

- nov. as *Meiothermus ruber* comb. nov., *Meiothermus silvanus* comb. nov., and *Meiothermus chliarophilus* comb. nov., respectively, and emendation of the genus *Thermus*. *Int J Syst Bacteriol* 46, P. 604-606.
7. Chen M.Y., Lin G.H., Lin Y.T. and Tsay S.S. (2002) *Meiothermus taiwanensis* sp. nov., a novel filamentous, thermophilic species isolated in Taiwan. *Int. J. Syst. Evol. Microbiol.* 52, P. 1647-1654
8. Chung A.P., Rainey F., Nobre M.F., Burghardt J. and da Costa M.S. (1997) *Meiothermus cerbereus* sp. nov., a new slightly thermophilic species with high levels of 3-hydroxy fatty acids. *Int. J. Syst. Bacteriol.* 47, P. 1225-1230
9. Masurat P, Fru E.C, Pedersen K (2005) Identification of *Meiothermus* as the dominant genus in a storage system for spent nuclear fuel. *J Appl Microbiol* 98. P. 727-740.
10. Kolari M, Nuutinen J, Rainey F.A, Salkinoja-Salonen M.S (2003) Colored moderately thermophilic bacteria in papermachine biofilms. *J Ind Microbiol Biotechnol* 30. P. 225-238
11. Suihko M.L, Sinkko H., Partanen L, Mattila-Sandholm T, Salkinoja-Salonen M, Raaska L (2004) Description of heterotrophic bacteria occurring in paper mills and paper products. *J Appl Microbiol* 97, P.1228-1235
12. Zhang X.Q., Zhang W.J., Wei B.P., Xu X.W., Zhu X.F. & Wu, M. (2010). *Meiothermus cateniformans* sp. nov., a slightly thermophilic species from north-eastern China. *Int J Syst Evol Microbiol* 60. P. 840-844.
13. Albuquerque L., Ferreira C., Tomaz D., Tiago I., Verissimo A., da Costa M.S., Nobre M.F. (2009) *Meiothermus rufus* sp. nov., a new slightly thermophilic redpigmented species and emended description of the genus *Meiothermus*. *Syst. Appl. Microbiol.* 32. P. 306-313.
14. Williams R.A.D. and da Costa M.S. (1992) The Genus *Thermus* and Related Microorganisms. In *The Prokaryotes*, vol. 1 ed. Balows A., Trueper H.G., Dworkin M., Harder W. and Schleifer K.-H. pp. 3745-3753. New York: Springer-Verlag.
15. Pires A.L, Albuquerque L, Tiago I, Nobre MF, Empadinhas N, Verissimo A, da Costa M.S. (2005) *Meiothermus timidus* sp. nov., a new slightly thermophilic yellow-pigmented species. *FEMS Microbiol Lett* 245. P.39- 45
16. Ward D.M., Santegoeds C.M., Nold S.C., Ramsing N.B., Ferris M.J. and Bateson M.M. (1997) Biodiversity within hot spring microbial mat communities: molecular monitoring of enrichment cultures. *Ant. Van Leeuwenhoek* 71. P. 143-150.
17. Albuquerque L., Rainey F.A., Nobre M.F. & da Costa M.S. (2010). *Meiothermus granaticus* sp. nov., a new slightly thermophilic redpigmented species from the Azores. *Syst Appl Microbiol* 33. P.243-246.
18. Nold S.C. and Ward D.M. (1995) Diverse *Thermus* species inhabit a single hot spring microbial mat. *Syst. Appl. Microbiol.* 18. P. 274-278.
19. Кузнецов С.И. Дубинина Г.А. Методы изучения водных микроорганизмов. М.: Наука, 1989. 288 с.
20. Юрков В.В., Горленко В.М., Митюшина Л.Л., Старынин Д.А. Влияние лимитирующих факторов на структуру фототрофных сообществ в Большерецких термальных источниках // Микробиология. 1991. Т. 60. №6. С. 129-138.

THERMOPHILIC ORGANOTROPHIC BACTERIA OF THE GENUS MEIOTHERMUS IN ALKALINE HYDROTHERMS OF PRIBAIKALYE (BURYATIA)

© 2015

V.G. Budagaeva, graduate student at Laboratory of Microbiology
Institute of General and Experimental Biology, SB, RAS, Ulan-Ude (Russia)
D.D. Barkhutova, Candidate of Biological Sciences
Institute of General and Experimental Biology, SB, RAS, Ulan-Ude (Russia)

Annotation. Aerobic, facultative anaerobic hydrolytic bacteria are widespread in the sediments and microbial mats of alkaline hot springs in Baikal region (Buryatia).

Typical representatives of hydrolytic bacteria are alkalithermophilic bacilli which are capable of utilizing organic matter in alkaline hot spring waters. Two pure cultures of bacteria growing on acetate, pyruvate and soetone were isolated from the microbial mat of Baikal region thermal springs (Buryatia). These strains were non-sporeforming straight or curved rods that morphologically similar to the representatives of the genus *Meiothermus*. Bacteria on agar medium formed small smooth pink colonies. Ecophysiological properties of isolates are studied (with respect to temperature and pH). Optimal growth temperature of culture Um-14-2-1 was 450C, the temperature range was 35-600C. The temperature range of strain Al-14-3 was 30-60°C, with an optimum 50 °C. The pH range of strain Um-14-2-1 is 6.5 to 9.5, the optimum of 8.0. The pH range of strain Al-14-3 is 6.5 to 9.5, the optimum of 8.5. Two thermophilic heterotrophic bacteria are similar to the genus *Meiothermus* by morphophysiological properties and the ability to thermophile, and are moderate thermophiles.

Keywords: hydrotherms; microbial mats; heterotrophs; thermophiles; optimum temperature; alkalophiles; *Meiothermus*; ecophysiology.

