

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Кафедра нервных болезней с курсом медицинской реабилитации ПО

Реферат

Гематоэнцефалический барьер

Выполнил: клинический ординатор
кафедры нервных болезней с
курсом медицинской реабилитации
Шеркузиев Э.К.

Красноярск
2020г.

Оглавление

Введение	3
Особенности морфологического строения.....	4
Функции гематоэнцефалического барьера	4
Транспорт веществ через гематоэнцефалический барьер	5
Области мозга без гематоэнцефалического барьера.....	9
Повреждения гематоэнцефалического барьера.....	10
Проницаемость гематоэнцефалического барьера для антибактериальных препаратов	12
Гемато-ликворный барьер.....	12
Список используемых источников.....	13

Введение

Организм человека и высших животных обладает рядом специфических физиологических систем, обеспечивающих приспособление (адаптацию) к постоянно изменяющимся условиям существования. Этот процесс тесно связан с необходимостью обязательного сохранения постоянства существенных физиологических параметров, внутренней среды организма, физико-химического состава тканевой жидкости межклеточного пространства.

Среди гомеостатических приспособительных механизмов, призванных защитить органы и ткани от чужеродных веществ и регулировать постоянство состава тканевой межклеточной жидкости, ведущее место занимает гематоэнцефалический барьер.

Термин «гематоэнцефалический барьер» был предложен Л.С.Штерн и Р.Готье в 1921 г. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) принадлежит к числу внутренних или гистогематических барьеров которые отгораживают непосредственно питательную среду отдельных органов от универсальной внутренней среды – крови. ГЭБ – это комплексный физиологический механизм, находящийся в центральной нервной системе на границе между кровью и нервной тканью, и регулирующий поступление из крови в цереброспинальную жидкость и нервную ткань циркулирующих в крови веществ. ГЭБ участвует в регулировании состава цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) (Агаджанян Н. А., Торшин, В. И., 2001).

В основных положениях о ГЭБ подчеркивается следующее:

- Гематоэнцефалический барьер является в большей степени не анатомическим образованием, а функциональным понятием, характеризующим определенный физиологический механизм;
- Проникновение веществ в мозг осуществляется главным образом не через ликворные пути, а через кровеносную систему на уровне капилляр — нервная клетка;
- Как любой существующий в организме физиологический механизм, гематоэнцефалический барьер находится под регулирующим влиянием нервной и гуморальной систем;
- Среди управляющих гематоэнцефалическим барьером факторов ведущим является уровень деятельности и метаболизма нервной ткани.

Особенности морфологического строения

Капилляры мозга отличаются тем, что эндотелиальные клетки не обладают ни порами, ни фенестрами. Соседние клетки черепицеобразно накладываются одна на другую. В области стыков клеток находятся замыкательные пластинки. Базальная мембрана имеет трехслойное строение и содержит мало перicyтов. Главное отличие этой структуры – наличие глиальных элементов, расположенных между кровеносным сосудом и нейроном. Отростки астроцитов формируют своеобразный футляр вокруг капилляра, это исключает проникновение веществ в мозговую ткань, минуя глиальные элементы. Имеются перинейрональные глиоциты, находящиеся в тесном контакте с нейронами. В состав ГЭБ входит внеклеточное пространство, заполненное основным аморфным веществом углеводно-белковой природы (мукополисахариды и мукопротеины).

Функции гематоэнцефалического барьера

Гематоэнцефалический барьер регулирует проникновение из крови в мозг биологически активных веществ, метаболитов, химических веществ, воздействующих на чувствительные структуры мозга, препятствует поступлению в мозг чужеродных веществ, микроорганизмов, токсинов.

Основной функцией, характеризующей гематоэнцефалический барьер, является проницаемость клеточной стенки. Необходимый уровень физиологической проницаемости, адекватный функциональному состоянию организма, обуславливает динамику поступления в нервные клетки мозга физиологически активных веществ.

Функциональная схема гематоэнцефалического барьера включает в себя наряду с гистогематическим барьером нейроглию и систему ликворных пространств (Росин Я. А. 2000). Гистогематический барьер имеет двойную функцию: регуляторную и защитную. Регуляторная функция обеспечивает относительное постоянство физических и физико-химических свойств, химического состава, физиологической активности межклеточной среды органа в зависимости от его функционального состояния. Защитная функция гистогематического барьера заключается в защите органов от поступления чужеродных или токсичных веществ эндо- и экзогенной природы.

