

Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога- реаниматолога. Обзор литературы. Часть 2

В.И. Горбачев, Н.В. Брагина

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Иркутск, Россия

Реферат

В статье предоставлен обзор гистохимических и молекулярных механизмов, регулирующих структуру и функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в условиях анестезиологического пособия, а также при различных физиологических и патологических состояниях. Проанализированы изменения в процессе физиологического старения и при возрастных нейродегенеративных нарушениях. С позиции анестезиолога-реаниматолога рассмотрено, как дисфункция гематоэнцефалического барьера связана с хроническим неврологическим дефицитом и острыми церебральными нарушениями при инсульте, сепсисе, черепно-мозговой травме, повреждении спинного мозга и эпилепсии.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, гипоксия головного мозга, общая анестезия, старение, критические заболевания

✉ **Для корреспонденции:** Горбачев Владимир Ильич — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии ИГМАПО — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО МЗ РФ, Иркутск, Россия; e-mail: gorbachevvi@ya.ru; e-mail: gorbachev_vi@iokb.ru

✉ **Для цитирования:** В.И. Горбачев, Н.В. Брагина. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 2. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2020;3:46–55. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55

✉ **Поступила:** 08.08.2020

✉ **Принята к печати:** 02.09.2020

Blood-brain barrier from the point of view of anesthesiologist. Review. Part 2

V.I. Gorbachev, N.V. Bragina

ISMAPgE — Branch Campus of the FSBEI FPE RMACPE MOH Russia, Irkutsk, Russia

Abstract

The article provides an overview of the histochemical and molecular mechanisms that regulate the structure and function of the blood-brain barrier (BBB) under conditions of general anesthesia, as well as various physiological and pathological conditions. We analyzed some changes in the process of physiological aging and age-related neurodegenerative disorders. We examined from the position of anesthesiologist, how the BBB dysfunction is associated with chronic neurological deficit and acute cerebral disorders in stroke, sepsis, traumatic brain injury, spinal cord injury and epilepsy.

Keywords: blood-brain barrier, hypoxia, brain, anesthesia, general, healthy aging, critical illness

✉ **For correspondence:** Vladimir I. Gorbachev — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of anesthesiology and reanimatology of Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education — branch campus of the Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Irkutsk, Russia; e-mail: gorbachevvi@ya.ru e-mail: gorbachev_vi@iokb.ru

✉ **For citation:** V.I. Gorbachev, N.V. Bragina. Blood-brain barrier from the point of view of anesthesiologist. Review. Part 2. Annals of Critical Care. 2020;3:46–55. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-46-55

✉ **Received:** 08.08.2020

✉ **Accepted:** 02.09.2020

Во второй части обзора рассматриваются изменения структуры и функций гематоэнцефалического барьера, происходящие во время анестезиологического пособия и при различных критических состояниях. Поиск источников для данного обзора литературы проводился с использованием электронных ресурсов российской научной электронной библиотеки eLIBRARY.ru, библиографической базы статей по медицинским наукам (MEDlars onLINE) Национальной медицинской библиотеки США (U.S. National Library of Medicine, NLM), базы данных Cochrane Reviews, а также информационных ресурсов UpToDate. Глубина поиска составляла 15 лет. При отборе источников сделан акцент на данные рандомизированных контролируемых исследований и метаанализов. Найдено 104 источника, из них 4 метаанализа, включавших 1007 публикаций, 43 из которых использованы для обзора и указаны в списке литературы.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и анестезия

Многочисленные исследования подтверждают возможность изменения морфофункциональных характеристик ГЭБ в ответ на ноцицептивные стимулы. Анестезирующие вещества влияют на центральную нервную систему (ЦНС), взаимодействуя с нейротрансмиттерами и способствуя интеграции нейронов между различными областями мозга [1].

Накопленные данные свидетельствуют о том, что анестетики по-разному влияют на проницаемость ГЭБ. Летучие анестетики, такие как изофлуран и севофлуран, являются мощными прямыми вазодилататорами. При этом вазодилатация сосудов, опосредованная изофлураном, вызывает повреждение ГЭБ [2]. В 2008 г. Tétrault с соавт. сообщили, что изофлуран вызывает дозозависимое открытие ГЭБ, которое инициируется в таламусе и, с повышением концентрации анестетика, также вовлекает корковые структуры. На открытие ГЭБ указывало смещение постоянного компонента электроэнцефалограммы (ЭЭГ), экстравазация связанного с альбумином красителя и увеличение объема мозга. Эти острые эффекты, по мнению авторов, способны изменить кровоток в мозге и потенциально вызвать повреждение нейронов [3]. Также севофлуран и изофлуран снижают трансэндотелиальное электрическое сопротивление ГЭБ [4]. Dittmar с соавт. (2016) показали, что изофлуран, вводимый после гипоксии, способен вызывать апоптоз эндотелиальных клеток ГЭБ *in vitro* [5].

Thal с соавт. (2012) отмечали, что после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) содержание воды в мозге животных при анестезии изофлураном было выше, чем у получавших севофлуран. При этом применение севофлурана связано с более сильной экспрессией ZO-1 по сравнению с изофлураном. Как изофлуран, так и сево-

флуран не влияют на целостность микрососудистых плотных контактов (ПК) [4]. T. Restin продемонстрировала, что севофлуран изменяет схему проницаемости в эндотелиальных клетках головного мозга (ГМ) крысы и архитектуру соединительных компонентов ZO-1 и β -катенина, способствуя нейропротекции [6].

