Метаболические механизмы развития и компенсации осмотического стресса в головном мозге

Пигарова Е.А.*, Дзеранова Л.К.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

Внеклеточная жидкость головного мозга, состоящая из цереброспинальной и интерстициальной жидкости, в норме изотонична плазме крови. Проблемы возникают при быстром изменении осмоляльности или циркулирующей крови или жидкостей головного мозга. Проницаемость гематоэнцефалического барьера ниже, чем в периферических капиллярах, но эта проницаемость все равно в несколько раз больше, чем пассивная проницаемость для электролитов или глюкозы. Вследствие этой разницы считается, что мозг подобен осмометру: отекает при снижении осмоляльности плазмы и сжимается (дегидратируется), когда плазма становится гипертоничной. Осмотический стресс оказывает непосредственное влияние на функционирование головного мозга и запускает физиологические компенсаторные механизмы, при недостаточности которых вследствие интенсивности или продолжительности стресса, могут развиться необратимые тяжелые осложнения. Знание и понимание этих процессов являются основой для предупреждения их развития и лечения.

Ключевые слова: осмоляльность, натрий, осмотический стресс, головной мозг, дегидратация, осмометр.

Metabolic mechanisms of development and compensation of osmotic stress in the brain Pigarova E.A.*, Dzeranova L.K.

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Extracellular fluid of the brain, consisting of cerebrospinal fluid and interstitial fluid, is normally isotonic to blood plasma. Problems arise with a rapid change in osmolality of circulating blood or interstitial brain fluid. The permeability of the blood-brain barrier is lower than in the peripheral capillaries, but this permeability is still several times greater than the passive permeability for electrolytes or glucose. Because of this difference, it is believed that the brain is like an osmometer: it swells with reduced plasma osmolality and contracts (dehydrated) when the plasma becomes hypertonic. Osmotic stress has a direct effect on the functioning of the brain and triggers physiological compensatory mechanisms, in the absence of which due to the intensity or duration of stress, irreversible serious complications may develop. Knowledge and understanding of these processes are the basis for preventing their development and treatment. *Keywords: osmolality, sodium, osmotic stress, brain, dehydration, osmometer*.

*Автор для переписки/Correspondence author — kpigarova@gmail.com DOI: 10.14341/OMET2017473-76

Введение

Внеклеточная жидкость (ВЖ) головного мозга, состоящая из цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и интерстициальной жидкости (ИСЖ), в норме изотонична плазме крови. Проблемы возникают при быстром изменении осмоляльности или циркулирующей крови, или жидкостей головного мозга. Проницаемость гематоэнцефалического барьера ниже, чем в периферических капиллярах, но эта проницаемость все равно в несколько раз больше, чем пассивная проницаемость для электролитов или глюкозы. Вследствие этой разницы считается, что мозг подобен осмометру: отекает при снижении осмоляльности плазмы и сжимается (дегидратируется), когда плазма становится гипертоничной. Оба состояния крайне неблагоприятно сказываются на функционировании клеток головного мозга.

В настоящей лекции будут рассмотрены основные физиологические механизмы поддержания водно-солевого гомеостаза головного мозга, а также причины и последствия их нарушения.

Основные определения, вспоминаемые из курса физиологии

Осмотическая концентрация — сумма растворенных частиц в растворе, определяемая как сложение молярных концентраций неэлектролитов и ионных концентраций растворимых веществ. Осмотическая концентрация 1 моль (М) сукрозы равна 1 осмоль, но для 1М NaCl равна 2 осмолям.

Осмоляльность (осмотическая активность) также измеряется в осмолях, но не эквивалентна осмотической концентрации, поскольку соотносится с суммарным осмотическим коэффициентом, который различен для различных электролитов и их концентраций. Для солей осмотический коэффициент обычно менее 1, а для некоторых сахаров — немного больше 1. Осмоляльность не только определяет осмотическое давление, но также и такие свойства растворов, как точки замерзания и кипения. Большинство лабораторных осмометров измеряют точку замерзания раствора, а не само осмотическое давление, делая пере-

DOI: 10.14341/OMET2017473-76

расчет на осмоляльность в осмоль/кг по установленным константам.

Осмолярность — практически синоним осмоляльности, но это расчетная величина, определяемая по формуле:

2Na (ммоль/л)+2K (ммоль/л)+мочевина (ммоль/л) + глюкоза (ммоль/л) + 0,033 белок (г/л).

