

ГОРШКОВА О. П., ШУВАЕВА В. Н.,  
ЛЕНЦМАН М. В., АРТЕМЬЕВА А. И.

## Изменение адренореактивности пиальных сосудов крыс под влиянием кратковременной ишемии головного мозга

*Институт физиологии им. И. П. Павлова РАН  
199034, Россия, Санкт-Петербург, наб. Макарова, д. 6  
e-mail: o\_gorshkova@inbox.ru*

### Реферат

**Введение и цель исследования.** Известно, что ишемия головного мозга влияет на эндотелийзависимые реакции сосудов, изменяет метаболические и миогенные механизмы регуляции мозгового кровотока. Однако влияние ишемии на местные нейрогуморальные механизмы регуляции реакций мозговых сосудов исследовано недостаточно. Цель работы — изучение реакций пиальных сосудов крыс на норадреналин через 2, 7, 14 и 21 день после ишемии.

**Материал и методы исследования.** У крыс линии Wistar ишемию вызывали 12-минутной окклюзией обеих сонных артерий с одновременной управляемой гипотензией ( $45 \pm 3$  мм рт. ст.) и последующей реинфузией крови. В отсутствие и на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов (ницерголин, в/в 0,02 мг/100 г массы тела) методом прижизненной микрофотосъемки сравнивали реакции пиальных артериальных и венозных сосудов различных генераций на орошение поверхности головного мозга норадреналином ( $2 \cdot 10^{-5}$  г/мл, 1 мин) у интактных животных и в 4-х отдельных группах крыс: через 2, 7, 14 и 21 день после ишемии.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Ишемия вызывала сохраняющееся 21 день после реинфузии увеличение числа констрикций на норадреналин, преимущественно мелких пиальных артерий, артериол и вен 3-й генерации, которое наиболее выражено через 14 дней после ишемии. Блокада  $\alpha$ -адренорецепторов у ишемизированных и интактных крыс достоверно снижала число сузившихся на норадреналин сосудов. Однако у ишемизированных крыс снижение числа констрикций было более значительным, у них также возрастало число дилататорных реакций. Результаты указывают на повышение реактивности и чувствительности адренорецепторов пиальных сосудов.

**Выводы.** Установлено, что на протяжении 21 дня после ишемии наблюдается усиление адренореактивности пиальных сосудов, что, вероятно, связано с повышением чувствительности и реактивности адренорецепторов сосудов в постишемический период.

**Ключевые слова:** ишемия головного мозга, пиальные сосуды, адренореактивность, норадреналин.

### Введение

Проблема изучения последствий острых ишемических нарушений мозгового кровообращения, которые могут лежать в основе возникновения повторных ишемических повреждений головного мозга, была и остается одной из наиболее актуальных [12, 13]. Известно, что ишемия может приводить к изменению механизмов регуляции кровоснабжения головного мозга: оказывает влияние на величину миогенного ответа сосудистой стенки на изменение перфузионного давления, влияет на эндотелийзависимые реакции сосудов, а также изменяет метаболические механизмы регуляции мозгового кровотока [1, 10, 11].

Но в основе механизмов развития повторных ишемических церебральных повреждений могут также лежать и изменения активности симпатической нервной системы, сопровождающиеся повышением уровня катехоламинов [8, 13], которые могут приводить к возникновению длительного ангиоспазма или стаза крови. Однако работы по исследованию влияния ишемии на нейрогуморальные механизмы регуляции мозгового кровотока в отечественной и зарубежной литературе единичны, и их результаты во многом противоречивы [9, 18, 19].

Одним из проявлений системных реакций организма на изменение активности симпато-адреналовой системы является адренореактивность [14]. Поэтому в нашем исследовании было проведено сравнение адренореактивности сосудов головного мозга в раннем и отдаленном постишемическом периоде. В задачу исследования входило изучение реакции пиальных артериальных и венозных сосудов на орошение поверхности головного мозга раствором норадреналина до и через 2, 7, 14 и 21 день после перенесенной крысами однократной кратковременной ишемии головного мозга.

### Материал и методы исследования

Эксперименты проведены на крысах линии Wistar массой 230–300 г (Отдел лабораторного животноводства Института физиологии им. И. П. Павлова РАН), содержащихся по 6 особей в клетках Т4 на стандартной лабораторной диете в условиях искусственного освещения с циклом 12 часов свет/12 часов темнота.

Для воспроизведения ишемии мозга использовали технику окклюзии двух сосудов с управляемой гипотензией [4, 17]. У наркотизированных последо-

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

вательным введением (в/бр.) золетила 50 (12,5 мг/кг массы) и домитора (0,02 мг/кг массы) крыс на 12 мин пережимались обе сонные артерии с одновременной управляемой гипотензией (снижение и строгое поддержание артериального давления (АД) на уровне  $45 \pm 3$  мм рт. ст. путем забора/реинфузии крови в гепаринизированный шприц). Инвазивный контроль АД осуществляли датчиком ПДП-400К (ВНИИМП, Москва) через АЦП PCI 6023E (National Instruments, USA).

