаемых для клинического изучения в качестве антигипоксических средств / под ред. Л. Д. Лукьяновой. – М., 1990. – 19 с.
8. Оковитый, С. В. Клиническая фармакология антигипоксантов (часть 1) / С. В. Оковитый // ФАРМиндекс-Практик. – 2004. – Вып. 6. – С. 30–39.
9. Парфёнов, Э. А. Стратегические направления медицинского применения антиоксидантов / Э. А. Парфёнов, Л. Д. Смирнов, К. М. Дюмаев // Человек и лекарство : тезисы докладов IX Российского национального конгресса. – М., 2002. – С. 765.
10. Рябов, Г. А. Этапы развития и некоторые проблемы современной интенсивной терапии гипоксических состояний / Г. А. Рябов // Вестник РАМН. – 1999. – № 10. – С. 9–13.

CARDIODEPRESSIVE EFFECT IN THE MECHANISM OF πQ1983 SUBSTANCE ANTIHYPOXIC ACTION IN ACUTE HYPOXIA

D. V. Sosin, Candidate of Medical Science

O. E. Shalaeva, Candidate of Medical Science

A. V. Evseev, Doctor of Medical Science

ABSTRACT

Aim: to study how new selenical metalcomplex πQ1983 combination exerted influence on myocardium electrical activity after internal injections in effective antitoxic doses before and within acute hypoxia and hypercapnia formation in mice.

Materials and methods. 60 male mice with 20-25 body mass were enrolled in the study. They were subdivided into three groups (1 control group and 2 test groups; each group was amounting to 20 objects. The state of acute exogenic hypoxia with hypercapnia (AH+Hc) was simulated when mice were placed in air-locked glass containers. πQ1983 was introduced into mice stomach of test groups 60 min before their placement under AH+Hc conditions; in the dose of 25 mg/kg for the first group and in the dose of 50 mg/kg for the second one. In the course of the experiment authors used their own technique for ECG registration; it was adapted for the conditions which required animal hermetization.

Results. It was previously determined that πQ1983 substance had antihypoxic effect and this fact was confirmed by the study; it manifested by life duration increase in this examination in the comparison with control group by 128% for the first group and by 279% for the second one. It was stated that πQ1983 substance exerted depressive influence on myocardium electric activity; it was predominantly demonstrated by the decrease of ECG-complexes following frequency: in the dose of 25 mg/kg – by 37,8%, in the dose of 50 mg/kg – by 45,4%. It was suggested that this fact was stipulated by general increase of energetic metabolism process intensity in the organism. Time interval before the detection of the first marked alterations of ECG – so-called period of “relative well-being” – was increased in the comparison with control group: in the dose of 25 mg/kg – 4 times more, in the dose of 50 mg/kg – 8 times more.

Conclusions. In πQ1983 introduction in mice the new decreased but stable level of myocardium electrical activity was formed, the resistance to keenly intensified hypoxia was heightened, the period of myocardium stable work was increased, the moment of critical changes appearance in its work was removed. The obtained effects were dose-related and were connected with myocardium energetic resources saving.

Key words: acute hypoxia, hypercapnia, ECG, period of “relative well-being”, antihypoxants, selenium, mice.