

ВЗАИМОСВЯЗЬ НЕЙРОПРОТЕКТОРНОГО И ГИПОТЕРМИЧЕСКОГО ЭФФЕКТОВ АДЕНОЗИНЕРГИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ ПРИ ГЛОБАЛЬНОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Минакина Л.Н.

Иркутский государственный медицинский университет

Иркутск, Россия

e-mail: aminakin2003@mail.ru

Гипотермия значительно увеличивает устойчивость к различным видам ишемии головного мозга. Аденозин и его аналоги вызывают гипотермию. Целью настоящей работы было изучение гипотермического действия (ГТД) агонистов разных подтипов аденозиновых рецепторов, его корреляции с нейропротекторным эффектом (НПЭ) и значения для проявления последнего.

Работа выполнена на 1223 белых беспородных мышах обоего пола массой 16-30 г. Агонисты аденозиновых рецепторов вводили подкожно в объеме. Температуру ядра тела измеряли термометром ТПЭМ-1 в кишечнике на глубине 3,5 см. НПЭ аденозинергических веществ изучали при комнатной температуре, в термонеutralных условиях (в термостате при +30,5°C) и в условиях локального согревания головы. Для измерения температуры мозга мышей использовали прибор, собранный на кафедре медицинской и биологической физики ИГМУ. Локальное согревание головы осуществляли лампой 100 Вт с фокусированием теплового потока на голову конусным зеркальным тубусом. Использовали модель глобальной ишемии головного мозга по Lowry О.Н. с измерением продолжительности гаспинга (спазматического дыхания). Для всех веществ были подобраны оптимальные условия введения. Данные по гаспингу обрабатывали по критерию U Манна-Уитни; температуры - по критериям F и t; проводили корреляционный анализ по Спирмену (r_s). Различия считали значимыми при $P \leq 0,05$.

Все обладающие НПЭ агонисты А-рецепторов, за исключением селективного A_3 -агониста IB-MECA, снижают температуру тела мышей в среднем на 4-19°C. По выраженности ГТД агонисты А-рецепторов располагаются в ряду: ADAC=CHA=CCPA=CRA \geq NECA>аденозин>CGS 21680=N⁶-Benzyl-NECA=DPMA, что практически совпадает с рядом выраженности НПЭ этих веществ. При оптимальных дозах и времени ГТД и НПЭ очень тесно коррелируют: r_s по средним величинам серий составил – 0,961, $P < 0,001$. Более того, как по средним величинам, так и по индивидуальным данным при полной глобальной ишемии установлена высоко значимая и тесная корреляция дозовых кривых и динамики обоих эффектов. Таким образом, полученные результаты

свидетельствуют о важном значении гипотермии в защитном действии агонистов А-рецепторов, особенно А₁-селективных. Однако ряд данных позволяет считать, что ГТД, внося вклад в НПЭ А-агонистов, не определяет его полностью: 1) неселективный агонист NECA, уступая по НПЭ А₁-агонистам, по ГТД от них не отличается; 2) корреляция между динамикой НПЭ и ГТД у CPA в 2 раза ниже, чем у ADAC; 3) коэффициент корреляции ГТД и НПЭ А₁-агонистов выше, чем А_{2А} и А₃-агонистов; 4) при проведении блокаторного анализа также выявились расхождения между НПЭ и ГТД А-агонистов. Поэтому дополнительно использовали сравнительное исследование А₁-агонистов CPA и ADAC в оптимальных нейропротекторных дозах на устойчивость мышей к ишемии в термонейтральных условиях и при локальном тепловом облучении головы. Если при комнатной температуре введение CPA и ADAC вызывает глубокую гипотермию (-17°C), то в термонейтральных условиях оба А₁-агониста совершенно не снижают температуру как тела, так и коры головного мозга. Соответственно вместо обычного очень резкого увеличения толерантности головного мозга (+330 и 270%) в термонейтральных условиях НПЭ CPA и ADAC практически исчезает. Локальное тепловое облучение головы вызывает двукратное уменьшение вызванной обоими агонистами гипотермии тела и намного более выраженное уменьшение гипотермии в коре головного мозга – в 8,6 раз для CPA и в 3,8 раза для ADAC. Это вызывает выраженное снижение НПЭ – соответственно в 2,8 и 7,4 раза. При этом корреляция ГТД и НПЭ для CPA и ADAC исчезает (соответственно $r_s = -0,262$ и $-0,385$, $P > 0,26-0,5$).

Таким образом, гипотермия – не единственный механизм НПЭ, а только важный компонент комплексного действия А-агонистов. В более широком плане аденозин и синтетические А₁-агонисты - ингибиторные нейротрансмиттеры головного мозга с характерным для них угнетением освобождения ряда возбуждающих нейромедиаторов (глутамата, аспартата) и модуляторов (катехоламинов и др.). Все эти явления уменьшают потребность в кислороде, ингибируют аэробные процессы, энергозатраты и метаболизм в целом и поэтому снижают функциональную активность головного мозга, повышая его толерантность к глобальной ишемии. Очевидно, толерантная стратегия - более широкое явление, не сводимое к гипотермии.