

7. Rabe K.F., Hurd S., Anzueto A., et al. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive

pulmonary disease: GOLD executive summary // Am. J. Respir. Crit. Care. Med. – 2007. – Vol.176. – P.532-555.

**Информация об авторах:** 675000, г. Благовещенск, ул. Трудовая, 9, с.6, кв.2, e-mail Serdan028@mail.ru, Даниленко Сергей Александрович – аспирант

© ЯЦИНЮК Б.Б., СЕНЦОВ В.Г., ДОЛГИХ В.Т., БРУСИН К.М. – 2010

## ИЗМЕНЕНИЕ СИСТЕМНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ И БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КРОВИ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АНАПРИЛИНОМ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Б.Б. Яцинюк<sup>1</sup>, В.Г. Сенцов<sup>2</sup>, В.Т. Долгих<sup>3</sup>, К.М. Брусин<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Ханты-Мансийский государственный медицинский институт, г. Ханты-Мансийск, ректор – д.м.н. Ф.И. Петровский, курсом реанимации, интенсивной терапии и экстремальной медицины, зав. – к.м.н., доц. Б.Б. Яцинюк; <sup>2</sup>Уральская государственная медицинская академия, г. Екатеринбург, ректор – д.м.н., проф. С.М. Кутепов; <sup>3</sup>Омская государственная медицинская академия, ректор – д.м.н., проф. А.И. Новиков)

**Резюме.** Анаприлин при однократном внутривнутрибрюшинном введении в дозе 1 и 2 мг/100 г массы животного вызывает дозозависимые изменения системной гемодинамики, сократимости миокарда и биохимических показателей крови крыс, которые обусловлены нарушением биоэнергетических процессов.

**Ключевые слова:** отравление, анаприлин, системная гемодинамика, биохимические показатели.

## CHANGING IN SYSTEM OF HEMODYNAMICS AND BIOCHEMICAL BLOOD INDICES IN POISONING WITH ANAPRILIN IN EXPERIMENT

B.B. Yatsinuk<sup>1</sup>, V.G. Sentsov<sup>2</sup>, V.T. Dolgikh<sup>3</sup>, K.M. Brusin<sup>2</sup>

(<sup>1</sup>Hanty-Mansiysky State Medical Institute; <sup>2</sup>Ural State Medical Academy, Ekaterinburg; <sup>3</sup>Omsk State Medical Academy)

**Summary.** Anaprilin in one-short intraperitoneal introduction in dose 1 and 2 mg / 100 grams of animal's body weight causes dose depending changes in systemic hemodynamics, myocardial contractility and biochemical blood indexes in rats which are conditioned by disturbances of bioenergetic processes.

**Key words:** poisoning, anaprilin, systemic hemodynamic, biochemical indexes.

В настоящее время острые отравления блокаторами  $\beta$ -адренорецепторов ( $\beta$ -АР) достаточно редко встречаются в практике врача токсиколога, распространенность этой нозологической формы среди медикаментозных отравлений не превышает 0,5% [6]. Гемодинамические нарушения, возникающие при токсических концентрациях  $\beta$ -АР в крови, нередко приводят к тяжелым осложнениям и смертельным исходам. В литературе нам не встретились работы, отражающие состояние системной гемодинамики и изменений энергетического метаболизма, у больных с острыми отравлениями блокаторами  $\beta$ -АР в зависимости от дозы принятого препарата.

Целью исследования является оценка состояния системной гемодинамики и биохимических показателей крови крыс при остром отравлении анаприлином в зависимости от дозы введенного препарата, которая, в дальнейшем позволит обсудить механизмы реализации токсических эффектов анаприлина на миокард.

### Материалы и методы

Исследования выполнены на 30 белых беспородных крысах-самцах массой  $200 \pm 12$  г. Опыты проводились с учетом требований и положений о соблюдении принципов гуманного обращения с экспериментальными животными [3,5]. Использована внутрибрюшинная методика введения анаприлина в дозе 1 (группа I) и 2 мг/100 г массы (группа II). Длительность экспериментального отравления была выбрана с учетом способности анаприлина в эти сроки вызывать значимые нарушения гемодинамики при острых отравлениях. Контрольной группой являлись животные с часовым калипсоловым наркозом, который вводился в дозе 100 мг/кг массы внутривнутрибрюшинно.

