



В.С. ЛИЧКО¹, В.О. МАЛАХОВ²

¹Медичний інститут
Сумського державного університету

²Харківська медична академія післядипломної освіти

Гематоенцефалічний бар'єр та сучасні можливості управління ним в експерименті

Наведено відомості про сучасний стан проблеми гематоенцефалічного бар'єру та цереброспінальної рідини. Описано анатомо-фізіологічні особливості лікворної системи, зміни цереброспінальної рідини в умовах патології і значення їх для функціонування нервової системи. На підставі даних літератури і власних досліджень доведено можливість управління гематоенцефалічним бар'єром в експерименті.

Ключові слова: ліквор, гомеостаз, резорбція, фільтрація, ендотелій.

Основні аспекти функціонування нервової системи неможливо зрозуміти без урахування сучасних уявлень про гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [9, 23]. Цей механізм еволюційно створений для забезпечення автономності мозкової тканини. Гомеостаз ліквору підтримується клітинними системами, які утворюють ГЕБ [2, 4, 23].

Морфологічну локалізацію ГЕБ уточнено та науково обґрунтовано в кінці 1960-х. Класичні досліді Л.С. Штерн та співавт. (1936), а пізніше Brightman та Rees і співавт. (1969) показали, що як при внутрішньовенному, так і при інтравентрикулярному введенні експериментальним тваринам ультраструктурних індикаторів, обмін речовин в обох напрямках припинявся на рівні міцних ендотеліальних з'єднань капілярів мозку, які являють собою структурну основу бар'єра [2, 7, 9].

Жорсткі константи внутрішнього середовища необхідні для фізіологічної активності нейронів. Обмеження дифузії метаболічних сполук у напрямку кров — мозок зумовлено певними морфофункціональними характеристиками клітинних систем ГЕБ, а саме мікроанатомічною організацією, високою трансендотеліальною резистентністю, низьким рівнем піноцитозу, наявністю ферментних систем, які руйнують прозапальні цитокіни, специфічністю рецепторів та ензимів [2, 3, 7, 26].

Морфологічна організація ГЕБ охоплює кілька рівнів клітинних систем. Перший — двомембранний шар ендотеліоцитів, другий — базальна мембрана, яка містить фібрилярні та клітинні (перипіцити) компоненти, третій — астроцитарна «муфта», утворена відростками астроцитів, котрі вкривають 85—90 % поверхні церебральної капілярної мережі (рис. 1) [4, 9, 11, 23].

Будова ГЕБ з деякими варіаціями єдина практично в усіх відділах головного мозку, окрім гіпоталамо-гіпофізарної ділянки, а також блювотного центру стовбура мозку, епіфізу, прикріпленої пластинки (ембріонального залишку стінки кінцевого мозку, який вкриває верхню поверхню таламуса), субфорнікального та субкомісурального органів, де базальна мембрана має перикапілярні простори, а сам бар'єр рясно фенестрований. Це має глибокий сенс, тому що нейрогіпофіз продукує гормони, які не можуть подолати ГЕБ, а нейрони дна IV шлуночка фіксують у крові наявність токсичних молекул і стимулюють блювотний центр. Підвищена проникність ГЕБ у деяких відділах мозку, наприклад у гіпоталамусі, для біогенних амінів, електrolітів, деяких чужорідних речовин має важливе фізіологічне значення. Таким чином забезпечується своєчасне гуморальне інформування вегетативних центрів про зміни в організмі та їхню

