## Влияние селенита натрия и селенита цинка на церебральную гемодинамику, системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений условиях экспериментальной нормы

Острые опыты проведены на 90 мышах массой 20 – 22 г и 48 крысах массой 200 – 250 г. Регистрацию объёмной скорости мозгового кровотока осуществляли методом водородного клиренса. Системное артериальное давление и частоту сердечных сокращений у бодрствующих животных проводили с использованием одноразовых датчиков SP-01 (США) и компьютерной программы Bioshell. Исследуемые вещества вводили в дозах 30, 50, 100 мкг/кг внутрибрюшинно.

## **1. Изучение острой токсичности исследуемых соединений**

Определение острой токсичности селенита натрия, селенита цинка и расчёты LD50 проводили по методу Кербера. Белым мышам (90 особей) массой 20-22 г, обоего пола селенит натрия и селенит цинка вводили в 0,5 мл изотонического раствора внутрибрюшинно в дозах 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 мг/кг. Наблюдение за поведением и состоянием подопытных животных проводилось в течение 7 суток, при этом отмечали изменение внешнего вида, поведенческих реакций и количество погибших животных. Контрольной группе животных (10 особей) вводили физиологический раствор в эквивалентном объеме.

LD50 рассчитывали по формуле:

LD50 = LD100 – Σ (Z\*D) /m, где

Σ – сумма.

Z – половина суммы числа животных павших от двух последующих доз;

D – интервал между каждыми двумя последующими дозами;

m – число животных на каждую дозу;

За время наблюдения в контрольной группе не погибло ни одного животного, а также не наблюдалось особых изменений во внешнем виде и поведении мышей.

В опытных группах количество погибших животных в зависимости от дозы приведено в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Влияние различных доз селенита натрия на выживаемость животных

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доза селенита натрия мг/кг | Общее число животных в группе | Число павших животных | Z | D | Z\*D |
| 1 | 6 | 0 | - | - | - |
| 2 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 3 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 4 | 6 | 3 | 3.5 | 1 | 3.5 |
| 5 | 6 | 3 | 4.5 | 1 | 4.5 |
| 6 | 6 | 5 | 5.5 | 1 | 5.5 |
| 7 | 6 | 5 | 7.5 | 1 | 7.5 |
| 8 | 6 | 6 | 8 | 1 | 8 |

Отсюда LD50 составила:

LD50 = 8 – (1,0+3,5+4,5+5,5+7,5+8,0) / 6 = 3 мг/кг

Результаты проведённых исследований показали, что согласно требованиям табуляции классов токсичности селенит натрия относится ко второму классу токсичности. LD50 составила 3 мг/кг.

Таблица 2 - Влияние различных доз селенита цинка на выживаемость животных

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Доза селенита натрия мг/кг | Общее число животных в группе | Число павших животных | Z | D | Z\*D |
| 1 | 6 | 0 | - | - | - |
| 2 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 3 | 6 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| 4 | 6 | 2 | 1 | 1 | 1 |
| 5 | 6 | 4 | 4 | 1 | 4 |
| 6 | 6 | 4 | 6 | 1 | 6 |
| 7 | 6 | 5 | 6.5 | 1 | 6.5 |
| 8 | 6 | 6 | 8 | 1 | 8 |

Отсюда LD50 составила:

LD50 = 8 – (1,0+4,0+6,0+6,5+8,0) / 6 = 3,75 мг/кг

Результаты проведённых исследований показали, что согласно требованиям табуляции классов токсичности селенит цинка относится ко второму классу токсичности. LD50 составила 3,75мг/кг.

## 2. Влияние селенита натрия и селенита цинка на мозговой кровоток

Эксперименты проведены на 40 белых беспородных крысах, выращенных в стандартных условиях вивария, массой 200,0-230,0 г. В качестве наркоза использовали хлоралгидрат в дозе 300 мг/кг. Вещества вводили внутрибрюшинно, однократно, в виде изотонического раствора в дозах 100, 50 и 30 мкг/кг. МК регистрировали методом водородного клиренса. Полученные результаты сравнивали с исходными значениями МК.