Функциональные изменения сердечно-сосудистой системы и метаболические нарушения в сердце оценивали в течение 60 мин после введения анаприлина. Для оценки системной гемодинамики регистрировали интегральную реограмму и ее первую производную по мето-

дике Ш.И. Исмаилова и соавт. (1982) в модификации В.В. Карпицкого и соавт. [4], используя реоплетизмограф РПГ 2-02, самописец Н-338-4П и индикатор ОС 8-01. Рассчитывали при этом следующие показатели: ударный объем сердца (УО, мл), минутный объем кровообращения (МОК, мл/мин), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС,  $\text{дин}\cdot\text{с}\cdot\text{см}^{-5}$ ). Контролировали значения АД – артериального давления, мм рт.ст.; ЧСС – частоты сердечных сокращений,  $\text{мин}^{-1}$ ; ЦВД – центрального венозного давления, см вод. ст.

Для определения уровня метаболических изменений на 60-й мин отравления осуществляли забор крови и в ней определяли уровень глюкозы – глюкозооксидазным методом, лактата – энзиматическим методом, пирувата – по методу П.М. Бабаскина, мочевой кислоты – энзиматическим методом без депротеинизации. В сыворотке крови оценивали активность ферментов: АсАТ, ЛДГ методом каталитической активности, а КК-МВ фракцию – энзиматическим методом.

Для обработки результатов использовали методы вариационной статистики с определением средней арифметической (M), ее ошибки (m) и значимости различий между средними и относительными величинами по критерию Стьюдента (t) в программе Microsoft Excel. Критический уровень значимости при проверке гипотез  $p=0,05$ .

### Результаты и обсуждение

В контрольной группе животных калипсоловый наркоз на протяжении 60 мин наблюдения не вызывал значимых изменений частоты сердечных сокращений, артериального давления и основных показателей системной гемодинамики: ударного объема, минутного объема кровообращения, общего периферического сопротивления сосудов, центрального венозного давления (табл. 1).

Исходные показатели животных различных серий опытов не отличались. Начиная с 5-й мин экспери-

Таблица 1

Изменение показателей, характеризующих системную гемодинамику, при остром отравлении анаприлином (M±m)

Этапы эксперимента	Группы животных	ЧСС, мин-1	АД, мм рт.ст.	ЦВД, см вод. ст.	УО, мкл	МОК, мл/мин	ОПСС, 10 <sup>3</sup> дин·с·см <sup>-5</sup>
Исх	К	382±4,0	128±1,0	6,5±0,1	145,1±2,7	55,4±0,7	185,6±2,2
	I	390±10,7	128±2,7	6,3±0,2	146,0±3,7	56,7±0,7	181,0±3,7
	II	389±9,2	126±1,9	6,2±0,2	145,1±3,4	56,3±1,0	179,4±2,7
Динамика острого отравления							
5 мин	К	377±6,0	126±0,6	6,2±0,08	146,8±2,8	55,3±0,7	183,0±2,1
	I	364±8,8*^	73±4,5*^	3,4±0,2*^	122,6±6,3*^	42,3±2,4*^	145,1±5,5*^
	II	353±11,5*^	70±3,3*^	2,8±0,2*^	121,6±2,1*^	42,8±1,3*^	131,4±7,0*^
10 мин	К	373±6,0	123±1,2	5,6±0,08	143,4±2,5	53,7±0,5	184,0±1,8
	I	328±7,7*^	71±4,0*^	3,1±0,2*^	121,0±6,0*^	39,6±1,7*^	147,8±13,3*^
	II	317±14,0*^	68±2,4*^	2,6±0,1*^	120,0±1,2*^	38,0±1,6*^	145,0±7,4*^
20 мин	К	364±8,3	119±1,7	6,0±0,1	144,6±3,0	52,5±0,8	182,4±2,5
	I	316±8,2*^	70±3,4*^	2,8±0,2*^	121,7±5,7*^	38,7±1,8*^	146,3±6,1*^
	II	301±13,7*^	64±1,8*^	2,2±0,1*^	120,1±0,8*^	36,1±1,5*^	143,1±7,2*^
30 мин	К	364±8,3	121±1,7	6,0±0,1	145,8±1,8	53,0±0,7	182,6±3,5
	I	311±8,5*^	70±3,3*^	2,5±0,2*^	121,6±4,2*^	38,0±1,2*^	145,3±8,3*^
	II	294±14,7*^	64±1,6*^	2,0±0,1*^	125,4±4,0*^	37,1±2,7*^	143,8±10,8*^
40 мин	К	365±3,5	120±2,7	5,6±0,1	145,3±1,6	53,1±0,6	181,8±3,0
	I	309±8,7*^	67±2,6*^	2,3±0,1*^	123,0±2,0*^	38,1±1,0*^	143,7±5,3*^
	II	287±15,0*^	62±1,6*^	1,8±0,1*^	126,2±3,6*^	36,3±2,5*^	141,7±10,0*^
50 мин	К	371±7,8	120±2,4	6,5±0,1	145,8±2,5	54,0±0,9	181,2±3,3
	I	299±11,0*^	67±2,3*^	2,0±0,11*^	128,0±3,1*^	35,4±1,2*^	144,1±5,8*^
	II	278±13,6*^	61±1,5*^	1,4±0,1*^	127,6±3,8*^	35,1±1,1*^	140,7±6,6*^
60 мин	К	348±12,8	122±1,8	6,0±0,2	145,0±2,2	54,1±0,9	181,1±2,1
	I	294±11,6*^	65±2,3*^	1,9±0,1*^	128,5±1,7*^	37,7±1,5*^	146,8±6,6*^
	II	261±13,4*^	59±1,5*^	1,3±0,1*^	133,1±1,8*^	34,7±1,5*^	139,0±7,8*^

