

# Оглавление

Вступительное и аннотация . . . . .	1
Вторичное повреждение мозга – главная концепция этой книги . . . . .	2
<b>ЧАСТЬ ПЕРВАЯ I</b>	
<b>Осмолярность, транспорт через клеточную мембрану, гемато-энцефалический и гематоликворный барьеры, отек мозга . . . . .</b>	<b>5</b>
I-1 Осмос . . . . .	6
I-2 Осмотическая концентрация или отчего зависит осмотическое давление? . . . . .	11
I-3 В чем сложность? . . . . .	15
I-4 Измерение осмолярности и осмоляльности в клинической практике . . . . .	18
I-5 Транспорт веществ через клеточную мембрану . . . . .	23
I-6 Диффузия через липидный бислой . . . . .	24
I-7 Активный транспорт . . . . .	28
I-8 Активный транспорт через клеточный слой . . . . .	37
I-9 Регуляция объёма клетки в норме и при патологии . . . . .	39
I-10 Гемато-энцефалический и гемато-ликворный барьеры Движение воды и электролитов через мозг . . . . .	54
I-11 Отек мозга или «Что позволено Юпитеру, – не позволено быку» . . . . .	71
I-12 Два типа фатального повреждения клеток при нарушениях осмолярности . . . . .	78
I-13 Понтинный миелинолиз и осмотический демиелинизирующий синдром . . . . .	82
Список литературы к первой части . . . . .	93

## ЧАСТЬ ВТОРАЯ II

<b>Внутричерепное пространство, объёмы мозга, ликвора и крови в норме и при патологии. Внутричерепное давление. Внутричерепной комплайнс. Перфузионное давление . . . . .</b>	<b>96</b>
II-1 Доктрина Монро-Келли . . . . .	97
II-2 Внутричерепное давление . . . . .	104
II-2.1. Определение понятия «внутричерепное давление» . . . . .	104
II-2.2. Нормальные значения внутричерепного давления . . . . .	105

II-2.3. Методы измерения ВЧД . . . . .	106
II-2.4. Оценка дрейфа нулевого значения (дрейф «нуля» датчика ВЧД) . . . . .	111
II-2.5. Осложнения, связанные с инвазивным мониторингом ВЧД . . . . .	115
II-2.6. История измерения ВЧД . . . . .	119
II-3 Внутричерепной комплайнс, интракраниальный комплайнс, церебральный комплайнс, комплайнс мозга . . . . .	127
II-4 Компьютерная томография, ликворные резервные пространства и внутричерепная гипертензия . . . . .	147
II-5 Церебральное перфузионное давление (ЦПД) . . . . .	152
II-6 Влияние количества эпизодов внутричерепной гипертензии и их продолжительности на исходы ЧМТ («доза ВЧГ» и «бремя ВЧГ») . . . . .	158

## ЧАСТЬ ТРЕТЬЯ III

**Волновые характеристики внутричерепного давления. Природа пульсации мозга. Амплитуда и форма волн внутричерепного давления. Анализ пиков пульсовой волны ВЧД. Спектральный и кластерный анализ волн внутричерепного давления . . . . .**

III-1 Давление крови в сосудистой системе и волновые характеристики артериального давления . . . . .	175
III-2 Колебания ВЧД и волны внутричерепного давления . . . . .	182
III-3 Пульсовые волны внутричерепного давления . . . . .	191
III-4 Индекс компенсаторного резерва RAP . . . . .	205
III-5 Ошибки связанные со смещением базового уровня ВЧД. Baseline effect errors (BEE) . . . . .	213
III-6 R-волны, респираторные волны ВЧД (R-waves) . . . . .	218
III-7 M-волны, волны Майера, M-waves, Mayer waves . . . . .	221
III-8 A-волны или плато-волны . . . . .	223
Плато волны внутричерепного давления у пострадавших с тяжелой черепно-мозговой травмой . . . . .	227
III-9 B-волны и медленные волны B-waves, Slow waves . . . . .	244
B-волны, ещё один взгляд (литобзор, перевод) . . . . .	248
III-10 Кластерный анализ волновых характеристик ВЧД . . . . .	266

## ЧАСТЬ ЧЕТВЕРТАЯ IV

**Ауторегуляция мозгового кровотока. Методы исследования кровотока. Миогенная ауторегуляция кровотока. Каскад Рознера. CO<sub>2</sub>-регуляция. Нейрогенная регуляция кровотока . . . . .**

