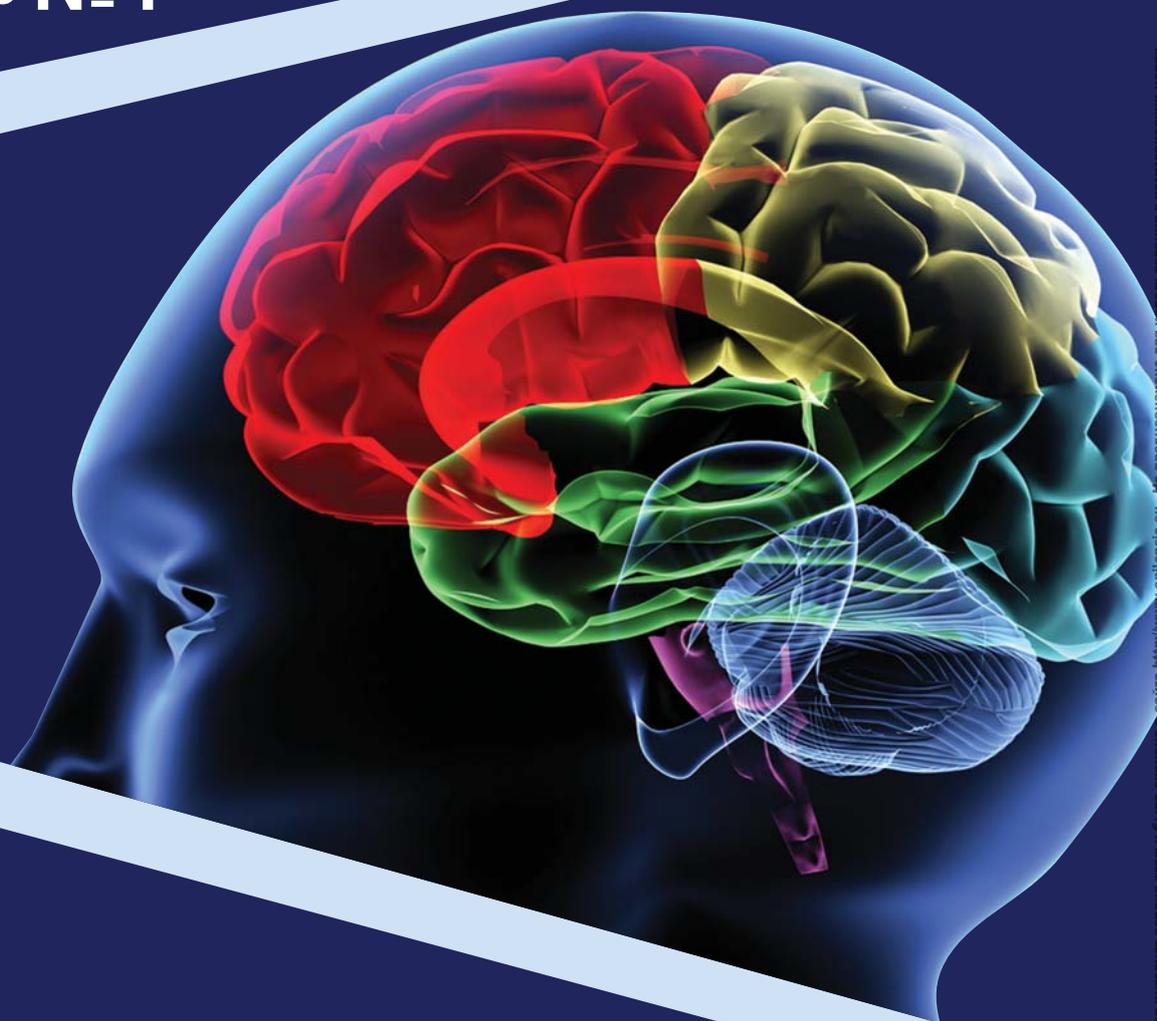


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные состояния

2013 Том 5 №4



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

РАЗВИТИЕ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА В ОНТОГЕНЕЗЕ ЧЕРЕЗ ПРИЗМУ ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКОГО АНАЛИЗА НЕЙРОСПЕЦИФИЧЕСКИХ БЕЛКОВ