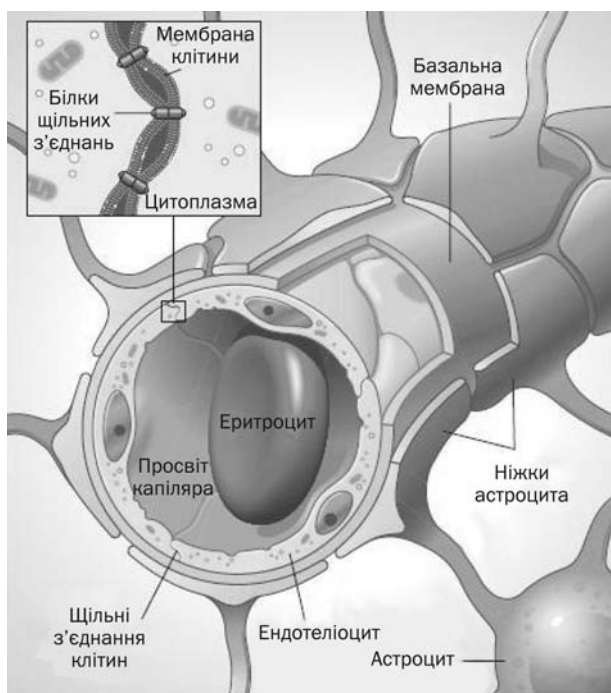


Рис. 1. Морфологічна організація ГЕБ (<http://www.nanonewsnet.ru>)

участь у регуляції фізіологічних функцій [1, 2, 7, 24, 36].

На відміну від загальної системи циркуляції крові (рис. 2) морфологічно капіляри головного мозку характеризуються міцними міжклеточними зв'язками, відсутністю пор та фенестр між ендотеліоцитами, суцільною базальною мембраною (рис. 3) [12, 16, 34].

Дифузія метаболітів та іонів у напрямку кров — мозок здійснюється на дуже короткій відстані. Дистанція між окремими нейронами та капіляром становить лише кілька діаметрів клітини. Крім того, кожен сегмент судини часто утворений однією ендотеліальною клітиною. Ендотеліоцити, щільно кон-

тактуючи один з одним, утворюють своєрідний капілярний канал з дуже тонкою стінкою. Базальна мембрана повністю вкриває ендотеліальні клітини та контактує з пресинаптичною мембраною відростків астроцитів [4, 16].

Ендотелій ГЕБ розмежує кров та нервову тканину мозку, які розрізняються як морфологічно, так і функціонально. Відмінною рисою ендотелію капілярів мозку є низький ступінь трансцитозу (піноцитозу). Дифузія метаболітів, лікарських сполук між системою циркуляції крові й нейронами забезпечується активними транспортними системами ендотелій — астроглія — міжклеточний простір — нейрон. Щільні міжклеточні контакти непошкодженого ГЕБ обмежують дифузію в мозок частинок діаметром понад 10—15 нм. Порушення проникності клітинної системи бар'єра призводить до зміни церебрального метаболізму, функціональних розладів та органічних дефектів нервової тканини [1, 4, 40].

Для ГЕБ перицити (подоцити, клітини Руж'є) — це аналоги гладеньких м'язів, які підтримують тонус базальної мембрани і виконують скоротливу функцію. Функціональний контакт перицитів з ендотеліоцитами та відростками астроцитів пояснює подвійну роль бар'єра — обмеження доступу пептидів у напрямку кров-мозок та інактивація і припинення екскреції нейротрансмітерів синаптосомальних зон у напрямку мозок — кров [4, 6, 25]. Деякі автори вважають однією з основних функцій перицитів їхній вплив на регенерацію ендотелію ГЕБ, опосередкований через секрецію трансформуючого фактора росту [17, 31].

Астроцити — це функціонально значуща одиниця ГЕБ. Експериментальні роботи підтвердили їхню участь у регуляції обміну нейротрансмітерів, стимуляції синтезу мієліну, аутоімунних реакціях, активному транспорті іонів. Крім того, доведено безпосередній вплив астроглії на специфічні цитодиференційовані процеси. Астроцити регулюють

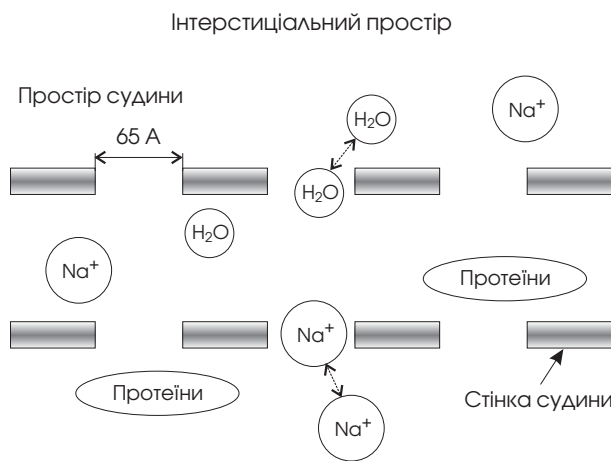


Рис. 2. Проникність периферичного капіляра в нормі (за С.В. Царенком, 2006)

