

ОСОБЕННОСТИ МИКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦИИ В ГОЛОВНОМ МОЗГУ КРЫС ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ ХОЛОДОВОЙ АККЛИМАЦИИ

Поступила 27.05.14

Разные режимы холодовой акклимации (непрерывный и ритмический) обуславливают различные изменения в микроциркуляторном русле пиальной оболочки головного мозга крыс. При длительном (один месяц) непрерывном пребывании крыс в условиях холода микроциркуляторные изменения имеют сходство с изменениями, наблюдаемыми после острого кратковременного холодового воздействия, тогда как после повторных ритмических эпизодов холодового воздействия в течение такого же периода не наблюдалось ни вазоконстрикции артериального звена, ни венозного застоя, ведущих к ишемизации головного мозга. В основе специфики этих феноменов может лежать синергическое либо антагонистическое действие на сосудистый тонус локальных (оксид азота) и центральных нервных и гуморальных (катехоламины) факторов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: микрогемодициркуляция, мягкая оболочка головного мозга, режимы холодовой акклимации.

ВВЕДЕНИЕ

Холодовая адаптация у млекопитающих проявляется и после нескольких недель пребывания при пониженной температуре, и после кратковременных повторных холодовых воздействий. Высказаны предположения о возможности существования разных механизмов формирования адаптации к холоду у одного и того же вида животных, причем реализация соответствующих изменений зависит от длительности и величины холодовой нагрузки на организм [1–3]. Роль сердечно-сосудистой системы в обеспечении терморегуляции и адаптации к холоду считается в целом хорошо известной. Однако такой важный аспект, как влияние холодовой акклимации на региональное кровообращение и параметры микроциркуляции в головном мозгу (особенно при различных режимах соответствующих воздействий), изучен недостаточно [4].

Целью нашей работы было сравнить характеристики микрогемодициркуляции в головном мозгу крыс после длительной непрерывной и периодической ритмической холодовой акклимации (НХА и РХА соответственно), а также острого холодового воздействия (ОХВ).

МЕТОДИКА

Эксперименты были проведены на белых беспородных крысах в осенне-зимний период. Предварительно животные содержались в стандартных условиях вивария. Состояние НХА достигалось путем постоянного содержания животных при температуре 5 ± 2 °С в течение одного месяца, РХА – при температуре 22 ± 2 °С также в течение одного месяца, но при этом животные подвергались периодическому обдуванию холодным воздухом (скорость потока 6.5 м/с, температура 10 ± 1 °С) 15 раз в сутки по 15 мин в начале каждого часа в светлое время суток. Влияния ОХВ оценивали у животных, которые пребывали в холодной воде (5 ± 1 °С) в течение 5 мин в тесте вынужденного плавания.

Количество животных (*n*) в группах было следующим: контроль – пять, НХА – шесть, РХА – четыре и ОХВ – пять.

Исследование микрогемодициркуляции поверхности головного мозга крыс проводили под наркозом (тиопентал натрия и гидроксипропионат натрия, 30 и 100 мг/кг массы тела животного соответственно, внутривенно). В лобнотемной области черепа высверливали отверстие площадью 1 см², твердую мозговую оболочку удаляли. Пиальную сосудистую сеть наблюдали в поляризованном свете с использованием прижизненной контактной микроскопии с помощью микроскопа ЛОМО ЛЮМАМ

¹Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, Харьков (Украина).
Эл. почта: ludg@mail.ru (Д. Г. Луценко).

К-1 («ЛОМО», РФ). Изображения этой сети обрабатывали с применением программ «FRAM» и «AxioVision» [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У крыс после НХА отмечалось достоверное увеличение относительной площади пиальной сети микрососудов в поле зрения и их извитости; в то же время статистически достоверных изменений диаметров микрососудов не наблюдалось. Следует отметить лишь тенденцию к незначительному уменьшению диаметра артериол и увеличению диаметра венул по сравнению с контролем (см. таблицу). Увеличение относительной площади микрососудов может быть связано как с венозным застоем вследствие постоянного действия холода, так и с вовлечением в функционирование резервных капилляров в результате развившейся адаптации. Количество таких микрососудов в головном мозгу может составлять около трети общей численности [6].

Как свидетельствуют данные разных авторов, для устойчивого формирования адаптации организма к различным стрессорам, в том числе и к действию холода, необходимо не менее трех-четырёх недель [7]. При этом многие развивающиеся процессы являются тканеспецифичными, и часто после воздействия указанной длительности ряд показателей не возвращаются к исходному уровню.