По окончании ишемии производили полную реинфузию забранной крови. После ушивания операционных ран и выхода из наркоза животных возвращали в клетки их обычного содержания.

Реакции пиальных артериальных и венозных сосудов на орошение поверхности головного мозга в течение 1 мин раствором норадреналина (Агетан, Франция) в концентрации  $2 \cdot 10^{-5}$  г/мл сравнивали в группе интактных и в четырех отдельных группах ишемизированных крыс: через 2, 7, 14 и 21 день после ишемии. Крыс наркотизировали уретаном (внутрибрюшинно, 125 мг/100 г массы тела). Среднее АД у наркотизированных интактных крыс составляло  $94,2 \pm 11,8$  мм рт. ст., у перенесших ишемию —  $92,5 \pm 10,9$  мм рт. ст. Методом прижизненной микрофотосъемки ( $\times 470$ ) [6] через трепанационное отверстие в черепной кости фиксировали фоновое изображение сосудов и их реакцию на норадреналин.

Эксперименты проводили в 2 этапа: в отсутствии и на фоне блокады адренорецепторов. В качестве блокатора  $\alpha$ -адренорецепторов использовали нигерголин (Пфайзер, Италия), в/в, в дозе 0,02 мг/100 г массы тела, а блокатора  $\beta$ -адренорецепторов — обидан (ISIS PHARMA GmbH, Германия), в/в, в концентрации  $1 \cdot 10^{-3}$  г/мл, 0,1 мл/100 г массы тела.

Измерено 3115 участков сосудов. Рассматривали реакции сосудов 1–5-й генераций [6]. Исследовали сосуды следующих диаметров: артериальные — от 9 до 118 мкм, венозные — от 9 до 289 мкм.

В каждой генерации примерно в равной степени были представлены сосуды разного диаметра. Линейные размеры микрососудов с точностью до 2 мкм определяли с помощью стандартного объектива микрометра, калибровочных коэффициентов и про-

граммы Inspector Matrox. Измеряли ширину потока эритроцитов, соответствующую внутреннему диаметру сосуда. Оценивали число участков и изменение диаметра сосудов каждой генерации.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента на двустороннем уровне значимости ( $p < 0,05$ ), для оценки силы связи между двумя переменными рассчитывали коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты исследования

У интактных крыс в ответ на орошение поверхности головного мозга раствором норадреналина наблюдали разнонаправленные реакции пиальных артериальных сосудов. Число расширившихся, сузившихся и не реагирующих на норадреналин сосудов достоверно не отличалось (табл. 1). Количество сузившихся сосудов от 1-й к 5-й генерации уменьшалось (коэффициент корреляции  $-0,605$ ). Число дилатаций увеличивалось от артерий 1-й генерации к 5-й (коэффициент корреляции  $0,867$ ).

В отличие от артериальных сосудов, только 25 % вен сужалось на норадреналин, 18,57 % сосудов расширились, диаметр остальных вен достоверно не изменялся (табл. 1).

Количество сузившихся и расширившихся венозных сосудов от 1-й к 5-й генерации увеличивалось (коэффициент корреляции  $0,964$  и  $0,938$  соответственно).

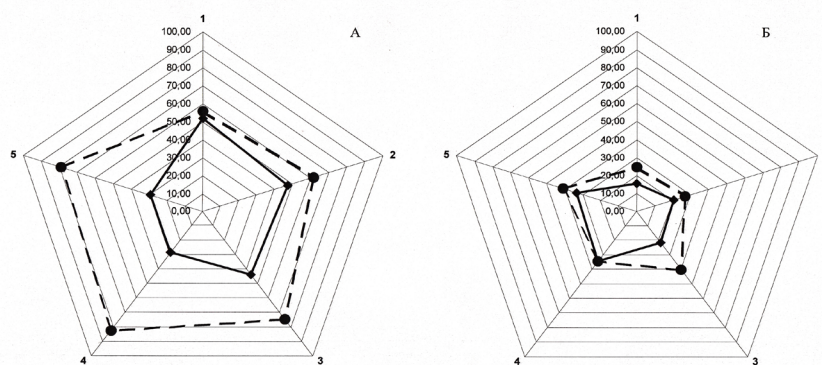
У перенесших ишемию крыс, по сравнению с интактными, на протяжении всего периода наблюдения (21 день после ишемии) обнаружено достоверное увеличение числа констрикторных реакций пиальных сосудов на норадреналин.