Референсные диапазоны: для осмоляльности крови — 290-300 мОсм/кг, натрия плазмы крови — 135-145 ммоль/л.

NaCl — самый главный внеклеточный осмоль, отвечающий, как и видно из формулы, за практически всю осмоляльность плазмы крови и интерстициальной жидкости.

Тоничность — осмотическое давление через полупроницаемую мембрану (непроницаемая для осмолей, но проницаемая для воды). При сравнении двух растворов один может быть назван гипо- или гиперосмоляльным по отношению к другому.

Важно понимать, что несмотря на то, что осмоляльность выражается в единицах концентрации осмолей, давление генерируется кинетической энергией молекул воды, проходящей через полунепроницаемую мембрану, а не растворенных веществ. Где меньше растворимого вещества, там больше воды, и таким образом вода будет стремиться двигаться из гипотонического раствора в гипертонический. В результате давление будет сформировано в гипертонической части.

Важные факты из курса физиологии

Большую часть времени большинство клеток млекопитающих живут в изотоническом окружении и, таким образом, не испытывают никакого осмотического давления сквозь плазматическую мембрану, но это не всегда так, и примером могут служить почки.

Изотоничность клеток не всегда результат равновесия, чаще это напряженная работа насосов и других транспортных систем в плазматической мембране, которые обеспечивают осмотический баланс между цитозолем и интерстициальной жидкостью. Если помпы останавливаются, клетки отекают.

Биологические мембраны в реальности не полностью полунепроницаемые. Различные электролиты жидкостей тела имеют широкий диапазон коэффициентов осмоляльности.

Проницаемость для воды плазматической мембраны различается у клеток организма. В некоторых клетках она может контролироваться физиологическими механизмами, такими как встраивание в мембрану аквапориновых каналов в ответ на специфические сигналы.

Плазматические мембраны до некоторой степени могут растягиваться, и эта способность различается между клетками организма. В результате клетки могут увеличиваться и уменьшаться в размере под действием осмотических изменений. Увеличение клеток ограничивается цитоскелетом, который крепится к плазматической мембране. Клетки ограничены окружающими клетками и волокнами соединительной ткани, а также архитектурой органа в целом, который может иметь неэластичную капсулу или, в случае головного мозга, твердый череп [1, 2].

Регуляция объема клеток головного мозга

Регуляция объема клеток требует активного транспорта, поэтому клетки, которые лишены метаболической

энергии отекают. Осмоляльность цитозоля поддерживается равной таковой внеклеточного окружения активным мембранным транспортом осмолей, и при его отсутствии клетка приобретает избыток осмолей, за которыми приходит вода. Причина – наличие непроходимых через мембрану анионов внутри клетки и большого количества проходимых через мембрану анионов вне цитозоля, которые свободно проникают в клетку и по химическому градиенту за собой ведут еще и проходимые через мембрану катионы, что формирует осмотический градиент и тянет за собой воду в клетки. В здоровых клетках этим процессам противодействует работа активных ионных помп, выводящих анионы. Основной такой помпой является 3Na+/2K+-ATФазная помпа, поддерживающая осмотический баланс за счет постоянной работы. При остановке этой помпы клетка отекает, мембрана лопается, и происходит лизис клетки, означающий ее смерть [2].

Клетки, помещенные в гипо- или гипертонические условия, изменяют объем, но если изменение тоничности неэкстремального характера со временем клетки могут приспособиться к новым условиям с восстановлением исходного объема. Эти компенсаторные изменения объема достигаются транспортом электролитов через плазматическую мембрану. Чаще всего ионы калия и хлорида высвобождаются из цитозоля в течение первой фазы гипотонического регуляторного снижения объема, позже выводятся из клетки ионы калия в сочетании с органическими анионами (таурин и другие аминокислоты). Среди аминокислот много активирующих веществ, таких как глютамат и аспартат, и это приводит к существенным последствиям в работе клеток. При возвращении клеток в прежние условия существования, они проходят транзиторное повторное изменение объемов, поскольку эта среда уже не является для них нормотонической. Так, клетка, приспособившаяся к гипертоничности, восстановившая свой малый объем процессами компенсации, транзиторно повторно отекает до возвращения в нормальные размеры [3, 4].