Примечание. Группы животных: К - контроль (n=10), I - доза анаприлина 1 мг/100 г (n=10), II - 2 мг (n=10). \* - значимые различия по отношению к контролю (p<0,05); ^ - значимые различия.

мента, отмечалось снижение артериального давления в I группе по сравнению с исходным на 43%, во II - на 44,4% (табл. 1). Динамическое снижение артериального давления наблюдалось в течение всего эксперимента. На 60-й минуте эксперимента артериальное давление по отношению к исходному было меньше в I и II группе на 49,2%, 53,1% соответственно.

Начиная с 5-й мин, отмечалось прогрессирующее уменьшение основных показателей системной гемодинамики (табл. 1). Значимое снижение ударного объема отмечалось уже на 5-й мин отравления в I и II группе в 1,2 раза по отношению к исходному. На 60-й мин отравления ударный объем в I и II группах увеличивался в связи с нараставшей брадикардией, однако оставался меньше исходного в 1,1 раза.

Центральное венозное давление в I и II группах в течение эксперимента динамически снижалось по отношению к исходным величинам и к 60-й мин отравления было ниже исходного в I и II группе на 69,8% и 79% соответственно (табл. 1).

Снижение минутного объема кровообращения по отношению к исходным величинам наблюдалось с 5-й мин, с максимальным снижением к концу эксперимента в I и II группах в 1,6 раза. Снижение общего периферического сопротивления сосудов отмечалось уже с 5-й мин отравления (табл. 1) и оставалось низким в I и II группах по отношению

к исходному и контрольному уровню в течение всего эксперимента.

Дозозависимо замедлялся и сердечный ритм (табл. 1), с урежением начиная с 5-й мин эксперимента, частота которого I и II группах на 60-й мин уменьшилась на 24,6% и 33% соответственно. Об удлинении электрической систолы желудочков свидетельствовало удлинение

Таблица 2

Изменение некоторых параметров электрокардиограммы при остром отравлении анаприлином (M±m)