Последствия холодовой акклимации в отношении микрососудов мозга после НХА проявляли заметное сходство с таковыми после ОХВ (см. таблицу). Несмотря на то что головной мозг относится к «ядру» тела, после ОХВ в пиальной оболочке отмечался достаточно отчетливый микроциркуляторный ответ, свойственный в подобной ситуации периферическим органам, – происходили вазоконстрикция артериол и сопутствующее развитие венозного застоя. Такая реакция микроциркуляторного русла при ОХВ может быть следствием защитной реакции организма, направленной на предотвращение резкого падения давления в пиальных сосудах. Данная реакция может запускаться центрально через «рефлекс погружения» в результате воздействия холода на рецепторы лица и носоглотки [8].

После РХА, наоборот, у крыс наблюдались вазодилатация артериол (различие по сравнению с реакцией при НХА значимо) и достоверное увеличение диаметров как пре-, так и посткапилляров. В то же время средний диаметр венул не отличался от контрольных значений (см. таблицу). Относительная площадь микроциркуляторного русла была весьма близка к таковой в контроле, что может указывать на практическое отсутствие венозного застоя при РХА (в отличие от НХА и ОХВ).

На основании этого можно предположить, что регулярные ритмические холодовые воздействия, вызывая повышение адаптационных способностей организма подобно наблюдаемым после НХА, не

Показатели состояния пиального микроциркуляторного русла после различных режимов холодовой акклимации крыс и острого холодового воздействия

Показники стану піального мікроциркуляторного русла після різних режимів холодової аклімації щурів і гострої холодової дії

Параметры микроциркуляторной сети	Условия			
	контроль	НХА	РХА	ОХВ
Диаметр артериол, мкм	17.68 ± 2.14 (n = 28)	15.77 ± 1.71 (n = 26)	20.42 ± 2.24 ⁺ (n = 23)	12.58 ± 3.07* (n = 22)
Диаметр прекапилляров и капилляров, мкм	7.14 ± 0.31 (n = 30)	7.17 ± 0.72 (n = 27)	9.74 ± 1.07* ⁺ (n = 22)	6.84 ± 0.87 (n = 21)
Диаметр посткапилляров, мкм	10.64 ± 0.53 (n = 33)	9.86 ± 1.65 (n = 28)	11.80 ± 0.31* ⁺ (n = 23)	9.97 ± 2.03 (n = 22)
Диаметр венул, мкм	29.44 ± 2.00 (n = 34)	32.86 ± 3.22 (n = 31)	28.35 ± 5.76 (n = 26)	44.07 ± 28.20* (n = 25)
Относительная площадь микроциркуляторного русла, %	18.57 ± 2.02	22.49 ± 1.51*	21.05 ± 4.50	26.73 ± 1.97*

Примечания. НХА – непрерывная, РХА – ритмическая холодовая акклимация; ОХВ – острое холодовое воздействие. Представлены значения средних ± среднееквадратическое отклонение. n – количество микрососудов, которые подвергались измерению. Звездочками и крестиками отмечены случаи достоверных ($P < 0.05$) отличий от контроля и от значений при НХА соответственно.

приводят к вазоконстрикции артериальных сосудов (что сопровождается венозным застоем). Головной мозг при РХА не испытывает существенной ишемизации. Отмеченные различия в реакции микрогематоциркуляторного русла могут быть в той или иной степени связаны с особенностями холодových нагрузок, которым подвергается организм в ходе НХА и РХА.

Акклимационные изменения при действии холода отражаются в первую очередь на активации симпатoadренальной системы и повышении чувствительности бета-адренорецепторов к норадреналину (НА). Такое повышение индуцируется в условиях охлаждения в тканях с высоким уровнем аэробного метаболизма [2]. К последним относится и головной мозг.

Показано, что у грызунов после НХА повышается чувствительность к НА, в то время как после ритмических холодových воздействий подобного феномена не наблюдалось [1]. Как установлено, в пиаальном русле у крыс в микрососудах разного порядка ветвления могут преобладать либо альфа-, либо бета-адренорецепторы, что обуславливает противоположные вазомоторные реакции у этих сосудов [9]. Исходя из вышесказанного, различия вазомоторных ответов сосудов пиаального русла крыс после НХА и РХА могут зависеть именно от разного уровня катехоламинов в крови в соответствующих состояниях.