Ведущим компонентом морфологического субстрата гематоэнцефалического барьера, обеспечивающим его функции, является стенка капилляра мозга. Существуют два механизма проникновения вещества в клетки мозга: через цереброспинальную жидкость, которая служит промежуточным звеном между кровью и нервной или глиальной клеткой,

которая выполняет питательную функцию (так называемый ликворный путь), и через стенку капилляра. У взрослого организма основным путем движения вещества в нервные клетки является гематогенный (через стенки капилляров); ликворный путь становится вспомогательным, дополнительным.

Проницаемость гематоэнцефалического барьера зависит от функционального состояния организма, содержания в крови медиаторов, гормонов, ионов. Повышение их концентрации в крови приводит к снижению проницаемости гематоэнцефалического барьера для этих веществ.

Функциональная система гематоэнцефалического барьера представляется важным компонентом нейрогуморальной регуляции. В частности, через гематоэнцефалический барьер реализуется принцип обратной химической связи в организме. Именно таким образом осуществляется механизм гомеостатической регуляции состава внутренней среды организма.

Регуляция функций гематоэнцефалического барьера осуществляется высшими отделами ЦНС и гуморальными факторами. Значительная роль в регуляции отводится гипоталамо-гипофизарной адреналовой системе. В нейрогуморальной регуляции гематоэнцефалического барьера важное значение имеют обменные процессы, в частности в ткани мозга. При различных видах церебральной патологии, например травмах, различных воспалительных поражениях ткани мозга, возникает необходимость искусственного снижения уровня проницаемости гематоэнцефалического барьера. Фармакологическими воздействиями можно увеличить или уменьшить проникновение в мозг различных веществ, вводимых извне или циркулирующих в крови (Покровского В.М., Коротько Г.Ф., 2003).

Транспорт веществ через гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер не только задерживает и не пропускает целый ряд веществ из крови в вещество мозга, но и выполняет противоположную функцию - транспортирует необходимые для метаболизма ткани мозга вещества. Гидрофобные вещества и пептиды проникают в мозг либо с помощью специальных транспортных систем, либо через каналы клеточной мембраны. Для большинства других веществ возможна пассивная диффузия.

Существует несколько видов транспорта веществ через

ГЭБ Межклеточный транспорт

В капиллярах периферических органов и тканей, транспорт веществ осуществляется в основном через фенестрации сосудистой стенки и межклеточные промежутки. В норме между клетками эндотелия сосудов мозга такие промежутки отсутствуют. В связи с этим питательные вещества проникают в мозг лишь через клеточную стенку. Вода, глицерин и мочевины могут свободно диффундировать через плотные контакты между эндотелиальными клетками ГЭБ.

Канальцевая проницаемость

Небольшие полярные вещества, например молекулы воды, с трудом могут диффундировать через гидрофобные отделы клеточной мембраны эндотелиоцита. Несмотря на это доказана высокая проницаемость ГЭБ для воды.

В клеточной мембране эндотелиоцита располагаются специальные гидрофильные каналы — аквапоры. В эндотелии периферических сосудов они образованы белком аквапорином-1 (AQP1), экспрессия которого ингибируется астроцитами в клетках сосудов мозга. На поверхности мембран клеток капиллярной сети мозга представлены в основном аквапорин-4 (AQP4) и аквапорин-9 (AQP9).

Через аквапоры происходит регуляция содержания воды в веществе мозга. Они делают возможным быструю диффузию воды как в направлении мозга так и в направлении сосудистого русла в зависимости от осмотического градиента концентраций электролитов. Для глицерина, мочевины и ряда других веществ на поверхности клеточных мембран формируются собственные каналы — акваглицеропорины. В ГЭБ они представлены в основном белком аквапорином-9, который также образует аквапоры.

Процесс транспорта молекул через специализированные каналы осуществляется быстрее активного переноса с помощью специальных белков транспортёров. В то же время различные биологически активные вещества могут активировать или инактивировать транспортные каналы расположенные на клеточных мембранах.

Свободная диффузия

Самой простой формой транспорта через ГЭБ является свободная (или пассивная) диффузия. Она может осуществляться как через клеточные мембраны эндотелиоцитов, так и через плотные межклеточные контакты. Для диффузии веществ, движущей силой является разница концентраций.

Диффузия веществ пропорциональна градиенту концентраций в кровеносном русле и ткани мозга. Для неё не требуется затрат клеточной энергии.