УДК 612.085.1

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ 3-ГИДРОКСИЭТИЛПИРИДИНА МАЛАТА В КОРРЕКЦИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ, ВЫЗВАННЫХ ИШЕМИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

© 2015

Л.В. Буренина, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры педиатрии,
Мордовский государственный университет им.Н.П. Огарева, Саранск (Россия)
С.В. Гарина, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры педиатрии,
Мордовский государственный университет им.Н.П. Огарева, Саранск (Россия)
О.Н. Солдатова, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры педиатрии,
Мордовский государственный университет им.Н.П. Огарева, Саранск (Россия)

Аннотация. Взаимосвязь изменений электрофизиологических, гемодинамических, метаболических и морфологических характеристик сердца с особенностями мозгового поражения и формой кардиальной патологии в течение острого периода инсульта до настоящего времени изучена довольно мало. В ряде исследований, посвященных изучению состояния системы кровообращения при острой цереброваскулярной патологии, было установлено, что высокая активность симпатической нервной системы, сопровождающаяся повышением уровня катехоламинов, приводит к развитию кардиальных дисфункций. Таким образом, состояние сердечно-сосудистой системы может оказывать влияние на течение острого периода ишемического инсульта, а ее оценка может использоваться в прогнозировании осложнений со стороны системы кровообращения, включая риск внезапной сердечной смерти.

поэтому весьма актуальным представляется поиск новых препаратов с целью снижения частоты кардиальных осложнений при ишемическом поражении головного мозга. В статье приведены результаты исследования по оценке влияния нового производного оксипиридина–3-гидроксиэтилпиридина малата на функциональную активность сердечно-сосудистой системы в условиях ишемического повреждения центральной нервной системы при стрептозотоциновом сахарном диабете в эксперименте. Доказано влияние 3-гидроксиэтилпиридина малата на автоматизм синусного узла, атриовентрикулярное проведение и рефрактерность атриовентрикулярного узла, проводимость по всем отделам сердца на фоне снижения возбудимости левых предсердия и желудочка, что сопровождается профилактикой развития тахикардии и гипотонии, увеличением ударного объема крови и стимуляцией сократительной активности левого желудочка, а также способствует ограничению размеров зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда, развивающемся на фоне редукции мозгового кровотока.

Ключевые слова: ишемическое поражение головного мозга; сахарный диабет; сердечно-сосудистые нарушения; 3-гидроксиэтилпиридина малат.

Нарушения мозгового кровообращения остаются важнейшей медико-социальной проблемой во всем мире и занимают одно из первых мест среди причин смерти и инвалидизации [1, с. 3-10]. В России ежегодно возникает 400–450 тыс. инсультов, и доля ишемического инсульта превышает 80%. В структуре общей смертности населения ишемический инсульт занимает второе место, уступая первое место кардиальной патологии. Летальность больных инсультом в ранние сроки (30-дневная) достигает 32-42%, а в течение первого года от начала заболевания увеличивается до 48-63% [2, с. 22]. Смерть в ранние сроки после инсульта обычно бывает вызвана поражением самого мозга, позже наиболее вероятной причиной смерти становятся вторичные осложнения: эмболия легочной артерии, инфекционно-воспалительные заболевания, осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы [3, с. 142-152].

Одним из возможных механизмов реализации церебрального повреждения, которое приводит к увеличению кардиальной летальности в остром периоде инсульта, может считаться расстройство вегетативной регуляции функций сердца [4, с. 2249-2255]. Исследование системы кровообращения при острой цереброваскулярной патологии продемонстрировало, что высокая активность симпатической нервной системы, сопровождающаяся повышением уровня катехоламинов, приводит к развитию кардиальных дисфункций [5, с. 47-50]. Достаточно широко изучено состояние вегетативного гомеостаза у больных с ишемическим инсультом [6, с. 10-16]. Были получены данные, что в остром периоде инсульта происходит снижение вариабельности сердечного ритма (ВСР), зависящее от поражения определенных мозговых структур и ассоциирующееся с появлением кардиальных аритмий [7, с. 48-59, 8, с. 232-233, 9, с. 5].

Однако взаимосвязь изменений электрофизиологических, гемодинамических, метаболических и морфологических характеристик сердца с особенностями мозгового поражения и формой кардиальной патологии, в течение острого периода инсульта до настоящего времени изучена мало [10, с. 73-78]. Вместе с тем, состояние сердечно-сосудистой системы может оказывать влияние на течение острого периода ишемического инсульта, а ее оценка может использоваться в прогнозировании осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, включая риск внезапной сердечной смерти [11, с. 23-25]. Все вышесказанное определяет актуальность продолжения исследований в данном направлении.

Целью работы была оценка влияния нового производного оксипиридина–3-гидроксиэтилпиридина малата на функциональную активность сердечно-сосудистой системы в условиях ишемического повреждения центральной нервной системы при стрептозотоциновом сахарном диабете в эксперименте.

Исследование проводилось на 136 лабораторных крысах весом 180-320 г и 70 беспородных белых мышах обоего пола весом 18-23 г. Эксперименты проведены в соответствии со статьей 11-й Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964), «Между-

народными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (Приказ Министерства здравоохранения СССР №755 от 12.08.1987) и Федерального закона Российской Федерации «О защите животных от жестокого обращения» от 1997 г. Лабораторные животные содержались в стандартных условиях вивария, находились на обычной диете, характерной для животных конкретного биологического вида.