IV-0 Зачем нужны знания о состоянии ауторегуляции	
---	--

мозгового кровотока? .....	273
IV-1 Мозговой кровоток – общее представление .....	274
IV-2 Особенности сосудистой системы мозга .....	276
IV-3 Методы исследования мозгового кровотока .....	281
IV-4 Механизмы ауторегуляции мозгового кровотока – общее представление .....	335
IV-5 Pressure autoregulation, миогенная, статическая и динамическая ауторегуляция мозгового кровотока .....	340
IV-6 Миогенная ауторегуляция мозгового кровотока - два варианта оценки ответа: на изменение АДср и на изменение ЦПД .....	347
IV-7 Миогенная ауторегуляция мозгового кровотока и внутричерепное давление, каскад Рознера «вазоконстрикция-вазодилатация» .....	349
IV-8 Pressure reactivity index – PRx или как оценить миогенную ауторегуляцию мозгового кровотока .....	359
IV-9 PRx и декомпрессивная краниоэктомия при внутричерепной гипертензии .....	377
Необходимое пояснение, перед тем как двинемся дальше .....	389
IV-10 Первичные и вторичные посредники в регуляции мозгового кровотока, (first & second messengers) .....	390
IV-11 Оксид азота(II)* (NO) – сигнальная молекула, вторичный посредник (second messenger) .....	396
IV-12 Эйкозаноиды – вторичные посредники ауторегуляции мозгового кровотока .....	399
IV-13 Напряжение сдвига (shear stress) – фактор воздействия на эндотелий .....	402
IV-14 Ретроградная гиперполяризация эндотелиальных клеток .....	404
IV-15 Кальциевые каналы клеточной мембраны и ауторегуляция мозгового кровотока .....	408
IV-16 Калиевые каналы – часть механизмов ауторегуляции мозгового кровотока .....	410
IV-17 Циклические нуклеотиды (цАМФ и цГМФ) в роли вторичных посредников ауторегуляции мозгового кровотока .....	412
IV-18 CO <sub>2</sub> -регуляция мозгового кровотока .....	415
IV-19 Гипервентиляция как лечебная опция при внутричерепной гипертензии .....	438

IV-20 Нейрогенная регуляция мозгового кровотока (кратко) .....	460
IV-21 Neurovascular unit (NVU) и ауторегуляция мозгового кровообращения .....	463
IV-22 Вегетативная нервная система и регуляция мозгового кровотока .....	478
IV-23 Почему нейрогенное управление мозговым кровотоком так сложно исследовать? .....	482
IV-24 «ICM+» и индексы ауторегуляции мозгового кровообращения .....	497

## ЧАСТЬ ПЯТАЯ V

### Мониторинг и лечение внутричерепной гипертензии. Мультимодальный мониторинг. Обсуждение «BEST-TRIP». ВЧД- ориентированная терапия. Концепция Лунд. Оптимальное ЦПД. SIBICC 2019. Оптимизация гемодинамики. Вазоактивные препараты. Осмотерапия. ИВЛ. Коррекция анемии .....

V-1 Мультимодальный нейромониторинг .....	509
V-2 Обсуждение исследования «BEST-TRIP» о целесообразности мониторинга ВЧД при ЧМТ .....	530
V-3 ВЧД – ориентированная терапия .....	546
V-4 Протокол университета Лунд (Lund) по лечению ВЧД при ЧМТ .....	556
V-5 Границы рекомендованного ЦПД при ЧМТ .....	572
V-6 Индивидуальный выбор оптимального церебрального перфузионного давления на основе оценки ауторегуляции мозгового кровотока по PRx .....	576
V-7 Поиск оптимального ЦПД и тест повышения АДср (MAP Challenge) (если нет возможности оценить PRx) .....	587
V-8 Алгоритм лечения тяжелой черепно-мозговой травмы с использованием мониторинга ВЧД (SIBICC) Сизтл 2019 .....	593
V-9 Оптимизация гемодинамики .....	604
V-10 Влияние вазоактивных средств на мозговой кровоток .....	612
V-11 Осмотерапия отека мозга .....	621
V-12 Респираторная поддержка и протекция дыхательных путей у пациентов в нейрохирургической реанимации .....	624
V-13 Коррекция анемии у пациентов с острым церебральным повреждением .....	649

# Часть вторая II

Внутричерепное пространство,  
объёмы мозга, ликвора и крови  
в норме и при патологии.

Внутричерепное давление.

Внутричерепной комплайнс.

Перфузионное давление

## II-1 Доктрина Монро-Келли

Суммарный объем внутричерепных компонентов –  
константа

**Череп – особенное место.** В черепе всё не так, как в остальном организме. Прежде всего – ограниченный объем. Мозг находится в черепе, а череп – это крепкий корпус неизменного объема. Это накладывает жесткие ограничения на изменения объема самого мозга. Любой другой орган может задерживать значительное количество жидкости в интерстиции и сохранять жизнеспособность до тех пор, пока давление в интерстиции не достигнет величины давления в капиллярах этого органа. Дальше микроциркуляция остановится и начнется гибель клеток, что бывает очень редко. У мозга очень мало места для изменения объема.