Липофильные структурные элементы клеточной мембраны, а также плотные межклеточные контакты снижают количество веществ, которые могут свободно диффундировать через ГЭБ. Проницаемость ГЭБ напрямую зависит от липофильности каждого конкретного вещества.

Проницаемость ГЭБ также зависит от молярной массы вещества. Молекулы с массой более 500 г/моль не могут диффундировать через ГЭБ. В то же время ГЭБ не является механическим барьером, который свободно пропускает молекулы меньшего размера и не пропускает большего. Процесс клеточной диффузии является динамическим, при этом он легче для веществ с молярной массой 200 г/моль, чем для веществ с 450 г/моль. Чем липофильнее и меньше вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану.

Немецким биофизиком Трöйбле Г. в 1971 году была высказана гипотеза о транспорте молекул с низкой массой через клеточную мембрану. Согласно ей они проникают в клетку через небольшие промежутки между цепями жирных кислот двойного слоя мембраны. Эти промежутки изменчивы, их образование не требует клеточной энергии. Теория Тройбле была спектроскопически доказана в 1974 году.

Липофильность и небольшая молекулярная масса не являются гарантией проницаемости ГЭБ для каждого конкретного вещества.

Высокомолекулярные соединения (моноклональные антитела, рекомбинантные белки и другие) удерживаются ГЭБ.

Облегчённая диффузия

Особой формой диффузии через клеточную мембрану является облегчённая диффузия. Целый ряд необходимых для мозга веществ, как например, глюкоза и многие аминокислоты, полярны и слишком велики для непосредственной диффузии через клеточную мембрану. Для них на поверхности клеточных мембран эндотелиоцитов располагаются специальные транспортные системы. Например, для глюкозы и аскорбиновой кислоты это GLUT-1-транспортёр. Их количество на поверхности обращённой в полость сосуда в 4 раза больше, чем на обращённой к мозгу. Кроме транспортёров глюкозы на поверхности эндотелия располагаются множество белковых молекул выполняющих подобную функцию для других веществ. Так, например, МСТ-1 и МСТ-2 ответственны за перенос лактата, пирувата, мевалоновой кислоты, бутиратов и ацетатов. SLC-7

транспортирует аргинин, лизин и орнитин. В геноме мыши выявлено 307 генов отвечающих за синтез SLC-белков, ответственных за облегчённую диффузию через клеточную мембрану различных веществ.

Транспортёры могут осуществлять перенос веществ в одном либо двух направлениях. В отличие от активного транспорта облегчённая диффузия проходит по градиенту концентраций и не требует затрат клеточной энергии.

Активный транспорт

В отличие от пассивного транспорта, не требующего затрат энергии и проходящего по градиенту концентраций, активный заключается в переносе веществ против градиента концентраций и требует больших затрат клеточной энергии, получаемой при распаде молекул АТФ. При активном транспорте веществ, из кровеносного русла в ткань мозга, говорят о притоке вещества (англ. *Influx*), в обратном направлении — об оттоке (англ. *Efflux*).

В ГЭБ располагаются активные транспортёры энкефалина, антидиуретического гормона, [D-Пеницилламин²,D-Пеницилламин⁵]-энкефалина (DPDPE). Первым идентифицированным Efflux-транспортёром ГЭБ является Р-гликопротеин, который закодирован геном MDR1.

Впоследствии были открыты, относящийся к классу ABC-транспортёров англ. *Multidrug Resistance-Related Proteine* (MRP1), англ. *Breast Cancer Resistance Proteine* (BCRP) расположенный преимущественно на обращённой в просвет сосуда поверхности.

Некоторые Efflux- и Influx-транспортёры являются стереоселективными, то есть переносят лишь определённый стереоизомер (энантиомер) того или иного вещества. Так например, D-изомер аспарагиновой кислоты является прекурсором N-метил-D-аспартата (NMDA), который влияет на секрецию различных гормонов: лютеинизирующего гормона, тестостерона или окситоцина. L-изомеры аспарагиновой и глутаминовой кислоты являются стимулирующими

аминокислотами и их избыток токсичен для ткани мозга <http://ru.wikipedia.org/wiki/%D0%93%D0%AD%D0%91> - cite note-153 .

Efflux-транспортёр ASCT2 (аланинсеринцистеин-транспортёр) ГЭБ выводит в кровеносное русло L-изомер аспарагиновой кислоты, чьё накопление имеет токсический эффект. Необходимый для формирования NMDA D-изомер поступает в мозг с помощью других транспортных белков (EAAT, SLC1A3, SLC1A2, SLC1A6).