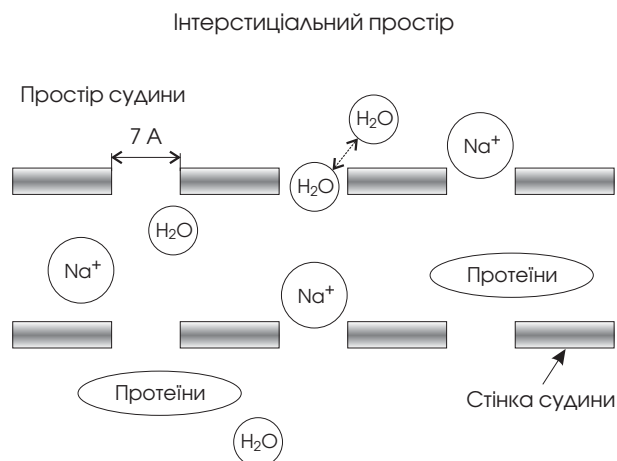


Рис. 3. Проникність стінки церебрального капіляра в нормі (ГЕБ збережений) (за С.В. Царенком, 2006)

розвиток і формування ГЕБ, забезпечують збереження його фенотипу, сприяють регенерації ендотелію церебральних судин при його пошкодженні, а також є компонентами транспортної системи для метаболітів нейрональних структур [6, 16, 36].

Відростки астроцитів щільно контактують з ендотеліальними клітинами капілярів, які безпосередньо формують ГЕБ. При нормальній мозковій активності нейрони вивільнюють нейротрансмітери та іони K^+ , поглинаючи іони Na^+ . У процесі метаболізму глюкози утворюється вода. Зазвичай нейротрансмітери та іони рециркулюють, тоді як вода видаляється з мозку. Астроцити сприяють іонному, амінокислотному, нейротрансмітерному та водному гомеостазу мозку. Збільшення концентрації позаклітинних іонів K^+ навколо астрогліальних відростків спричиняє їх вхід у клітини та мембранну деполаризацію, а електрохімічний градієнт — витік іонів K^+ у віддалених відростках [1, 4, 24].

Основною функцією ГЕБ є забезпечення суворого контролю за проникністю судин мозку для метаболітів, іонів і лікарських речовин. Це досягається за рахунок щільних міжендотеліальних контактів і менших розмірів пор у стінках мозкових судин порівняно із судинами інших органів. Наявність дрібних пор — причина того, що ГЕБ поводить себе як напівпроникна мембрана в апараті для гемодіалізу, та розділяє середовища з різною осмоляльністю. Бар'єр обмежує транспорт іонів та рідини між кров'ю й мозком. Специфічні іонні транспортери і канали регулюють переміщення іонів. Унаслідок цього продукується мозкова інтерстиціальна рідина, що забезпечує оптимальне середовище для нейрональних функцій. Важливою функцією ГЕБ є захист мозку від флуктуацій в іонному складі, що може порушувати синаптичну або аксональну передачу сигналів [2, 5, 6, 17].

Імовірно, ще однією з ключових функцій бар'єра є трофічна, завдяки якій мозок забезпечується необхідними речовинами та регулюється утилізація багатьох продуктів обміну. З огляду на велику поверхню (приблизно 20 м^2 на $1,3\text{ кг}$ мозку) та коротку відстань дифузії між нейронами і капілярами ендотелій церебральних судин має перевагу в регуляції мікрооточення мозку.

Проникність ГЕБ залежить від таких процесів [4, 18, 28, 36, 41]:

1. Пасивна дифузія — рух розчинів і речовин у напрямку хімічного або електричного градієнта або обох цих градієнтів згідно із законом Фіка без витрат енергії. Таким чином переміщується більша частина молекул води й інших мікро- та макромолекул, включаючи деякі молекули білків.