Доктрина Монро-Келли гласит:

1. Все внутричерепные компоненты заключены в ригидном костном образовании **неизменного объема** – полости черепа;
2. Поэтому **суммарный объем** внутричерепных компонентов (кровь, ликвор и мозговое вещество) остается **постоянным**;
3. При появлении дополнительного объемного компонента (опухоль, гематома, отек) объем исходных компонентов (кровь, ликвор и мозговое вещество) уменьшается;
4. При изменении объема любого из названных трех компонентов (кровь, ликвор и мозговое вещество), меняется объем остальных компонентов.

Другими словами, компенсация прироста объема одного из компонентов должна быть обеспечена пропорциональным уменьшением объема одного или двух других компонентов. Внутричерепными компонентами, обеспечивающими объемное равновесие, являются мозг, ликвор и венозный компонент внутричерепного объема крови. Нарушение объемного равновесия приводит к повышению

ВЧД. Диагностическая ценность измерения ВЧД заключается в том, что позволяет судить о состоянии объемной компенсации в полости черепа. Математически доктрину Монро-Келли можно выразить формулой:

$$V = V_{\text{кровь}} + V_{\text{ликвор}} + V_{\text{мозг}}$$

или

$$V = \Delta V_{\text{пат}} + \Delta V_{\text{кровь}} + \Delta V_{\text{ликвор}} + \Delta V_{\text{мозг}}$$

где  $V$  – объем черепа и суммарный объем крови, ликвора и мозга.

$\Delta V$  – изменения объемов внутрочерепных компонентов,  
 $\Delta V_{\text{пат}}$  – патологический объем (гематома, опухоль, отек)

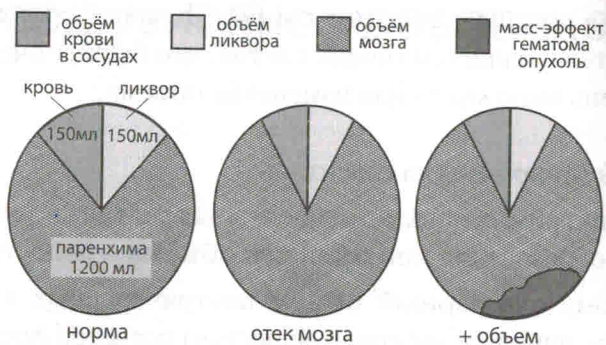


Рис. II-1 (1)

Внутрочерепное содержимое – это мозговое вещество, кровь и ликвор. Мозговое вещество составляет 80–85% интракраниального объема или 1200–1600 мл: нейроны 500–700 мл, глиа 700–900 мл, внеклеточная жидкость до 75 мл. Кровь и ликвор суммарно составляют 15–20% интракраниального объема, приблизительно по 150 мл.

Доктрина Монро-Келли хорошо описывает взаимодействие внутрочерепных объемов. В черепе нет свободных пространств. Все внутреннее пространство черепа разделено между тремя компонентами. Это вещество мозга, кровь, находящаяся в кровеносных сосудах и ликвор в ликворных пространствах.

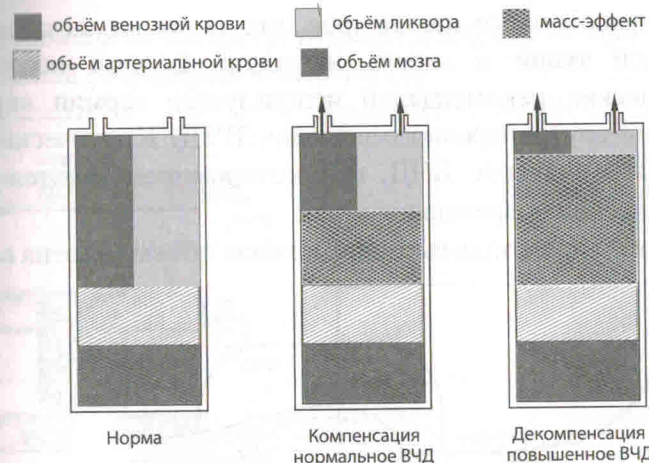


Рис. II-1 (2)

Если объем мозга увеличивается, то из черепа вытесняется ликвор и сдавливаются кровеносные сосуды (преимущественно венозная сеть). Это перераспределение внутрочерепного пространства позволяет мозгу не погибнуть.

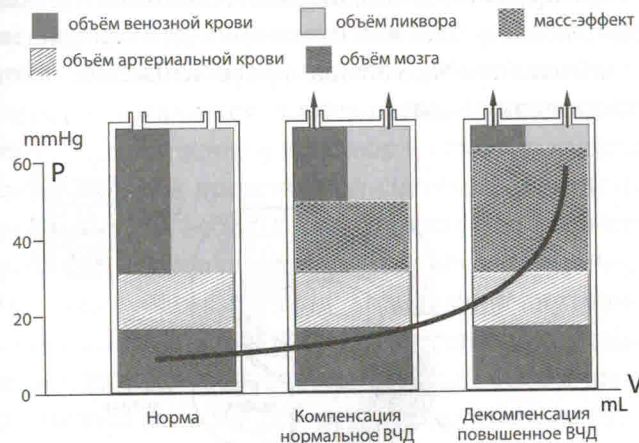


Рис. II-1 (3)

Но практически сразу начинает повышаться внутрочерепное давление. Допустимая граница подъема внутрочерепного давления – это 30 mmHg. Это давление равно среднему давлению в капиллярах. Дальнейшее повышение внутрочерепного давления приведет к

сдавливанию части капилляров, что повлечет за собой ишемию мозговой ткани и гибель нейронов. В ряде исследований и клинических рекомендаций используется термин «критический уровень» внутричерепного давления (ВЧД). Критический уровень — это такое значение ВЧД, при котором развиваются вторичные ишемические повреждения мозга.

