

ID: 2023-06-7-A-19775

Краткое сообщение

Григорова А.Ю.

Влияние кофеина на гемодинамику мозга*ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, кафедра нормальной физиологии имени И.А. Чувеского**Научный руководитель: к.б.н. Кириязи Т.С.***Резюме**

Работа посвящена оценке влияния кофеина на гемодинамику мозга.

Ключевые слова: кофеин, аденозиновые рецепторы, гемодинамика мозга

Введение

Ежедневно более миллиарда людей по всему миру употребляют кофе, обладающий сильным тонизирующим действием. До 87% населения потребляет кофеин, в среднем 193 мг/день. Среди взрослых 18 лет и старше суточная доза колеблется от 166 до 336 мг в сутки. Важной составляющей кофе является кофеин, которым и обусловлено влияние напитка на организм. Кофеин-природный стимулятор, позволяющий побороть сонливость, усталость. Фактором сна выступают аденозиновые рецепторы, для которых кофеин является антагонистом, препятствующим прикреплению к субстрату и дальнейшему проявлению действий. До 99% употребленного кофеина всасывается в кровь в течении 45 минут. Таким образом, кофеин является природным алкалоидом со стимулирующим эффектом, который при поступлении в организм устраняет усталость и сонливость, повышает как физическую, так и умственную работоспособность, усиливает кровообращение и функции сердечной мышцы.

Активно потребляемый психостимулятор кофеин (1,3,7-триметилксантин) оказывает широкий спектр воздействия на мозг. Он способен расширять одни сосуды, одновременно сужая другие, поэтому при сравнении влияний кофеина на гемодинамику мозга и состояние сердечно-сосудистой системы в целом можно отметить противоположный эффект. Так, стимулируя сосудодвигательный центр, сосудорасширяющее действие кофеин оказывает на вены, артерии, сосуды сердца и почек при условии, что артериальное давление находится в пределах нормы. Сосудосуживающий эффект алкалоид оказывает на сосуды пищеварительного тракта, органов малого таза, головного мозга. Он способствует повышению тонической активности сосудодвигательного центра, влияя на передачу импульса в бета-адренергических синапсах гипоталамуса, а также продолговатого мозга, оказывает психостимулирующее свойство, стабилизируя передачу нервного импульса в дофаминергических синапсах. Кофеин оказывает различные влияния, воздействуя на различные сосудистые области, которые зависят от возраста человека, его состояния здоровья, количества потребляемого им кофе. Именно поэтому результаты, полученные на основе клинических исследований, не позволяют подвести однозначный итог о влиянии кофеина на церебральное кровообращение.

Существует множество воздействий кофеина, что может привести к неоднозначности экспериментальных исследований по изучению влияния кофеина на мозг. В некоторой степени эта неоднозначность определена сложностью воздействия кофеина на те или иные мишени, через которые он прямо или косвенно влияет на тонус гладкой мускулатуры сосудов головного мозга. К этой сложности добавляются целевые функциональные изменения, которые могут возникнуть при сравнении острого и хронического воздействия кофеина. Кофеин может оказывать множественное воздействие на церебральные артерии и артериолы, что приводит к комплексному влиянию на перфузию мозга как в состоянии покоя, так и в состоянии повышенной синаптической активности. Влияние кофеина на церебральное кровообращение связано с его взаимодействием с мишенями в сосудистых клетках (например, эндотелии), а также несосудистых клетках (например, астроцитах, микроглии). В головном мозге присутствуют следующие мишени кофеина – аденозиновые рецепторы, циклические нуклеотидные фосфодиэстеразы и ГАМКА рецепторы. Влияние кофеина на вышеуказанные мишени является ингибирующим. Действительно, при ежедневном употреблении кофеина человеком среди перечисленных выше чувствительных к кофеину объектов, только аденозиновые рецепторы могут иметь какое-либо значение. Таким образом, данная работа будет сосредоточена только на эффектах кофеина на аденозиновые рецепторы и последствиях этого взаимодействия. Влияние кофеина на мозговую гемодинамику рассматривается, в первую очередь, через его взаимодействие с аденозиновыми рецепторами A1, A2A, так как они в большем количестве присутствуют в тканях головного мозга. Исследования указывают на довольно редкое присутствие рецепторов A2B и A3 в головном мозге. Хотя рецепторы A2B хорошо экспрессируются в астроцитах и клетках сосудов головного мозга, ввиду низкого сродства рецепторов A2B к аденозину любая функциональная значимость может быть ограничена условиями повышенного внеклеточного присутствия аденозина.