2. Активний транспорт — рух розчинів і розчинених речовин проти концентраційного градієнта з витратою енергії. Типовим прикладом такого руху є рух крізь K^+/Na^+ -насос за участю АТФази. Цей фермент широко представлений у клітинних мембра-

нах, що свідчить про універсальність і важливе значення активного транспорту в розподілі калію (інтрацелюлярно) і натрію (екстрацелюлярно).

3. Везикулярний транспорт (подібно до піноцитозу) — це трансцелюлярний рух великих молекул. Частинки речовини поглинаються цитоплазматичною мембраною і переносяться крізь клітини у вигляді бульбашок (везикул). Цей вид переносу, який відбувається повільно, особливо важливий для глобулінів. Найчастіше такий транспорт протипотоковий, але буває й односпрямованим.

4. Полегшена дифузія — рух метаболітів крізь мембрани за участю специфічних мембранних переносників, зазвичай без витрат енергії. Мембрана клітини містить не лише двомолекулярний шар ліпідів, а й невеликі неелектролітні полярні поля і специфічні молекули-переносники. Останні можуть фіксуватися на полярних полях або вільно переміщуватися у ліпідних шарах і, зв'язуючись з потрібною молекулою, легко переносити її крізь мембрану. Транспорт метаболітів за участю молекул-переносників може відбуватися також з витратою енергії і бути односпрямованим, але в таких випадках це вже буде не полегшена дифузія. Зв'язок між молекулою переносника і частинкою, яка транспортується, характеризується стереоспецифічністю. Цей зв'язок може бути загальмованим і досягати максимального насичення при збільшенні концентрації розчинних речовин.

Термін «бар'єр» свідчить про фіксовану структуру, однак нині відомо, що багато (можливо, більшість) ознак ГЕБ можуть бути модульовані, тобто можуть змінюватися. Вперше модуляцію виявлено при екстремальних та патологічних станах. Наприклад, розкриття щільних контактів ГЕБ спостерігається при гіпоксії, що спричиняє виникнення набряку речовини головного мозку. Це нагадує властивості рецепторів, які містяться в ендотелії головного мозку та здатні опосередковувати модуляцію ГЕБ. Ендотеліальні клітини мозку та астроцити експресують функціональні рецептори для великої кількості агентів, які діють як нейротрансмітери і модулятори в мозку. Оскільки багато з них також вивільнюються астроцитами та ендотелієм, то існує можливість передачі сигналів між клітинами в нейрорovasкулярній одиниці, включаючи мікроглію та олігодендроцити. Така швидка передача сигналів (від секунди до хвилини) часто опосередкована агентами з коротким періодом напіврозпаду (оксид азоту), відрізняється від тривалого процесу індукції, про який йшлося вище (від годин до кількох діб), що включає регуляцію генної транскрипції та вимагає білкового синтезу (ендотелін) [5, 12, 45].

ГЕБ має специфічну проникність для певного виду молекул. Проникність плазматичної речовини у ліквор залежить від функціонального стану складових ГЕБ, ліпідорозчинності, іонізованості речовини,

молекулярної маси, гідродинамічного радіусу (радіус Stokes—Enstein), здатності до утворення комплексів з іншими протеїнами, глікопротеїнами, ліпідами, неорганічними речовинами, від концентрації плазми і плазмолікворного градієнта [3, 5, 33].

Низька концентрація білків у лікворі зумовлена властивістю ГЕБ не пропускати деякі макромолекули. Таким чином, бар'єр відносно білків діє як сито. Проте концентрація деяких білків (преальбуміну, трансферину та ін.) вища за ту, яку можна припустити з огляду на масу молекул і концентрацію плазми. ГЕБ відображує час еквілібрування окремих сполук між кров'ю та ліквором. Алкоголь і вода вільно пересуваються крізь ГЕБ (відповідно 97 і 93 %). Двоокис вуглецю і кисень унаслідок високої розчинності в ліпідах швидко проходять крізь бар'єр, тоді як розчинні у воді полярні сполуки (наприклад, іони бікарбонатів) — повільно, особливо якщо відсутні спеціальні транспортні системи [3, 5, 16, 20, 31, 37].