Внутрибрюшинное введение селенита натрия в дозе 30 мкг/кг (6 опытов) вызывало достоверное снижение МК с первых минут эксперимента. Так, на 5 минуте наблюдения степень снижение МК составила 25%, а на 15 минуте - 41,2% по отношению к исходному уровню. В дальнейшем МК продолжал снижаться и на 60 минуте был ниже исходного уровня на 53,7±15,8% (таблица 3).

Таблица 3 - Динамика изменения скорости мозгового кровотока (МК) у белых крыс при введении селенита натрия в дозе 30 мкг/кг, (M±m, n=6, Δ%)

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные  | МКмл/100г/мин153,0±66,3 |
| Время после введения физиологического раствора | % от исходных данных |
| Через 5 мин | -25,0±19,4\* |
| 15 мин | -41,2±17,1\* |
| 30 мин | -46,0±10,6\* |
| 45 мин | -52,1±13,7\* |
| 60 мин | -53,7±15,8\* |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* р≤0,05

Аналогично изменялся МК после введения селенита натрия в дозе 50 мкг/кг (6 опытов), однако степень его снижения была менее выраженной. На 5 минуте наблюдения МК был ниже исходного уровня на 28,1±13,1%, а к концу наблюдения – на 41,3±10,5% (таблица 4).

Таблица 4 - Динамика изменения скорости мозгового кровотока (МК) у белых крыс при введении селенита натрия в дозе 50 мкг/кг, (M±m, n=6, Δ%)

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные  | МКмл/100г/мин114,4±30,4 |
| Время после введения физиологического раствора | % от исходных данных |
| Через 5 мин | -28,1±13,1\* |
| 15 мин | -28,4±13,7 |
| 30 мин | -25,3±24,6 |
| 45 мин | -32,0±8,1\* |
| 60 мин | -41,3±10,5\* |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* р≤0,05

При введении селенита натрия в дозе 100 мкг/кг (8 опытов) эффект также наступал с первых минут наблюдения, при этом снижение МК было достоверно ниже чем при введении селенита натрия в дозах 30 и 50 мкг/кг. Так, в ранние сроки наблюдения мозговой кровоток уменьшался незначительно (на 6-14%). К концу экспериментов на 60 минуте МК был меньше исходного уровня на 20,5±12,7% (таблица 5).

Таблица 5 - Динамика изменения скорости мозгового кровотока (МК) у белых крыс при введении селенита натрия в дозе 100 мкг/кг, (M±m, n=8, Δ%)

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные  | МКмл/100г/мин184,6±59,6 |
| Время после введения физиологического раствора | % от исходных данных |
| Через 5 мин | -6,6±4,6\* |
| 15 мин | -13,4±6,6\* |
| 30 мин | -16,2±15,9 |
| 45 мин | -22,0±11,1\* |
| 60 мин | -20,5±12,7\* |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* р≤0,05

Суммарные результаты опытов представлены на рисунке 1.

Рисунок 1 - Динамика изменения МК у белых крыс при введении селенита натрия в дозах 30 мкг/кг, 50 мкг/кг, 100 мкг/кг

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* р≤0,05

По оси абсцисс – время наблюдения в минутах; по оси ординат – изменение мозгового кровотока в процентах от исходного уровня

Внутрибрюшинное введение селенита цинка в дозе 30 мкг/кг (6 опытов) вызывало достоверное снижение МК с первых минут эксперимента. Так, на 5 минуте наблюдения степень снижения МК составила 18,3%, по отношению к исходному уровню. В дальнейшем МК также сохранял тенденцию к снижению. К 30 минуте наблюдения МК был ниже исходного уровня в среднем на 39,8%. К 45 минуте МК опытных животных стабилизировался. Снижение по отношению к исходному уровню составило 38,6%. На 60 минуте наблюдения МК остался ниже исходного уровня на 39,9% (таблица 6).