Есть данные о том, что анестезия и хирургическое вмешательство вызывают послеоперационные когнитивные нарушения у грызунов. Acharya с соавт. (2015) сообщили, что севофлуран индуцирует преждевременное «старение» ГЭБ у крыс, что может привести к послеоперационному снижению когнитивных функций и слабоумию [7]. Sharma с соавт. (2014) изучали влияние пропофола на индуцибельный белок теплового шока (HSP-72) и иммунореактивность альбумина в мозге мыши. Пропофол, в зависимости от дозы, вызывал значительное увеличение количества HSP-72 и альбумин-позитивных клеток в коре, гиппокампе, таламусе и гипоталамусе, чего не наблюдалось в группе, получавшей физиологический раствор. Авторы заключили, что анестезирующие агенты, вызывая клеточный стресс и нарушая функцию ГЭБ, могут оказывать длительное воздействие на ГМ взрослого человека [8]. В некоторых исследованиях сообщалось, что воздействие общей анестезии, преимущественно в раннем постнатальном периоде, вызывает долговременные морфологические и функциональные изменения в ЦНС, что, в свою очередь, может привести к нейрокогнитивным расстройствам. В 2016 г. U.S. Food and Drug Administration (FDA) предупредило, что «повторное и/или длительное использование общих анестетиков у детей младше 3 лет или у беременных женщин в III триместре может влиять на развитие детского мозга» [1]. Тем не менее лежащий в основе механизм, с помощью которого анестезия и/или операция вызывает когнитивные нарушения, еще предстоит определить.

Изменения ГЭБ при некоторых физиологических и патологических состояниях

Физиологическое старение можно определить как ухудшение функций ГМ без снижения познавательной способности и признаков слабоумия. Основные изменения ГЭБ во время физиологического старения представлены в табл. 1.

Возрастные изменения ГЭБ хорошо документированы ранними исследованиями, например, измененные транспортные функции (Moogadian, 1988), повышенное гликозилирование белков микрососудов (Moogadian and Meredith, 1992) и повреждение свободными радикалами (Moogadian and Smith, 1992), которые могут способствовать увеличению проницаемости. Анатомически наблюдается снижение плотности капилляров и мозго-

Таблица 1. Изменения компонентов «нейроваскулярной единицы» гематоэнцефалического барьера при физиологическом старении [9]

Table 1. Changes in the components of the "neurovascular unit" of the blood-brain barrier during physiological aging [9]

Структурные компоненты	Изменения
Эндотелиальные клетки	Увеличивается толщина капиллярной стенки Снижается количество эндотелиоцитов Снижается количество митохондрий
Плотные контакты	Снижается экспрессия протеинов
Базальная пластинка	Увеличивается толщина базальной мембраны Увеличивается концентрация коллагена IV и аргина Снижается концентрация ламинина
Астроциты	Увеличивается количество и размер Увеличивается экспрессия глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP)
Микроглия	Изменяется амёбовидная форма Увеличивается продукция нейротоксических провоспалительных медиаторов
Перициты	Дегенерация и потеря перицитов Ультраструктурные изменения: везикулярные и липофусциноподобные включения, увеличенный размер митохондрий, пенная трансформация
Нейроны	Ухудшение синаптической пластичности Нарушение нейрогенеза Увеличение апоптоза Повреждение нейронов вследствие высвобождения цитокинов

вого кровотока, сопровождаемое ультраструктурными аномалиями в микрососудах, такими как микрососудистый фиброз, утолщение базальной мембраны и потеря белков плотных контактов (ПК).

Другим важным механизмом, объясняющим увеличение проницаемости ГЭБ во время старения, является воспаление. У «старого» мозга может быть слабое, но прогрессирующее воспалительное состояние, при котором нормальный баланс между про- и противовоспалительными медиаторами смещается в сторону провоспалительного состояния. Воспалительные медиаторы, такие как IL-1β, IFNγ и TNF-α, увеличиваются наряду с сопутствующей активацией микроглии.

При старении в ГМ происходят глубокие изменения, которые делают ГЭБ более восприимчивым к ишемии и реперфузионному повреждению, например, ремоделирование артерий, активация глиальных клеток и апоптоз [10]. Исследования Wake с соавт. (2009) и De Reuck с соавт. (2012) показали, что даже в отсутствие сопутствующих заболеваний целостность ГЭБ у людей снижается

с возрастом, о чем напрямую свидетельствует экстравазация IgG, структурные изменения ПК и церебральные микрокровоизлияния [11, 12]. Более того, метаанализ 31 исследования проницаемости ГЭБ при нормальном старении (в 8 из них использовали посмертную визуализацию, в 21 из 23 других использовали соотношение альбумина в плазме и спинномозговой жидкости) также показал, что проницаемость ГЭБ увеличивается с возрастом.

Важным фактором, влияющим на структуру и функции ГЭБ, является наличие *морбидного ожирения*. К патологическим изменениям при данном состоянии можно отнести повышенную выработку провоспалительных цитокинов, активацию микроглии и инфильтрацию макрофагов [13].

Два недавних исследования обнаружили, что *депривация сна* и «*хронический недосып*» [14], а также нарушение фазы быстрого сна [15] могут увеличивать проницаемость ГЭБ. Хронический недостаток сна связан с уменьшением экспрессии белка GLUT-1, расхождением плотных контактов и увеличением парацеллюлярной проницаемости для натрия флуоресцеина и биотина. В обоих исследованиях восстановление сна было связано с восстановлением структуры и функций ГЭБ [16].

Этиология повреждения ГЭБ сводится к трем основным механизмам.

1. Расхождение плотных контактов с отеком и набуханием концевых отростков астроцитов имеет место при гипоксически-ишемическом повреждении мозга (острых нарушениях мозгового кровообращения, асфиксии новорожденных). Нарушение функции эндотелия наблюдается также у пациентов с эпилепсией.
2. Повреждение мембран астроцитов и эндотелиоцитов из-за воздействия экзо- и эндотоксинов, например, при острых нейроинфекциях, алкогольной энцефалопатии, кетоацидозе, а также при тяжелом течении таких заболеваний, как перитонит, панкреатит, грипп и т. д. (массивный нейротоксический синдром).
3. Травматическое повреждение ГЭБ с разрушением всех его структур наблюдается при тяжелых ЧМТ, интранатальных травмах и инвазивно растущих новообразованиях мозга [17, 18].

Одним из важнейших вторичных эндогенных патогенных факторов, играющих основную роль в запуске механизмов повреждения ЦНС, является наступающий на той или иной стадии патологического процесса «прорыв» ГЭБ [19].