Во всех 4-х группах перенесших ишемию крыс в среднем сузилось  $71,25 \pm 8,09$  % пиальных артериальных сосудов,  $14,31 \pm 4,46$  % — расширилось, диаметр  $14,44 \pm 3,71$  % — не изменился ( $p < 0,05$ ). При сравнении реакций сосудов различных генераций у перенесших ишемию крыс установлено достоверно значимое, относительно интактных животных, усиление констрикции артериальных сосудов 3–5-й генераций, относящихся к мелким пиальным артериям и артериолам.

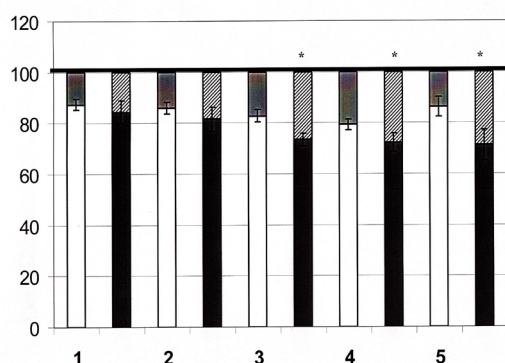
Реакции пиальных сосудов на орошение поверхности головного мозга раствором норадреналина у интактных и перенесших ишемию крыс, % от общего числа исследованных сосудов

Таблица 1

Группа	Артериальные сосуды			Венозные сосуды		
	дилатация, %	констрикция, %	отсутствие реакции, %	дилатация, %	констрикция, %	отсутствие реакции, %
Интактные крысы	$32,91 \pm 8,75$	$40,16 \pm 7,9$	$26,94 \pm 5,74$	$18,57 \pm 4,95$	$24,99 \pm 4,76$	$56,45 \pm 15,14$
Перенесшие ишемию крысы через:						
2 дня	$18,29 \pm 3,6$	$66,79 \pm 9,82$	$14,91 \pm 6,76$	$21,75 \pm 5,66$	$35,29 \pm 4,34$	$43,01 \pm 6,49$
7 дней	$17,42 \pm 4,85$	$63,91 \pm 8,37$	$18,68 \pm 4,59$	$28,56 \pm 4,57$	$30,22 \pm 8,33$	$41,22 \pm 9,5$
14 дней	$1,62 \pm 0,32$	$94,06 \pm 2,91$	$4,32 \pm 1,07$	$18,47 \pm 0,32$	$22,64 \pm 5,19$	$58,89 \pm 12,21$
21 день	$19,91 \pm 3,02$	$60,22 \pm 7,37$	$19,87 \pm 4,83$	$14,97 \pm 4,01$	$43,06 \pm 4,23$	$41,97 \pm 9,76$



**Рис. 1.** Количество пиальных артериальных (А) и венозных (Б) сосудов 1–5-й генераций, сузившихся в ответ на воздействие норадреналина у intactных и подвергнутых ишемии крыс, % к количеству сосудов перед воздействием. По оси — доля сузившихся сосудов от общего количества исследованных сосудов каждой генерации, %. Цифры 1-5 в вершинах диаграммы — соответствующие генерации сосудов. Сплошная линия — intactные крысы; пунктирная — крысы после ишемии



**Рис. 2.** Уменьшение диаметра пиальных артерий 1–5 генераций под воздействием норадреналина у intactных и перенесших ишемию крыс. 100 %, темная линия — диаметр перед воздействием норадреналина. По оси абсцисс — генерация сосудов, по оси ординат — изменение диаметра сосудов относительно их диаметра перед воздействием норадреналина, %. Белые столбики — диаметр пиальных артерий у intactных крыс, светло-серая заливка — величина сужения сосудов у intactных крыс, темные столбики — диаметр пиальных артерий у перенесших ишемию крыс, косая штриховка — величина сужения сосудов у перенесших ишемию крыс; \* — достоверность между intactными и ишемизированными крысами,  $p \leq 0,05$

