



Морфофункціональна характеристика ліквору

В. С. Пикалюк², О. П. Антонюк¹, В. С. Кабарчук², С. М. Ломейко³, Соловей Л.М.¹

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна¹

Волинський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна²

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького³

Адреса для листування: olha.antonyuk@yahoo.com, pikaluk@ukr.net, veronika.k2177@gmail.com

Отримано: 28.09.24; прийнято до друку: 15.11.24; опубліковано: 30.12.24

Резюме. Згідно з «класичною» гіпотезою, спинномозкова рідина (ліквор) секретується порціями в системі внутрішньомозкових шлуночків і рухається до місць її абсорбції та циркуляції (пахіонові грануляції, периневральні простори черепних нервів і периваскулярні простори). Численні експерименти та результати досліджень з нейровізуалізацією вказують на поліфункціональність ліквору. Система ліквору відіграє базову роль у діяльності ЦНС, оскільки забезпечує нормальний нейроонтогенез, регуляцію її трофіки, циркадні ритми, антиоксидантний та механічний захист, зменшує ефективну вагу мозку, забезпечує гомеостаз і взаємозв'язок зв'язок між ЦНС і периферичною нервовою, судинною та імунною системами (єдина нейро-імунно-гуморальна регуляція). Спинномозкова рідина забезпечує механічний опір, амортизацію та нормальний розвиток центральної нервової системи, транспорт поживних речовин та видалення побічних продуктів метаболізму. Патологія ліквору найчастіше асоціюється з гідроцефалією, внутрішньочерепною гіпертензією, синдромом псевдопухлини головного мозку; порушення його гомеостазу може сприяти накопиченню метаболітів при старінні та нейродегенеративних захворюваннях. Люмбальна пункція субарахноїдального простору є важливою лікувально-діагностичною процедурою у практичній діяльності невропатологів. Відсутність видової та індивідуальної антигенної специфічності відкриває широкі перспективи ксеногенної лікворотерапії.

Ключові слова: ліквор, судинні сплетення, люмбальна пункція, лікворотерапія.

Morphofunctional characteristics of cerebrospinal fluid

V. S. Pykalyuk², O. P. Antonyuk¹, V. S. Kabarchuk², S. M. Lomeiko³, Solovey L.M.¹

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine¹

Lesia Ukrainka Volyn National University, Lutsk, Ukraine²

Danylo Halytsky Lviv National Medical University³

Correspondence: olha.antonyuk@yahoo.com, pikaluk@ukr.net, veronika.k2177@gmail.com

Abstract. According to the —classical hypothesis, cerebrospinal fluid (CSF) is secreted in portions in the intracerebral ventricular system and moves to the sites of its absorption and circulation (pachyon granulations, perineural spaces of cranial nerves and perivascular spaces of). Numerous experiments and the results of neuroimaging studies indicate the multifunctionality of CSF. The cerebrospinal fluid provides mechanical resistance, cushioning and normal development of the central nervous system, transport of nutrients and removal of metabolic by-products. The cerebrospinal fluid system plays a basic role in the CNS, as it ensures normal neuroontogenesis, regulation of its trophism, circadian rhythms, antioxidant and mechanical protection, reduces the effective weight of the brain, ensures homeostasis and interconnection between the CNS and the peripheral nervous, vascular and immune systems (a single neuro-immune-humoral regulation). CSF pathology is most commonly associated with hydrocephalus, intracranial hypertension, and pseudotumor cerebri syndrome; disruption of its homeostasis can contribute to the accumulation of metabolites in aging and neurodegenerative diseases. Spinal tap of the subarachnoid space is an important therapeutic and diagnostic procedure in the practice of neurologists. The absence of species and individual antigenic specificity opens up broad prospects for xenogenic CSF therapy.

Key words: liquor, vascular plexuses, lumbar puncta, CSF therapy.

