

ФАРМАКОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-10-15-18

ВЛИЯНИЕ ДЕАНОЛА АЦЕГЛЮМАТА НА РАБОТУ СЕРДЦА КРЫС ПРИ ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В УСЛОВИЯХ ХОЛОДОВОГО ПАРАЛИЧА ДЫХАНИЯ

Н. К. Арокина¹

Изучено влияние деанола ацеглюмата (нооклерин) на работу сердца крыс Вистар при подключении искусственной вентиляции легких после наступления холодового паралича собственного дыхания. Деанола ацеглюмат вводили внутривенно (20 % раствор, ПИК-ФАРМА, 100 мг/кг массы тела) за 15 мин до охлаждения. Аппарат искусственной вентиляции легких подключали через 3 или 5 мин после остановки дыхания. Отмечено, что у крыс, которым вводили деанола ацеглюмат, наблюдалось достоверное ускорение (латентность начала роста частоты сердцебиений уменьшалась в два раза, $p < 0,05$) и усиление активизации работы сердца (максимум частоты сердечных сокращений был выше на 32 – 43 %, $p < 0,05$) после начала искусственной вентиляции легких. Сделан вывод, что деанола ацеглюмат оказывает протективное влияние на кардиомиоциты при глубокой гипотермии.

Ключевые слова: гипотермия; сердце; искусственное дыхание; деанола ацеглюмат; крысы.

При низких температурах тела повышается устойчивость клеток к гипоксии, поэтому умеренная гипотермия применяется при лечении энцефалопатии новорожденных, ишемического инсульта, травм головного мозга [4, 8, 11]. Однако при глубокой гипотермии температура тела может понизиться до критических значений, когда наступает холодовой паралич дыхательного центра, а затем и остановка сердца [10]. Проблема определения температурных пределов сохранения жизнеспособности организма при глубокой гипотермии недостаточно изучена, применяемые методы реанимации не всегда эффективны; однако, описаны случаи спасения переохлажденных людей, которые не проявляли признаков жизни [10 – 12]. Ранее нами было показано, что искусственная вентиляция легких у крыс, начатая сразу после наступления холодового паралича дыхательного центра, восстанавливает ритмичную работу сердца [2, 5] и мозговой кровотока даже при продолжающемся охлаждении [7].

При глубокой гипотермии и при гипоксии нарушаются функции организма, важная роль в механизмах развития этих патологий принадлежит избыточной генерации свободных радикалов кислорода, активации перекисного окисления липидов ПОЛ [11]. Деанола ацеглюмат (нооклерин) — ноотропный препарат, близок к естественным метаболитам головного мозга (ГАМК, глутаминовая кислота), обладает антиокси-

дантной и противогипоксической активностью, снижает уровень ПОЛ, повышает активность ферментов антиоксидантной защиты клеток, а также обладает кардиопротективным действием с противоишемической и антиаритмической активностью [6, 9]. Кроме того, установлено, что в основе фармакологических эффектов деанола ацеглюмата являются его антиоксидантные свойства [9]. У деанола ацеглюмата выявлены коронаровасодилаторные и антигипоксические свойства [3].

В связи с этим представляло интерес исследовать влияние деанола ацеглюмата на работу сердца крыс при глубокой гипотермии. Цель исследований заключалась в изучении влияния деанола ацеглюмата на работу сердца у глубоко охлажденных крыс с искусственной вентиляцией легких, которую начинали через 3 или 5 мин после наступления холодового паралича дыхания.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на наркотизированных уретаном (125 мг/100 г массы тела, внутривенно) крысах-самцах Вистар, массой 280 – 320 г. В процессе эксперимента крысы находились в холодной воде ($9 \pm 0,5$ °С). Измеряли температуру в прямой кишке (на глубине 4,5 см) и в пищеводе (спай термодатчика находился у сердца). Частоту сердечных сокращений (ЧСС) оценивали по электрокардиограмме (ЭКГ); для регистрации частоты дыхания (ЧД) использовали угольный датчик, укрепленный вокруг грудной клетки

¹ ФГБУН Институт физиологии имени И. П. Павлова РАН, Россия, 199034, Санкт-Петербург, Васильевский остров, набережная Макарова, 6.