В эпилептогенной ткани в эндотелии и астроцитах представлено большее количество белка Р-гликопротеина по сравнению с нормальной тканью мозга.

На клеточных мембранах эндотелиоцитов располагаются также транспортёры анионов (ОАГ и ОАТР). Большое количество Efflux-транспортёров выводят из эндотелиоцитов целый ряд веществ в кровеносное русло.

Для многих молекул до сих пор не ясно выводятся ли они путём активного транспорта (с затратами клеточной энергии) или путём облегчённой диффузии.

Везикулярный транспорт

Рецептор-опосредованный транцитоз

С помощью рецептор-опосредованного транцитоза происходит перенос больших молекул. На обращённой в просвет сосуда поверхности клетки расположены специальные рецепторы для опознавания и связывания определённых веществ. После контакта рецептора с веществом-мишенью происходит их связывание, участок мембраны инвагинируется в полость клетки и образуется внутриклеточный пузырёк — везикула. Затем она перемещается к обращённой к нервной ткани поверхности эндотелиальной клетки, сливается с ней и высвобождает связанные вещества. Таким образом во внеклеточное пространство мозга переносятся состоящий из 679 аминокислот белок трансферрин массой 75,2 кДа, липопroteины низкой плотности из которых образуется холестерин, инсулин пептидные гормоны.

Абсорбцио-опосредованный транцитоз

Один из подвидов везикулярного транспорта . Отмечается «прилипание» ряда положительно заряженных веществ (катионов) к отрицательно заряженной клеточной мембране с последующем образованием везикулярного пузырька и его переносом к противоположной поверхности клетки. Данный вид транспорта также называется катионным. Он проходит относительно быстрее рецептор-опосредованного транцитоза.

Области мозга без гематоэнцефалического барьера

ГЭБ имеется в капиллярах большинства, но не всех областях мозга. В 6 анатомических образованиях мозга ГЭБ отсутствует:

1. Самое заднее поле ромбовидной ямки (дна IV желудочка) — располагается между треугольником блуждающего нерва с окаймляющим его самостоятельным канатиком и бугорком тонкого ядра
2. Шишковидное тело

3. Нейрогипофиз
4. Прикреплённая пластинка — эмбриональный остаток стенки конечного мозга, покрывающий верхнюю поверхность таламуса. Медиально она истончается, образует извитую пластинку — сосудистую ленту
5. Субфорникальный орган
6. Субкомиссуральный орган

Данная гистологическая особенность имеет своё обоснование. Так например, нейрогипофиз выделяет в кровь гормоны, которые не могут пройти через ГЭБ, а нейроны улавливают в крови наличие токсических веществ и стимулируют рвотный центр. Защитным барьером соседней с данными образованиями мозговой ткани является скопление таницитов. Они представляют собой клетки эпендимы с плотными контактами.

Повреждения гематоэнцефалического барьера

Повреждения ГЭБ у человека наблюдается при целом ряде заболеваний.

1. Синдром дефицита белка GLUT-1

Синдром дефицита белка GLUT-1 - редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, при котором отмечается нарушение синтеза белка GLUT-1, который ответственен за проницаемость ГЭБ для глюкозы и аскорбиновой кислоты. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте. Недостаток поступления в ткань мозга глюкозы вызывает развитие микроцефалии, психомоторных нарушений, атаксии и целого ряда других неврологических расстройств.

2. Наследственная мальабсорбция фолиевой кислоты

Наследственная мальабсорбция фолиевой кислоты - редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, при котором отмечается недостаток синтеза белка, обеспечивающего проницаемость ГЭБ для фолиевой кислоты.

3. Сахарный диабет

Сахарный диабет является заболеванием, при котором возникает целый ряд функциональных и структурных изменений различных органов и тканей организма. Также отмечаются значительные изменения ГЭБ, которые проявляются в физико-химической перестройке мембраны эндотелиальных клеток и плотных контактов между ними.

4. Рассеянный склероз

Рассеянный склероз - хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, при котором отмечается преимущественное поражение белка миелина ткани мозга. Сосуды мозга здоровых людей непроницаемы для клеток крови, в том числе иммунных клеток. У больных рассеянным

склерозом происходит миграция активированных Т-лимфоцитов в паренхиму мозга через ГЭБ, повышается уровень провоспалительных цитокинов — g-интерферона, ФНО-а, ИЛ-1 и других; активируются В-лимфоциты. В результате начинают синтезироваться антитела к белку миелину, что приводит к формированию очагов воспалительной демиелинизации.