Блинов Д.В.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме: современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) была рассмотрена в первой части обзора литературы. Во второй части дается представление о развитии концепции ГЭБ: процесс накопления знаний о ГЭБ характеризуется увеличивающимся количеством фундаментальных и прикладных исследований начиная с 20-х годов прошлого века. Для лучшего понимания роли ГЭБ необходимо представлять и развитие ГЭБ в онтогенезе. В экспериментальных исследованиях, как правило, путем верификации нейроспецифических антигенов, было показано, что формирование структур ГЭБ происходит постепенно, и завершение формирования не всегда совпадает со временем рождения. Эти наблюдения крайне важны для определения роли «прорыва» ГЭБ в развитии эпилепсии, ДЦП и других стойких неврологических расстройств, которые могут быть связаны с гипоксически-ишемическими поражениями ЦНС в перинатальном периоде. Понимание развития ГЭБ в онтогенезе также важно для определения подходов к своевременной диагностике методом иммунохимической верификации нейроспецифических белков (НСБ) в биологических жидкостях и нейропротективной терапии.

Ключевые слова: ГЭБ, онтогенез, НСБ, гипоксия, эпилепсия.

Введение

По данным статистики, в последние годы распространенность различных неврологических заболеваний в популяции имеет стойкую тенденцию к росту. Одной из причин этого являются впечатляющие успехи в фармакотерапии и вакцинации, которые выражаются в снижении заболеваемости другими рас-

пространенными в прошлом нозологиями, например, такими как инфекционные болезни. В неврологическую практику внедрены эффективные инновационные методы диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. Благодаря этому те неврологические пациенты, которые считались безнадежными в прошлом, сейчас получают шанс увеличить продолжительность и качество жизни при условии оказания неотложного и своевременного квалифицированного медицинского пособия, пополняя, однако, статистику заболеваемости. Частота встречаемости неврологической патологии в абсолютных значениях находится в прямой связи с повышением выживаемости после сосудистых катастроф, травм и увеличением продолжительности ремиссии при онкологических, демиелинизирующих и других тяжелых заболеваниях.

Немаловажно отметить, что ожидаемая продолжительность жизни в РФ увеличится к 2050 г., составив, по различным оценкам, 57,0-74,5 года для мужчин и 71,5-84,5 – для женщин. Рождаемость при этом, отражая сложившийся тренд в странах Центральной Европы и Северной Америки, не будет расти или будет наблюдаться ее ограниченный рост. Закономерно, что доля лиц старше 54 лет будет неуклонно увеличиваться, достигнув к 2025 г. 26,7-27,6%, а к 2050 г. – 32,1-36,1% [6,7,8,9]. Оправданно предположить, что вместе с увеличением доли пожилых и общей продолжительности жизни будет расти и распространенность таких тяжелых неврологических расстройств, как инсульты, демиелинизирующие заболевания, эпилептиформные синдромы и др.

Также не секрет, что успехи перинатальной медицины в выживании недоношенных в части случаев имеют следствием увеличение встречаемости стойких неврологических расстройств [3]. Так, гипоксически-ишемическое поражение мозга продолжает являться одной из основных причин развития тяжелой патологии ЦНС (ДЦП, эпилепсия и т.п.).

Поэтому проблема своевременной верификации «прорыва» ГЭБ, сопровождающего или являющегося одним из ключевых моментов в патогенезе данных заболеваний, становится все более актуальной. Для этого важно понимать развитие представлений о ГЭБ в онтогенезе.