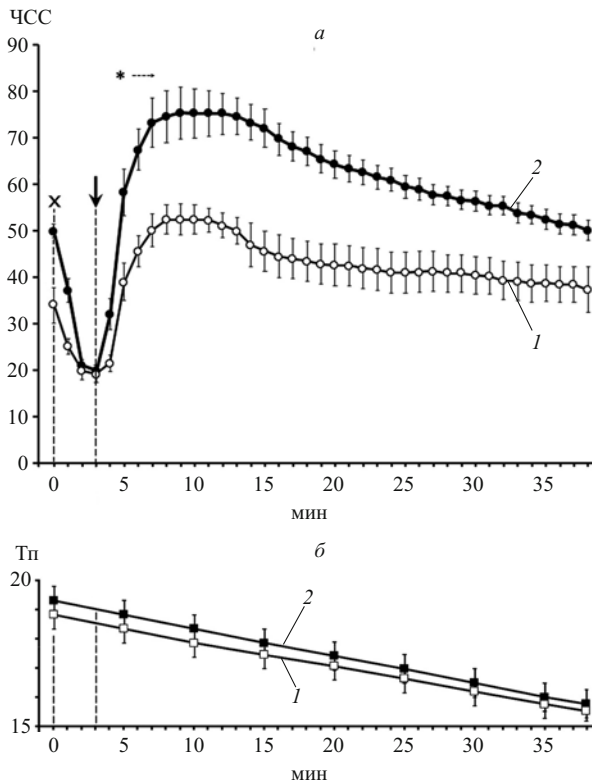


Рис. 1. Влияние деанола ацеглюмата на работу сердца гипотермических крыс при включении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через 3 мин после остановки собственного дыхания.

1 – контроль, 2 – опыты с введением деанола ацеглюмата; а – ЧСС, частота сердечных сокращений, ударов/мин; б – Тп, температура в пищеводе, °С; × – остановка дыхания; стрелка – включение ИВЛ. * → – различия по ЧСС достоверны со 2-й по 50-ю мин от включения ИВЛ, $p < 0,05$.

крысы. Прямое измерение артериального давления (АД) осуществляли через канюлю от бедренной артерии, с помощью датчика давления. В трахею вводили канюлю для подключения аппарата искусственной вентиляции легких (ИВЛ). В места препаровки артерии и трахеи вводили по 0,3 – 0,5 мл 2 % раствора новокаина (внутримышечно). Аппарат ИВЛ включали через 3 или 5 мин после наступления холодного паралича дыхания; устанавливали частоту дыхания 16 циклов/мин, объем вдоха 1 мл, температура воздуха 19 – 20 °С. Степень сатурации гемоглобина артериальной крови кислородом (SpO_2) определяли с помощью ветеринарного пульсоксиметра (BP-12C Biosage); датчик укрепляли на передней лапе. Для регистрации и обработки данных использовали АЦП Е14-140-М (L-Card, Россия) и программное обеспечение PowerGraph.

Опыты были выполнены на 35 крысах, которые были разделены на четыре группы. В 2 группах ИВЛ начинали через 3 мин после холодного паралича дыхания. Группа № 1 — контроль (0,9 % NaCl), $n = 7$; группа № 2 — опытная, $n = 10$ (20 % раствор деанола ацеглюмата, “ПИК-ФАРМА”, 100 мг/кг). Было показано, что такая доза обеспечивала выживаемость мыш