Можно представить распределение объема черепа в норме так

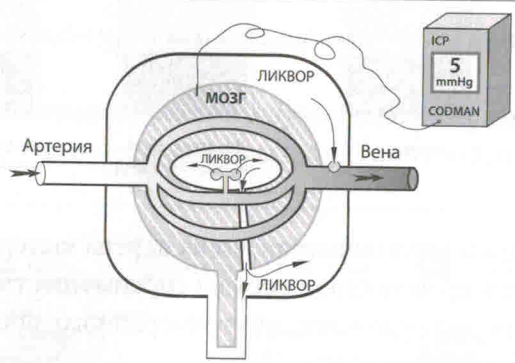


Рис. II-1 (4)

Формирование дополнительного патологического объема в виде гематомы, опухоли или отека приведет к повышению внутричерепного давления, нарушению кровоснабжения мозга и нарушению ликвородинамики.

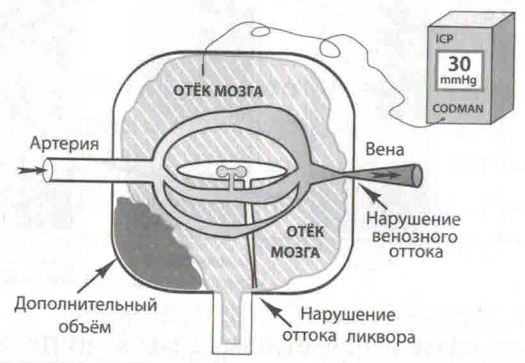


Рис. II-1 (5)

Когда внутричерепная гипертензия приводит к нарушению венозного оттока и нарушению резорбции ликвора процесс нарастания внутричерепного давления приобретает свойства порочного круга.

Еще одна схема иллюстрирующая доктрину Монро-Келли и принцип закона сохранения вещества. [1]

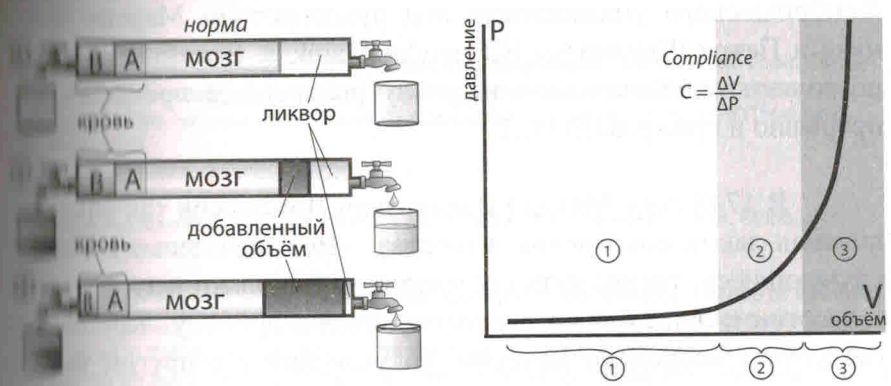


Рис. II-1 (6)

В качестве модели черепа взят цилиндр неизменного объема. В цилиндре три компонента: мозг, ликвор и кровь. Кровь представлена артериальными и венозными объемами. В норме (1) небольшие изменения объема не приводят к подъему давления. Когда в полости черепа появляется дополнительный патологический объем (2), из черепа вытесняется ликвор и некоторое количество крови из венозной части кровеносной системы. В этой фазе патологического процесса небольшое увеличение внутричерепного объема приводит уже к значительному подъему внутричерепного давления. Это зона субкомпенсации. Повышение внутричерепного давления пока еще не приводит к нарушению кровоснабжения мозга. Когда дополнительный патологический объем приводит к вытеснению ликвора из всех резервных пространств (3), наступает жизнеугрожающее состояние. Небольшое увеличение внутричерепного объема приводит катастрофическому росту внутричерепного давления. Это угроза дислокации, вклинения и/или нарушения кровоснабжения мозга с фатальным исходом. Рентгеновская компьютерная томография и магнитно-резонансная томография позволяют судить о соотношении объемов в черепе

## IV-13 Напряжение сдвига (shear stress) – фактор воздействия на эндотелий

**Кратко:** Кровь, проходя по сосуду, оказывает механическое (деформирующее) воздействие на клетки эндотелия. В ответ на деформацию клетки отвечают активацией эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS), что приводит к (NO)-опосредованной вазодилатации.