ВСТУП

Спинномозкова рідина (СМР) – прозора рідина, яка утворюється головним чином у судинних сплетеннях шлуночкової системи та в інтерстиції нервової тканини. Її секреція клітинами судинного сплетення є двоетапним процесом. Плазма пасивно фільтрується через ендотелій фенестрованих капілярів в інтерстиціальний простір судинної оболонки завдяки градієнту осмотичного тиску. Далі відбувається активний транспорт ультрафільтрату плазми через мембрану епітеліальних клітин судинного сплетення за участю транспортних білків [1, 2]. Епендимоцити судинного сплетення беруть участь у формуванні гемато-лікворного бар'єру, завдяки наявності міжклітинних зв'язків – щільних контактів, що перешкоджає вільному руху спинномозкової рідини [3].

Ліквор є середовищем для обміну речовин між мозком і кров'ю, носієм поживних речовин від хоріоїдальних кровоносних судин до нервових клітин. Жодна інша тканина не має подібної системи. У органах, що не належать до нервової системи, рух рідини відбувається через кровоносні та лімфатичні судини під дією сил Старлінга [45].

Цікаво, що СМР не має видової та індивідуальної антигенної специфічності [47].

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У роботі проведено науковий аналіз даних оригінальних дослідницьких публікацій у [PubMed] [Google Scholar] щодо морфології та фізіології системи ліквору за останні двадцять років.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Механізми утворення ліквору. Хоріоїдальні сплетення отримують кровопостачання з фенестрованих капілярів, які відокремлені від епендимальної вистилки пухкою сполучною тканиною. Епендимоцити мають виражену щіточкову облямівку, базолатеральні інтердигітації та багато мітохондрій, що свідчить про їх високу метаболічну активність [46]. Парацелюлярний шлях перекритий апікально розташованими щільними з'єднаннями. Ці структури є складовими так званого гемато-лікворного бар'єру. На рисунку представлена морфологія судинних сплеть (рис. 1).



Рис. 1. Морфологія судинних сплеть

Традиційна модель дифузії полягає в тому, що транспорт іонів через судинні сплетення створює осмотичні градієнти, які залучають рух води через епендиму. Однак, осмотичний градієнт між кров'ю та ліквором є незначним і не може бути рушійним фактором секреції СМР. Крім того, секреція продовжується навіть тоді, коли осмолярність плазми перевищує осмолярність спинномозкової рідини. В основі секреції ліквору хоріоїдальними сплетеннями лежать три механізми, або їх комбінація: осмос води за рахунок транспорту іонів, парацелюлярний транспорт води за рахунок градієнту гідростатичного тиску та транспорт

специфічними переносниками, що розташовані на адлюменальній поверхні епендимоцитів.

Основним джерелом енергії для роботи мозку є глюкоза. В результаті аеробного гліколізу одного моля глюкози утворюється шість молей води та CO_2 . Таким чином виробляється близько 60 мл ендогенної води на день [46]. Важливу роль у виробленні спинномозкової рідини відіграють карбоангідраза та іони, що транспортуються мембранними білками. Карбоангідраза – це фермент, який перетворює вуглекислий газ (CO_2) і воду (H_2O) на вугільну кислоту (H_2CO_3). Потім H_2CO_3 дисоціює на іони водню (H^+) та іони бікарбонату (HCO_3^-) [6, 9]. Інгібіторами карбоангідрози, які

зменшують продукцію спинномозкової рідини, є ацетазоламід і фуросемід, які в основному використовуються при лікуванні гідроцефалії. Гормони, що регулюють гомеостаз води в організмі, також впливають на об'єм спинномозкової рідини. Вазопресин (антидіуретичний гормон, АДГ), звужуючи судини хороїдальних сплеть, зменшує приплив крові до них, а отже, зменшує об'єм циркулюючої спинномозкової рідини. Такі препарати, як тіопентал, мідазолам, етомідат, також знижують секрецію ліквору за рахунок зниження церебрального кровотоку та метаболізму кисню в головному мозку. У свою чергу, до речовин, що стимулюють вироблення спинномозкової рідини, відносяться кетамін і енфлуран. Механізм дії кетаміну полягає у збільшенні церебрального кровотоку, тоді як енфлуран підвищує метаболізм судинного сплетення [4].