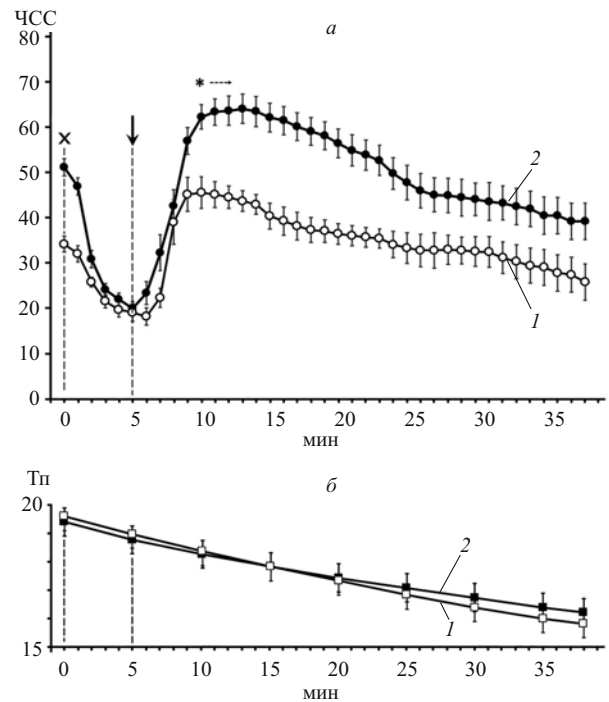


Рис. 2. Влияние деанола ацеглюмата на работу сердца гипотермических крыс при включении искусственной вентиляции легких (ИВЛ) через 5 мин после остановки собственного дыхания.

1 – контроль, 2 – опыты с введением деанола ацеглюмата; а – ЧСС, частота сердечных сокращений, ударов/мин; б – Тп, температура в пищеводе, °С; × – остановка дыхания; стрелка – включение ИВЛ. * → – различия по ЧСС достоверны с 5-й по 50-ю мин от включения ИВЛ, $p < 0,05$.

при гипоксии [6]. В 2 других группах ИВЛ подключали позднее, через 5 мин после остановки дыхания. Группа № 3 — контроль, $n = 8$; группа № 4 — опытная, $n = 10$. В контрольных группах 0,15 мл физиологического раствора вводили крысам аналогичным образом. При обработке данных использовали пакет программ Statistica 6. Достоверность различий оценивали с помощью критериев Стьюдента; данные представлены в виде $M \pm m$, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Экспериментальная часть работы выполнена в соответствии с требованиями Комиссии по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии имени И. П. Павлова РАН (заключение № 04/04 от 13.04.2020 г.). Работа проведена на животных из биокolleкции “Коллекция лабораторных млекопитающих разной таксономической принадлежности” Института физиологии имени И. П. Павлова РАН, поддержанной программой биоресурсных коллекций ФАНО России.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Перед погружением в холодную воду ректальная температура у крыс была $34,7 \pm 0,2^\circ$, в пищеводе $35,4 \pm 0,2^\circ$ С, ЧСС 435 ± 10 ударов/мин, АД 95 ± 3 мм рт. ст., SpO_2 98 ± 1 %. Исходные значения температуры

тела во время проведения операционных манипуляций были понижены из-за влияния наркоза (уретан, 125 мг/100 г массы тела, внутривенно). Значения ЧД были 121 ± 7 циклов/мин, выше нормы для крыс, что, вероятно, было обусловлено раздражающим влиянием введенной в трахею канюли. За 60 – 70 мин нахождения в воде животные охлаждались до состояния глубокой гипотермии, когда прекращалось дыхание; деанола ацеглюмат вводили за 15 мин до начала охлаждения. При остановке дыхания ректальная температура была $16,0 - 16,6^\circ\text{C}$; в пищеводе $19 - 19,6^\circ\text{C}$; ЧСС $30 - 36$ ударов/мин, АД 20 ± 3 мм рт. ст. Через 3 – 5 мин после остановки дыхания, когда подключали аппарат ИВЛ, температура в прямой кишке и пищеводе снижалась еще на $0,2 - 0,3^\circ\text{C}$, ЧСС была $19 - 21$ ударов/мин.

Подключение искусственной вентиляции легких приводило к росту ЧСС, степени насыщения артериального гемоглобина кислородом до $85 - 95\%$ у всех крыс. В группах с апноэ 3 мин (№ 1 и 2) АД к 5 мин ИВЛ увеличивалось от $20 - 23$ до $44 - 46$ мм рт. ст.; в группах с апноэ 5 мин (№ 3 и 4) — до $30 - 34$ мм рт. ст. Данные по латентному времени реакции усиления ЧСС, восстановления ритмичной работы сердца для всех групп крыс приведены в таблице.