Предметом исследования явилась субстанция вещества 3 гидроксиэтилпиридина малата, получившего наименование «Этоксидол», синтезированная во Всероссийском научном центре по безопасности биологически активных веществ (ВНЦ БАВ) в лаборатории химии и технологии лекарственных средств под руководством профессора С.Я. Скачиловой [12, с. 18-22]. Субстанцию растворяли ex tempore в стерильной воде для инъекций. В качестве препаратов сравнения изучены рибоксин («ICN-Полифарм», Россия)–9-b-D-рибофуранозилгипоксантин–выпускается в виде официального 2% раствора в ампулах по 10 мл и мексидол (ООО «Фармасофт», Россия)–3-этил-6-метил-2-гидроксипиридина сукцинат–в ампулах по 2 мл 5% официального раствора, регистрационный номер–96/432/4. Выбор препаратов сравнения был продиктован тем, что рибоксин является давно и широко используемым средством с доказанной кардиопротекторной активностью, способным не только улучшать коронарное кровообращение, стимулировать синтез белка в кардиомиоцитах, но и повышать их энергетический потенциал [13, с. 188]. Кардио- и церебропротекторные свойства мексидола в последнее время широко изучались многими исследователями [14, с. 18-22, 15, с. 15].

За 14 суток до воспроизведения ишемического повреждения головного мозга у всех животных моделировали инсулинозависимый стрептозотоциновый сахарный диабет. В эксперименте использовали стрептозотоцин производства SIGMA (Швейцария). Водный раствор вещества вводили животным внутривенно однократно в дозе 15 мг/кг. После чего в течение 14 суток животных содержали в стандартных виварных условиях. Ежедневно внутривенно животным вводили исследуемое соединение или препарат сравнения. В работе при выборе доз исследуемых лекарственных веществ принимали во внимание результаты ранее проведенных исследований по доклинической и клинической оценке эффективности препаратов и руководствовались принципами биологического переноса доз по Freireich et al. (1966) и Улановой И.П. и соавт. (1968). Так, 3-гидроксиэтилпиридина малат и мексидол вводили животным внутривенно в дозах, пропорциональных 5% от показателя LD50, определенного при данном пути введения у мышей; рибоксин–исходя из расчета клинической дозы 10 мг/кг внутривенно. С учетом межвидового пересчета доз, для мышей доза 3-гидроксиэтилпиридина малата составила 22 мг/кг, для крыс–14 мг/кг.

Острую церебральную ишемию воспроизводили на 14-е сутки по методу А.С. Саратикова и соавт. (1979) и М.Д. Гаевого (1980), описанному в монографии

Л.Н. Сернова и В.В. Гацуры (2000), у крыс, находящихся под тиопентал-натриевым наркозом (50 мг/кг) [16, с. 25-26]. При этом проводили двухстороннее прошивание общих сонных артерий, причем, с одной стороны артерию перевязывали полностью, с другой – кровоток уменьшали под контролем анализатора «Экспериметрия» (Венгрия) вдвое. Хроническую ишемию моделировали у наркотизированных мышей односторонней перевязкой левой общей сонной артерии.

Электрофизиологические исследования у крыс с острой ишемией головного мозга выполняли по методике А.А. Котлярова (2000) в режимах парной и учащающей стимуляции. Оценивали автоматию синусового узла, проводимость по предсердиям, атриовентрикулярному узлу и желудочкам, эффективный рефрактерный период предсердий, атриовентрикулярного узла и желудочков, порог возбуждения предсердий и желудочков.

Влияние 3-гидроксиэтилпиридина малата и препаратов сравнения на параметры центральной и системной гемодинамики крыс с цереброкardiaльным синдромом и сахарным диабетом исследовали методом магнитной флуометрии с помощью отечественного расходомера крови (РКЭ-2). Сократительную активность левого желудочка определяли по величине показателя dP/dtmax. Уровень внутрижелудочкового и артериального давления регистрировали при помощи датчиков давления «Bentley» (Великобритания) на самописце фирмы «Ugo Basil» (Италия).

Влияние 3-гидроксиэтилпиридина малата на течение ишемии миокарда у животных с окклюзией церебральных артерий и сахарным диабетом изучали с помощью: 1) дифференциального индикаторного метода определения размеров зон ишемии и некроза у крыс с экспериментальным инфарктом миокарда (Сернов Л.Н., Гацура В.В., 1990) [17, с. 59-68, 18, с. 75-89]; 2) оценки разницы рН, буферной емкости и парциального напряжения газов крови, оттекающей от зоны острой ишемии миокарда у крыс на анализаторе «Easy Blood Gaz» (США). Влияние 3-гидроксиэтилпиридина малата на содержание катехоламинов в миокарде животных с острой мозговой ишемией оценивали флуориметрически по методу по У. Эшлера и Ф. Лимайко в модификации Э.Ш. Матлиной и В.В. Меньшикова (1967). Определение влияния субстанции 3-гидроксиэтилпиридина малата на интенсивность перекисного окисления липидов и антиоксидантную систему миокарда крыс с экспериментальным инфарктом головного мозга на фоне сахарного диабета проводили методом индуцированной хемилюминесценции (Владимиров Ю.А. и соавт., 1992) [19, с. 1041]. Влияние хронической церебральной ишемии на выживаемость мышей со стрептозотоциновым сахарным диабетом, динамику их веса и массы сердца в условиях экспериментальной терапии проводили у беспородных белых мышей в течение 14 суток.

Результаты проведенных исследований обрабатывали методами вариационной статистики (Беленький М.Л., 1963; Сернов Л.Н., Гацура В.В., 2000) [20, с. 22-35]. Для каждого вариационного ряда вычисляли среднюю арифметическую и стандартную ошибку. Достоверность различий оценивали с помощью параметрического критерия t Стьюдента и непараметрического критерия «χ²».

На первом этапе нашего исследования была проведена комплексная экспериментальная оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы в условиях острого ишемического поражения головного мозга крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом. Было установлено, что электрофизиологические изменения сердца (табл. 1), вызванные двухсторонней перевязкой общих сонных артерий, имеют специфический характер и обусловлены дезорганизацией центральных звеньев вегетативной иннервации сердечно-сосудистой системы.