Білірубіново-альбуміновий комплекс майже не проходить крізь ГЕБ у фізіологічних умовах. Ендотеліальні нуклеозидфосфатази зв'язані з транспортом іонів, а гамма-глутамілтранспептидаза переносить амінокислоти і пептиди. У судинних сплетіннях існують спеціальні транспортні системи для вітамінів (тіамін, піридоксин, аскорбінова кислота тощо). Білки транспортуються переважно за допомогою фільтрації, ультрафільтрації і везикулярного транспорту. Перенесення глюкози відбувається шляхом полегшеної дифузії без витрат енергії. Особливостями ГЕБ зумовлений приблизно однаковий осмотичний тиск ліквору, мозку і крові [3, 13, 29, 41, 44].

Функціональний стан бар'єра має велике значення для проникнення і затримання різних лікарських засобів. Розмір молекули та конфігурація речовини, її зв'язок з білками плазми, розчинність у ліпідах і стан іонізації при відповідному рН біологічної рідини значною мірою обумовлюють проникність. Розчинний у ліпідах ефір, хлороформ і алкоголь швидко пересуваються крізь ГЕБ, тоді як іонізовані полярні лікарські речовини майже не проходять. Препарати з кислотним або лужним середовищем виявляють у плазмі в іонізованій та неіонізованій формах у різних пропорціях. Частка кожної з форм залежить від рН крові і константи дисоціації лікарського препарату. При рН крові 7,40 і ліквору 7,32 ГЕБ легко пропускає слабкі луги. Дуже висока концентрація останніх у лікворі збільшує вміст слабких кислот у крові. Наприклад, пеніцилін погано потрапляє в ліквор навіть у високих терапевтичних дозах через погану розчинність у ліпідах. Після з'єднання з альбуміном плазми пеніцилін активно транспортується через ГЕБ. Це певною мірою характерне для барбітуратів, які мають тривалий час дії [2, 3, 7, 10, 31, 41].

Різке безконтрольне підвищення проникності ГЕБ слід розцінювати як його прорив. Він може ви-

никати під дією таких патологічних процесів, як гострі порушення мозкового кровообігу (найчастіше при гематомах), черепно-мозкова травма, пухлини головного мозку, інфекційні процеси в оболонках та речовині мозку (менінгіти, енцефаліти, абсцеси), гіперемія, ацидоз, уремія та ін. Деякі лікарські засоби також можуть впливати на проникність ГЕБ. Будь-які ізотонічні розчини, фуросемід, амінофілін, кофеїну-бензоат натрію та їхні комбінації підвищують проникність бар'єра, тоді як тривале застосування кортикостероїдів (понад 4 доби), осмотичних діуретиків, гіпертонічних розчинів призводить до зниження його проникності [5, 6, 8, 18, 27].

Л.С. Штерн і співавт. у 1940—1950-х для збільшення частоти потрапляння в мозкову речовину лікарських засобів (наприклад, стрептоміцину при туберкульозному менінгіті) стали вводити їх в окципітальну цистерну, намагаючись оминати ГЕБ. Пізніше стали вводити лікарські засоби інтратекально. Також робилися спроби введення антибіотиків (при запальних процесах), анальгетиків, нестероїдних протизапальних та антихолінергічних засобів при грубих спастичних парезах (ліорезал, баклофен) за допомогою спеціальної електроннозапрограмованої помпи. Однак у пацієнтів спостерігалися виражені побічні реакції та ускладнення у вигляді прямого мієлотоксичного ефекту, судинного синдрому, епі- та перидуритів, що значно обмежило використання цього методу «обходу» ГЕБ [10, 26, 28, 39].