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС — комплексный патологический процесс, сопровождающийся снижением скорости кровотока с последующим критическим уменьшением снабжения мозга кислородом и метаболитами. Существует прямая связь между ишемией ГМ и увеличением проницаемости капилляров. Так, гипоксия и реоксигенация приводят к нару-

шению парацеллюлярного транспорта вследствие открытия или разрушения ПК [18]. Церебральная ишемия приводит к нарушению кровотока, повышению проницаемости ГЭБ и связана с быстрым истощением депо основных питательных веществ и кислорода. На модели *in vitro* Mark и Davis (2002) продемонстрировали, что гипоксия и реоксигенация повышают проницаемость ГЭБ и негативно влияют на функцию ПК. Моделирование гипоксии *in vitro* показало, что ряд транскрипционных факторов и гипоксия-индуцируемый фактор-1 (HIF-1) активируются в этих условиях. Сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и оксид азота в условиях гипоксии опосредованно индуцируют структурные изменения ПК. Высокий уровень VEGF способствует постишемическому отеку и повреждению тканей *in vivo* и указывает на то, что нарушение плотных контактов — один из важнейших факторов прогрессирования гипоксического повреждения ГМ [20].

Инсульт. Дисфункция ГЭБ является патологической особенностью как ишемического, так и геморрагического инсульта с неблагоприятным исходом. При *ишемическом инсульте* (ИИ) в 85 % случаев происходит экстравазация клеток крови, химических веществ и жидкости в паренхиму ГМ через поврежденный ГЭБ в результате увеличения параклеточной и трансклеточной проницаемости и эндотелиального повреждения. Водно-ионный гомеостаз ГМ также нарушается, что приводит к его отеку. Лейкоцитарная инфильтрация еще больше усугубляет воспалительные реакции и повреждение мозга. Во время и после ИИ повреждение ГЭБ способствует возникновению вторичного ишемического повреждения и увеличивает риск геморрагической трансформации (ГТ), ухудшая клинический исход и ограничивая возможности тромболитической терапии [21]. Одним из способов профилактики данного состояния является использование нормобарической гипероксии. Shi с соавт. (2017) обнаружили, что применение нормобарической гипероксии (при скорости потока 10 л/мин) может улучшить неврологическую функцию пациентов с ИИ после тромболизиса. Авторы предположили, что нормобарическая гипероксия активирует защитный механизм ЦНС, проявляющийся в виде уменьшения деградации окклюдина из микроциркуляторного русла [22].

Дисфункция ГЭБ начинается с началом ишемии и усиливается при длительной гипоперфузии. Тяжесть повреждения ГЭБ, а также его последствия топографически неоднородны. В сосудистых стенках ишемического ядра развивается тяжелое и необратимое повреждение, тогда как эндотелий сосудов в зоне пенумбры поврежден незначительно и потенциально может быть спасен. Диффузное легкое повреждение ГЭБ может быть обратимым при своевременной реперфузии в зоне полутени; тем не менее такая реперфузия может усилить тяжелое повреждение сосудов в области ядра. Нервно-сосудистая токсичность альтеплазы (tPA), на-

ряду с другими патогенными факторами, такими как окислительный стресс и нейровоспаление, усугубляет последствия разрушения ГЭБ. Хотя повреждение ГЭБ обычно связано с худшим исходом после ИИ, в течение длительного времени ведутся споры о том, является ли дисфункция барьера причиной или следствием повреждения паренхимы ГМ [23].

В последние годы были опубликованы новые исследования, касающиеся защитного действия гипотермии при ишемическом повреждении ГЭБ. Локальное охлаждение мозга может снижать проницаемость ГЭБ, отек мозга и улучшать неврологический исход у крыс после введения tPA, что, возможно, связано со снижением уровня матриксной металлопептидазы-9 (ММП-9) в плазме крови [24, 25]. Летучий анестетик изофлуран также считается защитным средством против ишемии ГМ. Отдельные исследования подтверждают, что изофлурановое посткондиционирование может оказывать защитное действие на ГЭБ, ингибируя tPA-индуцированную активацию ММП-9 [26].

Защита белков ПК является еще одним важным механизмом защиты ГЭБ при опосредованном ишемией отеке ГМ. Гипертонический солевой раствор (10 % NaCl) может удалять воду из внутриклеточного пространства с помощью градиента осмотического давления, однако в последние годы детальному изучению подверглись его неосмотические функции. 10 % NaCl может ослабить повреждение ГЭБ и уменьшить отек ГМ, ингибируя подавление *zonula occludens* —ZO-1 и клаудина-5 эндотелиальным фактором роста сосудов [27]. Более того, обнаружено, что 10 % NaCl может уменьшать отек мозга путем ингибирования аквапорина-4 в астроцитах [28].

Помимо противоокислительных и противовоспалительных эффектов, злокачественными факторами, способствующими ишемическому повреждению ГЭБ, являются протеолиз ММП, который может разрушать белки плотных контактов. Следовательно, препараты, ингибирующие ММП, могут быть перспективными защитными средствами ГЭБ, уменьшающими отек мозга и ГТ. Так, в исследовании Ji с соавт. (2015) пропифол снижал проницаемость ГЭБ и отек ГМ у лабораторных крыс с ишемическим инсультом посредством подавления ММП-9, аквапорина-4 и pJNK (фосфорилированная концевая киназа N) [29].

Протективная концепция ишемического посткондиционирования предлагает защиту от реперфузионного повреждения путем использования коротких эпизодов ишемии и реперфузии. В экспериментальных работах показано, что создание подобных эпизодов оказывает протективный эффект после глобальной ишемии мозга, длящейся от 5 до 15 мин [30]. Esmaeeli-Nadimi с соавт. (2015) продемонстрировали, что ишемическое посткондиционирование (5 циклов 10-секундной окклюзии и 30-секундной реперфузии общих сонных артерий с двух сторон) во время реперфузионной фазы уменьшает вероятность развития злокачественной гиперемии и ре-

перфузионного повреждения и, следовательно, уменьшает повреждение ГЭБ и улучшает неврологический исход [31]. Nan с соавт. (2014) получили аналогичные результаты, касающиеся нейропротекторного эффекта ишемического посткондиционирования. Посткондиционирование стабилизирует ГЭБ за счет увеличения экспрессии белков ПК, клаудина-5 и окклюдина и ослабления повреждения нейронов, астроцитов и эндотелиальных клеток ГМ [32].