Этапы эксперимента	Группы животных	Показатели электрокардиограммы			
		PQ, мс	QT, мс	P, мВ	R, мВ
Исх	К	42,8±1,1	77,4±1,7	0,15±0,01	0,34±0,03
	I	41,8±1,1	73,8±2,5	0,1±0,01	0,34±0,05
	II	40,2±0,3	74,8±2,2	0,13±0,001	0,35±0,01
Периоды острого отравления					
5	К	41,2±0,8	76,8±1,8	0,15±0,01	0,36±0,02
	I	42,0±1,0	68,6±2,3	0,12±0,01*	0,35±0,04
	II	41,0±0,3	81,2±2,0*^	0,13±0,002	0,36±0,01
10	К	42,0±1,4	73,6±2,4	0,18±0,008	0,32±0,02
	I	43,2±1,1	80,8±2,0*^	0,11±0,01*	0,36±0,03
	II	43,6±0,6^	84,4±0,6*^	0,10±0,004*^	0,37±0,01
20	К	42,8±1,9	77,6±1,2	0,15±0,01	0,37±0,02
	I	44,0±1,0	84,6±1,5*^	0,09±0,001*^	0,38±0,03
	II	45,8±0,6^	88,0±0,6*^	0,09±0,003*^	0,42±0,01*^
30	К	44,0±1,2	74,4±2,5	0,14±0,009	0,34±0,01
	I	45,6±0,9^	85,2±1,6*^	0,09±0,001*^	0,43±0,03*^
	II	48,2±0,5*^	88,2±0,6*^	0,09±0,002*^	0,45±0,01*^
40	К	43,6±1,3	75,2±2,5	0,15±0,01	0,38±0,02
	I	47,6±1,1*^	86,6±1,5*^	0,09±0,002*^	0,44±0,03*^
	II	49,2±0,5*^	90±0,7*^	0,09±0,002*^	0,47±0,01*^
50	К	42,4±1,2	75,2±2,2	0,17±0,01	0,36±0,02
	I	49,4±0,9*^	88,0±1,6*^	0,08±0,002*^	0,46±0,02*^
	II	51,2±0,5*^	91,0±0,6*^	0,08±0,002*^	0,49±0,01*^
60	К	43,2±1,3	75,2±2,5	0,17±0,01	0,35±0,02
	I	51,0±1,0*^	89,4±1,6*^	0,08±0,002*^	0,48±0,03*^
	II	53,0±0,6*^	91,4±0,6*^	0,07±0,003*^	0,51±0,008*^

Примечание. Группы животных: К - контроль (n=10). I - доза обидана 1 мг/100г (n=10), II - 2 мг (n=10). \* - значимость различий по отношению к контролю (p<0,05); ^ - значимость по отношению к исходным величинам (p<0,05).

интервала QT (табл. 2). Наиболее значимое удлинение интервала, по сравнению с контролем, в I и II группе в 1,1 раза и 1,2 раза отмечалось на 60-й мин.

Нарушение процессов возбуждения предсердий отражалось снижением вольтажа зубца P (табл. 2) начиная с 10-й мин во II группе и 20-й мин в I группе. На 60-й мин в I и II группе снижение вольтажа зубца P было меньше по сравнению с исходными данными в 1,2 раза и 1,8 раза.

Изменения показателей ЭКГ при остром отравлении анаприлином наблюдались во всех двух группах животных (табл. 2). В опытных группах отмечалось удлинение интервала PQ по отношению к исходным данным. Начиная с 40-й мин эксперимента, в I и II группе наблюдалось значимое удлинение интервала PQ по отношению к исходному, которое на 60-й мин было удлинено в 1,2 раза и 1,3 раза по отношению к исходным значениям.

Изменение вольтажа зубца R, свидетельствующее о снижении сократительной функции левого желудочка, отмечалось также во всех опытных группах, значимо изменяясь по отношению к контрольным и исходным данным, начиная с 20-й мин во II группе и 30-й мин в I группе (табл. 2).

Полученные данные могут говорить о дозозависимом угнетении кардиогемодинамики токсическими дозами анаприлина. Увеличение дозы препарата приводит к развитию декомпенсации кровообращения, о чем свидетельствуют изменения анализируемых показателей.

Угнетение под действием анаприлина снижения сократительной функции миокарда и гемодинамические нарушения сопровождаются резким ухудшением обеспечения тканей  $O_2$  и субстратами окисления что, в свою очередь, вызывает нарушение обмена веществ в тканях и, прежде всего, в сердце [1].

Как видно из табл. 3, к 60-й мин острого отравления во всех трех группах отмечалось нарушение метаболизма. Так, уровень глюкозы в крови возрастал в I группе по отношению к контролю в 1,1 раз, а во II группе был ниже контрольного в 1,4 раза. Способность анаприлина подавлять секрецию и освобождение инсулина описана в литературе [2].

