

Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и в период постишемической гипоперфузии

АЛЕКСАНДРИН В.В.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии»
Российской академии медицинских наук,
125315, Москва, ул. Балтийская, 8. E-mail: vpka@mail.ru

Цель исследования — изучение характера взаимодействия миогенного звена ауторегуляции мозгового кровотока с другими факторами, модулирующими сосудистый тонус в контроле и в условиях постишемической гипоперфузии. Исследования проведены на крысах-самцах в условиях наркоза. Наблюдение за пилальными сосудами проводили методом «черепного окна». Миогенный ответ (натяжение сосудистых стенок) оценивали по формуле Лапласа. Мозговой кровоток регистрировали лазер-доплером. В контроле миогенный ответ является ведущим фактором ауторегуляции мозгового кровотока. Отсроченная гипоперфузия обусловлена дисфункцией эндотелия. Ауторегуляция при этом сохраняется и осуществляется за счет миогенной реакции. Ауторегуляция имеющегося уровня кровотока осуществляется за счет миогенного ответа. Модулирующие влияния (эндотелиальные, метаболические, нейрогенные) задают величину натяжения стенок артериол и уровень кровотока. Графически это выглядит как диагональное смещение кривой ауторегуляции мозгового кровотока.

Ключевые слова: мозговой кровоток, ауторегуляция, артериолы, миогенный ответ

Введение

Ауторегуляция мозгового кровотока заключается в способности церебральных артериол в ответ на изменения перфузионного давления подстраивать свой диаметр таким образом, чтобы объемная скорость тканевого кровотока оставалась неизменной. К настоящему времени как теоретически, так и экспериментально доказана ведущую роль миогенного звена в ауторегуляции [2, 3]. В то же время артериолы могут активно изменять свой диаметр под влиянием еще трех факторов: нейрогенного, метаболического и эндотелиального. В настоящее время открытым остается вопрос, каким образом миогенный механизм взаимодействует с этими звеньями [15]. Особую актуальность понимание характера этого взаимодействия приобретает при патологических нарушениях сосудистого тонуса, в частности, в постреанимационном периоде, для которого характерна фаза постишемической отсроченной гипоперфузии (postischemic delayed hypoperfusion), а именно: длительное снижение мозгового кровотока с нарушением метаболической и эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса [8, 17].

Целью настоящей работы являлось изучение характера взаимодействия миогенного звена ауторегуляции мозгового кровотока с другими факторами, модулирующими сосудистый тонус, на примере постишемической отсроченной гипоперфузии.

Материалы и методы

Эксперименты проводили на белых половозрелых беспородных крысах-самцах массой 250—300 г. В первой контрольной серии (n=26) использовали интактных животных, во второй серии (n=25) животные подвергались неполной глобальной ишемии мозга длительностью 10 мин с последующей реинфузией. Наркотизированные

животные (хлоралгидрат, внутривентриально в дозе 300 мг/кг) помещались в стереотаксический станок с жесткой фиксацией головы, которая располагалась на 2 мм выше туловища. Температуру животного (ректальное измерение) поддерживали на уровне 37°C с помощью лампы. Для измерения системного артериального давления (АД) у животных выделяли и катетеризировали бедренную артерию (гепарин внутривенно в дозе 500 Ед/кг). Для измерения мозгового кровотока и биомикроскопии проводили трепанацию теменной кости с сохранением твердой мозговой оболочки.

Регистрацию локального мозгового кровотока проводили в теменной области неокортекса (координаты: AP — 5 мм, L — 3 мм) с помощью лазерных доплеровских флоуметров ALF-21 (Transonic Systems Inc., USA) [4] и ЛАКК-01 (ЛАЗМА, Россия) [2].

Прижизненное изучение микроциркуляции (фоторегистрацию) осуществляли через микроскоп МЛ-2 с использованием контактного объектива ЛК-10 [2]. Единичная зона наблюдения составляла 0,35 мм², но перемещение объекта позволяло получать панорамные снимки на площади до 1 мм². В качестве внутреннего диаметра артериол принимался эритроцитарный поток, измерение которого осуществляли по негативам.