Развитие концепции ГЭБ

Существование ГЭБ является необходимым и наиболее важным условием для нормального функционирования центральной нервной системы [14]. Первые упоминания о наличии барьера «мозг – кровь» встречаются в работах Эрлиха (1885) где он описывал феномен отсутствия окраски ткани мозга после введения прижизненных красителей в периферический кровоток крыс. Заслуживают внимания эксперименты G.V. Wislocki по введению связанных с белками красителей или других маркеров эмбрионам и взрослым животным. При введении в системный кровоток эмбриона маркеры проникали в головной мозг, а при введении взрослому животному – нет [52]. Сам термин гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) впервые упоминается в исследованиях Л.С. Штерна, относящихся к 20-х годам прошлого века. Тогда же была сформулирована и первая концепция гистогематических барьеров [12,13,46,47]. Со времени первых научных работ теория гематоэнцефалического барьера значительно упрочила свои позиции. К началу 80-х годов прошлого века сформировалось представление о ГЭБ, как о динамической морфофункциональной структуре, сформированной эндотелиоцитами мозговых капилляров и периэндотелиальными структурами (перициты, астроциты, базальная мембрана) [5,10,18,24, 27,29,30,33,35]. Эти положения актуальны и сегодня, хотя постоянно появляются новые данные о структурной организации ГЭБ, причем среди ученых пока не достигнуто единства даже в таком, казалось бы, очевидном вопросе, как взаиморасположение нейронов и других образований ГЭБ [4]. Это еще раз подтверждает, что теория переживает очередной этап развития, проходящий под воздействием передовых методов визуализации и иммуногистохимического анализа.

Развитие ГЭБ в онтогенезе

Исследуя эмбрионы грызунов, Вауер с соавт. [17] показал, что структуры, относящиеся к ГЭБ, впервые обнаруживаются на 10-й (мыши) и 11-й (крысы) день эмбрионального развития. На данном сроке гестации первые капилляры внедряются во внешнюю поверхность нервной трубки. Однако в них еще имеется большое количество везикул, что нехарактерно для зрелого ГЭБ. Определяя трансэндотелиальное электрическое сопротивление капилляров мягкой мозговой оболочки эмбриона крысы на 20-й день гестации, Butt с соавт. оценили его как низкое, что является одним из признаков незрелости структур ГЭБ на этом сроке [21]. Интересен подход Schuize и Firth, ко-

торые судили о степени зрелости ГЭБ у крыс по увеличению отношения «узкой зоны» к «широкой зоне» в межэндотелиальной щели [44]. Однако необходимо отметить, что в одной группе сосудов мягкой мозговой оболочки мембраны эндотелиальных клеток оставались разделенными промежутками в 2,8 нм, а в другой группе эти «щели» уже отсутствовали. В различных отделах мозга созревание ГЭБ происходит, по-видимому, неравномерно.

Нейрогенез в развивающейся коре головного мозга мыши происходит на 11-17-м дне гестации, у крыс – до 21-го дня [27]. Глиогенез при этом у грызунов начинается с 17-го дня гестации и продолжается и в постнатальном периоде. Исходя из этого, внедрение кровеносных сосудов в развивающуюся нервную ткань в первую очередь связано с нейрогенезом, нежели с глиогенезом [37]. Формирование ГЭБ начинается сразу вскоре после васкуляризации, и нейральное микроокружение играет ключевую роль в стимулировании формирования функций ГЭБ эндотелиоцитами мозговых капилляров. Risau с соавт. [38], а также Stewart и Hayakawa [48], использовавшие болюсное внутрисердечное введение HRP эмбрионам мыши, показали наличие функционально активного ГЭБ на 13-16-й день эмбрионального развития. Вауер с соавт. [16,17] показали, что морфологические признаки ГЭБ и связанные с ним характеристики эндотелиальных клеток капилляров мозга у эмбрионов мыши появляются одновременно с формированием мозговых капилляров на 11-й день эмбрионального развития, что, на их взгляд, позволяет судить о более раннем начале функционирования ГЭБ по сравнению с утверждениями Risau с соавт. Delorme с соавт. [22] наблюдали наличие функциональных признаков ГЭБ у цыпленка на 4-5-й день эмбрионального развития, в то время как в других работах сроки появления барьерных функций были выявлены в период между 6-м и 12-м днями [39,51]. Фенестрация в капиллярах паренхимы мозга, выраженная на 11-м дне гестации, быстро исчезает и уже отсутствует к 17-му дню эмбрионального развития [48]. Это является доказательством в пользу того, что ГЭБ развивается у грызунов между 11-м и 17-м днем гестации. Кроме этого, развитие «плотных контактов» между эндотелиоцитами может предшествовать развитию отростков астроцитов.