Цель настоящего исследования состояла в том, чтобы изучить влияние кофеина на показатели, характеризующие состояние кровообращения головного мозга и оценить его воздействие.

Результаты и обсуждение

Хроническое употребление кофеина приводит к адаптации аденозиновых рецепторов сосудистой системы. Исследование влияния кофеина на церебральный кровоток при повышении уровня хронического употребления кофеина показали следующее. Испытуемые, пользователи кофеина, были разделены на 3 группы: низкие (45 мг/день), умеренные (405 мг/день) и высокие (950 мг/день). Они подвергались количественной перфузионной магнитно-резонансной томографии в четырех отдельных случаях: дважды в состоянии после нормального употребления кофеина (нативное состояние) и дважды в состоянии воздержания от кофеина (воздержанное состояние). Было смоделировано два лекарственных состояния: участники получали либо кофеин (250 мг), либо плацебо. Церебральное кровообращение (ЦК) серого вещества было протестировано с помощью дисперсионного анализа повторных измерений с использованием кофеина. Кофеин снижал ЦК в среднем на 27% в обоих состояниях кофеина. В воздержанном состоянии на фоне применения плацебо умеренные и высокие пользователи имели более высокие показатели ЦК, чем низкие пользователи, но в нативном состоянии на фоне применения плацебо высокие пользователи имели тенденцию

уменьшению показателей ЦК, чем низкие и умеренные пользователи. Данные исследований по связыванию рецепторов предполагают адаптацию к воздействию кофеина после длительного приема. Эта адаптация предположительно объясняет развитие толерантности к сосудосуживающим и нейростимулирующим эффектам кофеина. Большая часть этой адаптации обусловлена увеличением числа рецепторов. На грызунах было показано, что увеличивается число рецепторов A_{2A}, расположенных на тромбоцитах человека, после 2 недель приема 400 мг/сут кофеина или после 1 недели приема 600 мг/сут.

В течении последних лет проводилось несколько исследований, касающихся оценки влияния кофеина на гемодинамику мозга. Одно из них было основано на использовании реоэнцефалографии (РЭГ) с регистрацией физиологических изменений под воздействием кофеина. Контрольную группу для исследования составили 10 человек, возраст которых составлял от 20 до 23 лет. Для оценки микроциркуляторного русла головного мозга использовался метод реоэнцефалографии, основанный на пропускании через электроды слабого тока, с помощью которого на экране монитора фиксируются показатели работы кровотока, сосудов, а также электросопротивляемость тканей головного мозга. Реографы, приборы, при помощи которых происходит регистрация показателей одновременно с разных участков головы, используются в количестве до 6 штук. Испытуемому необходимо было выполнить следующие условия: воздержаться от приёма лекарственных препаратов, влияющих на кровообращение, не курить приблизительно за 3 часа до начала процедуры. При помощи РЭГ устанавливались скорость кровенаполнения сосудов, состояние тонуса сосудов, а также эластичность их стенок, венозный отток крови от головного мозга. При кофеиновой пробе были выявлены изменения, связанные с артериальным руслом церебральных сосудов. Фиксирование показателей РЭГ производилось перед воздействием кофеина-бензоата натрия в расчёте 30 мг на 10 кг веса и через час после осуществления кофеиновой пробы. Данные были представлены в виде графического изображения. В результате исследования было выявлено, что под воздействием кофеиновой пробы произошло снижение скорости быстрого кровенаполнения бассейнов церебральных крупных артерий, которая отражает состояние повышенного тонуса магистральных артерий. Было отмечено снижение скорости медленного кровенаполнения, характерного для сосудов среднего калибра с последующим повышением их тонуса. (рис.1) Затем сравнивали изменения показателей венозного оттока под воздействием кофеина. Была выявлена положительная динамика венозного оттока, что привело к выводу о том, что кофеин положительно влияет на данный показатель, ведя к снижению риска появления застойных явлений сосудов головного мозга. При сравнении показателей эластичности сосудов было отмечено их снижение на фоне увеличения дилятического индекса, являющегося показателем тонуса артериол. Также повышение тонуса сосудов было отмечено на расстоянии, равном расстоянию от базиллярной артерии до дуги аорты, что повлияло на снижение скорости распространения пульсовой волны. В результате был сделан вывод о недостаточном кровообращении магистральных сосудов головного мозга в связи с повышением их тонуса. (рис.2)