Кроме прямого действия, НА способен оказывать влияние на сократительные свойства перicyтов посредством вовлечения системы оксида азота [10]. В наших предыдущих работах после ритмических холодových воздействий было обнаружено повышение концентрации продуктов обмена оксида азота в коре головного мозга и в сыворотке крови [11].

Таким образом, при проведении холодовой акклимации с использованием разных режимов у крыс отмечается заметная специфика реакций сосудов пиаальной оболочки головного мозга на микроциркуляторном уровне. В основе таких различий может лежать либо синергическое, либо антагонистическое действие на сосудистый тонус локальных (оксид азота) и центральных нервных и гуморальных (катехоламины) факторов.

Исследования были проведены согласно положениям Международной конвенции по защите животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (Страсбург, 1985), а также в соответствии с положениями Комитета по биоэтике Института проблем криобиологии

и криомедицины НАН Украины.

Авторы настоящей работы – Д. Г. Луценко, А. В. Шило, И. В. Слета, В. С. Марченко – подтверждают, что у них отсутствует конфликт интересов.

Д. Г. Луценко¹, О. В. Шило¹, И. В. Слета¹, В. С. Марченко¹

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОГЕМОЦИРКУЛЯЦІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ ПРИ РІЗНИХ ВИДАХ ХОЛОДОВОЇ АКЛІМАЦІЇ

¹Інститут проблем криобіології і криомедицини НАН України, Харків (Україна).

Резюме

Різні режими холодовой аклімації (безперервний та ритмічний) зумовлюють різні зміни в мікроциркуляторному руслі пиаальної оболонки головного мозку щурів. При тривалому (один місяць) безперервному перебуванні щурів в умовах холоду мікроциркуляторні зміни подібні до змін, що спостерігаються після гострої холодовой дії, тоді як після ритмічної холодовой аклімації протягом такого самого періоду не спостерігалось ані вазоконстрикції артеріальної ланки, ані венозного застою, що призводять до ішемізації головного мозку. В основі специфіки цих феноменів може лежати синергічна або антагоністична дія на судинний тонус локальних (оксид азоту) і центральних нервових та гуморальних (катехоламіни) факторів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. J. LeBlanc, D. Robinson, D. F. Sharman, and P. Tournant, "Catecholamines and short-term adaptation to cold in mice," *Am. J. Physiol.*, **213**, No. 6, 1419-1422 (1967).
2. Ю. Ф. Пастухов, А. Л. Максимов, В. В. Хаскин, *Адаптація к холоду и условиям Субарктики: проблемы термофизиологии*, Т. 1, СВНЦ ДВО РАН, Магадан (2003).
3. D. Deveci and S. Egginton, "Differing mechanisms of cold-induced changes in capillary supply in *m. tibialis anterior* of rats and hamsters," *J. Exp. Biol.*, **205**, No. 6, 829-840 (2002).
4. D. Hauton, S. May, R. Sabharwal, et al., "Cold-impaired cardiac performance in rats is only partially overcome by cold acclimation," *J. Exp. Biol.*, **214**, No. 18, 3021-3031 (2011).
5. D. G. Lutsenko, "Rat's brain microhemocirculation after hypothermic effect," *Probl. Cryobiol.*, **18**, No. 1, 81-84 (2008).
6. Г. И. Мчедlishvili, *Микроциркуляция крови*, Наука, Ленинград (1989).
7. D. P. Blagojevic, "Antioxidant systems in supporting environmental and programmed adaptations to low temperatures," *CryoLetters*, **28**, No. 3, 137-150 (2007).
8. M. J. Shattock and M. J. Tipton, "'Autonomic conflict': a different way to die during cold water immersion?" *J. Physiol.*, **590**, No. 14, 3219-3230 (2012).
9. О. Р. Gorshkova, V. N. Shuvaeva, A. V. Kostylev, and D. P. Dvoretzky, "Adrenoreactivity of rat pial arteries under

- conditions of stabilized systemic blood pressure,” *Bull. Exp. Biol. Med.*, **151**, No. 5, 553-555 (2011).
10. C. M. Peppiatt, C. Howarth, P. Mobbs, and D. Attwell, “Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes,” *Nature*, **443**, No. 12, 700-704 (2006).
11. D. G. Lutsenko, V. S. Marchenko, and V. G. Babychuk, “NO-dependent mechanisms of rhythmic cold exposures on functional architectonics of microhemocirculatory bed in rat brain,” *Probl. Cryobiol.*, **21**, No. 2, 117-124 (2011).