Среди клеток головного мозга астроциты испытывают выраженные изменения объема при осмотическом воздействии. В их плазматической мембране широко представлены аквапорины, а также транспортеры для органических анионов, ионов калия и хлоридов [4, 5]. Для регуляции объема наиболее важными каналами являются чувствительные к растяжению мембранные каналы, которые открываются при отеке клетки и позволяют выходить электролитам [6]. Для нейронов данные не однозначные, но их приспособительные реакции могут быть более отсроченными и менее эффективными, чем у астроцитов. Отек дендритов нейронов — это выраженные изменения, наблюдаемые при электронной микроскопии. Исследования показывают, что тело нейронов изменяет свои размеры очень медленно, тогда как глиальные отростки и дендриты нейронов очень активны в данном процессе. Медленное изменение размеров нейронов может объясняться отсутствием в них аквапоринов, но наличием их большого количества на мембранах глиальных клеток [4].

Головной мозг как единое целое проходит регуляторные изменения объема при изменении осмоляльности крови [7]. Это служит защитой, хотя и не самой лучшей,

DOI: 10.14341/OMET2017473-76

против отека головного мозга. В течение системной гипотонии (водная интоксикация) у крыс интерстициальный объем головного мозга оставался относительно стабильным, тогда как объем клеток головного мозга возрастал, но не настолько, насколько можно было бы предположить его изменение при отсутствии компенсаторных механизмов. И наоборот, в течение выраженной системной гипертонии у анестезированных крыс церебральная интерстициальная жидкость уменьшалась со сравнительно минимальным изменением объема головного мозга. Механизм регуляции объема головного мозга задействует транспорт через гематоэнцефалический барьер, предположительно через астроцит-эндотелиальную систему [4].

Механизмы регуляции церебрального объема еще до конца не изучены, но знание имеющихся патофизиологических процессов позволяет понимать общую патологию нарушения осмотических состояний.

Водная интоксикация

В жарком влажном климате потовые железы предохраняют организм от перегревания. Потеря тепла через испарение жидкости с кожи особенно важна при тяжелой работе в тропическом климате или при марафонском беге. Когда мы потеем, мы теряем соль и воду. В сравнении с жидкостями организма пот состоит больше из воды, чем соли. По мере того как теряется вода, повышается осмоляльность жидкостей организма, сокращается объем циркулирующей жидкости. При этом индивидуум испытывает выраженную жажду и, при возможности, будет страстно пить воду. Восполнение потерянного пота, содержащего соль, водой, превращает гиперосмоляльность в гипоосмоляльность.

Основной опасностью длительного физического истощения в жарком климате является перегрев с последующим коллапсом циркуляции. Прием большого количества воды после профузного потения может привести к судорогам и делирию, которые исторически наблюдались у работников шахт. Добавление к воде соли способно предотвращать эти нежелательные эффекты [4].

Патологи различают вазогенный (внеклеточный) отек головного мозга и цитогенный (внутриклеточный) отек головного мозга.

При вазогенном отеке капиллярный эндотелий повреждается и становится проницаемым для различных электролитов, включая белки плазмы. По своей сути, это нарушение гематоэнцефалического барьера. В норме концентрация белка в интерстициальной жидкости головного мозга очень низкая. Экстравазация альбумина после повреждения гематоэнцефалического барьера повышает коллоидное осмотическое (син. онкотическое) давление в интерстициальной жидкости, что вытягивает воду из капилляров и приводит к вазогенному отеку [8, 9].

При цитотоксическом отеке первичной причиной выступает аккумуляция избытка метаболитов, которые повышают осмотическое давление в клеточной цитоплазме и привлекают воду внутрь клеток. Это может быть результатом нарушения трансмембранного транспорта (как пример — недостаток кислорода) или нарушенного метаболизма. Тканевой ацидоз при повышении калия и внеклеточное накопление глютамата приводят к отеку клеток, особенно астроцитов, меньше дендритов нейро-

нов и меньше всего — клеточных тел нейронов. При гипоксии все эти три метаболических фактора вносят свой вклад в дополнение снижения выведения натрия из клеток сниженной активностью $AT\Phi$ -азы [10].