Единого мнения о сроках завершения формирования ГЭБ у млекопитающих, в том числе даже у животных одного и того же вида, до настоящего времени не сложилось [15,22,39,48,51]. Ряд исследователей считает, что у грызунов перед рождением ГЭБ еще не полностью сформирован, и формирование полноценного ГЭБ завершается только к 15-му дню после рождения [42,50]. Критики этой концепции указывают на недостатки проводившихся экспериментов, включающих введение маркеров ГЭБ эмбрионам и взрослым животным. Они полагают, что в ходе экспериментов, как правило, допускается ряд методиче-

ских ошибок, таких как использование чрезмерного объема вводимого вещества и чрезмерное повышение осмотического давления, вследствие чего может иметь место частичное повреждение сосудистой стенки, через которое маркер и попадает в ткань мозга [37,38]. При контроле объема и давления в ходе экспериментов проникновения маркера в направлении «мозг – кровь» не отмечалось [43,46,47].

В крови плода в значительном количестве содержатся такие крупномолекулярные соединения как альбумин, α 1-фетопропротеин и трансферрин. Они при этом отсутствуют в межклеточном пространстве ткани мозга [41]. В эмбриональной эндотелии обнаружен белок-транспортёр Р-гликопротеин [45]. Данные факты свидетельствуют в пользу наличия действующего ГЭБ уже в пренатальном периоде.

Как уже отмечалось ранее, созревание ГЭБ происходит неравномерно. Имеются свидетельства, что позже всех по срокам формирование ГЭБ происходит в так называемом герминальном матриксе. Полушарие головного мозга эмбриона включает вентрикулярную, субвентрикулярную, промежуточную, корковую и краевую зоны. Герминальный матрикс – это ограниченное утолщение, расположенное медиальнее базальных ганглиев субвентрикулярной зоны и выступающее в стенке бокового желудочка мозга. У эмбрионов человека данная структура, расположенная в области субэпендимально в области таламостриарного углубления, содержит значительное количество нейробластов и глиобластов, а также обеспечена богатым кровоснабжением. Герминальный матрикс уменьшается в размерах с 2,5 мм на 23-24-й неделях до 1,4 мм на 32-й неделе эмбрионального развития. Инволюция заканчивается приблизительно на 36-й неделе развития [14,32,49]. Основные исследования морфоэмбриогенеза ГЭБ в герминальном матриксе проводились на плодах экспериментальных животных, находящихся на стадии развития, соответствующей времени возникновения кровоизлияний в герминальном матриксе у недоношенных новорожденных. Для удобства сравнения гестационный возраст приводится не в абсолютных (у различных животных он неодинаков), а в относительных величинах – процентах – к нормальному сроку вынашивания. В капиллярах герминального матрикса обезьяны методом электронной микроскопии уже на 54% гестационного возраста было показано наличие плотного слоя эндотелиоцитов, формирующих «плотные контакты», сформировавшуюся сплошную базальную мембрану и ясно различимые ножки астроцитов [15]. У собак в той же области на 95% срока гестации (по сравнению с 79%) происходит значительное утолщение и увеличение площади базальной мембраны, протяженности «плотных контактов» и степени охвата капилляра астроцитами [14,36]. Экспрессия окклюдина в эндотелиоцитах мозговых капилляров крысы на 8-й день постнатального развития находится на низком уровне и увеличивается

к 70-му дню развития [34]. Исследований динамики экспрессии других антигенов «плотных контактов» в доступной литературе не обнаружено. Более того, системных исследований развития «плотных контактов», развития отростков астроцитов, перицитов в развивающемся мозге человека не проводилось.

В микрососудах, расположенных в белом веществе при этом не наблюдалось значительных изменений. Это показывает, что капилляры белого вещества созревают на более ранних сроках гестации, чем капилляры герминального матрикса. Более поздние исследования кровоснабжения коркового вещества у эмбриона человека на 12-18-й неделях развития показали результаты, схожие с экспериментальными данными. В частности, у 18-недельных эмбрионов степень охвата капилляров астроцитами и глиальными клетками оказалась выше, чем на 12 неделях гестации [14]. Маркер астроцитов глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) у грызунов обнаруживается начиная с 16-го дня гестации [2,11]. У человека GFAP-положительные клетки начинают различать на 9 неделях развития в спинном мозге и 15 неделях – в головном мозге [40]. Радиальные отростки таницитов, отходящие в субвентрикулярную область, обретают GFAP-положительную окраску на 19-й неделе. Однако дифференцированные GFAP-положительные астроциты в герминальном матриксе наблюдались только на 28-й неделе гестации [14,26].