В апікальній частині мембрани ендотеліальних клітин судинного сплетення іони H^+ транспортуються з клітини до ліквору за допомогою натрій-водневого обмінника. Транспортування іонів Na^+ з клітини забезпечується натрієво-калієвим насосом (АТФаза Na^+/K^+) [10, 11]. Іони HCO_3^- транспортуються до клітин із СМР за допомогою котранспортера бікарбонату натрію [12]. У базолатеральній мембрані судинного сплетення ендотеліальні клітини та іони HCO_3^- транспортуються з епітеліальних клітин у кров білком-переносником іонів аніоно-обмінного білка [13, 14]. Іони хлориду (Cl^-) транспортуються до СМР через $Na^+/K^+/2Cl^-$, котранспортер K^+/Cl^- і хлоридні канали [15].

Останнім часом спостерігається великий інтерес до ролі котранспортера $Na^+/K^+ / Cl^-$, NKCC1, і Ca^{2+} -проникного, неселективного катіонного каналу, транзитного рецепторного потенціалу ванілоїду 4, TRPV4, у регуляції секреції ліквору. NKCC1 пригнічується буметанідом, петльовим діуретиком, який погано проникає в мозок (приблизно 50% зниження швидкості секреції СМР у мишей з інгібітором) [45]. Також є відомості, що NKCC1 діє як макроскопічний K^+ буферний механізм. Підтримка позаклітинного K^+ у фізіологічному діапазоні є пріоритетним для нервової тканини, оскільки підвищення його концентрації призведе до підвищення збудливості нейронів, що призводить до судом. Рівноважний потенціал NKCC1 близький до потенціалу спокою нейронної мембрани, тому транспортер в основному неактивний у фізіологічних умовах. Однак NKCC1 активується, коли $[K^+]$ у спинномозковій рідині перевищує нормальні межі, наприклад під час ішемії [51].

Крім того, об'єм спинномозкової рідини можна регулювати за допомогою інгібіторів/активаторів відповідних мембранних білків епітеліальних клітин судинного сплетення. Найбільш ефективним інгібітором утворення ліквору є убаїн, який пригнічує утворення ліквору на 40–100% [50]. Однак убаїн має високу системну токсичність через неспецифічне усунення іонних градієнтів та

мембранного потенціалу спокою всіх типів клітин. Вищезгадана регуляція тісно пов'язана з АТФазою Na^+/K^+ . Застосування кортикостероїдів може знизити активність АТФ-ази Na^+/K^+ , відповідно зменшуючи продукцію спинномозкової рідини [29]. У клініці ацетазоламід і фуросемід, використовуються для зменшення вироблення СМР і, таким чином, зниження внутрішньочерепного тиску у пацієнтів, які страждають на ідіопатичну внутрішньочерепну гіпертензію. Топірамат також діє як профілактичний засіб проти мігрені. Механізм його дії полягає в слабкому інгібуванні активності карбоангідрази разом із блокадою потенціал-залежних натрієвих і кальцієвих каналів і прямим впливом як на глутаматергічну, так і на ГАМКергічну передачу [51].

Судинні сплетення іннервуються симпатичною, холінергічною, адренергічною, серотонінергічною та пептидергічною нервовими системами [15]. Стимуляція симпатичної нервової системи зменшує секрецію спинномозкової рідини, тоді як стимуляція холінергічної системи збільшує її продукцію [15, 26].

Отже, секреція ліквору судинними сплетеннями є високорегульованим процесом, що відбувається активним чи полегшеним транспортом, парацелюлярно або за допомогою транцитозу. До речовин, що транспортуються, належать неорганічні іони, невеликі органічні сполуки, необхідні метаболічні поживні речовини (глюкоза та амінокислоти), гормони та мікроелементи (вітамін С), поліпептиди та білки.

Клітини судинних сплеть містять рефлюксні системи для знешкодження ксенобіотиків та здійснюють антиоксидантний захист, що включають глюкуронозилтрансферазу, глутатіон-S-трансферазу, сульфотрансферазу, каталазу, супероксиддисмутазу, глутатіонпероксидазу, епоксидгідролазу та ін. [50]. Таким чином, хороїдальні сплетення виступають в ролі ферментативного або метаболічного бар'єра, який модулює активність і доступність нейромедіаторів, пептидів, факторів росту, гормонів, ліків і ксенобіотиків. Судинне сплетення експресує численні рецептори статевих гормонів, включаючи рецептори естрогену, які можуть опосередковувати гендерні відмінності у виробленні СМР [51]. Поза межами судинних сплеть основним джерелом ліквору є ендотелій церебральних капілярів, клітини якого містять, порівняно з капілярами інших органів, багато мітохондрій та поляризований розподіл транспортерів амінокислот та іонів [46]. Через ендотелій вода рухається шляхом простої дифузії та везикулярного транспорту, а також через ніжку астроцита переважно через канали AQP4. Крім того, різноманітні ендотеліальні білки транспорту води, експресовані в одній або обох клітинних мембранах, забезпечують спільний транспорт води разом зі своїми субстратами навіть незалежно від осмотичних градієнтів. Зокрема, транспортер глюкози GLUT1 і котранспортер $Na^+/K^+/2Cl^-$, NKCC1, можуть суттєво сприяти трансендотеліальному транспорту води. Важливо,