У отека головного мозга можно выделить два аспекта. Это аккумуляция избыточной воды в интерстициальном пространстве и захват воды клетками. Важно понимать, что даже в случае, когда при вазогенном отеке вода накапливается вначале в интерстиции, и только после этого внутри клеток, а при цитотоксическом отеке процесс начинается с клеток, в конечном итоге избыток воды формируется и внутри клеток, и в межклеточном пространстве.

Перемещение большей части воды, электролитов и других биоактивных веществ проходит через эндотелиальные клетки, которые хорошо оснащены водными каналами-аквапоринами. Примечательно, что генетически модифицированные мыши с дефектом экспрессии аквапорина защищены от отека мозга вследствие повреждения гематоэнцефалического барьера после интенсивных судорог, что является редким примером, когда генетический дефект дает некоторое преимущество, хотя и за счет снижения других функций [11].

В биологии нет обратного осмоса. Не существует водных помп, которые могут транспортировать воду против осмотического градиента через биологические мембраны. Тем не менее, железы и почки могут секретировать жидкости, тоничность которых значимо отличается от таковой внеклеточной жидкости, хотя именно внеклеточная жидкость послужила основой для этой секреции. Для этого процесс разделен на два этапа. Вначале производится изотоническая жидкость, из которой на втором этапе активными транспортными системами убираются растворимые вещества, оставляя гипоосмоляльную жидкость [1, 4].

Помимо влияния на возбудимость ЦНС, отек головного мозга также вызывает механический эффект, который может быть жизнеугрожающим. Отек может иметь смертельные последствия из-за того, что череп твердый и не может подстроиться под значимые изменения размеров головного мозга. Компрессия сосудов повышает резистентность к току крови, нарушая церебральное кровоснабжение. Более опасно то, что повышение внутричерепного давления может вытолкнуть основание мозга в большое затылочное отверстие и нарушить дренаж ЦСЖ из желудочков головного мозга. При сохранении секреции ЦСЖ без возможности ее дренажа, внутричерепное давление еще больше повышается [12].

Гипотоничность и гипонатриемия способствуют синаптической трансмиссии, что отражается на повышении рефлекторной активности и судорожной готовности, а повышение осмоляльности и гипернатриемия ее снижают.

При водной интоксикации изменения ЦНС проявляются как снижение уровня сознания в виде делирия, ступора или комы, конвульсии центрального генеза; при отсутствии лечения наступает смерть. Клиническим правилом считается, что снижение натрия менее 120 ммоль/л опасно для жизни и должно быть скорректировано.

Обезвоживание

Гипернатриемия является основной клинической причиной уменьшения размеров головного мозга. Причиной

DOI: 10.14341/OMET2017473-76

ее является потеря воды или избыток натрия, а в большинстве случаев их сочетание с сравнительно большим вкладом недостатка воды. Недостаток жидкости может быть как результатом повышенных потерь (например, несахарный диабет, интенсивная мочегонная терапия), а также неадекватного потребления вследствие повреждения гипоталамического центра жажды или осознавания жажды в лобной доле, сниженного уровня сознания/ умственных способностей и невозможности выразить потребность в питье (кома или ступор, пожилые люди), фактического отсутствия доступа к воде.

При гипернатриемии и сопутствующей гиперосмоляльности плазмы вода из клеток головного мозга выходит по направлению осмотического градиента, объем клеток уменьшается. Адаптивный ответ клеток состоит из аккумулирования осмотически активных внутриклеточных электролитов, при этом повышается захват ионов калия, хлоридов, натрия, а также некоторых органических молекул [13]. Вклад органических осмолей очень важен при хронической гипернатриемии. Внутриклеточно образовываются для этих целей полиолы, триметиламины, аминокислоты и их производные. Миоинозитол, бетаин, глицерофосфорилхолин образуются при гипернатриемии средней степени, тогда как бетаин — только при тяжелой форме патологии [14].

Уменьшение объема головного мозга отрицательно сказывается на его функции, что клинически проявляется сомноленцией и снижением рефлекторной активности вплоть до комы. Гипернатриемия провоцирует развитие инсулинорезистентности и гипергликемии, что еще больше усугубляет гиперосмоляльность. При сжимании мозга отмечается подтягивание диплоических вен, разрыв стенок которых может приводить к субарахноидальным кровотечениям. Повышение гипернатриемии до 160 ммоль/л и более ассоциировано с риском смерти на 50% [15, 16].