**Подробно:** Термин «напряжение сдвига» используется в гидродинамике при описании ламинарного равномерного потока однородной (ньютоновской) жидкости в прямой трубке неизменного диаметра. Ламинарный поток описывается как перемещение слоев жидкости относительно друг друга без перемешивания и пульсаций. При ламинарном движении жидкости в трубке центральные слои жидкости движутся быстрее чем периферические. Разница в скорости движения слоев называется скоростью сдвига и измеряется в тех же единицах, что и поток: объём в единицу времени (например, литры в минуту). Скорость сдвига зависит от средней скорости потока и вязкости жидкости. Для того, чтобы перемещать один слой относительно другого, затрачивается сила, кроме того, учитывается площадь соприкосновения слоев.

Усилие, возникающее между слоями, называется «напряжением сдвига», обозначается буквой «сигма»  $\sigma$  и является отношением силы к площади. Формула  $\sigma = F/A$ . Размерность как и у давления. В физиологии для оценки напряжения сдвига используют «паскаль»,  $Pa = N/m^2$  ( $1 Pa = 7,5006 \cdot 10^{-3} mmHg$ ). Согласно уравнению Ньютона, вязкость движущейся жидкости прямо пропорциональна величине напряжения сдвига и обратно пропорциональна разнице скоростей движения слоёв. Соответственно, *напряжение сдвига* – это произведение *вязкости* на *скорость сдвига*.

Для оценки воздействия тока крови на эндотелий стенку сосуда рассматривают как наружный, неподвижный слой.

Следует учитывать ряд допущений. 1) кровь не является ньютоновской (ньютоновской) жидкостью; 2) диаметр сосудов меняется на протяжении и зависит от тонуса гладких мышц; 3) только некоторые участки сосудов можно условно считать прямыми; 4) ток крови в артериальной части русла не равномерный, а пульсирующий.

В норме воздействие напряжения сдвига на эндотелий артерий колеблется от 0,5 до 4,0 Pa и зависит от геометрии сосуда и интенсивности кровотока.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Bimmeler S, Assmus B, Hermann C, Haendeler J, Zeiher AM. Fluid shear stress stimulates phosphorylation of Akt in human endothelial cells: Involvement in suppression of apoptosis. *Circ Res* 83: 334-341, 1998.
2. Carter NH, Atkinson CL, Heinonen IHA, Haynes A, Robey E, Smith KJ, Ainslie PN, Holland RL, Green DJ. Evidence for shear stress-mediated dilation of the internal carotid artery in humans. *Hypertension* 68: 1217-1224, 2016.
3. Mashour GA, Boock RJ. Effects of shear stress on nitric oxide levels of human cerebral endothelial cells cultured in an artificial capillary system. *Brain Res* 842: 233-238, 1999.
4. Green DJ. Matched increases in cerebral artery shear stress, irrespective of stimulus, reduce similar changes in extra-cranial arterial diameter in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017. doi: 10.1177/0271678X17739220. [Epub ahead of print]

## IV-14 Ретроградная гиперполяризация эндотелиальных клеток

**Кратко:** В покое разность потенциалов на мембране клетки 70 милливольт. Цитоплазма несет отрицательный заряд. Мембрана клетки поляризована. В ответ на стимул клетка отвечает изменением работы ионных каналов. В результате разность потенциалов меняется. Если разность потенциалов превышает 70 милливольт – это гиперполяризация. Любое изменение мембранного потенциала это сигнал для соседних клеток. Гиперполяризация эндотелиальных клеток мозговых сосудов – важный фактор ауторегуляции мозгового кровотока.

*Ретроградная гиперполяризация* эндотелиальных клеток распространяется от капилляров к артериям, против тока крови. Эндотелиальные клетки способны индуцировать гиперполяризацию гладкомышечных клеток, что приводит к их расслаблению и вазодилатации.

**Подробно:** В главе I-7 мы обсуждали активный транспорт через клеточную мембрану и работу К/Na-АТФ-азы (К/Na-насос). Благодаря работе К/Na-АТФ-азы клетка удаляет из цитоплазмы ионы  $\text{Na}^+$  и закачивает внутрь ионы  $\text{K}^+$ . Поскольку на три удаленных иона  $\text{Na}^+$  в клетку входят только два иона  $\text{K}^+$ , на мембране клетки формируется разность потенциалов и достигает 70 милливольт. В клетке заряд отрицательный, вне клетки – положительный. Это потенциал покоя. Мембрана клетки поляризована. В ответ на воздействие открываются натриевые каналы, ионы  $\text{Na}^+$  входят в клетку – происходит деполяризация (потенциал покоя падает). Клетка разряжается как электрошокер. После этого К/Na-АТФ-азы должны восстановить потенциал покоя (поляризовать мембрану клетки).