що всі ці транспортні механізми є двонаправленими і являють собою динамічний процес.

Виробництво ліквору не є постійним упродовж доби. У людини максимальним об'ємом секреції спинномозкової рідини є 42 мл/год о 02:00 год і найнижчою – 12 мл/год о 18:00 год [2]. Внутрішньочерепний тиск підвищений вночі, що може відігравати роль у регуляції добових ритмів через супрахіазматичне ядро гіпоталамуса. Мелатонін, що виробляється епіфізом безпосередньо в ліквор, сприяє виведенню патологічних молекул, таких як β -амілоїд (А β). Його рівень найвищий під час швидкого сну, що корелює з періодом найефективнішого очищення ЦНС. Мелатонін також є потужним і універсальним антиоксидантом, який запобігає нейрональному накопиченню пошкоджених окислювальним шляхом молекул. Завдяки дії зворотного зв'язку на супрахіазматичне ядро, мелатонін забезпечує підтримку оптимальної циркадної ритмічності, що також є критичним для збереження нейрокогнітивного здоров'я. Рівень мелатоніну різко падає в ослаблених людей похилого віку, що потенційно може призвести до когнітивної недостатності та деменції. Додавання мелатоніну на тваринних моделях хвороби Альцгеймера затримує накопичення А β , покращує його виведення з ЦНС і подовжує виживання тварин. Також мелатонін володіє нейропротекторними властивостями, тобто нівелює ознаки екзотоксичності та обмежує апоптоз нейронів[49].

Передбачається, що секреція ліквору змінюється з віком. Наприклад, зниження потоку

спинномозкової рідини може сприяти накопиченню метаболітів та розвитку нейродегенеративних захворювань. Під час ішемії об'єм ліквору може зменшуватися і, отже, знижувати внутрішньочерепний тиск. Це зниження внутрішньочерепного тиску зменшує механічне навантаження на кровоносні судини та може зменшити ішемію [27].

Існує так звана вісь кишечник-мікробіота-мозок. Вважається, що кишкова мікробіота регулює цілісність бар'єру між кров'ю та СМР шляхом вироблення коротколанцюгових жирних кислот (лікування ними покращило цілісність бар'єру кров-ліквор у мишей з хворобою Альцгеймера, що супроводжувалось вираженим зниженням навантаження β -амілоїду (А β). Згідно з припущенням, що важливу роль у зв'язку між мікробіотою та мозком відіграє блукаючий нерв, було виявлено, що ваготомія порушує щільні з'єднання гематоенцефалічного бар'єру [50]).

Циркуляція ліквору. Об'єм СМР дорослої людини становить 150 мл, з розподілом 125 мл у субарахноїдальному просторі і 25 мл у шлуночках. У дорослих його секреція зазвичай коливається від 400 до 600 мл на добу (повне оновлення кожні 4-5 годин). Ліквор міститься у внутрішньомозкових шлуночках, субарахноїдальному просторі спинного та головного мозку і центральному каналі спинного мозку, циркулює в краніокаудальному напрямку від шлуночків до спинномозкового субарахноїдального простору, звідки видаляється через менінгеальні лімфатичні судини та венозні синуси (рис. 2).