При *геморрагическом инсульте* происходит прямое разрушение нейронов, астроглии и ГЭБ ионами железа и гемоглобином. Запускаются патобиохимические процессы вторичного повреждения, что приводит к гибели астроцитов и выходу в кровь фибриллярного кислого белка (GFAP) [33].

Черепно-мозговая травма. Потеря целостности сосудов играет ключевую роль в опосредованном тканевом повреждении после ЧМТ. Разрушение стенок микрососудов ГЭБ активирует коагуляционный каскад. Внутрисосудистая коагуляция приводит к ишемии в зонах, окружающих первичный очаг поражения, с последующим снижением скорости церебрального кровотока (феномен «обкрадывания»). Поскольку целостность ГЭБ после травмы нарушается, клетки крови, фибриноген, тромбин и альбумин могут беспрепятственно проникать в мозг [34].

При ЧМТ наблюдается как немедленная, так и отсроченная дисфункция ГЭБ. Нарушение ПК и целостности базальных мембран приводит к увеличению параклеточной проницаемости. Травма вызывает окислительный стресс, а повышенная продукция провоспалительных медиаторов и усиление экспрессии молекул клеточной адгезии на поверхности эндотелия мозга способствуют притоку воспалительных клеток в травмированную паренхиму. Также имеются данные, свидетельствующие о том, что повреждение мозга может изменить экспрессию и/или активность переносчиков, связанных с ГЭБ. Эти патофизиологические процессы изменяют нормальные функциональные взаимодействия между глиальными клетками и цереброваскулярным эндотелием. Предполагается, что посттравматическая дисфункция ГЭБ влияет на длительность и степень восстановления нейронов [35].

Позвоночно-спинальная травма. При тяжелом травматическом повреждении в паренхиму спинного мозга проникают лейкоциты, способствуя развитию вторичных нарушений. На основании экспериментальных исследований на грызунах доказано, что дисфункция ГЭБ наступает в течение 5 мин после травмы, может длиться сроком не менее 28 суток и распространяться по всей длине спинного мозга. Некоторые исследователи предполагают, что спинальная травма генерирует двухфазное открытие ГЭБ. Первый пик повышения проницаемости происходит в течение нескольких часов, тогда как второй пик наступает между 3-м и 7-м днем после травмы [35].

Делирий. Механизм, лежащий в основе послеоперационного делирия, до конца не изучен, однако имеет доказанную взаимосвязь с нарушением ГЭБ. Сывороточные уровни биомаркера повреждения аксонов, тяжелой субъединицы фосфорилированного нейрофиламента (pNF-H), повышаются у пациентов с делирием средней и тяжелой степени, что указывает на то, что послеоперационный делирий может вызвать необратимое повреждение ЦНС. Наибольшим фактором риска долгосрочных нарушений являются продолжительность делирия и увеличение размера боковых желудочков мозга [36].

Бактериальные и вирусные инфекции центральной нервной системы. Некоторые патогенные микроорганизмы способны проникать через ГЭБ, например, менингококки, некоторые виды стрептококков — пневмококки, гемофильная палочка, листерии, кишечные палочки. Данные микроорганизмы могут вызвать воспалительные изменения мозга и его оболочек. Точный механизм проникновения патогенов через ГЭБ не изучен, однако предполагается, что на него влияют воспалительные процессы. Кроме бактерий, через ГЭБ могут проникать цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека и Т-лимфотропный вирус человека.

Сепсис. Реакция мозга на системную инфекцию запускается активирующим сигналом, который опосредуется тремя путями (рис. 1).

1. Нервный путь требует активации первичных афферентных нервов (блуждающий или тройничный) путем вовлечения периферических патоген-ассоциированных молекулярных структур и цитокинов.
2. Гуморальный путь вовлекает циркулирующие цитокины, которые достигают ГМ на уровне сосудистого сплетения и периферических желудочков, находящихся за пределами ГЭБ.
3. Изменения ГЭБ, вызванные активацией церебральных эндотелиальных клеток.

Все эти пути стимулируют активацию клеток микроглии, которые, являясь резидентными иммунными клетками ГМ, синтезируют оксид азота, цитокины и активные формы кислорода, которые приводят к гибели уязвимых участков мозга. Эти же медиаторы увеличивают проницаемость ГЭБ, таким образом замыкая порочный круг прогрессирующей мозговой дисфункции. Все это усугубляется общими метаболическими нарушениями, такими как длительная гипергликемия, тяжелая гипоксемия, гемодинамической недостаточностью, применением лекарственных средств, ятрогенными факторами и факторами окружающей среды. Активация эндотелия изменяет тонус сосудов и вызывает как микроциркуляторную дисфункцию, так и коагулопатию, что способствует развитию ишемических и/или геморрагических поражений [37]. Последствия септического поражения различных типов клеток ГЭБ представлены в табл. 2.