Максимальное значение ЧСС в контроле № 1 было 55 ± 4 ударов/мин, достигалось на 150 ± 22 с от начала ИВЛ. А в группе № 2, с введением нооклерина, такой же уровень ЧСС был достигнут быстрее, уже на 91 ± 12 с ($p < 0,05$). Частота сердцебиений продолжала расти и на 310 ± 26 с достигала максимума — 79 ± 6 ударов/мин. Для крыс с апноэ 3 мин на рис. 1 даны графики, демонстрирующие изменения ЧСС и температуры в пищеводе при остановке дыхания и при включении ИВЛ. Различия по ЧСС достоверны со 2-й по 50-ю мин от начала ИВЛ ($p < 0,05$), различия по температуре в пищеводе не достоверны. После включения ИВЛ значение максимума ЧСС у крыс контрольной группы № 3 (апноэ 5 мин) было 50 ± 4 ударов/мин; этот уровень достигался на 230 ± 28 с. В опытной группе № 4 такое же значение ЧСС достигалось быстрее, на 196 ± 22 с ($p < 0,05$), а максимум 66 ± 5 ударов/мин достигался на 351 ± 33 с. Графики

для крыс с апноэ 5 мин представлены на рис. 2; различия по ЧСС достоверны с 5-й по 50-ю мин от начала ИВЛ ($p < 0,05$); различия по температуре в пищеводе не достоверны.

В группах с апноэ 3 мин (№ 1 и 2) включение ИВЛ восстанавливало ритмичную работу сердца, такой характер ЭКГ держался около $80 - 90$ мин, и в контроле, и в опытной группе. В контрольной группе № 3 (апноэ 5 мин) — ритмичный характер ЭКГ наблюдался 34 ± 6 мин, тогда как у крыс опытной группы № 4 этот период увеличился в два раза, до 69 ± 8 мин ($p < 0,05$).

При снижении ректальной температуры до $10,6 - 11,5^\circ\text{C}$ (в пищеводе $13,7 - 14,6^\circ\text{C}$) у крыс возникала аритмия, ЧСС была $25 - 30$ ударов/мин. АД падало до 0 мм рт. ст. и работа сердца прекращалась при ректальной температуре $9,7 - 11,2^\circ\text{C}$, в пищеводе $3,3 - 13,7^\circ\text{C}$; от начала включения ИВЛ проходило $1,5 - 2$ ч.

Следует отметить, что температурный порог остановки сердца не отличался у крыс всех групп, и был на $5 - 6^\circ\text{C}$ ниже, чем у крыс, которым не применяли искусственную вентиляцию легких после холодового паралича дыхания, как отмечалось в наших предыдущих работах [2, 5].

Полученные данные показали, что при включении ИВЛ у крыс с введением деанола ацеглюмата реакция активизации работы сердца начиналась быстрее, нарастание ЧСС происходило дольше и максимальные значения были выше ($p < 0,05$). Все это свидетельствует о меньшей степени повреждения клеток сердца за время отсутствия дыхания у крыс опытных групп, чем в контроле. Ране было показано, что при низких температурах сердце не утрачивает способность к потреблению кислорода [1]. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что в условиях глубокой гипотермии, даже после холодового паралича дыхания, деанола ацеглюмат способствует более интенсивному восстановлению работы сердца после подключения искусственной вентиляции легких, при сравнении с контрольными животными.