Нижнюю границу ауторегуляции мозгового кровотока определяли путем дробной кровопотери через бедренную артерию при одновременной регистрации мозгового кровотока. Вычисляли индекс ауторегуляции: отношение изменения мозгового кровотока (% к исходному) к изменению системного АД (мм рт. ст.). За нижнюю границу ауторегуляции принимали величину АД, при которой индекс превышал единицу [7].

Поскольку миогенная реакция направлена на поддержание постоянства натяжения сосудистой стенки артери-

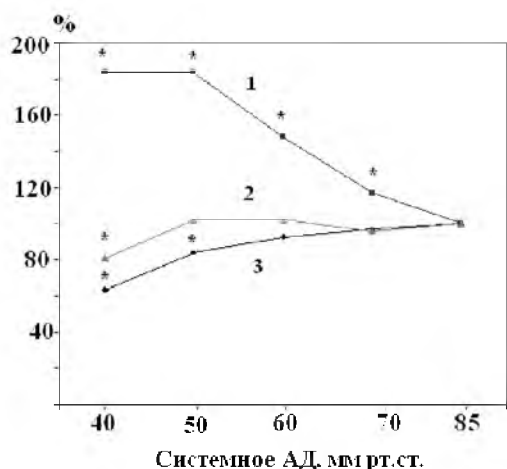


Рис. 1. Изменение диаметра пиальных артериол (1), натяжения стенок пиальных артериол (2) и мозгового кровотока (3) по мере снижения системного АД с 85 мм рт. ст. до 40 мм рт. ст. в контроле. По оси абсцисс: системное АД, мм рт. ст. По оси ординат: изменение диаметра, натяжения и кровотока в % к исходному уровню (100%). * — $p < 0,05$ по сравнению с исходным состоянием

ол [16], то о миогенном ответе судили по изменению натяжения. За основу была взята формула Лапласа:

$$T = P \times r,$$

где:

T — натяжение сосудистой стенки;

P — внутрисосудистое давление;

R — радиус артериолы.

Учитывалось, что при нарушении целостности костного покрова, но сохраненной твердой мозговой оболочке местное внутричерепное давление снижалось до нуля [6]. В работе [9] продемонстрировано, что в этих условиях в диапазоне изменений системного АД (P_c) от 50 до 150 мм рт. ст. соблюдалось соотношение:

$$P_{\Pi} = K \times P_c,$$

где K — постоянный коэффициент.

В таком случае $T_1 = K \times P_{c1} \times r_1$, а $T_2 = K \times P_{c2} \times r_2$, что позволяло оценивать изменение натяжения сосудистой стенки после кровопотери в % к исходному уровню по величинам диаметра артериол и системного АД:

$$T_1/T_2 = (P_{c1} \times r_1/P_{c2} \times r_2) \times 100\%$$

Подстрочными цифрами 1, 2, c_1 , c_2 обозначены исходные величины и значения после кровопотери соответственно.



Рис. 2. Динамика мозгового кровотока (вверху) и системного АД (внизу) после неполной глобальной ишемии мозга. После окончания ишемии фаза реактивной гиперемии сменяется отсроченной гипоперфузией, на фоне которой наблюдается восстановление ауторегуляции кровотока

Неполная глобальная ишемия мозга (incomplete global ischemia) воспроизводилась путем обратимого 10-минутного пережатия обеих общих сонных артерий после снижения системного АД до 40—45 мм рт. ст. посредством кровопотери ($2,7 \text{ мл} \pm 0,3 \text{ мл}/100 \text{ г}$ веса, или 43% объема циркулирующей крови) с последующей струйной внутриартериальной реинфузией [4]. Исходный локальный мозговой кровоток принимался за 100%.