Нині дедалі більший інтерес вчених і практичних лікарів викликає спосіб оминання ГЕБ за допомогою інтраназального введення лікарських засобів. Вважається, що транспорт препаратів з порожнини носа в центральну нервову систему відбувається без участі слизової оболонки екстрацелюлярним шляхом по ходу нюхового та трійчастого нервів. Цей факт підтверджено не лише експериментальними дослідженнями, а й клінічними напрацюваннями [14, 19]. Так, показано ефективність препарату «Семакс» при лікуванні цереброваскулярних і нейродегенеративних захворювань нервової системи [14, 25, 35].

Наші власні дослідження демонструють високу ефективність інтраназального електрофорезу Даларгіну, як нейромодулятора при початкових формах хронічних церебральних ішемій [15].

Інший перспективний напрям, що дає змогу доставляти лікарські засоби в той чи той відділ головного мозку, — це можливість управління ГЕБ за рахунок спрямованого та дозованого відкриття-закриття, яке б не завдавало шкоди мозку. Цього досягають за рахунок використання фізичних факторів (краніоцеребральна гіпотермія, електромагнітне поле, ультразвук), а також сучасних нанобіотехнологій [10, 17, 43].

Експериментально проведено високоєфективні адресні доставки цитиколіну в уражені зони моз-

ку при гострій церебральній ішемії. В дослідженнях на мишах з експериментальною хворобою Альцгеймера розроблено метод подолання ГЕБ за допомогою екзосом, які являють собою нанотехнологічну розробку. Це невеликі клітинні органели сферичної форми розміром від 65 до 100 нм, подібні до пухирців. Екзосоми утворюються з клітинної мембрани для міжклітинних взаємодій, зокрема для обміну речовин між клітиною та зовнішнім середовищем. Вони здатні переносити патогенні протеїни, віруси та їхні фрагменти (копії вірусної РНК) [11, 18, 42].

За допомогою краніоцеребральної гіпотермії в експерименті розроблено методи управління проникністю ГЕБ, які ґрунтуються на структурно-функціональному стані нейроглобально-ендотеліально-

го комплексу, котрий змінює свої фрактальні властивості залежно від глибини, кратності та тривалості холододового впливу [14, 19, 21, 22].

Таким чином, ГЕБ виконує роль сторожа центральної нервової системи, однак йому притаманний високий ступінь трансформації (адаптивності) за різних умов. З урахуванням того, що бар'єр є важливою частиною центральної нервової системи, слід говорити про його пластичність [11, 14, 15].

Питання управління ГЕБ пов'язані з проблемою адресної фармакотерапії захворювань нервової системи, що є дуже перспективним напрямом сучасних нейронаук, урахуовуючи високий ступінь резистентності до лікування цереброваскулярних, нейродегенеративних і психічних захворювань.