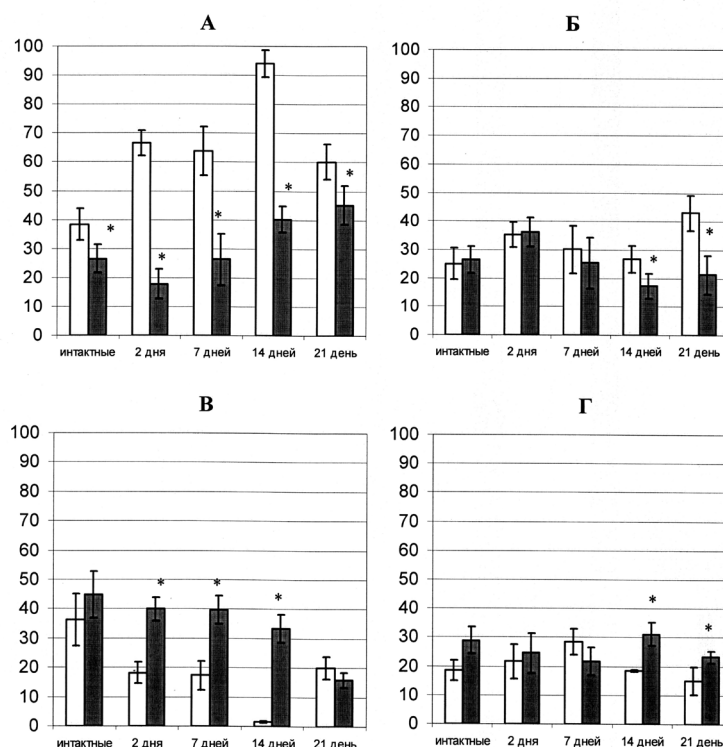
Увеличились как число сузившихся на норадреналин сосудов, так и амплитуды констрикторных реакций (рис. 1А, 2). При этом от 1-й к 5-й генерации число сузившихся сосудов увеличивалось (коэффициент корреляции 0,926), а расширявшихся — снижалось (коэффициент корреляции –0,811). Через 2 и 21 день после ишемии у крыс наблюдалось также изменение реактивности пиальных вен. В этих группах крыс, по сравнению с intactными, число сузившихся на норадреналин пиальных венозных сосудов увеличилось в среднем с  $24,99 \pm 4,76$  до  $32,8 \pm 4,49$  % ( $p < 0,05$ ), число не реагирующих — уменьшилось в среднем на 10 %, расширявшихся — достоверно не менялось. Наибольшее увеличение числа констрикторных реакций на норадреналин обнаружено в группе ве-

нозных сосудов 3-й генерации — в среднем на 18 % (рис. 1Б), степень сужения вен во всех генерациях была примерно одинаковой и не превышала 15 %. Количество сузившихся и расширившихся вен у перенесших ишемию крыс, так же как и у intactных, от 1-й к 5-й генерации увеличивалось (коэффициент корреляции 0,869).

Блокада  $\alpha$ -адренорецепторов у intactных крыс уменьшала число констрикций артериальных сосудов на норадреналин примерно на четверть (с  $38,46 \pm 3,72$  до  $26,63 \pm 5,95$  %, ( $p < 0,05$ )) (рис. 3А). Во всех группах крыс, перенесших ишемию, число сузившихся на фоне блокады сосудов также снижалось. Наибольшее снижение наблюдалось через 2 дня после ишемии (с  $66,79 \pm 9,82$  до  $17,84 \pm 3,55$  %,  $p < 0,05$ ). В последующие 14 дней число констрикций на фоне блокады снизилось примерно в 2 раза. В группе крыс через 21 день после ишемии, так же как и у intactных животных, на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов в ответ на норадреналин количество сузившихся артериальных сосудов уменьшилось в среднем на 25 % (рис. 3А).

Число расширявшихся пиальных артериальных сосудов на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов у intactных животных достоверно не менялось. У перенесших ишемию крыс на фоне блокады увеличилось число дилатаций на норадреналин в период со 2-го по 14-й день после ишемии, максимально — через 14 дней (с  $1,64 \pm 0,32$  до  $33,426$  %,  $p < 0,05$ ) (рис. 3В). В группах крыс через 2 и 7 дней после ишемии число дилатаций на фоне блокады увеличилось в среднем на 20 % (рис. 3В). Число констрикторных реакций пиальных вен у intactных крыс на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов достоверно не менялось. У перенесших ишемию — через 14 и 21 день после восстановления кровотока на фоне  $\alpha$ -блокады снизилось количество сузившихся на норадреналин вен: в среднем с  $26,84 \pm 4,64$  до  $17,1 \pm 4,47$  % через 14 дней и с  $43,06 \pm 6,15$  до  $21,32 \pm 6,71$  % через 21 день ( $p < 0,05$ ) (рис. 3Б).

Число дилататорных реакций венозных сосудов на норадреналин на фоне введения ницерголина у



**Рис. 3.** Реакции пиальных артериальных (А, В) и венозных (Б, Г) сосудов на норадреналин на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов: А, Б — констрикция; В, Г — дилатация. По оси абсцисс — группы intactных и перенесших ишемию крыс на 2–21 день после ишемии. По оси ординат — количество сузившихся (А, Б) либо расширившихся (В, Г) сосудов, % от общего количества исследованных сосудов в каждой группе. Светлые столбики — реакции сосудов в отсутствие блокады  $\alpha$ -адренорецепторов; темные столбики — реакции сосудов на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов

интактных животных увеличилось с  $18,57 \pm 3,55$  до  $29,01 \pm 4,72$  % ( $p < 0,05$ ) (рис.3 Г). У перенесших ишемию крыс число расширившихся сосудов достоверно увеличилось только через 14 дней (с  $18,46 \pm 0,32$  до  $31,22 \pm 4,04$  %) и через 21 день (с  $14,97 \pm 4,86$  до  $23,25 \pm 2,15$  %) после ишемии ( $p < 0,05$ ) (рис.3Г).