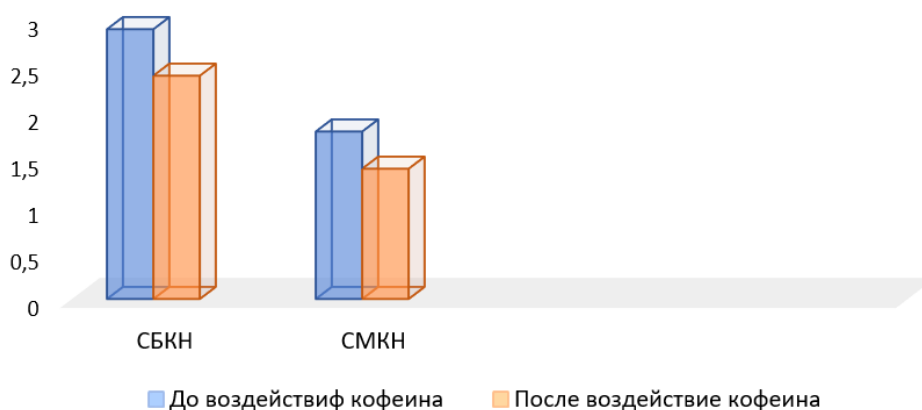


Рисунок 1. Скорость быстрого (СБКН) и медленного кровенаполнения (СМКН)

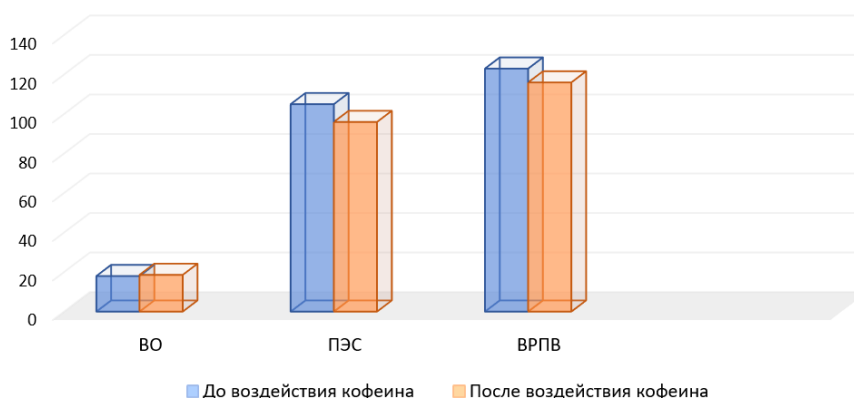


Рисунок 2. Показатели венозного оттока (ВО), эластичности стенки сосудов (ПЭС), время распространения пульсовой волны (ВРПВ)

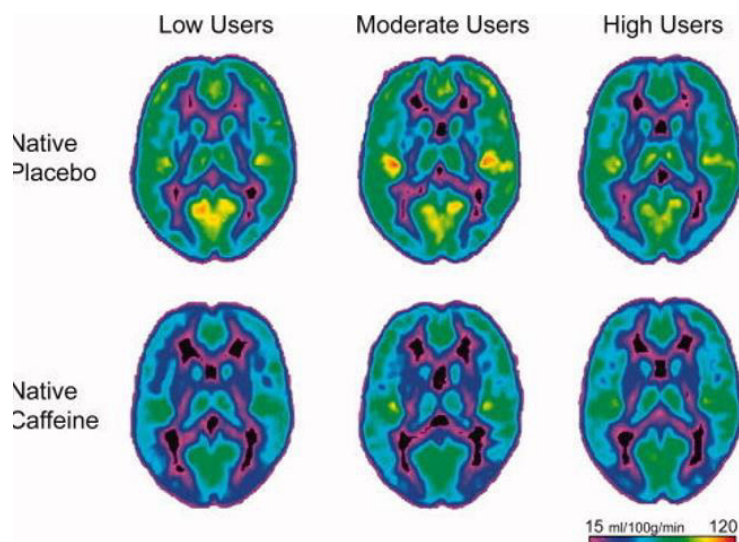


Рисунок 3. Средние значения ЦК потребителей с низким, умеренным и высоким содержанием кофеина в условиях нативного плацебо и нативного кофе