Таблица 6 - Динамика изменения скорости мозгового кровотока (МК) у белых крыс при введении селенита цинка в дозе 30 мкг/кг, (M±m, n=6, Δ%)

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные | МКмл/100г/мин149,9±27,1 |
| Время после введения физиологического раствора | % от исходных данных |
| Через 5 мин | -18,3±17,3\* |
| 15 мин | -24,3±10,9\* |
| 30 мин | -39,8±9,8\* |
| 45 мин | -38,6±15,3\* |
| 60 мин | -39,9±22,2\* |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* р≤0,05

В опытах с внутрибрюшинным введением селенита цинка в дозе 50 мкг/кг также отмечалась тенденция к снижению МК. Однако достоверно МК снижался только на 45 минуте, степень его снижения составила в среднем 38,2% (таблица 7).

Таблица 7 - Динамика изменения скорости мозгового кровотока (МК) у белых крыс при введении селенита цинка в дозе 50 мкг/кг, (M±m, n=6, Δ%)

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные  | МКмл/100г/мин86,7±19,1 |
| Время после введения физиологического раствора | % от исходных данных |
| Через 5 мин | -14,6±22,4 |
| 15 мин | -29,5±21,2 |
| 30 мин | -32,1±27,2 |
| 45 мин | -38,2±21,5\* |
| 60 мин | -39,8±27,5 |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* р≤0,05

При введении селенита цинка в дозе 100 мкг/кг (8 опытов) выраженный вазоконстрикторный эффект наступал с первых минут наблюдения, при этом степень снижения МК к концу наблюдения была ниже, чем при введении селенита цинка в дозах 30 и 50 мкг/кг. Так, на 5 минуте наблюдения отмечалось достоверное снижение МК на 24,0±18,3%. Наиболее выраженная вазоконстрикторная реакция наблюдалась на 15 минуте, когда МК был в среднем на 30,7% ниже исходного уровня. В дальнейшем величина МК не изменялась (таблица 8).

Таблица 8 - Динамика изменения скорости мозгового кровотока (МК) у белых крыс при введении селенита цинка в дозе 100 мкг/кг, (M±m, n=8, Δ%)

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные | МКмл/100г/мин101,2±22,3 |
| Время после введения физиологического раствора | % от исходных данных |
| Через 5 мин | -24,0±18,3\* |
| 15 мин | -30,7±17,1\* |
| 30 мин | -29,1±13,2\* |
| 45 мин | -25,4±17,3\* |
| 60 мин | -27,4±15,0\* |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* р≤0,05

Данные о влиянии различных доз селенита цинка на мозговой кровоток представлены на рисунке 2.



Рисунок 2 - Динамика изменения МК у белых крыс при введении селенита цинка в дозах 30мкг/кг, 50 мкг/кг, 100 мкг/кг

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* - р≤0,05

По оси абсцисс – время наблюдения в минутах; по оси ординат – изменение мозгового кровотока в процентах от исходного уровня

## 3. Влияние селенита натрия и селенита цинка на артериальное давление и частоту сердечных сокращений у бодрствующих крыс

Известно, что снижение уровня артериального давления, а следовательно, и перфузионного давления у больных с ишемическим инсультом, вызывает дальнейшее ухудшение ишемизированных областей мозга. Поэтому нейропротекторы не должны обладать выраженным гипотензивным эффектом и не вызывать существенного изменения ЧСС. В связи с этим следующим этапом нашей работы было изучение влияния исследуемых веществ на САД и ЧСС.

Эксперименты проведены на 12 бодрствующих нормотензивных крысах обоего пола, массой 220 - 250г. Предварительно за 24 - 48 часов до начала эксперимента под хлоралгидратным наркозом (300 мг/кг, внутрибрюшинно) имплантировали полиэтиленовый катетер в сонную артерию. Регистрацию данных у бодрствующих крыс производили с использованием одноразовых датчиков SP-01 (США) и компьютерной программы “Bioshell 1.00” в реальном масштабе времени на базе персонального компьютера IBM AT 486 [202]. Длительность регистрации показателей составляла 60 минут с момента введения исследуемого вещества. Исследуемые соединения вводили внутрибрюшинно, однократно в дозе 100 мкг/кг, поскольку в этой дозе в меньшей степени снижался мозговой кровоток.