Имеются свидетельства различия в функции ГЭБ развивающегося и зрелого мозга. Так, для небольших поляризованных молекул, например, для ионов, инулина и сахарозы, проницаемость ГЭБ эмбриона и новорожденного значительно выше, чем у взрослых [23,25,28,31]. Транспорт аминокислот и инсулина через ГЭБ также значительно ускорен. Данный феномен, по-видимому, связан с большой потребностью развивающегося мозга в этих соединениях [19,20]. В ходе онтогенеза происходит дальнейшее совершенствование структуры ГЭБ [41].

Исходя из этого, оправданно предположить, что формирование ГЭБ, в частности завершение охвата капилляров отростками астроцитов, увеличение длины «плотных контактов» и площади базальной мембраны до должных значений в области герминального матрикса отстает от такового в белом веществе и завершается уже в постнатальном периоде [14].

Заключение

Итак, формирование структур ГЭБ происходит постепенно, и его завершение не всегда может совпадать со временем рождения [1,42]. Результаты гистохимических и физиологических исследований свидетельствуют о том, что начало формирования и функционирования ГЭБ совпадает по времени с васкуляризацией и во многом регулируется нейральным окружением [16]. К сожалению, большинство исследований, посвященных развитию ГЭБ, относятся к 80-90-м годам прошлого века и

проводились в основном на животных. Большинство исследователей полагают, что к рождению формирование ГЭБ в основном завершено, в то же время другие исследователи сообщают о продолжении развития структур ГЭБ, по крайней мере, в некоторых структурах мозга, например, в герминальном матриксе, и после рождения. Причина таких различий, по-видимому, объясняется различием в методологии исследования проницаемости ГЭБ. У эмбрионов или новорожденных животных уже само введение маркеров может повреждать ГЭБ вследствие увеличения объема циркулирующей крови или повышения онкотического давления [2,11,14]. Кроме этого, различия в днях гестации, на которых начинает обнаруживаться определенная структура ГЭБ в головном мозге, возмож-

но, обусловлены различиями в специфичности тех или иных маркеров клеток и проницаемости ГЭБ (ионы металлов, красители, липиды, сахара, белки), используемых исследователями.

Знание онтогенеза ГЭБ крайне важно для определения роли «прорыва» ГЭБ, как правило, сопровождающего перинатальное гипоксическо-ишемическое поражение ЦНС, в развитии эпилепсии, ДЦП и других стойких неврологических расстройств. Это позволит определить подходы к своевременной диагностике методом иммунохимической верификации нейроспецифических белков (НСБ) в биологических жидкостях, высвобождающихся при нарушении проницаемости ГЭБ для высокомолекулярных соединений, а также поможет в разработке методов нейропротективной терапии.

Литература:

- Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М. 2001; 640 с.
- Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксическо-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. ...канд. мед. наук. М. 2004; 153 с.
- Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксическо-ишемического поражения ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 2: 5-12.
- Блинов Д.В. Современные представления о нейробиохимическом строении и функциях гематоэнцефалического барьера. Часть 1: структурно-функциональная организация и факторы повреждения. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 65-75.
- Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М. 1983; 480 с.
- Вишневский А.Г., Андреев Е.М., Трейвиш А.И. Перспективы развития России: роль демографического фактора. М. 2003; 61 с.
- Лайкам К.Э., Антонова О.И., Белокопная Л.А., Бурденкова Е.С., Мельник Т.А., Муханова О.А., Ржаницына Л.С., Рыжикова З.А. Женщины и мужчины России: сб. стат. М. 2010; 283 с.
- Предположительная численность населения Российской Федерации до 2030 года: (статистический бюллетень) / Федеральная служба государственной статистики. М. 2009. 235 с.
- Суринов А.Е., Збарская И.А., Антонова О.И., Воробьева О.Д., Гончаров А.Н., Денисенко М.Б., Елизаров В.В., Иванова А.Е., Ионцев В.А., Никитина С.Ю., Орехина И.Н., Рахманинова М.В., Рязанцев С.В., Харьков Т.Л., Чудиновских О.С., Эченикз В.Х. Демографический ежегодник России: сб. стат. М. 2009; 557 с.
- Федоров В.П., Ушаков И.Б., Корденко А.Н. Структурно-функциональная организация гематоэнцефалического барьера. Изв. АН России. Сер. биол. 1989; 1: 24 с.
- Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000; 416 с.
- Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шматова Е.Н., Ерыкалова С.А. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии в Красноярском Крае (по данным неврологического центра университетской клиники). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 4: 32-36.
- Штерн Л.С. Непосредственная питательная среда органа и тканей. М. 1960; 224 с.
- Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview structure, regulation and clinical implications. *Neurobiology of Disease*. 2004; 16: 1-13.
- Bass T., Singer G., Slusser J., Liuzzi F.J. Radial glial interaction with cerebral germinal matrix capillaries in the fetal baboon. *Exp. Neurol.* 1992; 118: 126-132.
- Bauer H.C., Sonnleitner U., Bauer H. et al. *Dev. Brain Res.* 1995; 86: 317-325.
- Bauer H.C., Bauer H. *Cell. Mol. Neurobiol.* 1999; 20: 13-28.
- Bradbery M.W., Deane R. Permeability of the blood-brain barrier to lead. *Neurotoxicology*. 1993; 3: 1-6.
- Braun L.D., Cornford E.M., Oldendorf W.H. Newborn rabbit blood-brain barrier is selectively permeable and differs substantially from the adult. *J. Neurochem.* 1980; 34: 147-152.
- Brenton D.P., Gardiner R.M. Transport of L-phenylalanine and related amino acids at the ovine blood-brain barrier. *J. Physiol.* 1988; 402: 497-514.
- Butt A.M., Jones H., Abbott N.J. *J. Physiol.* 1990; 429: 47-62.
- Delorme P., Gayet J., Grignon G. Ultrastructural study on transcapillary exchanges in the developing telencephalon of the chicken. *Brain Res.* 1970; 22 (3): 269-83.
- Dziegielewska K.M., Evans C.A., Malinowska D.H., Møllgård K., Reynolds J.M., Reynolds M.L., Saunders N.R. Studies of the development of brain barrier systems to lipid insoluble molecules in fetal sheep. *J. Physiol.* 1979; 292: 207-231.
- Farrell C.Z., Risan W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier. *Micrisc. Res. Tech.* 1994; 27 (6): 495-506.
- Ferguson R.K., Woodbury D.M. Penetration of 14C-inulin and 14C-sucrose into brain, cerebrospinal fluid and skeletal muscle of developing rats. *Exp Brain Res.* 1969; 7: 181-194.
- Gould S.J., Howard S. An immunohistochemical study of the germinal layer I the late gestation human fetal brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1987; 13: 421-437.
- Jacobson M. *Developmental neurobiology*. New York. 1991.
- Johanson C.E. *Ontogeny of the blood-brain barrier. Implications of the Blood-Brain Barrier and Its Manipulation*. New York. 1989; 157-198.
- Joo F. Minireview: regulation messenger molecules of the permeability in the cerebral microvessels. *Neurobiology*. 1993; 1: 3-10.
- Joo F. Insight into the regulation messenger molecules of the permeability of the blood-brain barrier. *Micr. Res. Tech.* 1994; 27: 507-515.
- Habgood M.D., Knott G.W., Dziegielewska K.M., Saunders N.R. The nature of the decrease in blood-cerebrospinal fluid barrier exchange during postnatal brain development in the rat. *J. Physiol.* 1993; 468: 73-83.
- Hambleton G., Wigglesworth J.S. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51: 651-659.
- Hewicker-Trautwein M., Trautwein G. An immunohistochemical study of the fetal sheep neocortex and cerebellum with antibodies against nervous system-specific proteins. *J. Comp. Pathol.* 1993; 109 (4): 409-421.
- Hirase T., Staddon J.M., Saitou M., Ando-Akatsuka Y., Itoh M., Furuse M., Fujimoto K., Tsukita S., Rubin L.L. Occludin as a possible determinant of tight junction permeability in endothelial cells. *J. Cell. Sci.* 1998; 110: 1603-1613.
- Krause D., Kurz I., Dermietzel R. Cerebral pericytes a second line of defence in controlling blood-brain barrier peptide