Таким образом, осмотический стресс оказывает непосредственное влияние на функционирование головного мозга и запускает физиологические компенсаторные механизмы, при недостаточности которых вследствие интенсивности или продолжительности стресса могут развиться необратимые тяжелые осложнения. Знание и понимание этих процессов являются основой для предупреждения их развития и лечения.

Литература

- Kaneshiro E. Cell Physiology Source Book: Essentials of Membrane Biophysics: Academic Press; 2011.
- Somjen GG. Ions in the brain: normal function, seizures, and stroke: Oxford University Press; 2004.
- Pardridge WM. CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. Expert Opinion on Drug Delivery. 2016;13(7):963-975. doi: 10.1517/17425247.2016.1171315.
- Laming PR, Kimelberg H, Robinson S, et al. Neuronal-glial interactions and behaviour. Neurosci Biobehav Rev. 2000;24(3):295-340.
- Knepper MA, Verbalis JG, Nielsen S. Role of aquaporins in water balance disorders. Curr Opin Nephrol Hypertens. 1997;6(4):367-371.
- Walz W. Chloride/anion channels in glial cell membranes. Glia. 2002;40(1):1-10. doi: 10.1002/glia.10125.
- Gullans SR, Verbalis JG. Control of Brain Volume During Hyperosmolar and Hypoosmolar Conditions. Annu Rev Med. 1993;44(1):289-301. doi: 10.1146/annurev.me.44.020193.001445.
- Thomas SA, Davson H, Segal MB. Quantification of efflux into the blood and brain of intraventricularly perfused [3H]thymidine in the anaesthetized rabbit. Exp Physiol. 1997;82(1):139-148. doi: 10.1113/expphysiol.1997.sp004003.

- Theodorakis PE, Müller EA, Craster RV, Matar OK. Physical insights into the blood-brain barrier translocation mechanisms. Phys Biol. 2017;14(4):041001. doi: 10.1088/1478-3975/aa708a.
- Kimelberg HK, Schools GP, Cai Z, Zhou M. Mini-Review-Freshly Isolated Astrocyte (FIA) Preparations: A Useful Single Cell System for Studying Astrocyte Properties. J Neurosci Res. 2000;61(6):577-587.
- Nico B, Frigeri A, Nicchia GP, et al. Role of aquaporin-4 water channel in the development and integrity of the blood-brain barrier. J Cell Sci. 2001;114(7):1297-1307.
- Oja SS, Schousbore A, Saransaari P. Handbook of neurochemistry and molecular neurobiology. Springer, New York; 2007. doi: 10.1007/978-0-387-30373-4.
- Heilig CW, Stromski ME, Blumenfeld JD, et al. Characterization of the major brain osmolytes that accumulate in salt-loaded rats. *Am J Physiol*. 1989;257(6 Pt 2):F1108-1116. doi: 10.1152/ajprenal.1989.257.6.F1108.
- Lien YH, Shapiro JI, Chan L. Effects of hypernatremia on organic brain osmoles. J Clin Invest. 1990;85(5):1427-1435. doi: 10.1172/jci114587.
- Naganathan S, Al-Dhahir M. Hypernatremia. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2017.
- Campbell N, Train E. A Systematic Review of Fatalities Related to Acute Ingestion of Salt. A Need for Warning Labels? Nutrients. 2017;9(7):648. doi: 10.3390/nu9070648.

Информация об авторах [Authors Info]

Пигарова Екатерина Александровна, к.м.н. [Ekaterina A. Pigarova, PhD]; адрес: 117036, ул. Дмитрия Ульянова, 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; eLibrary SPIN: 6912-6331; e-mail: kpigarova@gmail.com.

Дзеранова Лариса Константиновна, д.м.н. [Larisa K. Dzeranova, Sc.D.]; eLibrary SPIN: 2958-5555; e-mail: dzeranovalk@yandex.ru

Цитировать:

Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К. Метаболические механизмы развития и компенсации осмотического стресса в головном мозге// Ожирение и метаболизм. -2017. -T.14. -№. 4-C.73-76. doi: 10.14341/OMET2017473-76

To cite this article:

Pigarova EA, Dzeranova LK. Metabolic mechanisms of development and compensation of osmotic stress in the brain. *Obesity and metabolism*. 2017;14(4):73-76. doi: 10.14341/OMET2017473-76