Блокада  $\beta$ -адренорецепторов у intactных и ишемизированных крыс не приводила к достоверным изменениям реакций пиальных артериальных и венозных сосудов на норадреналин.

### Обсуждение результатов

Проведенные исследования показали, что кратковременная однократная ишемия головного мозга приводит к изменению реакций пиальных сосудов на норадреналин.

По сравнению с intactными животными у подвергнутых ишемии крыс на протяжении 21 дня постинфаркционного периода увеличилось число констрикторных реакций пиальных артериальных сосудов на норадреналин и в среднем примерно в 2 раза уменьшилось число не реагирующих и расширившихся сосудов.

При рассмотрении реакций пиальных артериальных сосудов различных генераций статистически достоверно установлено, что у intactных крыс в направлении от артерий 1-й генерации к артериям (артериолам) 5-й генерации количество пиальных артериальных сосудов, отвечающих на норадреналин констрикцией, снижалось, а число расширившихся сосудов увеличивалось. Тогда как у крыс, перенес-

ших ишемию, в ответ на орошение норадреналином в направлении от 1-й к 5-й генерации увеличивалось число как расширившихся, так и сузившихся артерий. То есть имело место усиление адренореактивности сосудов более высоких генераций (с 3-й по 5-ю), относящихся преимущественно к группе мелких пиальных артерий и артериол. Именно в этой группе сосудов у перенесших ишемию крыс, по сравнению с intactными, отмечено наибольшее увеличение как числа, так и степени констрикторных реакций.

Наряду с изменением реактивности артериальных сосудов, обнаружено изменение реактивности на норадреналин также во всех генерациях венозных сосудов, за исключением 4-й. Наиболее выражено оно в группе вен 3-й генерации. Вероятно, именно эти сосуды играют основную роль в перераспределении кровотока в пиальном венозном русле в ответ на воздействие норадреналина.

Следует отметить, что усиление констрикторной реакции пиальных артериальных сосудов на норадреналин наблюдалось в течение всего исследованного постинфаркционного периода (21 день). В венозном же участке пиальной сосудистой сети увеличение числа констрикторных реакций, по сравнению с таковыми у контрольных животных, наблюдалось только в начале и в конце исследованного постинфаркционного периода (2 и 21 день). С одной стороны, отсутствие достоверных изменений констрикторной реакции венозных сосудов через 7 и 14 дней после ишемии может свидетельствовать о восстановлении адренореактивности пиальных вен. С другой стороны, этот

факт может указывать на снижение тонуса венозных сосудов, связанное с нарушением механизмов ауто-регуляции мозгового кровообращения, в частности, эндотелийзависимого [11]. Также причиной изменения венозного тонуса может быть замедление оттока крови в венозную систему в условиях значительной констрикции мелких пиальных артерий и артериол в ответ на воздействие норадреналина.

Так, через 14 дней после ишемии в ответ на норадреналин в данной группе крыс сужалось в среднем около 94 % от всех исследованных сосудов 3–5-й генерации (преимущественно мелкие пиальные артерии и артериолы). Замедление оттока могло привести к росту внутрисосудистого давления и вызванному этим пассивному расширению венозных сосудов [2]. Изменения тонуса венозных сосудов, в свою очередь, могли снизить возможность реализации констрикторных реакций [15].

Таким образом, нами установлено, что кратковременная однократная ишемия головного мозга приводит к усилению констрикторной реакции пиальных артериальных и венозных сосудов на норадреналин.

Усиление констрикторной реакции в постишемический период может быть следствием развития эндотелиальной дисфункции, возникающей в результате каскада реакций, запущенных при ишемии и сохраняющихся после реинфузии, в результате чего может происходить снижение действия расслабляющих факторов, выделяемых эндотелиоцитами [3, 11]. Также в основе изменения реактивности мозговых сосудов в постишемический период могут лежать изменения в катехоламинергической системе мозга. В литературе имеются данные о том, что в момент ишемии наблюдается увеличение уровня катехоламинов, в частности, норадреналина, в мозге и циркулирующей крови [5, 8, 16]. В условиях повышенного уровня катехоламинов может наблюдаться изменение соотношения подтипов адренорецепторов: уменьшение плотности  $\beta$ -адренорецепторов и снижение их сродства к агонистам и увеличение числа и чувствительности  $\alpha_1$ -адренорецепторов — такие изменения были обнаружены, в частности, в миокарде крыс, перенесших ишемию [7]. Массивное нейрональное высвобождение норадреналина при ишемии и увеличение его концентрации в межклеточном пространстве и циркулирующей крови, вероятно, может оказывать существенное влияние на адренорецепторные структуры также и мозговых сосудов и изменять опосредуемые ими реакции.