Таблица 1

Сравнительная характеристика влияния 3-гидроксиэтилпиридина малата (3-ГПМ) и рибоксина на электрофизиологические параметры сердца крыс в условиях острой ишемии головного мозга

Исследуемое соединение (препарат), доза, мг/кг	Автоматия синусового узла	Проводимость по:			Эффективный рефрактерный период			Порог возбуждения левых:	
		предсердия	АВ узлу	желудочка	предсердия	АВ узлу	желудочка	предсердия	желудочка
ОЦИ	↑	0	↑	↑	0	↓	0	↓	↓
Рибоксин, 15	↑	0	↑	↑	↑	↓	-	↓	0
3-ГПМ, 14	-	-	-	-	0	-	0	↑↑	0/↑

Примечание: 0 – отсутствие эффекта; ↑ – повышение, увеличение параметра на протяжении наблюдения выше значений в контроле без ишемии, ↑↑ – значительное увеличение параметра выше значений в контроле без ишемии; 0/↑ – повышение, увеличение параметра не на всем протяжении наблюдения; ↓ – снижение показателя; ↔ – восстановление до уровня в контроле без ишемии не на всем протяжении наблюдения; 0/↔ – восстановление до уровня в контроле без ишемии не на всем протяжении наблюдения; ОЦИ – острая церебральная ишемия, АВ – атриовентрикулярный.

Двухсторонняя окклюзия общих сонных артерий на фоне сахарного диабета приводит к уменьшению интервала РР и длительности времени восстановления функции синусового узла (ВВФСУ) в течение первых 10-40 минут, однако на 50-60 минуте эксперимента происходило достоверное удлинение интервала РР, сопровождавшееся также и увеличением ВВФСУ. Ширина зубца Р не изменялась на протяжении эксперимента; длительность комплекса QRS варьировала в том же направлении, что и интервал РР, и к завершению наблюдения длительность желудочкового комплекса достоверно увеличивалась по сравнению с контролем. Ишемия головного мозга сопровождается кратковременным повышением автоматизма синусового узла с последующим его подавлением, уменьшением рефрактерности атриовентрикулярного соединения и повышением возбудимости миокарда предсердия и желудочка на протяжении 20-40 минут опыта.

Таким образом, острая ишемия головного мозга у крыс с сахарным диабетом, вызванная двухсторонней перевязкой общих сонных артерий, влечет за собой периферическую вегетативную дисфункцию, очевидно обусловленную нарушением центральных механизмов регуляции работы сердца. Вегетативная дисфункция проявляется немедленным в ответ на ишемическую атаку и кратковременным повышением влияния на сердце симпатического отдела и сопровождается развитием положительных хроно-, дромо- и батмотропных эффектов. Подобная электрофизиологическая картина может быть использована как маркер цереброкardiaльного синдрома. Профилактическое внутривенное введение животным исследуемых соединений приводит к тому, что 3-гидроксиэтилпиридина малат восстанавливает до уровня интактных животных атриовентрикулярное проведение, проводимость по всем отделам сердца на фоне снижения возбудимости предсердия и желудочка.

На втором этапе нашего исследования изучены эффекты производного 3-гидроксиэтилпиридина по профилактике гемодинамических расстройств, обусловленных церебральной ишемией на фоне сахарного диабета. Изменения центральной и системной гемодинамики в рамках острого цереброкardiaльного синдрома у крыс характеризовались, прежде всего, развитием тахикар-

дии, причем ЧСС статистически достоверно увеличивалась по сравнению с контрольной серией у интактных животных, начиная с 10 минуты воспроизведения экспериментальной патологии, и носила стойкий характер. Уровень АД не подвергался столь существенным изменениям, однако на 20 минуте опыта прослеживалась тенденция к увеличению уровня среднелинейного давления в бедренной артерии. Статистически достоверно снижался ударный объем крови на протяжении всего наблюдения. Интегральные расчетные показатели, характеризующие функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, не изменялись.

3-гидроксиэтилпиридина малат и препарат сравнения рибоксин вводили животным в профилактическом режиме до двухсторонней перевязки сонных артерий у крыс. Введение исследуемого вещества сопровождалось достоверным снижением частоты сердечных сокращений, начиная с 20 минуты опыта. Уровень артериального давления статистически достоверно не изменялся, в то время как значения ударного объема крови увеличивались. Таким образом, установленные нами гемодинамические эффекты производного 3-гидроксиэтилпиридина позволяют сделать следующее заключение: соединение в дозе 14 мг/кг не подавляет компенсаторных сдвигов системной гемодинамики, направленных на устранение дефицита церебрального кровотока, предотвращает развитие тахикардии, нормализует уровень артериального давления и сердечный выброс.

Помимо системных гемодинамических эффектов, в работе мы изучили влияние вещества на сократительную функцию левого желудочка сердца крыс с сахарным диабетом и острым нарушением мозгового кровообращения. В контроле перевязка сонных артерий не приводила к негативным изменениям кардиогемодинамики у подопытных животных. Напротив, мы регистрировали тенденцию к повышению сократительной функции сердца. Следует подчеркнуть, что рост сократимости по сравнению с исходным значением наблюдался, начиная с 20 минуты наблюдения за животными. Введение субстанции исследуемого соединения в дозе 14 мг/кг в течение 14 суток до воспроизведения мозговой ишемии статистически достоверно вызывало развитие положительного инотропного действия, что можно рассматривать как несомненный положительный эффект, в отличие от рибоксина, у которого положительного инотропного эффекта мы не регистрировали.

Рассуждая в связи с этим о целесообразности назначения того или другого препарата при экспериментальном цереброкардиальном синдроме на фоне инсулинзависимого сахарного диабета, следует отметить, что 3-гидроксиэтилпиридина малат по спектру электрофизиологических и гемодинамических эффектов может быть скорее расценен как кардиопротектор. Проведенное исследование показало отсутствие кардиодепрессивных свойств у изучаемого соединения и потенциальную возможность его применения при ишемическом поражении головного мозга в сочетании с сахарным диабетом.