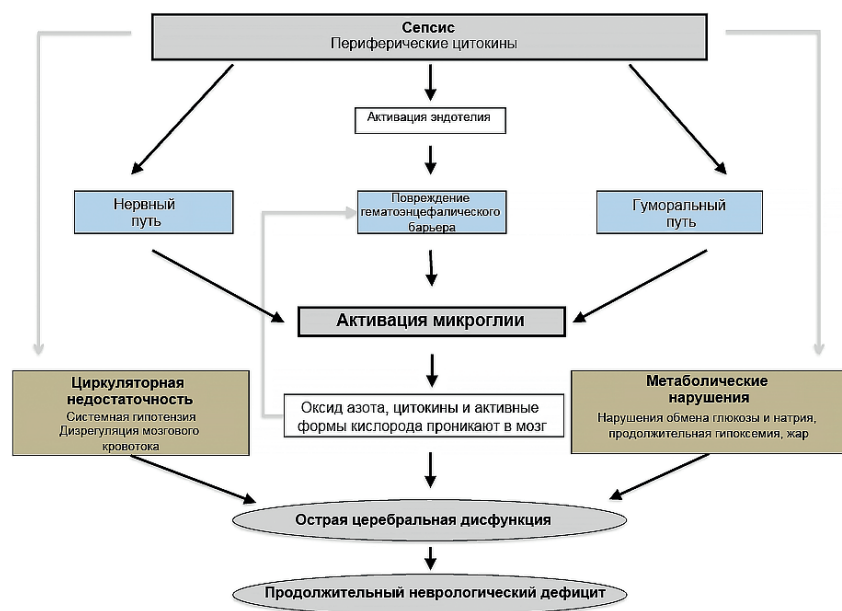


Рис. 1. Три физиологических пути реакции мозга на системную инфекцию. Адаптировано из [37]
Fig. 1. Three physiologically pathways of response of the brain to systemic infection [37]

Сепсис также влияет на отдаленные неврологические последствия. Основное исследование, опубликованное Iwashyna и соавт. (2010), показало, что до 70 % выживших после сепсиса могут иметь длительные неврологические нарушения: когнитивные, двигательные дисфункции и расстройства настроения являются тремя наиболее распространенными отдаленными неврологическими исходами у пациентов с сепсисом [38]. Особенно уязвимыми считаются пожилые люди и пациенты с ранее существовавшими нейродегенеративными заболеваниями.

Доказано, что сепсис, в частности грамотрицательный, активирует кавеолин-1 на эндотелиальной мембране. Недавно было показано, что увеличение

кавеолина-1 усиливает периферическую иммунную инфильтрацию в мозг. Кавеолин-1 облегчает доставку Т-клеток в ЦНС посредством передачи сигналов, опосредованных молекулой межклеточной адгезии 1 (ICAM-1), что способствует диапедезу периферических иммунных клеток в мозг. Нарушение функции митохондрий, а также перекрестное взаимодействие между передачей сигналов от липополисахаридов к TNF-рецепторам играет роль в развитии когнитивных дисфункций после сепсиса, таких как сепсис-ассоциированная энцефалопатия [39]. Таким образом, долгосрочный прогноз у выживших после сепсиса связан как с временными, так и с постоянными изменениями структуры и функции ГЭБ [40].

Таблица 2. Последствия септического поражения различных типов клеток гематоэнцефалического барьера [40]

Table 2. The consequences of septic damage to various types of blood-brain barrier cells [40]

Типы клеток	Клеточная патология	Последствия
Астроциты	Астроглиоз	Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера Воспаление нервной ткани
Эндотелиальные клетки	Активация эндотелия	Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера Микротромбоз Ишемия
Микроглия	Микроглиоз	Повышенная экспрессия NO-синтазы Нейровоспаление Продукция цитокинов
Перициты	Неизвестна	Увеличение проницаемости гематоэнцефалического барьера
Нейроны	Эксайтотоксичность	Когнитивная дисфункция

Эпилепсия. Существует взаимосвязь между нарушением проницаемости ГЭБ и возникновением эпилептических приступов. Развитию эпилепсии могут

предшествовать ЧМТ, инсульт, онкозаболевания, связанные с нарушением ГЭБ и локального метаболизма. Судорожная активность может непосредственно

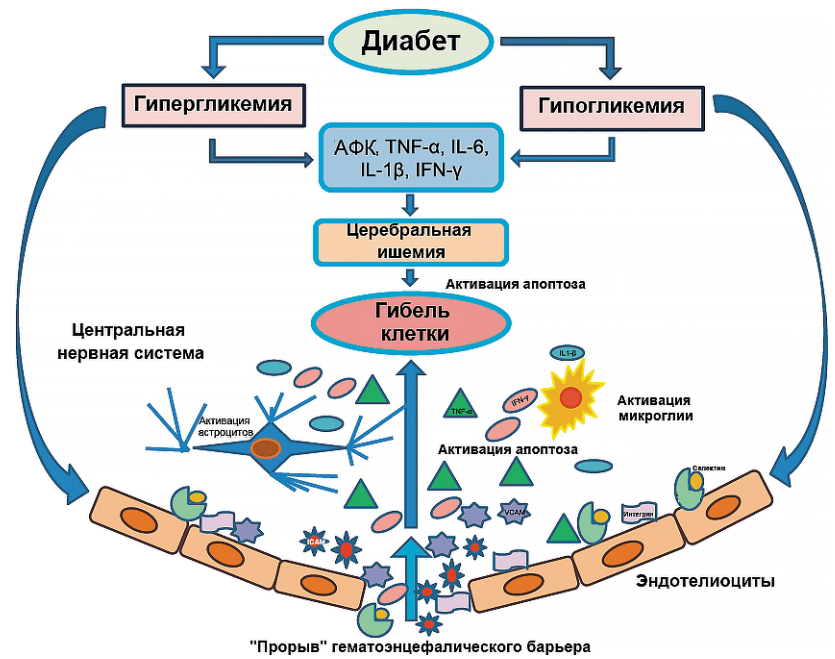


Рис. 2. Схематическое изображение нейровоспалительных механизмов, участвующих в усугублении повреждения головного мозга после церебральной ишемии в условиях гипергликемии/гипогликемии. АФК — активные формы кислорода. Адаптировано из [43]

Fig. 2. Schematic representation of neuroinflammatory mechanisms involved in aggravating brain damage following cerebral ischemia under hyperglycemic/hypoglycemic conditions. ROS — reactive oxygen species [43]

повредить барьер, таким образом, ГЭБ и эпилептические приступы связаны положительной обратной связью.

Фебрильные судороги, наблюдающиеся в детском возрасте, считаются доброкачественными, т. е. относительно безопасными для ЦНС, не приводящими к нарушению целостности ГЭБ.