Значимость различий средних величин определяли с помощью t -критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В контрольной серии исследовали миогенный ответ пиальных артериол ($n=47$), с начальным диаметром от 25 до 43 мкм, в процессе ауторегуляции мозгового кровотока. Было показано, что при снижении давления с 84 до 50 мм рт. ст. сохранялась ауторегуляция мозгового кровотока (индекс 0,26—0,42), опосредованная увеличением диаметра артериол. При этом наблюдалось поддержание постоянной величины натяжения сосудистых стенок артериол (рис. 1), что свидетельствовало о ведущей роли миогенного звена реакции в ауторегуляторной реакции сосудов мозга. При падении АД до 38 мм рт. ст. регистрировался срыв ауторегуляции (индекс 1,88), что сопровождалось изменением натяжения сосудистых стенок артериол на 17% ($p < 0,05$). Ранее было доказано наличие нейрогенных [1], метаболических [11] и эндотелиальных [10] влияний на мозговые сосуды у интактных животных в условиях наркоза. Поэтому возникает закономерный вопрос о возможном вкладе перечисленных факторов в наблюдаемый ауторегуляторный ответ. Многочисленными экспериментами было доказано, что при снижении системного АД до нижней границы ауторегуляции в мозговой ткани не происходило повышения концентрации адеинозина, лактата, ионов водорода и CO_2 до концентрации, способной вызвать столь значительную вазодилатацию, которая наблюдалась в наших экспериментах [11, 12, 14]. К тому же методом вейвлет-анализа было показано снижение нейрогенных и эндотелиальных влияний в этих условиях [2]. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что у интактных животных миогенный ответ является ведущим фактором ауторегуляции мозгового кровотока, а ее срыв наступает после истощения возможностей миогенной реакции. Но сохраняется ли ведущая роль миогенного ответа в условиях патологии, когда происходит частичная блокада модулирующих влияний? Для ответа на этот вопрос в следующей серии мы исследовали мозговой кровоток и реакцию пиальных артериол ($n=13$) при снижении системного АД у животных, перенесших неполную глобальную ишемию мозга длительностью 10 мин с последующей реинфузией. В период ишемии мозгового кровотока снижался до 12% от исходного уровня, то есть до порога мембранной недостаточности [14]. В реперфузионный период во всех опытах наблюдалась гиперемическая реакция, вслед за которой кровоток постепенно снижался и стабилизировался на уровне ниже исходного ($54,1 \pm 4,1\%$ против 100%, $p < 0,05$), т.е. наступала фаза постишемической гипоперфузии (рис. 2). Какова ее причина? Форма артериол (судили по внутреннему диаметру) сохранялась цилиндрической, не наблюдалось закупорки просвета артериол и венул форменными элементами крови (рис. 3), что можно рассматривать в пользу неучастия указанных факторов в развитии гипоперфу-

зии. В то же время диаметр артериол и относительное натяжение сосудистых стенок стабилизировались на уровне ниже доишемических значений (таблица). Таким образом, полученные факты свидетельствуют о том, что постишемическая гипоперфузия обусловлена констрикцией артериол. Каков возможный механизм констрикции? Коэффициент корреляции между степенью гиперемии и величиной кровотока при гипоперфузии составлял 0,6453 ($p < 0,01$), что позволяет рассматривать наличие гиперемии в ранний реперфузионный период как фактор, ослабляющий проявление гипоперфузии. Учитывая, что реактивная гиперемия является эндотелийзависимой реакцией [5], можно утверждать, что выраженность гипоперфузии отражает степень эндотелиальной дисфункции. Об этом свидетельствуют и данные других авторов. Было доказано, что в период постишемической гипоперфузии происходит значительное снижение реактивности мозговых сосудов к ацетилхолину, углекислоте и метаболическим факторам [8, 13]. Таким образом, метод глобальной ишемии мозга позволил смоделировать условия, при которых наблюдалась частичная блокада двух звеньев, формирующих сосудистый тонус: метаболического и эндотелиального. Какова роль в этих условиях миогенной регуляции?