На следующем этапе нашей работы с помощью дифференциального индикаторного метода (Сернов Л.Н., Гацура В.В., 1989) мы изучили эффективность 3-гидроксиэтилпиридина малата по ограничению ишемического поражения сердца у крыс с острым нарушением мозгового кровообращения и стрептозотоциновым сахарным диабетом (табл. 2, 3).

Мозговая ишемия индуцировала гибель 33% экспериментальных животных в течение 4 часов после окклюзии коронарной артерии, а также изменение размеров зон ишемии и некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс: статистически достоверно увеличивался размер зоны некроза, объем ишемического повреждения миокарда также принимал тенденцию к росту.

Таблица 2

Влияние перевязки общих сонных артерий на размеры зон ишемии и некроза у крыс с сахарным диабетом через 4 часа после коронароокклюзии

Условия опыта	Доза мг/кг	n	Зона некроза к общей массе миокарда в %	Зона ишемии к общей массе миокарда, %	Зона ишемии к зоне некроза в %
Контроль-1	-	7	34,0±2,6	22,0±2,0	64,7±2,3
Контроль-2 ^a	-	9 ^b	46,0±2,5*	27,0±2,6	58,7±2,5

Примечание: а–контрольная группа животных с острой церебральной ишемией и сахарным диабетом; *–различия от группы контроль-1 достоверны при $p < 0,05$; б–в контроле-2 регистрировали гибель 3 крыс в ранний постинфарктный период.

Таблица 3

Влияние 3-гидроксиэтилпиридина малата (3-ГПМ) на размеры зон ишемии и некроза крыс с экспериментальным инфарктом миокарда и острой ишемией головного мозга

Препарат	Доза мг/кг	n	Зона некроза к ОММ в %	Зона ишемии к ОММ, %	Зона ишемии к зоне некроза в %
Контроль-2	-	9	46,0±2,5	27,0±2,6	58,7±2,5
Рибоксин	15,0	7	44,0±3,6	21,0±3,3	47,7±3,4
Мексидол	14,6	6	34,0±3,1*	20,0±3,4	58,8±3,4
3-ГПМ	14,2	6	30,8±3,2*	21,5±2,6	69,8±2,7*

Примечание: ОММ–общая масса миокарда, *–различия от контроля-2 достоверны при $p < 0,05$.

Соотношение размеров зон некроза и ишемии оставалось в пределах значений контрольной группы животных без ишемии мозга (контроль-2 в табл. 2 и 3).

Таким образом, двухсторонняя окклюзия мозговых артерий заметно утяжеляет течение ишемически обусловленной альтерации миокарда у животных с сахарным диабетом. Сочетание ограничения мозговой и коронарной перфузии характеризуется на уровне сердца значимым преобладанием некробиотического процесса на фоне секвестрации размеров перинекротической зоны ишемии–той зоны, за счет восстановления кровоснабжения которой возможно восстановление морфо-функциональной целостности в очаге поражения. По-видимому, подобная картина может объясняться теми динамическими изменениями вегетативной регуляции сердца, которые возникают в связи с нарушением мозгового кровообращения. Симпатическая активация, наблюдающаяся в течение первых 30-40 минут, приходится как раз на самый критический с патофизиологической точки зрения период, в течение которого наблюдается некроз кардиомиоцитов.

Мексидол, как и препарат сравнения рибоксин, ограничивает альтеративные процессы в миокарде за счет преимущественно уменьшения размера зоны некроза. 3-ГПМ, в отличие от препаратов сравнения, статистически достоверно изменяет размеры как зоны повреждения, так и отношение размеров зон ишемии и некроза при экспериментальном инфаркте миокарда у крыс с нарушением мозгового кровообращения (табл.3).

Поскольку механизмы защитного эффекта различных кардиопротекторов могут быть многокомпонентными, мы изучили некоторые аспекты механизма фармакологического действия 3-гидроксиэтилпиридина малата в условиях остро развивающегося нарушения мозгового кровообращения и сахарного диабета (табл.4).

Таблица 4

Динамика кислотно-основного и газового состава крови, оттекающей из зоны ишемии сердца при введении крысам с сахарным диабетом и нарушением мозгового кровообращения 3-гидроксиэтилпиридина малата (3-ГПМ)

Условия опыта	pH	НСО ₃ ⁻ , ммоль/л	РСО ₂ , мм рт. ст.	РO ₂ , мм рт. ст.	SaO ₂ , %
Контроль					
Исход	7,32±0,05	21,58±0,70	39,33±5,02	45,00±3,16	91,08±0,91
Через 45 мин ОКА	7,25±0,06*	18,36±0,38	48,90±4,74	57,80±3,27	61,94±0,75*
Δ	-0,07±0,02	-3,22±0,35	+9,80±2,23	+12,80±3,4*	-29,14±1,15
Рибоксин в/в 15,0 мг/кг					
Исход	7,29±0,03	19,78±0,48	42,68±2,41	40,20±1,48	87,84±2,04
Через 45 мин ОКА	7,40±0,04*	17,96±0,47*	33,58±2,40	40,60±1,96	67,34±2,63*
Δ	+0,11±0,03	-1,82±0,47	-9,10±1,13	+0,40±0,04	-20,50±2,32
3-ГПМ в/в 14 мг/кг					
Исход	7,21±0,03	19,71±0,58	41,73±1,78	49,60±4,72	88,97±0,68
Через 45 мин ОКА	7,39±0,02*	21,15±0,48*	52,01±5,66	34,80±3,58*	89,52±0,16*
Δ	+0,15±0,03	+1,44±0,23	+10,28±1,0	-	+0,55±0,05
				14,80±2,86	

Примечание: *—отличия от исходных значений достоверны при $p < 0,05$; а—отличия от соответствующих значений в контроле достоверны при $p < 0,05$; б—отличия от соответствующих исходных значений в контрольной серии достоверны при $p < 0,05$

В результате измерения концентрации газов и pH крови, оттекающей от зоны острой ишемии сердца у крыс с нарушением кровоснабжения мозга, мы установили, что исследуемое вещество вызывало контрастные при сравнении с контролем изменения в коронарной венозной крови: через 45 мин ишемии метаболический ацидоз регрессировал, повышалась карбонатная буферная емкость, что свидетельствует о том, что под влиянием 3-гидроксиэтилпиридина малата в поврежденной зоне миокарда снижается интенсивность образования восстановленных форм НАДН и количества лактата. Косвенным свидетельством активизации антигипоксических механизмов в зоне ишемии является снижение напряжения кислорода коронарной вены и повышение его сатурации, что можно интерпретировать как следствие более полного использования кислорода миокардом из притекающей крови.