Внутрибрюшинное введение селенита натрия и селенита цинка в дозе 100 мкг/кг (6 опытов) не вызывало достоверного изменения АД по сравнению с исходным уровнем у бодрствующих животных в течение всего срока наблюдения. Однако необходимо отметить, что при введении селенита натрия отмечалась некоторая тенденция к снижению АД на 6%, а при введении селенита цинка - незначительное увеличение АД в среднем на 6%.

Результаты экспериментов представлены на рисунке 3 и в таблицах 9,10.



Рисунок 3 – Влияние селенита натрия и селенита цинка (100 мкг/кг) на системное АД у бодрствующих крыс (M±m, n=6, Δ%)

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* - р≤0,05

По оси абсцисс – время наблюдения в минутах; по оси ординат – артериального давления в процентах от исходного уровня

Таблица 9 - Динамика изменения АД у белых крыс при введении селенита натрия в дозе 100 мкг/кг, (M±m, n=6, Δ%) в бодрствующем состоянии

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные мм. рт. ст.  | 108,7±13,6 |
| Время после введения вещества | % от исходных данных | Абсолютные значения |
| Через 5 мин | 1,2±6,7 | 110,0±18,6 |
| 10 мин | 0,0±5,7 | 108,7±24,1 |
| 15 мин | -1,1±5,9 | 107,5±27,6 |
| 20 мин | -2,3±7,1 | 106,2±21,1 |
| 25 мин | -4,2±6,9 | 104,2±20,7 |
| 30 мин | -4,0±7,3 | 104,3±24,2 |
| 35 мин | -2,8±7,6 | 105,7±30,1 |
| 40 мин | -3,4±9,5 | 105,0±26,8 |
| 45 мин | -5,1±10,8 | 103,2±20,1 |
| 50 мин | -6,0±11,6 | 102,2±22,9 |
| 55 мин | -7,1±11,6 | 101,0±18,1 |
| 60 мин | -6,0±13,8 | 102,2±18,5 |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* - р≤0,05

Таблица 10 - Динамика изменения АД у белых крыс при введении селенита цинка в дозе 100 мкг/кг, (M±m, n=6, Δ%) в бодрствующем состоянии

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные мм. рт. ст.  | 92,0±20,8 |
| Время после введения вещества | % от исходных данных | Абсолютные значения |
| Через 5 мин | 6,0±19,1 | 97,5±18,6 |
| 10 мин | 3,8±25,2 | 95,5±24,1 |
| 15 мин | 4,0±28,9 | 95,7±27,6 |
| 20 мин | 5,4±21,7 | 97,0±21,1 |
| 25 мин | 7,2±20,9 | 98,7±20,7 |
| 30 мин | 0,4±26,2 | 92,3±24,2 |
| 35 мин | 0,5±32,6 | 92,5±30,1 |
| 40 мин | -4,2±30,4 | 88,2±26,8 |
| 45 мин | 4,0±21,0 | 95,7±20,1 |
| 50 мин | 1,3±24,6 | 93,2±22,9 |
| 55 мин | 8,9±18,0 | 100,2±18,1 |
| 60 мин | 6,3±19,0 | 97,8±18,5 |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* - р≤0,05

Внутрибрюшинное введение селенита натрия и селенита цинка в дозе 100 мкг/кг (6 опытов) не вызывало достоверного изменения ЧСС по сравнению с исходным уровнем у бодрствующих животных в течение всего срока наблюдения. Однако необходимо отметить, что при введении селенитов отмечалась тенденция к некоторому увеличению ЧСС в среднем на 6%.

Результаты экспериментов представлены в таблицах 11,12.

