

УДК 612.273.2+612.822.3

ЭФФЕКТЫ АКТИВАЦИИ И БЛОКАДЫ α 2-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ ГИППОКАМПА В УСЛОВИЯХ МОДЕЛИРОВАНИЯ ГИПОКСИИ

Д. П. ТОКАЛЬЧИК

Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси
Минск, Беларусь

Введение. Изменения в гемодинамике при патологических состояниях или экстремальных нагрузках повышает риск развития гипоксии и ишемии в центральной нервной системе. Поиск методов восстановления нарушенных функций головного мозга является актуальной задачей медицины. Агонист α 2-адренорецепторов клонидин известен своим гипотензивным эффектом центрального действия, поэтому он широко применяется в терапии артериальной гипертензии. Помимо этого, описаны его анальгетические, анксиолитические, седативные свойства. Гипотеза об эффективности в качестве нейропротектора основана на некоторых результатах лабораторных экспериментов, однако сами механизмы остаются неясными. Для лучшего понимания эффектов агонистов адренорецепторов было целесообразно сравнить их активацию с результатом их блокады. Для этого использовали йохимбин, который применяют для повышения уровня норадреналина, улучшения выносливости, в качестве антидепрессанта.

Объектом исследования была выбрана модель переживающего среза гиппокампа. Нейроны гиппокампа очень чувствительны к гипоксии и подходят для исследования нейропротекторных субстанций.

Изучение активности нейронов проводили с помощью электрофизиологического аппаратно-программного комплекса [1]. Игольчатые вольфрамовые электроды (один стимулирующий и два регистрирующих) располагали в СА1 области гиппокампа. Записывали возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП) и разряды пирамидальных нейронов в виде популяционных спайков. Одной из главных функций гиппокампа является фиксирование кратковременной памяти. В ее основе лежит т.н. эффект фасилитации – усиления ответа нейрона после повторной стимуляции через короткий промежуток времени [2]. Для формирования эффекта фасилитации наносили парные стимулы (с 30 мс между импульсами) через каждые 20 с. На фоне постоянной перфузии раствором клонидина или йохимбина моделировали гипоксию путем замены насыщенного карбогеном раствора на ненасыщенный в течение 5 мин.

В результате получили четыре набора данных, первый и второй ответ ВПСП и первый и второй ответ популяционного спайка. Моделирование гипоксии приводило к значительному падению амплитуд вызванных ответов с их последующим восстановлением при возвращении подачи оксигенированного раствора. Введение клонидина в перфузию сопровождалось более быстрым восстановлением нейронных ответов первого и второго ответа ВПСП. Йохимбин, напротив, приводил к замедлению восстановления активности. Так, через 10 мин после восстановления уровня кислорода в искусственном ликворе амплитуда ответов на фоне клонидина была выше на (300 ± 52) мкВ, чем при перфузии йохимбином

($p < 0,05$). После окончательного восстановления сигналов в обеих группах их амплитуда не отличалась достоверно от контрольных значений. Вызванные ответы популяционного спайка характеризовались высокой вариабельностью и нестабильностью. На фоне введения йохимбина отметили достоверно ($p < 0,05$) пролонгированное замедление восстановления нейронной активности.

Для проверки гипотезы о роли $\alpha 2$ -адренорецепторов в формировании эффекта фасилитации сравнили значения разницы между первым и вторым ответами до и после введения клонидина или йохимбина. Ни активация, ни блокада адренорецепторов не оказала значимого влияния на эффект фасилитации в ВПСП и популяционном спайке.

Известно, что гиппокамп принимает участие в формировании ориентировочно-двигательной активности крыс. Как отразится системное введение клонидина на восстановлении после экстремального воздействия? Животных разделили на три группы, две из них были подвергнуты пятиминутной гипобарической гипоксии, из них одной группе предварительно ввели внутрибрюшинно клонидин. Поведение экспериментальных животных оценивали в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» через одни сутки после воздействия. При помощи программного комплекса AnyMaze фиксировали около 50 параметров ориентировочно-двигательных реакций.

Введение клонидина на фоне гипоксии нивелировало некоторые изменения, в частности, снижало число эпизодов замирания животных (в 1,5 раза), до значений, неотличимых от контрольных. Также сочетанное воздействие клонидина и гипоксии характеризовалось сокращением времени до первой вертикализации экспериментальных животных на (27 ± 11) с, а также изменениями максимальной скорости крыс, как в целом лабиринте, так и в центральной его части. На часть параметров, изменившихся на фоне гипоксии, введение клонидина не оказало достоверного влияния, а именно на число эпизодов и время замирания в центре.

Заключение. В исследовании уточнили эффекты $\alpha 2$ -адренореактивных субстанций на кратковременную потенциацию нейронов гиппокампа *in vitro* и в условиях системного применения *in vivo*. При этом применение клонидина сопровождается некоторым антигипоксическим действием, но не оказывает значимого эффекта на формирование эффекта фасилитации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аппаратно-программный комплекс для исследования электрической активности нейронов / А. А. Денисов [и др.] // Медэлектроника-2002. – Минск, 2002. – С. 47–49.
2. **Скребицкий, В. Г.** Фундаментальные основы пластичности нервной системы / В. Г. Скребицкий, М. Б. Штарк // Вестн. РАМН. – 2012. – № 9. – С. 39–44.