Введение крысам с сахарным диабетом и церебральной ишемией внутрибрюшинно 3-гидроксиэтилпиридина малата приводит также к статистически достоверному ограничению процессов свободнорадикальной липопероксидации. При этом обращает на себя внимание, что антиокислительная активность как в зоне ишемии, так и в удаленной зоне статистически достоверно растет (табл. 5).

Таблица 5

Влияние 3-гидроксиэтилпиридина малата (3-ГПМ, 14 мг/кг) на свободнорадикальные процессы и антиоксидантную систему в различных отделах сердца крыс при экспериментальном инфаркте миокарда и нарушении мозгового кровообращения

Примечание: выделением жирности отмечены значения, различия которых при сравнении с контролем достоверны при $p < 0,05$; *—различия достоверны при сравнении с контролем-2 при $p < 0,05$.

Объект исследования	ПОЛ, имп/с			АОА, имп/с		
	Контроль-1	Контроль-2	3-ГПМ	контроль	Контроль-2	3-ГПМ
предсердие	4,98±1,36	4,95±0,99	4,51±1,79	4,78±1,99	3,88±1,15	24,2±4,11*
желудочек, удаленная зона	10,5±1,69	12,3±1,49	7,72±1,12*	3,2±0,34	2,4±2,12	16,3±4,23*
желудочек, зона ишемии	42,9±4,88	63,9±2,12	23,1±2,17*	13,6±2,92	7,2±2,01	43,0±4,21*

Как уже мы отмечали в работе, изменения функционального состояния сердечно-сосудистой системы, индуцированные нарушением кровоснабжения головного мозга, во многом, являются следствием дисбаланса

нейроэндокринных влияний на сердце и сосуды вообще, и катехоламинергических, в частности. В связи с этим, изучение концентрации катехоламинов в сердце экспериментальных животных является целесообразным и необходимым. Мы изучили содержание адреналина и норадреналина в тканях сердца крыс с сахарным диабетом и острым цереброкардиальным синдромом флюориметрическим методом по Э.Ш. Матлиной и В.В. Меньшикову (1967). Полученные нами результаты свидетельствуют, что исследуемое соединение предотвращает накопление как адреналина, так и норадреналина в сердце животных, преимущественно в поврежденных отделах левого желудочка.

Поскольку в клинической практике на фоне развития мозгового инсульта и постинсультной энцефалопатии формируется хронический цереброкардиальный синдром, для оценки возможности длительного использования нового производного 3-гидроксиэтилпиридина в условиях данной хронической патологии на завершающем этапе работы мы оценили летальность животных, динамику их веса, массы сердца.

Вначале оценили влияние 14-ти суточной церебральной ишемии на летальность мышей с сахарным диабетом группы контроля и животных, получавших в качестве фармакотерапевтического средства 3-гидроксиэтилпиридина малат или препарат сравнения мексидол.

В условиях церебральной ишемии были получены следующие результаты: во-первых, в контроле ограничение мозговой перфузии на фоне стрептозотоцинового сахарного диабета сопровождалось гибелью 65% подопытных животных; во-вторых, длительное введение препарата сравнения мексидола вызывало тенденцию к сокращению уровня смертности животных до 45%, тогда как 3-гидроксиэтилпиридина малат при внутрибрюшинном ежедневном введении проявлял статистически достоверный эффект по снижению летальности мышей с нарушением мозгового кровообращения.

Мы установили, что адаптация животных к новым условиям гомеостаза при церебральной ишемии сопровождается также прогрессирующим снижением массы тела подопытных животных. Динамика этого показателя на фоне протекции испытуемым веществом и препаратом сравнения отличается от таковой в контроле, причем 3-гидроксиэтилпиридина малат способствует более раннему—уже к 11-м суткам восстановлению массы животных, тогда как при введении мексидола нормализация веса происходила в конце периода наблюдения. Свидетельством, подтверждающим негативное действие нарушения мозгового кровообращения на сердечную мышцу в условиях сахарного диабета и срыва адаптационных процессов, является факт повышения относительной массы этого органа при контрольной церебральной ишемии у мышей. Оба производных 3-гидроксиэтилпиридина способствовали уменьшению относительной гипертрофии миокарда, хотя снижение относительной массы сердца при протекции лишь 3-гидроксиэтилпиридина малатом достигало уровня интактных животных.

Таким образом, производное 3-гидроксиэтилпиридина с яблочной кислотой в качестве анионной части проявляет свойства кардиопротектора в условиях ишемического нарушения мозгового кровообращения, развивающегося на фоне стрептозотоцинового сахарного диабета.

Выводы: 3-гидроксиэтилпиридина малат при внутрибрюшинном курсовом введении крысам в дозе 14 мг/кг предотвращает нарушения электрофизиологических процессов в сердце, обусловленных острой ишемией головного мозга и сахарным диабетом: восстанавливает до уровня интактных животных автоматизм синусного узла, атриовентрикулярное проведение и рефрактерность атриовентрикулярного узла, проводимость по

всем отделам сердца на фоне снижения возбудимости левых предсердия и желудочка, что сопровождается профилактикой развития тахикардии и гипотонии, увеличением ударного объема крови и стимуляцией сократительной активности левого желудочка, а также способствует ограничению размеров зоны некроза при экспериментальном инфаркте миокарда, развивающемся на фоне редукции мозгового кровотока. Механизм противоишемического действия 3-гидроксиэтилпиридина малата у крыс с цереброкardiaльным синдромом и сахарным диабетом может быть обусловлен снижением концентрации катехоламинов в очаге поражения в миокарде, ростом антиоксидантного потенциала кардиомиоцитов, что сопровождается повышением утилизации кислорода миокардом и редукцией метаболического ацидоза. Применение препарата снижает летальность животных, предотвращает снижением массы тела и развитие гипертрофии миокарда.