При *церебральной малярии* судорожная активность наблюдается практически у 70 % пациентов. Малярийный плазмодий поглощает большое количество глюкозы и расщепляет ее до лактата, который преодолевает ГЭБ и вызывает обширные метаболические нарушения. При церебральной форме малярии ГЭБ может нарушаться и без нарушения целостности эндотелия за счет выраженного отека ГМ.

У 13–17 % больных с *височной эпилепсией* в анамнезе есть указание на перенесенные в детстве длительные фебрильные приступы. В 60 % случаев эпилепсия сопровождается склерозом гиппокампа с обширной гибелью нейронов и глиозом. Изменения проницаемости ГЭБ приводят к экстравазации альбумина. У пациентов, умерших в результате эпилептического статуса, альбумин обнаруживается не только экстравазально, но и интрамедуллярно. Помимо воспаления в эпилептогенной ткани значительно увеличена плотность сосудов, что коррелирует с кратностью судорожных приступов. Ангиогенез запускается эндотелиальным фактором роста сосудов (VEGF), который нарушает связи в плотных контактах ГЭБ. У пациентов с эпилепсией показано снижение количества белков ПК как у людей, так и на животных моделях. Избыточная васкуляризация и открытие ПК приводят к появлению в ГМ различных ксенобиотиков. В ответ на их появление эпилептогенные ткани активно вырабатывают Р-гликопротеин (Р-gp), что препятствует проникновению в ГМ противоэпилептических пре-

паратов и способствует возникновению фармакорезистентной эпилепсии [41].

Сахарный диабет. Изменения уровня глюкозы в плазме (гипер- или гипогликемия) были связаны с измененными транспортными функциями ГЭБ, нарушением его целостности в области плотных контактов и окислительным стрессом в микрокапиллярах ЦНС и снижением содержания окклюдина в эндотелиоцитах (рис. 2) [18, 42, 43]. Накопленные данные указывают на то, что вызванные гипергликемией цереброваскулярные осложнения, особенно дисфункция ГЭБ, являются основными причинами неблагоприятного исхода инсульта. Гипергликемия также является фактором риска внутримозгового кровоизлияния, которое по меньшей мере частично обусловлено массивным открытием ГЭБ.

Основным анатомическим изменением, объясняющим нарушение целостности ГЭБ при гипергликемии, является нарушение ПК с повышенной параклеточной проницаемостью. Уровни белка окклюдина, клаудина-5 и ZO-1, снижаются на фоне гипергликемии.

Нарушение гематоэнцефалического барьера — ключевая особенность **радиационного поражения** ЦНС. Изменения в эндотелии являются самыми ранними признаками воздействия радиации, так как микрососуды являются наиболее чувствительной частью мозга при радиационно-индуцированных повреждениях ГМ.

Большинство **нейровоспалительных состояний** (включая ВИЧ-1 опосредованный энцефалит, рассеянный склероз и болезнь Альцгеймера) характеризуется нарушением ГЭБ и открытием плотных контактов. ВИЧ-1-инфицированные макрофаги и микроглия вырабатывают цитокины, хемокины, реактивные формы кислорода, глутамат и ММП, которые могут изменять морфологию и функцию ПК. Кроме того, вирусные белки, секретируемые инфицированными клетками,

также напрямую влияют на экспрессию и функцию ПК. Взаимодействия между активированными макрофагами и астроцитами мозга усиливают воспалительный ответ (производство хемокинов), что приводит к изменению структуры ГЭБ. Предполагается, что нарушение клиренса β -амилоида через ГЭБ, aberrantный ангиогенез и старение цереброваскулярной системы могут инициировать гипоперфузию мозга и сосудисто-нервное воспаление при болезни Альцгеймера. Полиморфизм клаудина-5 был недавно связан с развитием шизофрении и дисфункцией ГЭБ.

ГЭБ скомпрометирован также и при **опухолях головного мозга**, что приводит к повышению проницаемости сосудов. Экспрессия белков ПК либо снижается (клаудин-5), либо полностью прекращается (клаудин-1, окклюдин) и в первичном опухолевом очаге, и в метастазах. Сосудистый эндотелиальный фактор роста, цитокины и факторы роста, секретируемые опухолевыми клетками, способствуют дисфункции плотных контактов [18].

Заключение

Хронические неврологические нарушения являются все более распространенным и плохо изученным клиническим исходом различных заболеваний. Понимание детерминант целостности ГЭБ во время критических состояний крайне важно для диагностики и реализации дифференцированных вариантов лечения. Важно отметить, что долгосрочный прогноз у пациентов от-

делений интенсивной терапии связан как с временными, так и с постоянными изменениями проницаемости и функций ГЭБ. Таким образом, нацеливание на ГЭБ должно являться частью краткосрочной и долгосрочной терапевтической стратегии у всех тяжелых пациентов. Разработка методов лечения, направленных на коррекцию дисфункции ГЭБ, снижает летальность, подавляет нейровоспаление и улучшает неврологические исходы у реанимационных пациентов. Не менее важным для эффективного лечения является лучшее понимание того, как противомикробные препараты и другие лекарственные вещества (например, препараты для инфузионной терапии или вазопрессоры) проникают через ГЭБ и есть ли какие-либо дополнительные нежелательные воздействия на функцию мозга. Понимание клеточных и молекулярных механизмов, вызывающих повреждение ГЭБ, позволит клиницисту улучшить результаты лечения различных патологических состояний: от болезни Альцгеймера и инсульта до сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов. Горбачев В.И., Брагина Н.В. — разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