Дальнейшие наблюдения за мозговым кровотоком и диаметром пиальных артериол в период гипоперфузии в процессе спонтанного снижения АД продемонстрировали сохранение ауторегуляции кровотока со смещением с нижней границы до $60 \pm 0,6$ мм рт. ст. против $51,2 \pm 0,5$ мм рт. ст. в норме ($p < 0,05$). Резистивные сосуды при этом сохраняли способность к дилатации, причем в пределах нижней границы ауторегуляции сохранялось свойство артериол поддерживать постоянство измененной после ишемии величины натяжения сосудистой стенки (таблица), что свидетельствовало о сохранении важной роли миогенного ответа. С учетом полученных данных можно охарактеризовать постишемическую гипоперфузию как патологическое состояние сосудистого тонуса, обусловленное дисфункцией эндотелия, но с сохранением миогенной реакции, вследствие чего происходило изменение величины натяжения стенок сосудов, снижение самого уровня регулируемого кровотока и смещение нижней границы ауторегуляции в сторону более высокого давления. Необходимо отметить, что до сих пор феномен ауторегуляции не рассматривался в связке с факторами, изменяющими мозговой кровоток [15]. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что такое взаимодействие может существовать в виде диагонального смещения кривой ауторегуляции (рис. 4).

Список литературы

1. Айрапетянц М.Г., Александрин В.В., Курочкина Е.В., Левшина И.П. Микроциркуляторные нарушения в мозге крыс при неврозе // Бюл. exper. биол. и мед. — 1994. — Т. 118, №11. — С. 521—522.
2. Александрин В.В. Экспериментальное доказательство связи миогенного механизма с ауторегуляцией мозгового кровотока // Бюл. exper. биол. и мед. — 2010. — Т. 150, №8. — С. 127—131.
3. Александрин В.В., Александров П.Н. Возможность линейной зависимости между напряжением сосудистой стенки и кровотоком в прекортикальных артериолах // Бюл. exper. биол. и мед. — 2002. — Т. 133, №4. — С. 344—346.
4. Александрин В.В., Хайлов Н.А., Мирзоян Г.Р., Ганьшина Т.С. Сравнительное изучение дилатации (нимодипина) на мозговое кровообращение интактных животных и после глобального ишемического поражения мозга // Экспер. и клинич. фармакология. — 2002. — Т. 65, №2. — С. 17—19.

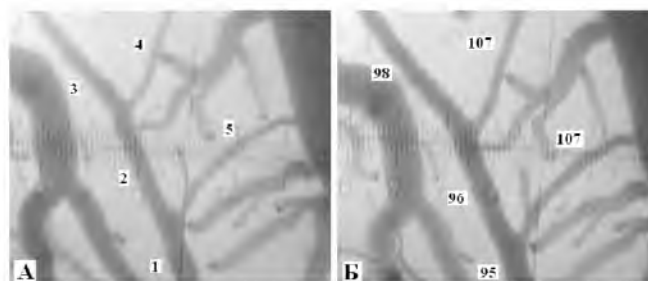


Рис. 3. Микроциркуляторное русло коры мозга крысы в период постишемической гипоперфузии: А — при системном АД=70 мм рт. ст.; Б — после снижения системного АД до 60 мм рт. ст. А: цифрами указан номер артериолы; Б: цифрами около артериол указано отношение достигнутого натяжения сосудистой стенки к исходной величине натяжения сосудистой стенки (%). Это соотношение близко к 100%, что указывает на ведущую роль миогенного ответа в реакции артериол. Одно деление шкалы — 10 мкм. Микрофотография, увеличение 60-крат.