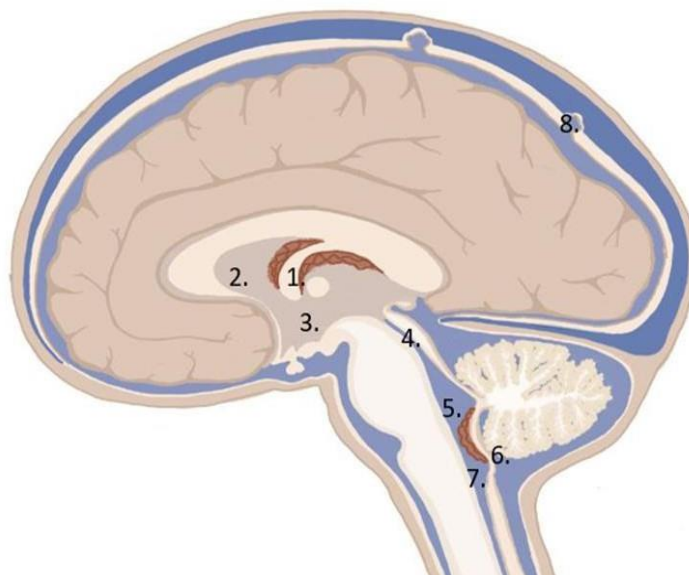


Рис. 2. Схема циркуляції спинномозкової рідини:

- 1 - судинні сплетення;
- 2 - міжшлуночковий отвір;
- 3- третій шлуночок,
- 4 – водопровід мозку;
- 5 - четвертий шлуночок,
- 6 – бічний отвір;
- 7 – серединний отвір;
- 8 - ворсинки павутинної оболонки.

Ліквор проходить із бічних шлуночків через міжшлуночкові отвори Монро в третій шлуночок. З третього шлуночка СМР надходить через Сильвіїв водопровід в четвертий шлуночок. З четвертого шлуночка більша частина ліквору виходить із шлуночкової системи через парні латеральні отвори Люшка та непарний медіальний отвір Мажанді в базилярні цистерни та субарахноїдальний простір, тоді як менша частина - в центральний канал спинного мозку. У субарахноїдальних просторах ліквор тече по поверхні кори головного мозку. Після цього ліквор повертається в кровоносне русло через Пахіонові грануляції [3, 26].

Наразі відомо, що менінгеальні лімфатичні судини (так звана глімфатична система) [4]) відіграють важливу роль у очищенні макромолекул спинномозкової та інтерстиційної рідин, транспортуванні їх до глибоких шийних лімфатичних вузлів, а також у транспортуванні клітин імунної системи від ЦНС до цих вузлів. Іншими місцями відтоку ліквору є периваскулярні простори Вірхова-Робіна, що забезпечують швидкий розподіл великих молекул із системи ліквору в паренхіму головного мозку, та периневральні простори черепномозкових нервів, насамперед першої пари — нюхових нервів [46]. Існує також зв'язок між субарахноїдальним простором і кістковим лабіринтом внутрішнього вуха через перилімфатичну протоку.

На рух ліквору впливають серцебиття, акт дихання, рухи голови або тіла, а також активність війок епендиміоцитів шлуночків. Концентрації сполук, що походять із крові, зазвичай зростають від шлуночків до поперекового відділу ліквору,

тоді як концентрації сполук, що походять із мозку, зазвичай знижуються. При інфекційних ураженнях ЦНС мікробіологічна ідентифікація збудника за допомогою культури, виявлення антигену або використання молекулярних методів є важливою для їх дифіагностики [28].

Ліквор як внутрішнє гуморальне середовище центральної нервової системи. СМР бере участь у інтрацеребральному транспорті рилізінг-гормонів гіпоталамо-гіпофізарної системи, нейротрансмітерів, нейротрофічних факторів та інших біологічно активних речовин. Їх концентрацію за механізмом зворотнього зв'язку контролюють таніцити третього шлуночка [14]. Це відображає роботу мозку за принципом гуморального рефлексу [47].