*Гиперполяризация* – это разность потенциалов на клеточной мембране более 70 милливольт. Гиперполяризация мембраны приводит клетку в состояние рефрактерности. Гиперполяризация возникает вследствие выхода иона  $\text{K}^+$  из клетки или поступления

иона  $\text{Cl}^-$ . Приток любых катионов, например,  $\text{Na}^+$  или  $\text{Ca}^{2+}$  ингибирует гиперполяризацию. Если клетка имеет приток  $\text{Na}^+$  или  $\text{Ca}^{2+}$  в состоянии покоя, то остановка вхождения этих катионов приведет к гиперполяризации.

Хорошо изучен феномен гиперполяризации, возникающий при формировании потенциала действия в нейронах.



Рис. IV-14 (1)

Основным механизмом гиперполяризации в нейронах является воздействие на *потенциал-управляемые ионные каналы (voltage-gated ion channels)*. Установлено, что нейрон входит в состояние гиперполяризации сразу после генерации потенциала действия. Гиперполяризованный нейрон находится в состоянии рефрактерности примерно 2 миллисекунды, когда нейрон не может генерировать последующие потенциалы действия. К/Na-АТФ-азы перекачивают ионы  $\text{K}^+$  и  $\text{Na}^+$ , восстанавливая мембранный потенциал до 70 милливольт, после чего нейрон снова готов передавать сигнал. Важно иметь в виду, что кроме К/Na-АТФ-аз в формировании потенциала покоя, сигнала и восстановления участвуют много систем активного и пассивного транспорта через клеточную мембрану (каналов), описанных в главе I-7.

Гиперполяризация эндотелиальных клеток имеет иной механизм. В распространении гиперполяризации эндотелиальных клеток важную роль играют межклеточные *щелевые соединения (gap*

*junctions*). Щелевые соединения – это управляемые каналы, которые соединяют цитоплазму двух клеток, что позволяет различным молекулам и ионам напрямую проходить через управляемые каналы из одной клетки в другую [1; 2].

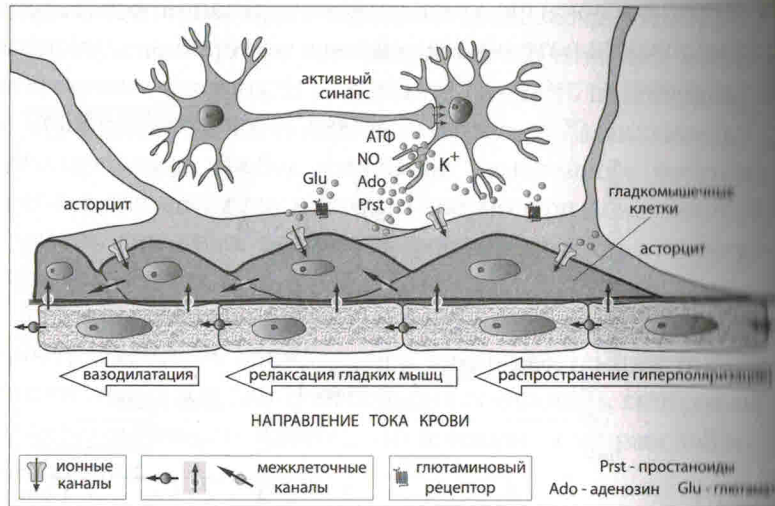


Рис. IV-14 (2)

Каждый канал щелевого соединения состоит из двух коннексонов (или полуканалов), которые соединяются в межклеточном пространстве [1; 2; 3].

Щелевые соединения встречаются практически во всех тканях организма, за исключением взрослых полностью развитых скелетных мышц и подвижных типов клеток, таких как сперматозоиды или эритроциты.

Ретроградная гиперполяризация эндотелиальных клеток начинается в капиллярах и распространяется ретроградно по сосудам, против тока крови, к артериям. Распространение гиперполяризации происходит через щелевые соединения. В сосудах мозга есть щелевые соединения между клетками эндотелия, между гладкомышечными клетками и между клетками эндотелия и гладкомышечными клетками. Эндотелиальные клетки способны индуцировать гиперполяризацию гладкомышечных клеток, что приводит к их расслаблению и вазодилатации. Основным сигналом, приводящим

к гиперполяризации эндотелиальных клеток, служит повышение концентрации внеклеточного калия ( $K^+$ ) вследствие нервной активности. Это самый простой и очевидный механизм: когда вокруг клетки, имеющей отрицательный заряд цитоплазмы, увеличивается количество положительно заряженных частиц (ионов калия  $K^+$ ) разность потенциалов на мембране клетки растет. Когда гиперполяризация распространяется на миоциты, развивается блокировка потенциал-управляемых кальциевых каналов. Блокировка входа ионов  $Ca^{2+}$  в миоциты не позволяет сокращаться актин-миозиновому комплексу и развивается вазодилатация [4; 5; 6].