5. Ишемический инсульт

Ишемический инсульт - острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленное недостаточностью поступления крови к участкам центральной нервной системы. Ишемический инсульт приводит к высвобождению оксидантов, протеолитических ферментов и цитокинов в ткани мозга, что в итоге вызывает развитие цитотоксического отёка и изменение проницаемости ГЭБ. В результате запускается процесс трансэндотелиальной миграции лейкоцитов в ткань мозга, которые вызывают поражение здоровых клеток нервной ткани .

6. Бактериальная инфекция центральной нервной системы

Лишь немногие попадающие в кровь патогенные микроорганизмы способны проникать через ГЭБ. К ним относятся менингококки (лат. *Neisseria meningitidis*), некоторые виды стрептококков - в том числе пневмококки (лат. *Streptococcus pneumoniae*), гемофильная палочка (лат. *Haemophilus influenzae*), листерии, кишечные палочки (лат. *Escherichia coli*) и ряд других. Все они могут вызывать воспалительные изменения как мозга - энцефалит, так и его оболочек - менингит. Точный механизм проникновения этих патогенов через ГЭБ до конца не изучен, однако показано, что воспалительные процессы оказывают влияние на этот механизм. Так, воспаление, вызванное листериями, может привести к тому, что ГЭБ становится проницаемым для данных бактерий. Прикрепившись к эндотелиоцитам капилляров мозга, листерии выделяют целый ряд липополисахаридов и токсинов, которые в свою очередь воздействуют на ГЭБ и делают его проницаемым для лейкоцитов. Проникшие в ткань мозга лейкоциты запускают воспалительный процесс в результате которого ГЭБ пропускает и бактерии.

Пневмококки секретируют фермент группы гемолизинов, который образует поры в эндотелии, через которые и проникает бактериальный агент.

7. Вирусы

Кроме бактерий через ГЭБ в ткань мозга могут проникать некоторые вирусы. К ним относятся цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и Т-лимфотропный вирус человека (HTLV-1).

8. Опухоли головного мозга

Внутричерепные опухоли головного мозга (глиобластомы, метастазы в мозге и др.) выделяют целый ряд веществ, которые дезинтегрируют работу

ГЭБ и нарушают его избирательную проницаемость. Такое повреждение гематоэнцефалического барьера вокруг опухоли может вызвать вазогенный отёк мозга.

Проницаемость гематоэнцефалического барьера для антибактериальных препаратов

ГЭБ избирательно проницаем для различных лекарственных веществ, что учитывается в медицине при назначении препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Такие препараты должны проникать в ткань мозга к клеткам-мишеням. Также имеет значение то, что при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЦНС проницаемость ГЭБ повышается, и через него могут проходить те вещества, для которых он в нормальном состоянии служил непреодолимой преградой. Особенно актуально это для антибактериальных препаратов.

Гемато-ликворный барьер

Кроме гемато-энцефалического барьера существует также гемато-ликворный, который ограничивает центральную нервную систему от кровеносного русла. Он образован эпителиальными клетками с плотными контактами выстилающими сосудистое сплетение желудочков мозга^{[115][116]}. Гемато-ликворный барьер также имеет свою роль в поддержании гомеостаза мозга. Через него из крови в омывающую мозг спинномозговую жидкость поступают витамины, нуклеотиды и глюкоза. Общий вклад гемато-ликворного барьера в процессы обмена между мозгом и кровью невелик. Суммарная поверхность гемато-ликворного барьера сосудистых сплетений желудочков мозга приблизительно в 5000 раз меньше в сравнении с площадью гемато-энцефалического.

Кроме гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров в организме человека существуют гематоплацентарный, гемато-тестикулярный, гемато-клубочковый, гемато-ретинальный, гемато-тимусный и гемато-лёгочный барьеры.

Список используемых источников

1. Агаджанян Н. А. , Торшин, В. И. , Власова В. М. Основы физиологии человека - Учебник для студентов вузов, обучающихся по медицинским и биологическим специальностям. 2-е издание, исправленное. - М. : РУДН, 2015.
2. Покровского В.М., Коротько Г.Ф., Физиология человека: Учебник — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 2014
3. Гусев Е.И., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. М., Миклош 2015.
4. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней. -М., Медицина, 2014
5. Лобзин Ю.В., Пилипенко В.В., Алексеев А.М. Антибиотикотерапия острого бактериального менингита // Клинич. антимикробная химиотерапия. — 2013.-Т. 2.