Для проверки этого предположения нами была проведена серия экспериментов, в которых сравнивались реакции пиальных сосудов на норадреналин у интактных и перенесших ишемию крыс в отсутствии и на фоне блокады  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов.

Блокада  $\alpha$ -адренорецепторов у подвергнутых ишемии крыс, так же как и у интактных животных, приводила к достоверному уменьшению числа сузившихся на норадреналин пиальных артериальных сосудов. Но по сравнению с интактными, у перенесших ишемию крыс в течение первых 14 дней после вос-

становления кровотока снижение числа констрикций на фоне блокады было более значительным, что может свидетельствовать о возрастании реактивности и чувствительности  $\alpha$ -адренорецепторов пиальных артериальных сосудов. Изменения сохранялись только в течение 14 дней после восстановления кровотока, а уже к 21 дню у интактных и перенесших ишемию животных не обнаруживалось достоверных изменений реактивности пиальных артериальных сосудов на норадреналин на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов и при ее отсутствии.

При исследовании венозных сосудов было установлено, что блокада  $\alpha$ -адренорецепторов у интактных и перенесших ишемию крыс в течение первых 7 дней постишемического периода не вызвала четкого эффекта изменения их реактивности на норадреналин. Можно предположить, что функция адренорецепторов венозных сосудов в этот период изменяется незначительно. Уменьшение числа сузившихся на норадреналин и увеличение числа расширившихся пиальных вен у крыс, перенесших ишемию, на фоне блокады  $\alpha$ -адренорецепторов отмечено только через 14 и 21 день после восстановления кровотока. Это может косвенно свидетельствовать о возрастании реактивности  $\alpha$ -адренорецепторов пиальных венозных сосудов.

Блокада  $\beta$ -адренорецепторов не вызвала увеличения числа констрикторных реакций пиальных артериальных и венозных сосудов на орошение поверхности головного мозга раствором норадреналина у интактных животных. Отсутствие изменения реакций на норадреналин на фоне  $\beta$ -блокады, возможно, связано с тем, что нами использовалась достаточно низкая концентрация норадреналина, что было недостаточно для возникновения вазодилатаций, опосредуемых  $\beta_2$ -адренорецепторами мозговых сосудов, обладающими низким сродством к норадреналину. У крыс, перенесших ишемию, блокада  $\beta$ -адренорецепторов также не приводила к увеличению числа констрикций на норадреналин во все сроки исследованного постишемического периода, что может свидетельствовать об отсутствии усиления реактивности и чувствительности  $\beta$ -адренорецепторов этих сосудов.

### Выводы

1. Установлено, что однократная кратковременная ишемия головного мозга приводит к изменению реакций пиальных сосудов на норадреналин: увеличивается как количество сузившихся сосудов, так и степень их сужения.
2. Усиление адренореактивности наблюдается на протяжении всего исследованного постишемического периода (21 день).
3. Изменение адренореактивности у перенесших ишемию крыс, вероятно, связано с повышением чувствительности и активности  $\alpha$ -адренорецепторов пиальных сосудов.