Уровень пирувата значимо повышался в I и II группе в 1,1, 1,4 раз по сравнению с контролем, что может быть обусловлено нарушением гемодинамики, гипоксией и повреждением митохондрий. Максимальное увеличение содержания лактата отмечалось во II группе (на 52,6% по сравнению с контролем), что, видимо, имеет место за счет восстановления накапливающегося в условиях дефицита  $O_2$  пирувата.

Увеличение содержания мочевой кислоты, являющейся конечным продуктом катаболизма адениловых нуклеотидов пуриновых и пиримидиновых оснований, наблюдалось в I группе (на 49,6%), и во II группе (на

#### ЛИТЕРАТУРА

- Архипенко Ю.В. Повышение резистентности мембранных структур сердца, печени и мозга при адаптации к периодическому действию гипоксии и гипероксии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – №9. – С.257-260.
- Афанасьев В.В. Неотложная токсикология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 384 с.
- Гуськова Т.А. Токсикология лекарственных средств. – М.: МДВ, 2008. – 196 с.

**Информация об авторах:** 628007 Тюменская область, ХМАО-Югра, г. Ханты-Мансийск, ул. Красноармейская дом 25, кв. 67, факс. 8(3467)324-588 e-mail: tocsboris@yandex.ru, Яцинюк Борис Борисович – зав. курсом, к.м.н., доцент; Сенцов Валентин Геннадьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой; Долгих Владимир Терентьевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой; Брусин Константин Михайлович – д.м.н., заведующий областным центром по лечению острых отравлений, профессор

Таблица 3

Влияние анаприлина на динамику биохимических показателей в артериальной крови крыс (M±m)

Показатели	Группы животных	60 мин отравления
Глюкоза, ммоль/л	K	5,3±0,4
	I	6,2±0,1*
	II	3,7±0,2*
Лактат, ммоль/л	K	1,8±0,05
	I	2,2±0,1*
	II	3,8±0,1*
Пируват, ммоль/л	K	0,17±0,008
	I	0,20±0,01*
	II	0,25±0,007*
Мочевая кислота, мкмоль/л	K	49,8±3,7
	I	82,5±2,5*
	II	108,4±2,5*
АсАТ, мккат/л	K	0,02±0,001
	I	0,10±0,004*
	II	0,18±0,005*
ЛДГ, мккат/л	K	2,0±0,1
	I	6,7±0,4*
	II	9,2±0,3*
КК-общая, мккат/л	K	0,25±0,008
	I	0,20±0,01*
	II	0,31±0,004*
КК-МВ, МЕ/л	K	16,5±1,7
	I	19,1±0,4
	II	24,3±0,6*

Примечание. Группы животных: K - контроль (n=10); I - 1 мг (n=10); II - 2 мг (n=10). \* - значимость различий по отношению к контролю (p<0,05).

54%), что может быть косвенным доказательством отставания синтеза АТФ от его расходования.

После часового отравления анаприлином в I группе уровень КК-МВ, АсАт, ЛДГ возрос по сравнению с контролем. Уровень КК в I группе несколько снижался а во II группе был выше контрольного в 1,2 раза. С увеличением дозы анаприлина (II группа) наблюдалась более выраженная гиперферментемия, свидетельствуя о генерализованном повреждении клеток и повышении проницаемости клеточных мембран.

Таким образом, экспериментальными исследованиями установлено дозозависимое влияние анаприлина на кардиогемодинамику и метаболические процессы. Возможным механизмом реализации токсических эффектов анаприлина на миокард является нарушение биоэнергетических процессов.

Выраженность функционально-метаболических изменений миокарда при острых отравлениях анаприлином позволяет определить тяжесть отравления и в дальнейшем оптимизировать схему интенсивной терапии.

4. Карпицкий В.В. Определение сердечного выброса у мелких лабораторных животных методом тетраполярной реографии // Патолог. физиология и эксперим. терапия. – 1986. – № 1. – С.74-77.

5. Международные рекомендации по проведению медико-биологических исследований с использованием животных. Основные принципы // Ланималогия. – 1993. – №1. – С.29.

6. Goldfrank's toxicologic emergencies – 5th. Ed. / Ed. By L.R. Goldfrank. – NY, 1994. – 1589 p.