Полученные результаты обосновывают необходимость дальнейшего проведения углубленных доклинических исследований и планирования клинических испытаний эффективности 3-гидроксиэтилпиридина малата у больных с цереброкardiaльным синдромом, протекающим на фоне острой или хронической цереброваскулярной патологии и сахарного диабета, с целью разработки режимов дозирования, показаний и противопоказаний для назначения препарата.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Сковрцова В.И., Стаховская Л.В., Айриян Н.Ю. Эпидемиология инсульта в Российской Федерации // Системные гипертензии (приложение к журналу Consilium medicum). 2005. Т. 7. №1. С. 3-10.
2. Суслина З.А., Варакин Ю.Я., Верещагин Н.В. Сосудистые заболевания головного мозга: Эпидемиология. Основы профилактики / М.: МЕДпресс-информ, 2006. 256 с.
3. Фоякин А.В., Суслина З.А., Гераскина Л.А. Кардиологическая диагностика при ишемическом инсульте / СПб.: ИНКАРТ, 2005. 224 с.
4. Dutsch M., Burger M., Dorfler C. et al. Cardiovascular autonomic function in poststroke patients // Neurology. 2007. Vol. 69. №24. P. 2249-2255
5. Вахляев В.Д., Недоступ А.В., Царегородцев Д.А. и др. Роль гуморальных факторов в патогенезе аритмий сердца // Российский медицинский журнал. 2000. №2. С.54-56. №4. С. 47-50.
6. Столяров А.П. Фармакологическое обоснование эффективности этоксида в коррекции сердечно-сосудистых расстройств, обусловленных ишемическим поражением головного мозга (экспериментальное исследование) / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Купавна, 2010. 19 с.
7. Кушаковский М.С. Аритмии сердца (Расстройства сердечного ритма и нарушения проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение) / СПб.: Фолиант, 2004. 672 с.

8. Ревитшвили А.Ш. Некоронарогенные желудочковые аритмии: стратификация риска и выбор методов лечения // Вестник аритмологии (приложение А): тез. докл. междунар. славянск. конгр. по электростим. и клин. электрофизиол. сердца «Кардиостим» 2006. №353. с. 268-269.

9. Гарина С.В. Фармакологическая коррекция сердечно-сосудистых нарушений, обусловленных перинатальным гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2008. 20 с.

10. Гарина С.В., Балыкова Л.А., Киселева М.И. и др. Фармакологическая коррекция функциональных нарушений сердечнососудистой системы у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Детские болезни сердца и сосудов. 2009. №2. С. 73-78.

11. Блинов Д.С., Сернов Л.Н., Блинова Е.В. и др. Эффективность этоксида в коррекции сердечно-сосудистых нарушений, обусловленных церебральной ишемией в эксперименте // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2011. Т. 74. №7. С. 23-25.

12. Блинов Д.С., Гогина Е.Д., Скачилова С.Я. и др. Мембранные механизмы антиаритмического действия отечественного цитопротектора этоксида // Вестник аритмологии. 2011. №66. С. 18-22.

13. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений ритма сердца / М.: Медпрактика, 2005. 228 с.

14. Балыкова Л.А., Балашов В.П., Маркелова И.А., Альмяшева М.И. Препараты метаболического типа действия в лечении аритмий сердца / Саранск: Референт, 2007. 134 с.

15. Ванькова Л.В. Метаболическая терапия этилметилгидроксипиридина сукцинатом при желудочковых нарушениях ритма сердца / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Саранск, 2005. 22 с.

16. Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д., Шапошникова Г.И., Гуранова Н.Н. Клинико-экспериментальное исследование противоишемической и гипополипидемической активности мексикора // Клинические исследования лекарственных средств в России. 2004. №1. С. 24-28.

17. Гацура В.В., Пичугин В.В., Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д. Противоишемический кардиопротекторный эффект мексидола // Кардиология. 1996. №11. С. 59-62.

18. Гацура В.В. Фармакологическая коррекция ишемизированного миокарда / М.: «Антекс», 1993. 254 с.

19. Владимиров Ю.А., Шерстнев М.П., Азимбаев Т.К. Оценка антиокислительной и антирадикальной активности веществ и биологических объектов с помощью хемолуминисцирования // Биофизика. 1992. Т. 37. №6. С. 1041.

20. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта // Рига. 1963. 130 с.

EVALUATION OF 3 HYDROXYETHYL PYRIDINE MALATE PERFORMANCE WHILE CORRECTING CARDIOVASCULAR DISORDERS CAUSED BY ISCHEMIC BRAIN LESIONS ON THE BACKGROUND OF EXPERIMENTAL DIABETES

© 2015

L. V. Burenina, Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Department of Pediatrics
Institute of medicine, Institute of medicine Ogarev Mordovia State University, Saransk (Russia)

S.V. Garina, Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Department of Pediatrics
Institute of medicine, Institute of medicine Ogarev Mordovia State University, Saransk (Russia)

O.N. Soldatova, Candidate of Medical Sciences, senior lecturer of the Department of Pediatrics Institute of medicine,
Institute of medicine Ogarev Mordovia State University, Saransk (Russia)