ORCID авторов

Горбачев В.И. — 0000-0001-6278-9332

Брагина Н.В. — 0000-0001-6131-8184

Литература/References

- [1] Liu X., Jing J., Guo-Qing Z. General anesthesia affecting on developing brain: evidence from animal to clinical research. *Int. J. Anesthetics and Anesthesiology*. 2019; 7: 101. DOI: 10.23937/2377-4630/1410101
- [2] Tétrault S., Chever O., Sik A., Amzica F. Opening of the blood-brain barrier during isoflurane anaesthesia. *European J. Neuroscience*. 2008; 28(7): 1330–1341. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06443.x
- [3] Heinemann U. New dangers of anesthesia: isoflurane induced opening of the blood-brain barrier (Commentary on Tétrault et al.). *European J. Neuroscience*. 2008; 28: 1329–1329. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2008.06500.x
- [4] Thal S.C., Luh C., Schaible E.V., et al. Volatile anesthetics influence blood-brain barrier integrity by modulation of tight junction protein expression in traumatic brain injury. *PLOS ONE*. 2012; 7(12): e50752. DOI: 10.1371/journal.pone.0050752
- [5] Yang S., Gu C., Mandeville E.T., et al. Anesthesia and surgery impair blood-brain barrier and cognitive function in mice. *Frontiers in Immunology*. 2017; 12(10): 902. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00902
- [6] Restin T. Sevoflurane protects rat brain endothelial barrier structure and function after hypoxia-reoxygenation injury. *PLOS ONE*. 2012; 7(12): e0184973. DOI: 10.1371/journal.pone.0184973.
- [7] Acharya N.K., Goldwaser E.L., Forsberg M.M., et al. Sevoflurane and Isoflurane induce structural changes in brain vascular endothelial cells and increase blood-brain barrier permeability: Possible link to postoperative delirium and cognitive decline. *Brain Research*. 2015; 1620: 29–41. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.04.054
- [8] Sharma H.S., Pontén E., Gordh T., et al. Propofol promotes blood-brain barrier breakdown and heat shock protein (HSP 72kd) activation in the developing mouse brain. *CNS & neurological disorders drug targets*. 2014; 13(9): 1595–603. DOI: 10.2174/1871527313666140806122906
- [9] Erdő F., Denes L., de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *J. Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2017; 37(1): 4–24. DOI: 10.1177/0271678X16679420

- [10] Jiang X., Andjelkovic A.V., Zhu L., et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. *Progress in Neurobiology*. 2018; 163–164: 144–171. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.001
- [11] Bake S., Friedman J.A., Sohrabji F. Reproductive age-related changes in the blood brain barrier: expression of IgG and tight junction proteins. *Microvascular Research*. 2009; 78: 413–424. DOI: 10.1016/j.mvr.2009.06.009
- [12] De Reuck J.L. Histopathological stainings and definitions of vascular disruptions in the elderly brain. *Experimental Gerontology*. 2012; 47: 834–837. DOI: 10.1016/j.exger.2012.03.012
- [13] Van Dyken P., Lacoste B. Impact of Metabolic Syndrome on Neuroinflammation and the Blood–Brain Barrier. *Frontiers Neuroscience*. 2018; 12: 930. DOI: 10.3389/fnins.2018.00930
- [14] Gomez-Gonzalez B., Hurtado-Alvarado G., Esqueda-Leon E., et al. REM sleep loss and recovery regulates blood-brain barrier function. *Current neurovascular research*. 2013; 10: 197–207. DOI: 10.2174/15672026113109990002
- [15] He J., Hsueh H., He Y., et al. Sleep restriction impairs blood-brain barrier function. *J. Neuroscience*. 2015; 34: 14697–14706. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2111-14.2014
- [16] Keaney J., Campbell M. The dynamic bloodbrain barrier. *The FEBS Journal*. 2015; 282: 4067–4079. DOI: 10.1111/febs.13412
- [17] Раевский О.А., Солодова С.Л., Лагунин А.А., Поройков В.В. Компьютерное моделирование проницаемости физиологически активных веществ через гематоэнцефалический барьер. *Биомедицинская химия*. 2014; 60(2): 161–181. DOI: 10.18097/PBMC20146002161 [Raevskij O.A., Solodova S.L., Lagunin A.A., Porojkov V.V. Computer modeling of blood brain barrier permeability of physiologically active compounds. *Biomedinskaja himija*. 2014; 60(2): 161–181. (In Russ)]
- [18] Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2014; 6(1): 70–84. [Blinov D.V. Sovremennye predstavleniya o roli narusheniya rezistentnosti gematoencefalicheskogo bar'era v patogeneze zaboolevanij CNS. CHast' 2: funkcii i mekhanizmu povrezhdeniya gematoencefalicheskogo bar'era. Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojaniya. 2014; 6(1): 70–84. (In Russ)]
- [19] Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: Строение и формирование гематоэнцефалического барьера. *Эпилепсия и пароксизмальные состояния*. 2013; 5(3): 65–75. [Blinov D.V. Sovremennye predstavleniya o roli narusheniya rezistentnosti gematoencefalicheskogo bar'era v patogeneze zaboolevanij CNS. CHast' 1: Stroenie i formirovanie gematoencefalicheskogo bar'era. Jepilepsija i paroksizmal'nye sostojaniya. 2013; 5(3): 65–75. (In Russ)]
- [20] Persidsky Y., Ramirez S.H., Haorah J., Kanmogne G.D. Blood-brain barrier: Structural components and function under physiologic and pathologic conditions. *J. Neuroimmune Pharmacology*. 2006; 1(3): 223–236. DOI: 10.1007/s11481-006-9025-3
- [21] Sweeney M.D., Zhao Z., Montagne A., et al. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiological Reviews*. 2019; 99(1): 21–78. DOI: 10.1152/physrev.00050.2017
- [22] Shi S., Qi Z., Ma Q., et al. Normobaric Hyperoxia Reduces Blood Occludin Fragments in Acute Ischemic Stroke Rats and Patients. *Stroke*. 2017; 48(10): 2848–2854. DOI: 10.1161 / STROKEAHA.117.017713
- [23] Jiang X., Andjelkovic A.V., Zhu L., et al. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. *Progress in Neurobiology*. 2018; 163–164: 144–171. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.001
- [24] Cechmanek B.K., Tuor U.I., Rushforth D., Barber P.A. Very mild hypothermia (35 degrees C) postischemia reduces infarct volume and blood-brain barrier breakdown following tPA treatment in the mouse. *Therapeutic Hypothermia and Temperature Management*. 2015; 5: 203–208. DOI: 10.1089/ther.2015.0010
- [25] Zarisfi M., Allahtavakoli F., Hassanipour M., et al. Transient brain hypothermia reduces the reperfusion injury of delayed tissue plasminogen activator and extends its therapeutic time window in a focal embolic stroke model. *The Brain Research Bulletin*. 2017; 134: 85–90. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2017.07.007
- [26] Yongchang L., Wei Z., Zheng J., Xiangqi T. New progress in the approaches for blood-brain barrier protection in acute ischemic stroke. *The Brain Research Bulletin*. 2019; 144: 46–57. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2018.11.006
- [27] Huang L., Wong S., Snyder E.Y., et al. Human neural stem cells rapidly ameliorate symptomatic inflammation in early-stage ischemic-reperfusion cerebral injury. *Stem Cell Research & Therapy*. 2014; 5: 129. DOI: 10.1186/scrt519
- [28] Cao C., Yu X., Liao Z., et al. Hypertonic saline reduces lipopolysaccharide-induced mouse brain edema through inhibiting aquaporin 4 expression. *Critical Care*. 2012; 16: 186. DOI: 10.1186/cc11670
- [29] Ji F.T., Liang J.J., Miao L.P., et al. Propofol post-conditioning protects the blood brain barrier by decreasing matrix metalloproteinase-9 and aquaporin-4 expression and improves the neurobehavioral outcome in a rat model of focal cerebral ischemia-reperfusion injury. *Molecular Medicine Reports*. 2015; 12: 2049–2055. DOI: 10.3892/mmr.2015.3585
- [30] Щербак Н.С., Галагудза М.М., Нифонтов Е.М. Ишемическое посткондиционирование головного мозга. *Трансляционная медицина*. 2015; (1): 5–14. DOI: 10.18705/2311-4495-2015-0-1-5-14 [Shherbak N.S., Galagudza M.M., Nifontov E.M. Ishemicheskoe postkondicionirovanie golovnogo mozga. Transljacionnaja medicina. 2015; (1): 5–14. (In Russ)]
- [31] Esmaeeli-Nadimi A., Kennedy D., Allahtavakoli M. Opening the window: ischemic postconditioning reduces the hyperemic response of delayed tissue plasminogen activator and extends its therapeutic time window in an embolic stroke model. *The European J. Pharmacology*. 2015; 764: 55–62. DOI: 10.1016/j.ejphar.2015.06.043
- [32] Han D., Zhang S., Fan B., et al. Ischemic postconditioning protects the neurovascular unit after focal cerebral ischemia/reperfusion injury. *J. Molecular Neuroscience*. 2014; 53: 50–58. DOI: 10.1007/s12031-013-0196-0
- [33] Краснов А.В. Астроцитарные белки головного мозга: структура, функции, клиническое значение. *Неврологический журнал*.

