

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ ДЕЙСТВИЯ ДОНОРОВ ИЛИ ПРЕДШЕСТВЕННИКОВ МОНООКСИДА АЗОТА ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ИШЕМИИ МОЗГА

¹Досина М. О., ¹Денисов А. А., ¹Пашкевич С. Г.,
^{2,3} Адрианов В. В., ^{2,3} Гайнутдинов Х. Л.

¹Институт физиологии НАН Беларуси
pochta_margo@mail.ru

²Казанский (Приволжский) федеральный университет (Институт фундаментальной
медицины и биологии), лаборатория двигательной нейрореабилитации, г. Казань;

³Казанский физико-технический институт КазНЦ РАН,
лаборатория спиновой физики и спиновой химии, Казань, Россия

Дисбаланс нейромедиаторов (в том числе газообразных) в мозге является триггерным звеном в нарушении интегративной функции нейронных сетей головного мозга при ослаблении церебрального кровотока в результате травм и инсультов [1]. Нарушение церебрального кровотока сопровождается гипоксией, изменением энергетических и метаболических процессов в мозге, нарушением контроля уровня сигнальных молекул в нервной ткани и ослаблением (вплоть до полного угнетения) регулирующей функции мозга [2].

Цель исследования – исследовать зависимость эффективности функционирования нейронных сетей головного мозга от баланса газообразного нейромедиатора монооксида азота, его предшественников и дериватов, а также супероксиддисмутаза 1 и 3, в мозге при моделировании гипоксии.

На срезах гиппокампа крысят ($n=37$) в условиях моделирования пятиминутной гипоксии путем насыщения искусственной спинномозговой жидкости смесью газов, содержащих 21,96% кислорода, 0,04% углекислого газа и 78% азота, вместо карбогена (95% O_2 и 5% CO_2) при предъявлении донора монооксида азота (NO) – нитропруссид натрия (болюсно 0,1 мл, 10 μM , $n=37$) или предшественника монооксида азота L-аргинина (болюсно 0,1 мл, 10 mM , $n=37$) изучали условия формирования в СА1 области гиппокампа вызванных ответов при раздражении нейронов СА3 области. В условиях протоколного рекомендуемого насыщения искусственного ликвора карбогеном (95% O_2 и 5% CO_2) и добавления в ликвор исследуемых веществ ($n=15$) наблюдали кратковременное возрастание амплитуд вызванных ответов с последующей тенденцией к восстановлению процессов формирования возбуждающего постсинаптического потенциала и популяционного спайка. В следующей серии опытов на срезах гиппокампа крысят ($n=15$) при моделировании 10-минутной «нормобарической гипоксии» (перфузия срезов 20,96% O_2 , 0,04% CO_2 , 78,0% азота) зарегистрировано быстрое снижение амплитуды вызванных ответов вплоть до их блокады через две-три минуты после начала моделирования. После предварительной аппликации блокатора NO-синтазы L-NAME полной блокады вызванных ответов не выявлено. При моделировании 10-минутной гипоксии установлено увеличение распределения стволовых клеток с

аккумуляцией в областях СА1 и СА3 гиппокампа. Перфузия L-NAME сопровождалась тенденцией к снижению количества эндогенных стволовых клеток в СА1 области гиппокампа. В качестве спиновой ловушки в срезы гиппокампа введен комплекс Fe^{2+} с диэтилдитиокарбаматом (ДЭТК) - $(ДЭТК)_2-Fe^{2+}-NO$ для уточнения механизмов вовлечения NO-синтаз в формирование синаптической пластичности. Затем на наркотизированных крысах (n=15), у 5 из которых унилатерально аспирационным путем разрушали сенсомоторную зону головного мозга и с этой же стороны полушарий мозга осуществляли деструкцию зоны СА3 гиппокампа (удаляли 2-3 мм³ ткани мозга). По всему периметру гиппокампа количество флуоресцирующих стволовых клеток было минимальным в сравнении с содержанием стволовых клеток в области популяций СА1 и СА3 нейронов. Затем апплицировали на срезы гиппокампа доноры монооксида азота. Установили, что активирующий эффект на процессы миграции стволовых клеток определяется уровнем гипоксии и/или наличием травмы мозга и не зависит от содержания NO в ткани мозга.

Итак, даже кратковременная гипоксия сопровождается угнетением межнейронных коммуникаций в результате дисбаланса сигнальных молекул и возрастания свободных радикалов, что активирует эндогенный пул стволовых клеток. Следовательно, систематические гипоксические воздействия сравнительно небольшой интенсивности выполняют своеобразную «тренирующую» роль в активации эндогенных защитных функций нервной системы, в частности активации стволовых клеток. Таким образом, в проведенных опытах получены дополнительные факты, подтверждающие аксиому о значимости прекодиционирования для инициации процессов пластичности в мозге и возрастания устойчивости нервной ткани к экстремальным воздействиям (гипоксия, травма), что актуально учитывать при выборе тактики терапии в клинической практике при ишемических инсультах и травмах мозга.

Работа выполнена в рамках исследований при финансовой поддержке БРФФИ Б16Р-166 Республика Беларусь и РФФИ 16-54-00098 Российская Федерация.

Литература

1. Кульчицкий В.А. Синаптический и внесинаптический пути передачи сигналов в мозге // *Нейронауки: теоретические и клинические аспекты.* – 2009. – Т. 4, № 2. – С. 48-52.
2. Islam M.T. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders // *Neurol. Res.* – 2016. – Vol. 3. – P. 1-10.