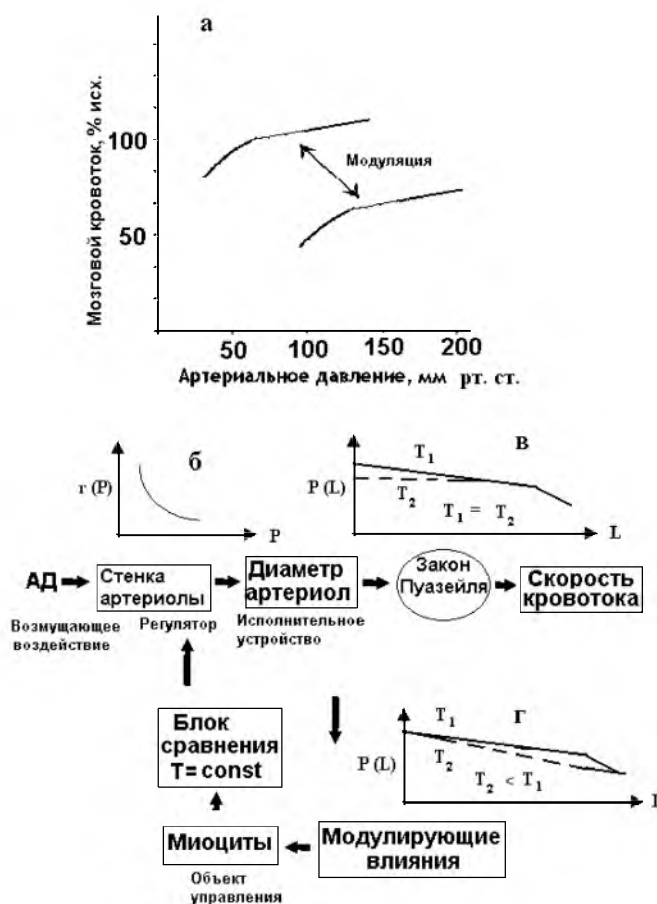


Рис. 4. Блок-схема системы ауторегуляции мозгового кровотока. Модулирующие влияния (нейрогенные, эндотелиальные, метаболические), воздействуя на миоциты, задают величину натяжения сосудистой стенки. Миогенная реакция направлена на поддержание постоянства этой величины. Графически взаимодействие модулирующих и миогенных механизмов выглядит как диагональное смещение кривой ауторегуляции (а). На сопутствующих графиках показаны: (б) гиперболическая зависимость между радиусом артериол и системным АД, что обусловлено поддержанием постоянства натяжения; (в) профиль падения давления в пиальных артериолах исходно и после снижения системного АД (пунктир); (г) профиль падения давления в пиальных артериолах исходно и на фоне эндотелиальной недостаточности — постишемической гипоперфузии (пунктир).

**Изменение диаметра и натяжения сосудистой стенки пиальных артериол
в период постшемической гипоперфузии (M±m)**

Регистрируемые показатели	Исходное состояние	Постшемическая гипоперфузия	Спонтанное снижение системного АД	
Артериальное давление, мм рт. ст.	86,7±0,9	69,7±0,9 *	60±0,6 #	48,5±1,3 #
Диаметр артериол, мкм (n=13)	31,7±1,7	26,7±1,7 *	32,9±1,8 #	33,4±2,3
Натяжение сосудистой стенки, %	100	69,4±4,0 *	69,2±3,8 *	58,7±3,6 #
Диаметр артериол, мкм (n=15)	45±0,2	40±0,1 *	44,2±0,8 #	45,3±2,6
Натяжение сосудистой стенки, %	100	72,3±3,4 *	69,4±3,2 *	56,8±3,2 #
Диаметр артериол, мкм (n=12)	52,5±1,4	46,3±2,4 *	53,4±1,6 #	56,2±3,1
Натяжение сосудистой стенки, %	100	70±3,3 *	69,2±2,9 *	59,6±2,8 #

Примечание. Значимость различий: * — p<0,05 с исходным состоянием; # — p<0,05 с предыдущим показателем

5. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. — СПб.: СПбГМУ, 2003. — С. 4—38.

6. Albin M.S., Bunegin L., Dujovny M. Brain retraction pressure during intracranial procedures // Surg. Forum. — 1975. — Vol. 26. — P. 499—500.

7. Brady K.M., Lee J.K., Kibler K.K., Easley R.B., Koehler R.C., Shaffner D.H. Continuous Measurement of Autoregulation by Spontaneous Fluctuations in Cerebral Perfusion Pressure Comparison of 3 Methods // Stroke. — 2008. — Vol. 39. — P. 2532—2537.