- metabolism. Adv. Exp. Med. Biol. 1993; 331: 149-152.
36. Ment L.R., Stewart W.B., Ardito T.A., Madri J.A. Germinal matrix microvascular maturation correlates inversely with the risk period for neonatal intraventricular hemorrhage. Brain Res. Dev. Brain Res. 1996; 84: 142-149.
 37. Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. Journal of Comparative Neurology. 1972; 145 (1): 61-83.
 38. Risau W., Hallmann R., Albrecht U. Differentiation-dependent expression of proteins in brain endothelium during development of the blood-brain barrier. Dev. Biol. 1986; 117: 537-545.
 39. Roncali L., Nico B., Ribatti D., Bertossi M., Mancini L. Microscopical and ultrastructural investigations on the development of the blood-brain barrier in the chick embryo optic tectum. Acta Neuropathol (Berl). 1986; 70 (3-4): 193-20.
 40. Sasaki A., Hirato J., Nakazato Y., Ishida Y. Immunohistochemical study of the early human fetal brain. Acta Neuropathol. 1988; 76: 128-134.
 41. Saunders N.R. Development of the blood-brain barrier to macromolecules. The Fluids and Barriers of the Eye and Brain / M.B. Segal. Verlag MacMillan. 1991; 128-155.
 42. Saunders N.R. Handbook of Experimental Pharmacology. 1992; 103: 328-369.
 43. Saunders N.R., Habgood M.D., Dziegielewska K.M. Barrier mechanisms in the brain, II. Immature brain. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 1999; 26: 85-91.
 44. Schuize C., Firth J.A. Dev. Brain Res. 1992; 69: 85-96.
 45. Schumacher U., Mollgård K. The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp, MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels of the developing human brain. Histochem Cell Biol. 1997; 108: 179-182.
 46. Stern L., Peyrot R. Le fonctionnement de la barrière hémato-éncéphalique aux divers stades de développement chez les diverses espèces animales. Compte Rendu Soc Biol. 1927; 96: 1124-1126.
 47. Stern L. et al. Le fonctionnement de la barrière hémato-éncéphalique aux divers stades de développement chez les diverses espèces animales. Compte Rendu Soc. Biol. 1929; 100: 231-233.
 48. Stewart P.A., Hayakawa K Early ultrastructural changes in blood-brain barrier vessels of the rat embryo. Brain Res. Dev. Brain Res. 1994; 78 (1): 25-34.
 49. Szymonowicz W., Schafler K., Cussen L.J., Yu V.Y. Ultrasound necropsy study of periventricular haemorrhage in preterm infants. Arch. Dis. Child. 1984; 59: 637-642.
 50. Volbrodt A.W., Dobrogowska, D.H. Folia Histochem. Cytobiol. 1994; 32: 63-70.
 51. Wakai S., Hirokawa N. Development of blood-cerebrospinal fluid barrier to horseradish peroxidase in the avian choroidal epithelium. Cell. Tissue Res. 1981; 214 (2): 271-278.
 52. Wislocki G.B. Experimental studies on fetal absorption. I. The vitally stained fetus. Contrib. Embryol. Carnegie Inst. 1920; 5: 45-52.

DEVELOPMENT OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER IN THE ONTOGENESIS IN THE LIGHT OF IMMUNOHISTOCHEMICAL ANALYSIS OF NEUROSPECIFIC PROTEINS

Blinov D.V.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow

Abstract: the current concept of the structural and functional organization of the blood-brain barrier (BBB) was discussed in part one of the literature review. In the second part, we describe the development of the BBB concept. Beginning from the twentieth of the last century, the process of accumulation of knowledge about BBB is characterized by progressive increase of fundamental and applied studies on the subject. In order to better understand the role of BBB we must consider its ontogenetic development. Experimental studies addressed this issue by way of verifying the presence of neurospecific antigens to show a gradual formation of the BBB structures when the completion of their formation not always coincide with the time of organism birth. These observations are very important for determination of the role of the BBB "breakthrough" in the occurrence of epilepsy, infantile cerebral paralysis (ICP) and other long-term neurological disorders which can be associated with perinatal hypoxic-ischemic brain injury. Understanding of the ontogeny of the BBB is also important in defining the modern diagnostic and treatment approaches including immunochemical verification of neurospecific proteins (NSP) in biological fluids and neuroprotective therapy.

Key words: blood-brain barrier, ontogenesis, neurospecific proteins, hypoxia, epilepsy.