*Работа поддержана Программой Президиума РАН I.26П, проект 0134-2015-0002*



# Литература

1. Александрин В. В. Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и в период постишемической гипоперфузии // Патогенез. 2012. Т. 10. № 1. С. 27–30.
2. Васильев И. А., Ступак В. В., Черных В. А. и др. Патогенетические аспекты нарушения венозного кровообращения головного мозга // Международ. журн. прикладных и фундамент. исслед. 2014. Т. 9. № 3. С. 23–26.
3. Волошин П. В., Малахов В. А., Завгородняя А. Н. Эндотелиальная дисфункция при цереброваскулярной патологии. Харьков. 2006. 92 с.
4. Горшкова О. П., Лениман М. В., Артемьева А. И., Дворецкий Д. П. Динамика изменения реактивности пилальных сосудов после кратковременной ишемии головного мозга // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2015. Т. 14. № 1 (53). С. 74–78.
5. Гукасян Т. Г., Петросян А. А., Шириян М. Э. и др. Катехоламинергическая система мозга при ишемии // Нейрохимия. 2000. Т. 17. № 1. С. 13–22.
6. Дворецкий Д. П., Рыжикова О. П., Шуваева В. Н. Сравнительная характеристика адренореактивности пилальных артериальных сосудов у нормотензивных и спонтанно гипертензивных крыс // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2002. Т. 1. № 1. С. 75–81.
7. Дупляков Д. В. Роль ЦНС в повышении тонуса СНС // Рус. мед. журн. 2013. № 12. С. 637–641.
8. Лукьянова Е. А., Бережанская С. Б., Каушанская Е. Я. и др. Нейроэндокринная реактивность в генезе функциональных расстройств у новорожденных с церебральной ишемией // Современные проблемы науки и образования. 2014. Т. 1. № 51. С. 343–350.
9. Мирзоян Р. С., Топчян А. В., Тимкина М. И., Баласанян М. Г. Различные реакции сосудов интактного и ишемизированного мозга на адренергические воздействия // Эксперимент. и клин. фармакол. 1999. Т. 62. № 5. С. 11–14.
10. Патифизиология: учебник: в 2 т. Т. 1 / Под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. 4-е изд., перераб. и доп. 2013. 848 с.
11. Петрищев Н. Н., Власов Т. Д. Функциональное состояние эндотелия при ишемии-реперфузии: обзор литературы // Росс. физиолог. журн. 2000. Т. 86. № 2. С. 148–163.
12. Скворцова В. И., Стаховская Л. В., Пряникова Н. А., Мешикова К. С. Вторичная профилактика инсультов // Consilium Medicum. 2006. Т. 8. № 12. С. 21–24.
13. Сон А. С., Солодовникова Ю. А. Характер вегетативных расстройств в остром периоде ишемического инсульта // Международ. невролог. журн. 2010. Т. 7. № 37. С. 34–39.
14. Стрюк Р. И., Длуская И. Г. Адренореактивность и сердечно-сосудистая система. М: Медицина, 2003.
15. Филатова О. В., Требухов А. В., Киселев В. Д. Взаимодействие давления и потока в регуляции диаметра крупных артериальных сосудов. Барнаул: Алтай. ун-т, 2003. 136 с.
16. Cerebrovascular disease and dementia / Edited by O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. Martin Dunitz. 2004.
17. Lensman M., Korzhhevskii D., Mourvets V. O. et al. Intracerebroventricular administration of creatine protects against damage by global cerebral ischemia in rat // Brain Research. 2006. Vol. 1114. P. 187–194.
18. Monge L., Fernández N., Salcedo A. et al. Role of alpha-adrenoceptors and prostacyclin in the enhanced adrenergic reactivity of goat cerebral arteries after ischemia-reperfusion // Brain Res. 2010. Vol. 1346. P. 121–131.
19. Pott F., Ray C. A., Olesen H. L. et al. Middle cerebral artery blood velocity, arterial diameter and muscle sympathetic nerve activity during post-exercise muscle ischaemia // Acta Physiol. Scand. 1997. Vol. 160. № 1. P. 43–47.

UDK [612.13+616-005.4]

Gorshkova O. P., Shuvaeva V. N., Lensman M. V., Artem'eva A. I.

## The influence of short-time cerebral ischemia on pial vessels adrenoactivity in rats

*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences  
St. Petersburg, 199034, Makarova Emb., 6, Russia  
e-mail: o\_gorshkova@inbox.ru*

### Abstract

**Introduction and purpose.** It is known that ischemia influences on endothelial reactions, changes metabolic and myogenic mechanisms of cerebral blood flow regulation. But the role of local neurogenic mechanisms of regulation in change of cerebral vessels reactions after ischemia is finally not found out. The aim of the current study was to examine the pial vessels reactivity in response to a brain surface irrigation by norepinephrine solution in rats, subjected to transient global cerebral ischemia, at 2, 7, 14 and 21 days after ischemia.

**Materials and methods.** Transient global cerebral ischemia was induced in anesthetized Wistar rats by clamping of both common carotid arteries for 12 min with simultaneous controlled hypotension to  $45 \pm 3$  mm Hg, followed by blood reinfusion and recovering from anesthesia. Four different groups of rats were re-anesthetized at 2, 7, 14 or 21 days after ischemia and subjected to microvascular studies using in-vivo video microscopy method. The diameter changes of pial arteries and veins in response to norepinephrine were measured.

**Results and discussion.** It was established that cerebral ischemia led to increase number of the constrictions to norepinephrine mainly at the vessels to relating to group of small pial arteries and arterioles and pial veins of the 3-rd generation. Reactivity changes were observed in all time points studied. This changes probably is connected with caused by ischemia the increase in reactivity and sensitivity of pial vessels adrenoceptors. The greatest changes are noted in 14 days after ischemia. The use of non-selective  $\alpha$ -adrenergic antagonist — nicergoline at ischemic and intact rats, led to increase number of the constrictions to norepinephrine. But at ischemic rats decrease was more considerable. And number of dilation reactions to norepinephrine at ischemic rats was also above. It can indicate to increase of adrenoceptors reactivity and sensitivity.

**Conclusions.** Thus, transient global cerebral ischemia cause marked and long lasting (3 weeks) increase in pial vessels reactivity in response to norepinephrine, that is probably connected with increase of adrenoceptors reactivity and sensitivity.