Эффект наблюдается при продолжении охлаждения. Можно полагать, что обнаруженное нами протективное влияние деанола ацеглюмата обусловлено снижением скорости образования активных форм кисло-

Влияние деанола ацеглюмата (20 % раствор, 100 мг/кг массы тела, однократно за 15 мин до охлаждения животных, внутривенно) на работу сердца крыс после включения искусственной вентиляции легких при глубокой гипотермии ($M \pm m$)

Латентное время, с	Апноэ 3 мин		Апноэ 5 мин	
	Группа № 1, контроль, $n = 7$	Группа № 2, деанола ацеглюмат, $n = 10$	Группа № 3, контроль, $n = 8$	Группа № 4, деанола ацеглюмат, $n = 10$
Начало роста частоты сердечных сокращений	43 ± 3	$23 \pm 5^*$	73 ± 11	$40 \pm 12^*$
Восстановление ритмичной работы сердца	80 ± 9	$66 \pm 10^*$	109 ± 15	$87 \pm 16^*$

* — $p < 0,05$ при сравнении с контролем.

рода и повышением устойчивости организма к гипоксии. В перспективе целесообразно изучить влияние деанола ацеглюмата при гипотермических состояниях при введении новых лекарственных форм: назальные капли и раствор для инъекции. Препарат деанола ацеглюмат (нооклерин) может быть рекомендован при гипотермических состояниях.

Работа выполнена при финансовой поддержке Программы фундаментальных научных исследований государственных академий на 2013 – 2020 гг. (ГП-14, раздел 65). Исследования проведены за счет финансирования утвержденных тем научных исследований Института физиологии им. И. П. Павлова РАН

ЛИТЕРАТУРА

1. Ю. С. Алехин, *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **87**(7), 1008 – 1012 (2001).
2. Н. К. Арокина, *Евразийский союз ученых*, **2**(11), 64 – 66 (2015).
3. Е. В. Блинова, *Автореф. дис. д-ра мед. наук*, Старая Купавна (2013).
4. Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников и др., *Клин. мед.*, **9**(92), 9 – 16 (2014).
5. К. П. Иванов, Н. К. Арокина, *Бюлл. эксп. биол. и мед.*, **60**(10), 400 – 405 (2015).
6. Л. М. Макарова, Н. М. Митрохин, Т. И. Макарова и др., *Кубанский научн. мед. вестник*, № 12, 71 – 73 (2006).
7. Н. Н. Мельникова, Н. К. Арокина, Л. А. Петрова, И. П. Башагина, *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова*, **103**(6), 686 – 694 (2017).
8. О. А. Шевелев, А. В. Бутров, Д. П. Билибин и др., *Современные проблемы науки и образования*, № 3, 101 – 107 (2012).
9. С. Н. Якушкин, *Автореф. дис. канд. мед. наук*, Старая Купавна (2011).
10. L. Dunne, E. Christou, O. Duff, et al., *Heart, Lung and Circulation*, No. 23, 1029 – 1035 (2014); doi: 10.11016 / j. hic. 2014. 06.011.
11. A. J. Gunn, A. R. Laptook, N. J. Robertson, et al., *Pediatr. Res.*, **81**(1 – 2), 202 – 209 (2017); doi: 10. 1038 / pr. 20116.198.
12. T. Koponen, V. Vanni, M. Kettunen, et al., *Duodecim*, **132**(7), 666 – 668 (2016).

Поступила 13.05.20

EFFECT OF DEANOL ACEGLUMATE ON THE HEART FUNCTION IN RATS WITH MECHANICAL LUNG VENTILATION UNDER CONDITIONS OF COLD RESPIRATORY PARALYSIS

N. K. Arokina

I. P. Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

The effect of deanol aceglumate (nooclerine) on the heart function was studied in Wistar rats on the model of mechanical lung ventilation switched on after cold paralysis of breathing. Deanol aceglumate was administered intraperitoneally (20% solution, PIK-PHARMA, 100 mg/kg body weight) 15 min before cooling. The ventilator was connected 3 or 5 min after respiratory arrest. It was noted that, in rats injected with deanol aceglumate, there was a significant acceleration (latency of the onset of increase in the heart rate decreased by half, $p < 0.05$) and intensification (maximum heart rate increased by 32 – 43%, $p < 0.05$) of the heart activation after the start of mechanical ventilation. It was concluded that deanol aceglumate produces a protective effect on cardiomyocytes under deep hypothermia conditions.

Keywords: hypothermia; heart; mechanical ventilation; nooclerin; rats.