- 2012; 1: 37–42. [Krasnov A.V. Astrocitarnye belki golovnogo mozga: struktura, funkcii, klinicheskoe znachenie. Nevrologicheskij zhurnal. 2012; 1: 37–42. (In Russ)]
- [34] Sweeney M.D., Zhao Z., Montagne A., et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiological Reviews*. 2019; 99: 21–78. DOI: 10.1152/physrev.00050.2017
- [35] Thal S.C., Neuhaus W. The blood-brain barrier as a target in traumatic brain injury treatment. *Archives of Medical Research*. 2014; 45(8): 698–710. DOI: 10.1016/j.arcmed.2014.11.006
- [36] Mietani K., Sumitani M., Ogata T., et al. Dysfunction of the blood-brain barrier in postoperative delirium patients, referring to the axonal damage biomarker phosphorylated neurofilament heavy subunit. *PLOS ONE*. 2019; 14(10): e0222721. DOI: 10.1371/journal.pone.0222721
- [37] Sonnevile R., Verdonk F., Rauturier C., et al. Understanding brain dysfunction in sepsis. *Annals of Intensive Care*. 2013; 3: 15. DOI: 10.1186/2110-5820-3-15
- [38] Iwashyna T.J., Burke J.F., Sussman J.B., et al. Implications of heterogeneity of treatment effect for reporting and analysis of randomized trials in critical care. *American J. Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015; 192(9): 1045–1051. DOI: 10.1164/rccm.201411-2125CP
- [39] Kuperberg S.J., Wadgaonkar R. Sepsis-associated encephalopathy: the blood-brain barrier and the sphingolipid rheostat. *Frontiers of Immunology*. 2017; 8: 597. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00597
- [40] Nwafor D.C., Brichacek A.L., Mohammad A.S., et al. Targeting the blood-brain barrier to prevent sepsis-associated cognitive impairment. *J. Central Nervous System Disease*. 2019; 11: 1–14. DOI: 10.1177/1179573519840652
- [41] Аббасова К.Р., Зыбина А.М., Куличенкова К.Н., Солодков Р.В. Роль гематоэнцефалического барьера при развитии детских фебрильных приступов и височной эпилепсии. *Физиология Человека*. 2016; 42(5): 1–7. [Abbasova K.R., Zyбина A.M., Kulichenkova K.N., Solodkov R.V. Rol' gematoencefalicheskogo bar'era pri razvitii detskih febril'nyh pristupov i visochnoj epilepsii. *Fiziologija Cheloveka*. 2016; 42(5): 1–7. (In Russ)]
- [42] Rhea E.M., Banks W.A. Role of the blood-brain barrier in central nervous system insulin resistance. *Frontiers in Neuroscience*. 2019; 13: 521. DOI: 10.3389/fnins.2019.00521
- [43] Shukla V., Shakya A.K., Perez-Pinzon M.A., Dave K.R. Cerebral ischemic damage in diabetes: an inflammatory perspective. *J. Neuroinflammation*. 2017; 14: 21. DOI: 10.1186/s12974-016-0774-5