8. Clavier N.V., Kirsch J.R., Hurn P.D., Traystman R.J. Effect of postischemic hypoperfusion on vasodilatory mechanisms in cats // Am. J. Physiol. — 1994. — Vol. 267. — H2012—H2018.

9. Harper S.L., Bohlen H.G., Rubin M.J. Arterial and microvascular contributions to cerebral cortical autoregulation in rats // Am. J. Physiol. — 1984. — Vol. 246, №1. — P. 17—24.

10. Jones S.C., Easley K.A., Radinsky C.R., Chyatte D., Furlan A.J. Nitric oxide synthase inhibition depresses the height of the cerebral blood flow-pressure autoregulation curve during moderate hypotension // J. Cerebr. Blood Flow. Metab. — 2003. — Vol. 23. — P. 1085—1095.

11. Kusano Y., Echeverry G., Miekisiak G., Kulik T.B., Aronhime S.N., Chen J.F., Winn H.R. Role of adenosine A2 receptors in re-

gulation of cerebral blood flow during induced hypotension // J. Cerebr. Blood Flow Metab. — 2010. — Vol. 30. — P. 808—815.

12. Kuschinsky W., Wahl M. Local chemical and neurogenic regulation of cerebral vascular resistance // Physiol. Rev. — 1978. — Vol. 58, №3. — P. 656—680.

13. Lavi S., Gaitini D., Milloul V., Jacob G. Impaired cerebral CO₂ vasoreactivity: association with endothelial dysfunction // Am. J. Physiol. — 2006. — Vol. 291. — P. 1856—1861.

14. Obrenovitch T.R., Garofalo O., Harris R.J. Brain tissue concentrations of ATP< phosphocreatine, lactate and tissue pH in relation to reduced cerebral blood flow following experimental acute middle cerebral artery occlusion // J. Cerebr. Blood Flow Metab. — 1988. — Vol. 8, №6. — P. 866—874.

15. Ogoh S., Ainslie P.N. Cerebral blood flow during exercise: mechanisms of regulation // J. Appl. Physiol. — 2009. — Vol. 107. — P. 1370—1380.

16. Osol G., Brekke J.F., McElroy-Yaggy K., Gokina N.I. Myogenic tone, reactivity and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior // Am. J. Physiol. — 2002. — Vol. 238, №6. — P. 2260—2267.

17. Sundgreen C., Larsen F.S., Herzog T.M., Knudsen G.M., Boesgaard S., Aldershvile J. Autoregulation of cerebral blood flow in patients resuscitated from cardiac arrest // Stroke. — 2001. — Vol. 32. — P. 128—132.

Autoregulation of cerebral blood flow in normal and during postischemic hypoperfusion

ALEKSANDRIN V.V.

Institute of General Pathology and Pathophysiology, 8, Baltiyskaya str., 125315, Moscow, Russia

Objective: to study the interaction between myogenic link of autoregulation of cerebral blood flow and other factors of modulation of vessel's tone in control and during postischemic hypoperfusion. Subjects and methods. Rat, anesthetized chloralhydrat, were equipped with closed cranial window and pial arteriolar diameter was measured before and after hemorrhage. Myogenic reaction (wall tension) calculated by Laplace law. Microcirculation was explored by laser Doppler flowmetry. Results. The myogenic reaction is the leading factor of autoregulation of cerebral blood flow in control. Postischemic hypoperfusion is conditioned by endothelial dysfunction. The myogenic reaction is the leading factor of autoregulation of cerebral blood flow during the hypoperfusion. Conclusion. Autoregulation is realized by myogenic mechanism. Modulated factors (neurogenic, metabolic, endothelial) change a vessel's tension and a value of cerebral blood flow. It is the diagonal shift of the autoregulation curve.

Key words: cerebral blood flow, autoregulation, arterioles, myogenic reaction