Таблица 11 - Динамика изменения ЧСС у белых бодрствующих крыс при введении селенита натрия в дозе 100 мкг/кг, (M±m, n=6, Δ%)

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные уд/мин | 392,3±39,5 |
| Время после введения вещества | % от исходных данных | Абсолютные значения |
| Через 5 мин | 2,1±11,2 | 400,5±45,0 |
| 10 мин | 2,6±11,0 | 402,3±44,1 |
| 15 мин | 1,3±10,6 | 397,5±42,1 |
| 20 мин | 5,7±10,3 | 414,7±42,8 |
| 25 мин | 4,6±9,8 | 410,5±40,4 |
| 30 мин | 6,1±11,1 | 416,2±46,0 |
| 35 мин | 5,1±10,9 | 412,3±44,9 |
| 40 мин | 3,3±10,4 | 405,2±42,2 |
| 45 мин | 4,3±9,9 | 409,0±40,4 |
| 50 мин | 4,0±10,2 | 408,2±41,7 |
| 55 мин | 5,0±9,2 | 411,8±37,8 |
| 60 мин | 2,8±10,6 | 403,3±42,7 |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* - р≤0,05

Таблица 12 - Динамика изменения ЧСС у белых бодрствующих крыс при введении селенита цинка в дозе 100 мкг/кг, (M±m, n=6, Δ%)

|  |  |
| --- | --- |
| Исходные данные уд/мин | 363,0±52,3 |
| Время после введения вещества | % от исходных данных | Абсолютные значения |
| Через 5 мин | 4,5±11,9 | 379,5±45,1 |
| 10 мин | 6,9±12,6 | 388,0±49,1 |
| 15 мин | 8,2±10,1 | 392,8±39,7 |
| 20 мин | 5,7±6,6 | 383,8±25,3 |
| 25 мин | 11,0±12,6 | 402,8±50,8 |
| 30 мин | 5,6±15,9 | 383,3±60,9 |
| 35 мин | 0,4±18,7 | 364,5±68,2 |
| 40 мин | 2,2±15,2 | 370,8±56,2 |
| 45 мин | 5,9±13,4 | 384,3±51,3 |
| 50 мин | 4,0±11,8 | 377,7±44,4 |
| 55 мин | 3,9±5,7 | 377,2±21,5 |
| 60 мин | 6,1±7,4 | 385,0±28,7 |

Примечание - достоверно относительно исходных данных, \* - р≤0,05

## Выводы

Результаты изучения острой токсичности показали, что селенит натрия при введении в брюшную полость по К.К. Сидорову относится ко второму классу токсичности.

Селенит цинка по классификации токсичности веществ при введении в брюшную полость по К.К. Сидорову относится ко второму классу токсичности.

Селенит натрия и селенит цинка в дозах 30 мкг/кг, 50 мкг/кг и 100 мкг/кг достоверно снижают уровень МК у наркотизированных интактных крыс. С увеличением дозы исследуемых соединений степень снижения МК уменьшается.

Селенит натрия и селенит цинка не оказывают существенного влияния на АД и ЧСС бодрствующих белых крыс в дозе 100 мкг/кг.

## Содержание

1. Скворцова, В.И. Лечение и профилактика ишемического инсульта / Скорцова В.И., Стаховская Л.В. // Диагностика и терапия в клинике внутренних болезней: лекции для практикующих врачей, 10 Рос. нац. конгр. – М., 2004. - С.142-160.
2. Кузнецов, Г.П. Клиническое значение селенодефицита у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями самарского региона и его коррекции препаратом "Cелена" / Г.П. Кузнецов, П.Л. Лебедев // Эксперим. и клинич. фармакология. - 2005. - Т.58, №5. – С.26-28.
3. Демченко, И.Т. Кровоснабжение бодрствующего мозга / И.Т. Демченко. – Л.: Наука, 2007. – 174 с.
4. Физиология ЦНС: Учеб. пособие. – Ростов н/Д: Феникс, 2007. - 450 с.
5. Балуева, Т.В. К вопросу о центральной норадренергической регуляции мозгового кровообращения / Т.В. Балуева // Физиол. журн. СССР им. Сеченова. – 2006. - №7. - С.913-917.
6. Анатомия человека: В 2 т. / Под ред. М.Р. Сапина. - М.: Медицина, 2007. - Т.2. - 479 с.