Література

1. Барон М.А., Майорова Н.А. Функциональная стереоморфология мозговых оболочек. Атлас. — М.: Медицина, 1982.— 352 с.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера / Пер. с англ. В.И. Кандрора. — М., 1983.— 480 с.
3. Бургман Г.П., Лобкова Т.Н. Исследование спинномозговой жидкости.— М.: Медицина, 1968.— 100 с.
4. Горбачев В.И., Христенко И.В., Федичева Е.В. Современные представления о фильтрации и сорбции спинномозговой жидкости при заболеваниях нервной системы // Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова.— 2004.— № 4.— С. 66—71.
5. Гуйтур М.М., Гуйтур Н.М., Шумейко А.А. Практическая ценность измерения ликворного давления в дифференциальной диагностике и прогнозе исхода геморрагического и ишемического инсульта в острейший период // Практ. ангиол.— 2008.— № 1 (12).— С. 78—80.
6. Дзяк Л.А., Зорін М.О., Сірко А.Г. Моніторинг внутрішньочерепного тиску у потерпілих із тяжкою черепно-мозковою травмою (огляд літератури і власних спостережень) // Укр. нейрохірург. журн.— 2008.— № 1.— С. 17—22.
7. Дзяк Л.А., Сірко А.Г., Сук В.М. Сучасні принципи консервативного лікування набряку головного мозку та внутрішньочерепної гіпертензії // Международн. неврол. журн.— 2009.— № 6 (28).— С. 81—87.
8. Дуда О.К., Колесник Р.О. Місце ванкоміцину у лікуванні гнійно-запальних захворювань центральної нервової системи // Укр. мед. часопис.— 2012.— № 4.— С. 38—42.
9. Кассиль Г.Н. Гематоэнцефалический барьер. Анатомия. Физиология. Методы исследования. Клиника.— М.: Изд. АН СССР, 1963.— 408 с.
10. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Отек и набухание головного мозга.— К.: Здоров'я, 1978.— 184 с.
11. Личко В.С., Малахов В.О. Дисфункція гематоенцефалічного бар'єру при гострій церебральній ішемії: стаття, вік, тяжкість захворювання, сучасні можливості в лікуванні // Укр. вісник психоневрол.— 2009.— Том 17, вип. 3 (60).— С. 12—14.
12. Майзеліс М.Я. Современные представления о гематоэнцефалическом барьере: нейрофизиологические и нейрохимические аспекты // Журн. высшей нервной деятельности.— 1986.— Т. 36 (4).— С. 611—618.
13. Макаров А.Ю. Клиническая ликворология.— Л.: Медицина, 1984.— 216 с.
14. Малахов В.А. Начальные стадии хронических церебральных ишемий (патогенез, клиника, лечение, профилактика). Издание второе, дополненное и переработанное, на русском языке.— Харьков, 2006.— 242 с.
15. Малахов В.О. Досвід використання вітчизняних препаратів «ліпіну та даларгіну» в ангіоневрології // Клін. фармац.— 1997.— Т. 1, № 1.— С. 53—54.
16. Малахов В.О., Потапов О.О., Личко В.С. Клінічна лікворологія: навчальний посібник.— Суми: Вид-во СумДУ, 2011.— 166 с.
17. Марченко В.С. Функциональна архітектоніка ГЭБ в центральних механізмах терморегуляції та гіпотермії // Наук. вісн. НАУ.— 2008.— Т. 126.— С. 88—97.
18. Мошкин А.В., Бурмакова Л.М. Клиническое значение биохимических исследований спинномозговой жидкости // Лаборатория.— 1997.— № 3.— С. 3—6.
19. Усенко Л.В. Интенсивная терапия отека мозга в клинике реаниматологии, нейрохирургии и травматологии: методические рекомендации.— Днепропетровск, 2006.— 46 с.
20. Усенко Л.В., Слива В.И., Площенко Ю.А. Отечный синдром: современные возможности интенсивной терапии // Междунар. неврол. журн.— 2006.— № 2 (6).— С. 57—62.
21. Черний В.И., Городник Г.А., Колесник А.Н. Принципы и методы диагностики и интенсивной терапии внутричерепной гипертензии: Метод. рекоменд.— Донецк, 2008.— 66 с.
22. Черний В.И., Колесников А.Н., Городник Г.А. Новые направления коррекции повышенного внутричерепного давления у пациентов с острой церебральной недостаточностью // Укр. хіміотерап. журн.— 2008.— № 1—2 (22).— С. 330—333.
23. Фридман А.П. Основы ликворологии.— Л.: Медицина, 1971.— 647 с.
24. Цветанова Е.М. Ликворология / Пер. с болг.— К.: Здоров'я, 1986.— 372 с.
25. Шевченко К.В., Нагаев И.Ю., Алфеева Л.Ю. Кинетика проникновения семакса в мозг и кровь крыс при интраназальном введении // Биоорган. хим.— 2006.— Т. 32, № 1.— С. 64—70.
26. Штерн Л.С. Проблемы гистогематических барьеров.— М.: Наука, 1965.— 331 с.
27. Adam P., Taborsky L., Sobek O. Cerebrospinal fluid // Adv. Clin. Chem.— 2007.— Vol. 36.— P. 1—62.
28. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview. Structure, regulation, and clinical implications // Neurobiol. Dis.— 2004.— Vol. 16.— P. 1—13.
29. Blennow K., Fredman P., Wallin A. Protein analyses in cerebrospinal fluid. I. Influence of concentration gradients for proteins on cerebrospinal fluid/serum albumin ratio // Eur. Neurol.— 2008.— Vol. 33.— P. 126—128.
30. Deisenhammer F., Bartos A., Gilhus N.E. Guidelines on routine cerebrospinal fluid analysis. Report from an EFNS task force // Междунар. неврол. журн.— 2007.— № 6 (16).— С. 94—110.
31. Dermietzel R., Krause D. Molecular anatomy of the blood-brain barrier as defined by immunocytochemistry // Int. Rev. Physiol.— 2006.— Vol. 127.— P. 57—109.
32. De Vries E., Prat A. The blood-brain barrier and its microenvironment. Basic physiology to neurological disease.— Taylor & Francis Group New York, 2005.— 519 p.
33. Farrell C.L., Risau W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier // Microsc. Res. Tech.— 2006.— Vol. 27 (6).— P. 495—506.