Abstract. The interrelation of variations of electrophysiological, hemodynamic, metabolic and morphological characteristics of heart with features of brain defeat and the form of cardiac pathologies, during the sharp period of an insult

has been studied very little so far. In a number of research works devoted to studying the condition of the system of blood circulation at sharp cerebrovascular pathologies it has been stated that high activity of the sympathetic nervous system accompanied by increase of the level of catecholamines leads to progress of cordial dysfunctions. Thus, the condition of the cordially-vascular system can influence the course of the sharp period of an ischemic insult, and its assessment can be used in forecasting complications from the system of blood circulation, including risk of sudden cordial death. Therefore the search of new preparations that could decrease the frequency of cardiac complications at ischemic defeat of a brain seems very urgent. The article presents the results of the research of the influence of new derivative of oxyypyridine-3-hydroxyethylpyridine malate on the functional activity of the cordially-vascular system in conditions of ischemic damage of the central nervous system at streptozotocin diabetes in experiment. The influence of 3- hydroxyethylpyridine malate on the machine sinus unit, atrioventricular carrying out and refractory atrioventricular node, conductivity through all sections of heart on the background of decrease of excitability of the left auricles and ventricle is proved, what is accompanied by preventive maintenance of progress of tachycardia and hypotonia, an increase of shock volume of blood and stimulation of systole activity of the left ventricle and facilitates restriction of the sizes of the necrosis zone at the experimental heart attack of myocardium that develops on the background of the reduction of brain blood-groove.

Keywords: ischemic brain damage; diabetes; cardiovascular disorders; 3-gidroksietilpiridina malate.

УДК 579:631.4 (571.54)

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КАШТАНОВЫХ ПОЧВ ЮГО-ЗАПАДНОГО ЗАБАЙКАЛЬЯ

© 2015

Л. Б. Буянтueva, кандидат биологических наук, доцент кафедры зоологии и экологии
Бурятский государственный университет, Улан-Удэ (Россия)
Е. П. Никитина, аспирант кафедры зоологии и экологии
Бурятский государственный университет, Улан-Удэ (Россия)

Аннотация. Проведены микробиологические исследования каштановых почв Юго-Западного Забайкалья, формирующихся в своеобразных природно-климатических условиях. Проведено исследование численности различных эколого-физиологических групп бактерий (сапрофитов, протеолитиков, целлюлолитиков), актиномицетов и грибов в каштановых почвах в различные сезоны года. Отмечено достаточно широкое расселение и закрепление микроорганизмов по всему почвенному профилю. Более высокое содержание исследуемых групп (до 106 кл/г), за исключением актиномицетов, отмечено в верхних горизонтах почв, что обусловлено высоким содержанием в них гумуса (2,61–4,94%), корней, а также регулярной конденсацией атмосферной влаги. Вниз по профилю численность бактерий и грибов уменьшалась в основном на 1–3 порядка. Особенностью исследуемых почв является широкое распространение актиномицетов по всему почвенному профилю, а также увеличение их численности в минеральных горизонтах (3 и 4 участки) на 1–2 порядка.

Более высокая численность микроорганизмов в исследуемых почвах отмечена в летний (вторая половина) и ранне-осенний периоды, наиболее благоприятные по гидротермическим показателям для жизнедеятельности микроорганизмов во всех исследуемых экосистемах.

Полученные результаты численности различных эколого-физиологических групп бактерий, грибов и актиномицетов косвенно свидетельствуют о достаточно большой их роли в минерализационных процессах. Следовательно, принимая участие в аккумуляции и трансформации биогенных элементов, микроорганизмы обеспечивают нормальное функционирование исследуемых степных экосистем в целом.

Ключевые слова: сапрофиты; актиномицеты; протеолитики; целлюлолитики; грибы; каштановые почвы.

Важным компонентом почвы является ее микрофлора. Находясь в постоянном развитии, изменяясь во времени и пространстве, она оказывает влияние на характер и интенсивность биохимических процессов. Хорошее качество почвы предполагает: большое видовое и функциональное разнообразие биоты, оптимальное соотношение продуцентов и сапрофитов, высокий уровень развития компенсационных механизмов, сбалансированность процессов минерализации и гумификации [1].

В настоящее время почвенный покров степных экосистем Забайкалья в связи с аридизацией климата и антропогенным воздействием все больше подвергается дефляционным процессам, в результате чего коренным образом меняется структура и функционирование микробных сообществ [2]. Это приводит к нарушению естественного процесса почвообразования, ухудшению качества почвенного покрова и другим отрицательным последствиям. Поэтому без глубоких микробиологических исследований почв диагностировать направленность эволюции почвенного плодородия и в целом оценить их состояние в настоящее время не представляется возможным.

Цель данной работы заключалась в исследовании сезонной динамики численности различных эколого-физиологических групп микроорганизмов в каштановых почвах Юго-Западного Забайкалья.

Материалы и методы исследования

Материалом для исследования послужили образцы каштановых почв, взятые согласно генетическим горизонтам. Отбор проб проводили в 2014 г на стационарных площадках Юго-Западного Забайкалья. Две площадки (№1, №2) были заложены в Тугуйской котловине Мухоршибирского района в отрогах хребта Барского (51008/977//–51011/254// N, 107024/423//–107034/768// E; высота над уровнем моря 613–698 м), площадки №3 и №4 – в предгорьях хребта Хамар-Дабан Иволгинского района (51034/849//–51036/870// N, 107003/939//–107007/592//E; высота над уровнем моря 637–686 м).

Запасы надземной (живой и мертвой) фитомассы определены методом укосов в период массового цветения на пробных участках 1 м² в пяти повторностях [3].

Классификацию почв проводили согласно рекомендуемой в географии и картографии почв классификации [4]. При изучении физико-химических свойств почв применяли общепринятые в почвенно-агрохимической практике методы [5; 6].

Учет численности различных эколого-физиологических групп микроорганизмов проводили методом предельных разведений [7]. Для выделения сапрофитов использовали жидкую среду РПА. Целлюлозоразрушающие (ЦРБ) и белокразрушающие бактерии культивировали в жидкой среде Пфеннига с добавлением филь-