Через спинномозкову рідину можна вводити в ЦНС ліки, які зазвичай не можуть транспортуватися з кров'ю через наявність гематоенцефалічного бар'єру [24]. Зменшення обміну СМР може сприяти накопиченню метаболітів, які спостерігаються при старінні та нейродегенеративних захворюваннях. Склад СМР суворо регламентований, і будь-які відхилення можуть бути корисними для діагностичних цілей [6]. В нормі мозкова рідина прозора і безбарвна, густина в межах від 1,003 до 1,008 г/см³ (близько до щільності нервової тканини, що дозволяє практично не містити волокнистих структур у міжклітинній речовині мозку). Порівняно з плазмою, СМР має нижчий вміст глюкози, білка та калію з вищим вмістом хлоридів [16]. Референсні значення спинномозкової рідини та плазми наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Порівняння компонентів спинномозкової рідини та плазми [4]

Компоненти	Плазма	Спинномозкова рідина
Na ⁺ (ммоль/л)	153	135-150
K ⁺ (ммоль/л)	4.7	2.6-3.0
Ca ²⁺ (ммоль/л)	1.3	1.0-1.4
Mg ²⁺ (ммоль/л)	0.6	1.2-1.5
Cl ⁻ (ммоль/л)	110	115-130
Протеїн (г/л)	60-80	0.15-0.45
Глюкоза (ммоль/л)	3.9-5.5	2.8-4.4
pH	7.4	7.3
Осмолярність (мОсм/л H ₂ O)	290	290

У лікворі присутні клітини адаптивного імунітету, в основному Т-лімфоцити, тоді як на оболонках мозку та судинних сплетеннях переважають макрофаги (так звані клітини Колмера) та дендритні клітини, а паренхіма мозку містить лише мікроглію (тобто клітини вродженого імунітету) [49]. Позаклітинний матрикс головному мозку складається здебільшого з протеогліканів, які можуть швидко поглинати та вивільняти молекули води, таким чином динамічно регулюючи об'єм позаклітинного простору [51]. На додаток до інших компонентів, ліквор містить позаклітинні везикули, які несуть біологічно активні речовини (наприклад,

ліпіди, нуклеїнові кислоти, білки), які можуть виконувати біологічні функції всередині та за межами ЦНС. Таким чином, везикули ймовірно, служать посередниками, які сприяють комунікації відділів ЦНС [44].

Лабораторний аналіз основних параметрів ліквору вважається важливим для діагностики багатьох неврологічних захворювань та підтвердження нейрозапалення. Нейтрофіли є ефекторними клітинами вродженого імунітету. Переважання нейтрофілів виявлено у 98,2 % хворих на гнійне запалення ЦНС. Одночасна оцінка аеробного та анаеробного обміну в СМР за допомогою коефі-

цієнта енергетичного балансу дозволяє уточнити тип запалення ЦНС. Спільна оцінка основних параметрів СМР надає достатню інформацію про імунну відповідь для швидкої та надійної діагностики ураження ЦНС [21].

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ). Лікворно-мозковий простір відокремлений від судинної системи гематоенцефалічним бар'єром. Об'єм позаклітинного простору, калієва буферність, циркуляція спинномозкової рідини та поглинання інтерстиціальної рідини в основному регулюються каналами аквапорину-4, які у великій кількості розташовані на поверхнях ніжок астроцитів – важливої складової ГЕБ [5]. ГЕБ - анатомічний бар'єр, відповідальний за відділення циркулюючої крові від позаклітинного простору мозку. Основними компонентами цього бар'єру є ендотеліальні клітини капілярів мозку, перицити та астроцити.

Найважливішими елементами ГЕБ є ендотеліальні клітини, що вистилають внутрішній шар стінки капілярів головного мозку. Велика кількість

мітохондрій вказує на високу активність енергозалежних процесів цих клітин. Щільні з'єднання складаються з різних субодиниць транспортних білків, таких як оклюдини, клаудини, кадгерини та молекули адгезії. Адгезивні з'єднання відповідають за ініціацію та стабілізацію міжклітинних спайок і регулюють актиновий цитоскелет і каналів Kir4, які відіграють ключову роль у русі спинномозкової рідини. Астроцити також можуть секретувати фактори росту: трансформуючий фактор росту b, основний фактор росту фібробластів, ангіопетин 1 і гліальний нейротрофічний фактор.

Останнім елементом ГЕБ є перицити, які розташовані поблизу кровоносних судин, що сприяє регуляції імунної та запальної відповіді. Крім того, перицити здатні до фагоцитозу і скорочення, впливаючи на діаметр капілярів, а також є джерелом ангіопетину. Таким чином, вони відповідають за підтримку безперервності ГЕБ між ендотеліальними клітинами в мозку [4]. На рисунку представлені структурні компоненти ГЕБ (рис. 3).