34. Fishman R.A. Cerebrospinal Fluid in Diseases of the Nervous System.— Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2008.— 487 p.
35. Freedman M.S., Thompson E.J., Deisenhammer F. Recommended standard of cerebrospinal fluid analysis in the diagnosis of multiple sclerosis: a consensus statement // Arch. Neurol.— 2005.— Vol. 62.— P. 865—870.
36. Janzer R.C. The blood-brain barrier: cellular basis // J. Inherit. Metab. Dis.— 1993.— Vol. 16 (4)— P. 639—647.
37. Jerrard D.A., Hanna J.R., Schindelheim G.L. Cerebrospinal fluid // J. Emerg/ Med.— 2001.— Vol. 21.— P. 171—178.
38. Lamers K., Wevers R.A. Cerebrospinal fluid diagnostics: biochemical and clinical aspects // Klinicka Biochemie a Metabolismus.— 2005.— Vol. 3.— P. 63—75.
39. Pachter J.S., H.E. de Vries, Fabry Z. The blood-brain barrier and its role in immune privilege in the central nervous system // J. Neuropathol. Exp. Neurol.— 2003.— Vol. 62.— P. 593—604.
40. Sage M.R., Wilson A.J. The blood-brain barrier: an important concept in neuroimaging // AJNR Am. J. Neuroradiol.— 2003.— Vol. 15 (4)— P. 601—622.
41. Seyfert S., Kunzmann V., Schwertfeger N. Determinants of lumbar CSF protein concentration // J. Neurol.— 2002.— Vol. 249.— P. 1021—1026.
42. Thompson E.J. The CSF Proteins: A Biochemical Approach.— Amsterdam: Elsevier, 2005.— P. 541.
43. Verbeek M.M., Willemsen M.A., Bloem B.R. Diagnosis in cerebrospinal fluid possible applications in neurological practice // Ned. Tijdschr. Geneesk.— 2005.— Vol. 149.— P. 1833—1838.
44. Watson M.A., Scott M.G. Clinical utility of biochemical analysis of cerebrospinal fluid // Clin. Chem.— 2006.— Vol. 41.— P. 343—360.
45. Zougman A., Piech B., Podtelejnikov A. Integrated analysis of the cerebrospinal fluid // Proteome Res.— 2008.— Vol. 7.— P. 386—399.

В.С. ЛЫЧКО, В.А. МАЛАХОВ

Гематоэнцефалический барьер и современные возможности управлением им в эксперименте

Приведены сведения о современном состоянии проблемы гематоэнцефалического барьера и цереброспинальной жидкости. Описаны анатомо-физиологические особенности ликворной системы, изменения цереброспинальной жидкости в условиях патологии и значение их для функционирования нервной системы. На основании данных литературы и собственных исследований доказана возможность управления гематоэнцефалическим барьером в эксперименте.

Ключевые слова: ликвор, гомеостаз, резорбция, фильтрация, эндотелий.

V.S. LYCHKO, V.O. MALAHOV

The blood-brain barrier and modern aspects of its management at experiment

In the article deals with the current state of the problem of blood-brain barrier and cerebrospinal fluid. The major anatomical and physiological features of the liquor system, changes in cerebrospinal fluid in terms of pathology and their significance for the functioning of the nervous system are described. On the basis of literature data and own research authors highlight important questions of blood-brain barrier's management at experiment.

Key words: liquor, homeostasis, resorption, filtration, endothelium.