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Lampe, Paul D.; Lau, Alan F. (2004). «The effects of connexin phosphorylation on gap junctional communication». The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 36 (7): 111–86. doi:10.1016/S1357-2725(03)00264-4. PMC 2878204. PMID 15109565.
2. Lampe, Paul D.; Lau, Alan F. (2000). «Regulation of gap junctions by phosphorylation of connexins». Archives of Biochemistry and Biophysics. 384 (2): 205–15. doi:10.1006/abio.2000.2131. PMID 11368307.
3. Maeda, Shoji; Nakagawa, So; Suga, Michihiro; Yamashita, Eiki; Oshima, Atsunori; Fujiyoshi, Yoshinori; Tsukihara, Tomitake (2009). «Structure of the connexin 26 gap junction channel at 3.5 Å resolution». Nature. 458 (7238): 597–602. Bibcode:2009Natur.458..597M. doi:10.1038/nature07869. PMID 19340074.
4. Longden T.A., Dabertrand F., Koide M., Gonzales A.L., Tykocki N.R., Brayden J.E., Hill-Eubanks D., Nelson M.T. Capillary  $K^+$ -sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow. Nat Neurosci. 2017 May;20(5):717-726. doi: 10.1038/s41469-017-04933. Epub 2017 Mar 20.
5. Holland R.L., Fisher J.A., Ainslie P.N.. Regulation of the Cerebral Circulation by Arterial Carbon Dioxide. Compr Physiol. 2019 Jun 12;9(3):1101-1154. doi: 10.1002/cphy.c180021.
6. Iadecola C. The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. Neuron. 2017 Sep 27;96(1):17-42. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
7. Fleming I, Rueben A, Fisslthaler B, Schrodt S, Sander A, Haendeler J, Falck JR, Morisseau C, Hammock BD, Busse R, Entry CC. Epoxyeicosatrienoic acids regulate Trp channel-dependent  $Ca^{2+}$  signaling and hyperpolarization in endothelial cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol 27: 2612-2618, 2007.
8. Garland C.J., Dora K.A. EDH: endothelium-dependent hyperpolarization and microvascular signalling. Acta Physiol (Oxf). 2017 Jan;219(1):152-161. doi: 10.1111/apha.12649. Epub 2016 Feb 1.



## IV-15 Кальциевые каналы клеточной мембраны и ауторегуляция мозгового кровотока

Ион кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ), важная сигнальная молекула – работает в большинстве органов и тканей организма. Ион кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) участвует в работе возбудимых тканей при формировании сигналов и реакции миоцитов, нейронов, глии, астроцитов, проводящей системы сердца, генераторов ритма сердечных сокращений и дыхания.

Сегодня описано большое количество селективных мембранных кальциевых каналов. В разных тканях и органах есть разные подтипы кальциевых каналов, но все они делятся на две группы. Это *потенциал-управляемые* и *лиганд-управляемые кальциевые каналы*.

Присутствие ионов кальция ( $\text{Ca}^{2+}$ ) в клетке – необходимое условие мышечного сокращения. Открытие кальциевых каналов обеспечивает повышение тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Повышается сопротивление, уменьшается кровоток. Закрытие кальциевых каналов приводит к снижению тонуса гладкой мускулатуры сосудов. Снижается сопротивление и увеличивается кровоток.

**Потенциал-управляемые кальциевые каналы** открываются и/или закрываются в ответ на изменение мембранного потенциала. Когда на мембране потенциал покоя – эти каналы закрыты. Деполяризация открывает каналы. Восстановление потенциала покоя приводит к закрытию каналов. Гиперполяризация закрывает эти каналы «более крепко» и для их открытия требуется более сильный сигнал. Эти каналы подразделяют по интенсивности сигнала, необходимой для их открытия. Высокопороговые, среднепороговые и низкопороговые каналы. В миоцитах работают высокопороговые потенциал-управляемые кальциевые каналы.

**Лиганд-управляемые кальциевые каналы** иначе называют рецептор-управляемые кальциевые каналы. Эти каналы открываются под действием специфических молекул-лигандов. Большинство этих каналов внутри клетки на эндоплазматическом ретикулуме и саркоплазматическом ретикулуме. Есть каналы, которые активируются инозитолтрифосфатом, и есть рецепторы, которые активируются на повышение концентрации кальция в цитоплазме (интеркальций-индуцированное высвобождение кальция в миоцитах).

Фармпрепараты-блокаторы потенциал-управляемых кальциевых каналов L-типа используются для лечения артериальной гипертензии. В гладкомышечных клетках деполяризация опосредована главным образом притоком кальция в клетку. Блокаторы кальциевых каналов L-типа избирательно ингибируют эти потенциалы действия в гладких мышцах, что приводит к расширению кровеносных сосудов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Nelson M, Patlak J, Worley J, Standen N. Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. Am J Physiol 259: C3-C18, 1990.
2. Klockner U, Isenberg G. Calcium channel current of vascular smooth muscle cells: extracellular protons modulate gating and single channel conductance. J Gen Physiol 103: 665-670, 1994.
3. Klockner U, Isenberg G. Intracellular pH modulates the availability of vascular L-type  $\text{Ca}^{2+}$  channels. J Gen Physiol 103: 647-663, 1994.