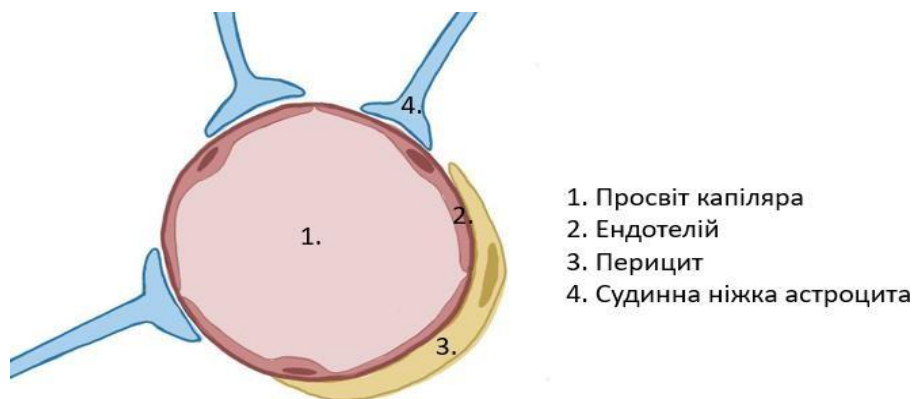


Рис. 3. Структурні компоненти ГЕБ

Астроцити в основному відповідають за трофіку, нейротрансмісію та виведення продуктів метаболізму. Астроцити є сполучною ланкою між кров'ю та нейронами. Ніжки астроцитів містять велику кількість водних каналів ГЕБ створює стабільне середовище, оптимальне для функціонування нейронів. Обмежувальний характер ГЕБ перешкоджає доставці терапевтичних засобів при багатьох неврологічних розладах. Крім того, дисфункція ГЕБ може передувати або прискорювати прогресування деяких неврологічних захворювань [19].

AQR Спинномозкова рідина, як біомаркер патології ЦНС. Ліквор є важливим джерелом потенційних молекулярних біомаркерів, які в основному досліджуються шляхом люмбальної пункції. Ліквор є кращим джерелом циркулюючих пухлинних ДНК, мікроРНК, білків та поза клітинних везикул [31], ніж плазма пацієнтів з пухлиною мозку. Рідинна біопсія являє собою дуже зручний і швидкий метод, який дозволяє проводити багаторазовий забір і динамічний моніторинг. Біомаркери, отримані з рідких біопсій, можуть швидко відо-

бразити зміни профілю експресії генів пухлин, містять велику кількість генетичної інформації, яка може стати надійною основою для діагностики та індивідуального лікування. Дослідження класичних нейрозахвальних розладів, таких як енцефаліт, інфекція ЦНС і розсіяний склероз, підтверджують корисність аналізу метаболіки СМР [32].

Було продемонстровано, що зниження об'єму та швидкості транспорту ліквору відбувається при багатьох неврологічних розладах, а також при здоровому старінні. При здоровому старінні мишей порушення кліренсу мозку виникає через втрату поляризації аквапорину 4 (AQP4), що скасовує видалення позаклітинного амілоїду-β-42 [15]. При нейродегенеративних розладах, таких як хвороба Альцгеймера та хвороба Паркінсона, знижена глімфатична функція була пов'язана з накопиченням амілоїду-β-42 та α-синуклеїну відповідно. У моделі ішемічного інсульту у мишей ішемічна деполіаризація викликає масивне звуження судин, а також іонний зсув, що призводить до збільшення припливу СМР до мозку, що призводить до набряку. У моделях субарахноїдального крововиливу

на мишах і приматах компоненти крові, включаючи фібрин, закупорюють періартеріальні простори та погіршують приплив ліквору. Як легка, так і середня черепно-мозкова травма були пов'язані зі зниженням функції глімфи у гризунів. При ЧМТ людини спостерігається патологічне накопичення гіперфосфорильованого тау-білка, яке зазвичай спостерігається в периваскулярних областях [51].