Следующее исследование осуществлялось при помощи количественной МРТ. Сорок пять взрослых добровольцев в возрасте 18-50 лет принимали участие в этом исследовании в течении двух лет. К участию были приглашены респонденты, отвечающие следующим критериям: отсутствие в анамнезе мигрени, диабета, инсульта, гипертонии, каких-либо неврологических или сосудистых заболеваний, отсутствие текущих симптомов депрессии или тревожного расстройства, отсутствие предыдущих операций на головном мозге или серьезных травм ЦНС, отсутствие употребления вазоактивных препаратов. Средняя суточная доза кофеина была рассчитана исходя из ответов испытуемых в опросе об употреблении кофеина на протяжении 7 дней. Затем участники были идентифицированы по их ежедневному употреблению кофеина как “низкие потребители” (< 200 мг/сут), “умеренные потребители” (200-600 мг/сут) и “высокие потребители” (> 600 мг/сут). Каждый участник прошёл количественную перфузионную визуализацию в четырех отдельных случаях в рандомизированном двойном исследовании. Тестирование проводилось с интервалом не менее 1 недели, чтобы участники могли возобновить нормальное употребление кофеина между сканированиями. Два из этих сканирований следовали после нормального употребления кофеина участниками (привычное состояние) и два-после воздержания от кофеина (воздержанное состояние). Испытуемые должны были продолжать обычное ежедневное употребление кофеина за 15 минут до визита. Для воздержанного состояния участники должны были избегать употребления любых продуктов, напитков или лекарств, содержащих кофеин, в течение 30 часов до запланированного визита. Перед сканированием делали забор образца слюны для проверки соответствия требованиям исследования. После первого образца слюны участники проглатывали капсулу, содержащую плацебо или кофеин (250 мг). Второй образец слюны был получен через 1 час после введения препарата для измерения различных уровней кофеина у каждого участника. Частота дыхания, конечный CO₂, насыщение кислородом, частота сердечных сокращений и кровяное давление также фиксировались при сборе образцов слюны. Сразу после сбора второго образца слюны участники были помещены в МРТ-сканер. Были осуществлены структурная и перфузионная визуализация. Церебральное кровообращение оценивали с помощью количественной визуализации перфузии. Концентрация кофеина в слюнных железах после приема лекарств увеличилась по сравнению с уровнем до приема лекарств в условиях кофеина, но не в условиях плацебо. Кофеин уменьшал ЦК серого вещества на 27% у всех потребителей кофеина, хотя снижение было больше в воздержанном состоянии (33%), чем в нативном состоянии. У низких потребителей практически не было различий между этими состояниями, тогда как у умеренных и высоких отмечались физиологические изменения. (рис.3)

Выводы

Таким образом, было доказано, что действие кофеина приводит к физиологическим изменениям гемодинамики головного мозга. Эффекты кофеина могут быть в значительной степени связаны с его действиями в отношении аденозиновых рецепторов, а не других потенциальных мишеней кофеина, например, фосфодиэстеразы. Исследования на животных и людях показали, что острое воздействие кофеина приводит к сужению сосудов головного мозга и снижению центрального кровообращения. Можно утверждать, что эти эффекты кофеина, вероятно, возникают из – за ингибирующего действия на рецепторы A₁ и A_{2A}, распределенных среди астроцитов и гладкой мускулатуры сосудов. Кофеин способствовал увеличению тонуса магистральных сосудов головного мозга, в результате чего наблюдалось сосудосуживающее действие и уменьшение уровня микроциркуляции головного мозга. Было отмечено положительное влияние на венозный отток головного мозга. Так, оценка влияния кофеина на церебральное кровообращение не имеет однозначного итога, а потому требуется проведение дополнительных исследований.

Литература

1. Lane, J.D., Manus D.C. Persistent cardiovascular effects with repeated caffeine administration // Psychosom Med. 1989.
2. Klag, M.J., Wang, N.Y., Meoni L.A. et al. Coffee intake and risk of hypertension: the Johns Hopkins precursors study // Arch Intern Med. 2002.
3. Беликов, В.Г. «Фармацевтическая химия»: Учебное пособие. 2017.
4. Афанасьева, Е.Ю. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учеб. пособие для мед. и фармацевт. вузов. Под ред. Н. И. Калетиной. 2018.

5. Gonzalez, A.M., Hoffman, J.R., Wells, A.J., Mangine, G.T., Townsend J.R., Jajtner A.R., et al. Effects of time-release caffeine containing supplement on metabolic rate, glycerol concentration and performance. *J Sports Sci Med*. 2015.
6. Mathew, RJ, Barr DL, Weinman, ML. Кофеин и церебральный кровоток. *Br J Психиатрия*. 1983.
7. Borea, PA, Gessi, S, Bar-Yehuda, S, Fishman, P. А 3 adenosine receptor: pharmacology and role in disease. *Handb Exp Pharmacol*. 2009.