## IV-16 Калиевые каналы – часть механизмов ауторегуляции мозгового кровотока

Ион калия ( $K^+$ ) – основной катион цитоплазмы, участвует в формировании мембранных потенциалов (покоя, действия, деполяризации и гиперполяризации). Изменение мембранного потенциала и концентрации ионов калия ( $K^+$ ) в цитоплазме и вне клетки является участвующим сигналом для реакций клеточного ответа. Перемена концентрации ионов калия ( $K^+$ ) сквозь мембрану клетки происходит через управляемые калий-селективные каналы. Калиевые каналы гладких мышц сосудов играют важную роль в регуляции тонуса сосудов головного мозга. В гладких мышцах сосудов открытие калиевых каналов позволяет калию выходить из клетки, что приводит в гиперполяризации миоцита. При развитии гиперполяризации, особые, потенциал-управляемые кальциевые каналы уменьшают приток внеклеточного кальция, снижая внутриклеточную концентрацию кальция и снижая тонус гладких мышц сосудов.

Существует четыре разновидности калиевых каналов:

1. *Кальций-зависимые калиевые каналы (KCa Channels)*. Описано 8 типов этих каналов. Эти каналы открываются в ответ на присутствие ионов кальция внутри клетки. К этой же группе относятся каналы структурно или филогенетически связанные с каналами, управляемыми кальцием. В результате в эту группу каналов включены каналы, управляемые ионами  $Na^+$ ,  $H^+$ ,  $Cl^-$ . Кальций-зависимые калиевые каналы подразделяют по скорости пропускания ионов калия ( $K^+$ ): высокая проводимость – от 100 до 300 ионов в секунду, промежуточная проводимость – от 25 до 100 ионов в секунду и малая проводимость от – 2–25 ионов в секунду.
2. *Калиевые каналы внутреннего выпрямления (Inward-rectifier potassium channels, Kir, IRK)* – это управляемые каналы, которые пропускают ионы калия только внутрь клетки. Эти каналы активируются фосфатидилинозитол-4,5-бисфосфатом (phosphatidylinositol

4-phosphate или  $PIP_2$ ). Kir каналы закрыты при деполяризации, вызывают реполяризацию мембраны и увеличивают продолжительность потенциала действия. В эндотелиальных клетках Kir каналы участвуют в регуляции работы синтазы оксида азота (eNOS).

*Потенциал-управляемые калиевые каналы (Voltage-gated potassium channels или VGKCs)* – открываются в ответ на изменение трансмембранного потенциала. Участвуют в реполяризации клеточной мембраны после формирования потенциала действия. То есть играют ключевую роль в восстановлении потенциала покоя.

*Двухпоровые калиевые каналы (two-pore-domain или tandem pore domain potassium channels)* получили свое название из-за биохимической структуры – молекулы белков, формирующих эти каналы, имеют две поры. Эти каналы постоянно открыты для ионов калия. Иначе их называют каналы утечки (leak channels). Эти каналы играют важную роль в поддержании потенциала покоя и формировании гиперполяризации мембраны в ответ на растяжение клетки.

Описано участие первых трех разновидностей калиевых каналов в реализации церебрального сосудистого ответа при гиперкапнии. Открытие калиевых каналов уменьшает приток внеклеточного кальция в клетку и способствует снижению тонуса гладких мышц сосудов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. **Rosenblum WI.** ATP-sensitive potassium channels in the cerebral circulation. Stroke 34: 1547-1552, 2003.
2. **Nelson M, Patlak J, Worley J, Standen N.** Calcium channels, potassium channels, and voltage dependence of arterial smooth muscle tone. Am J Physiol 259: C3-C18, 1990.
3. **Faraci FM, Sobey CG.** Role of potassium channels in regulation of cerebral vascular tone. J Cereb blood flow Metab 18: 1047-1063, 1998.
4. **Faraci FM, Breese KR, Heistad DD.** Cerebral vasodilation during hypercapnia: Role of glibenclamide-sensitive potassium channels and nitric oxide. Stroke 25: 1679-1683, 1994.
5. **Kinoshita H, Katusic ZS.** Role of potassium channels in relaxations of isolated canine basilar arteries to acidosis. Stroke 28: 433-437, 1997.
6. **Lindauer U, Vogt J, Schuh-Hofer S, Dreier JP, Dirnagl U.** Cerebrovascular vasodilation in extraluminal acidosis occurs via combined activation of ATP-sensitive and  $Ca^{2+}$ -activated potassium channels. J Cereb Blood Flow Metab 23: 1227-1238, 2003.