**Keywords:** cerebral ischemia, pial vessels, adrenoactivity, norepinephrine.

## References

1. Aleksandrin V. V. Autoregulyaciya mozgovogo krovotoka v norme i v period postishemicheskoy gipoperfuzii // *Patogenez*. 2012. T. 10. № 1. S. 27–30. [In Russian].
2. Vasil'ev I. A., Stupak V. V., Chernyh V. A. i dr. Patogeneticheskie aspekty narusheniya venoznogo krovoobrashcheniya golovnogogo mozga // *Mezhdunarod. zhurn. prikladnyh i fundament. issled.* 2014. T. 9. № 3. S. 23–26. [In Russian].
3. Voloshin P. V., Malahov V. A., Zavgorodnyaya A. N. Endotelial'naya disfunkciya pri cerebrovaskulyarnoy patologii. Har'kov. 2006. 92 s. [In Russian].
4. Gorshkova O. P., Lencman M. V., Artem'eva A. I., Dvoreckiy D. P. Dinamika izmeneniya reaktivnosti pial'nyh sosudov posle kratkovremennoy ishemii golovnogogo mozga // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. 2015. T. 14. № 1 (53). S. 74–78. [In Russian].
5. Gukasyan T. G., Petrosyan A. A., Shirinyan M. E. i dr. Katekolaminergicheskaya sistema mozga pri ishemii // *Neyrohimiya*. 2000. T. 17. № 1. S. 13–22. [In Russian].
6. Dvoreckiy D. P., Ryzhikova O. P., Shuvaeva V. N. Sravnitel'naya charakteristika adrenoreaktivnosti pial'nyh arterial'nyh sosudov u normotenzivnyh i spontanno gipertenzivnyh krysi // *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrocirkulyaciya*. 2002. T. 1. № 1. S. 75–81. [In Russian].
7. Duplyakov D. V. Rol' CNS v povyshenii tonusa SNS // *Russ. med. zhurn.* 2013. № 12. S. 637–641. [In Russian].
8. Luk'yanova E. A., Berezhanskaya S. B., Kaushanskaya E. YA. i dr. Neyroendokrinnaya reaktivnost' v geneze funktsional'nyh rasstroystv u novorozhdennyh s cerebral'noy ishemiei // *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2014. T. 1. № 51. S. 343–350. [In Russian].
9. Mirzoyan R. S., Topchyan A. V., Timkina M. I., Balasanyan M. G. Razlichnye reakcii sosudov intaktnogo i ishemizirovannogo mozga na adrenergicheskie vozdeystviya // *Eksp. i klin. farmakol.* 1999. T. 62. № 5. S. 11–14. [In Russian].
10. Patofiziologiya: uchebnik: v 2 t. T. 1 / Pod red. V. V. Novickogo, E. D. Gol'dberga, O. I. Urazovoy. 4-e izd., pererab. i dop. 2013. 848 s. [In Russian].
11. Petrishchev N. N., Vlasov T. D. Funktsional'noe sostoyanie endoteliya pri ishemii-reperfuzii: obzor literatury // *Russ. fiziolog. zhurn.* 2000. T. 86. № 2. S. 148–163. [In Russian].
12. Skvortsova V. I., Stahovskaya L. V., Pryanikova N. A., Meshkova K. S. Vtorichnaya profilaktika insul'tov // *Consilium Medicum*. 2006. T. 8. № 12. S. 21–24. [In Russian].
13. Son A. S., Solodovnikova Y. A. Harakter vegetativnyh rasstroystv v ostrom periode ishemicheskogo insul'ta // *Mezhdunarod. nevrolog. zhurn.* 2010. T. 7. № 37. S. 34–39. [In Russian].
14. Stryuk R. I., Dlusskaya I. G. Adrenoreaktivnost' i serdechno-sosudistaya sistema. M: Medicina, 2003. [In Russian].
15. Filatova O. V., Trebuhov A. V., Kiselev V. D. Vzaimodeystvie davleniya i potoka v regulyatsii diametra krupnykh arterial'nyh sosudov. Barnaul: Altay. un-t, 2003. 136 s. [In Russian].
16. Cerebrovascular disease and dementia / Edited by O'Brien J., Ames D., Gustafson L. et al. Martin Dunitz. 2004.
17. Lensman M., Korzhhevskii D., Mourouets V. O. et al. Intracerebroventricular administration of creatine protects against damage by global cerebral ischemia in rat // *Brain Research*. 2006. Vol. 1114. P. 187–194.
18. Monge L., Fernández N., Salcedo A. et al. Role of alpha-adrenoceptors and prostacyclin in the enhanced adrenergic reactivity of goat cerebral arteries after ischemia-reperfusion // *Brain Res.* 2010. Vol. 1346. P. 121–131.
19. Pott F., Ray C. A., Olesen H. L. et al. Middle cerebral artery blood velocity, arterial diameter and muscle sympathetic nerve activity during post-exercise muscle ischaemia // *Acta Physiol. Scand.* 1997. Vol. 160. № 1. P. 43–47.