ВИСНОВКИ

Судинні сплетення є ключовим органом у класичній фізіології утворення ліквору. Секреція та всмоктування СМР є динамічним процесом. Ліквор відіграє важливу роль у підтримці гомеостазу

центральної нервової системи. На його нормальну циркуляцію впливають серцево-судинні, респіраторні та вазомоторні фізіологічні фактори. Він підтримує електролітний гомеостаз ЦНС, служить середовищем для постачання поживних речовин до нейрональних і гліальних клітин, функціонує аналогом лімфатичної системи, видаляючи продукти розпаду, клітинного метаболізму та транспортує гормони, нейротрансмітери, релізінг-фактори та інші нейропептиди до структур ЦНС, захищає головний і спинний мозок від механічних впливів. З огляду на постійний контакт із головним і спинним мозком, ліквор є найбільш інформативною біологічною рідиною для дослідження ЦНС.

ЛІТЕРАТУРА

- Pingle SC, Lin F, Anekoji MS, Patro PK, Datta S, Jones LD, et al. Exploring the role of cerebrospinal fluid as analyte in neurologic disorders. *Future Sci OA*. 2023;9(4):FSO851. doi: 10.2144/fsoa-2023-0006.
- Brinker T, Stopa E, Morrison J, Klinge P. A new look at cerebrospinal fluid circulation. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:10. doi: 10.1186/2045-8118-11-10.
- Пикалюк В.С., Бессалова Є.Ю., Олейнікова О.К. Сучасний погляд на регуляторну роль цереброспінальної рідини в організмі ссавців тварини. *Акт. Питання антропології*. Мінськ: «Біл.наука». 2014;9:265-274.
- Czarniak N, Kamińska J, Matowicka-Karna J, Koper-Lenkiewicz OM. Cerebrospinal Fluid-Basic Concepts Review. *Biomedicines*. 2023;11(5):1461. doi: 10.3390/biomedicines11051461.
- Tumani H, Huss A, Bachhuber F. The cerebrospinal fluid and barriers - anatomic and physiologic considerations. *Handb Clin Neurol*. 2017;146:21-32. doi: 10.1016/B978-0-12-804279-3.00002-2.
- Sakka L, Coll G, Chazal J. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *Eur. Ann. Otorhinolaryngol. Head Neck Dis*. 2011;128:309-316. doi: 10.1016/j.anorl.2011.03.002.
- Spector R, Keep RF, Snodgrass SR, Smith QR, Johanson CE. A balanced view of choroid plexus structure and function: Focus on adult humans. *Exp. Neurol*. 2015;267:78-86. doi: 10.1016/j.expneurol.2015.02.032.
- Damkier HH, Brown PD, Praetorius J. Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. *Physiol Rev*. 2013;93(4):1847-92. doi: 10.1152/physrev.00004.2013.
- Kant S, Stopa EG, Johanson CE, Baird A, Silverberg GD. Choroid plexus genes for CSF production and brain homeostasis are altered in Alzheimer's disease. *Fluids Barriers CNS*. 2018;15:34. doi: 10.1186/s12987-018-0120-7.
- MacAulay N, Keep RF, Zeuthen T. Cerebrospinal fluid production by the choroid plexus: A century of barrier research revisited. *Fluids Barriers CNS*. 2022;19:26. doi: 10.1186/s12987-022-00323-1.
- Yamada S. Cerebrospinal fluid dynamics. *Croat. Med. J*. 2021;62:399-410. doi: 10.3325/cmj.2021.62.399.
- Praetorius J, Nielsen S. Distribution of sodium transporters and aquaporin-1 in the human choroid plexus. *Am. J. Physiol.-Cell Physiol*. 2006;291:59-67. doi: 10.1152/ajpcell.00433.2005.
- Praetorius J, Damkier HH. Transport across the choroid plexus epithelium. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2017;312(6):673-686. doi: 10.1152/ajpcell.00041.2017.
- Naseri Kouzehgarani G, Feldsien T, Engelhard HH, Mirakhr KK, Phipps C, Nimmrich V, Clausnitzer D, Lefebvre DR. Harnessing cerebrospinal fluid circulation for drug delivery to brain tissues. *Adv. Drug Deliv. Rev*. 2021;173:20-59. doi: 10.1016/j.addr.2021.03.002.
- Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem. Res*. 2015;40:2583-2599. doi: 10.1007/s11064-015-1581-6.
- Brodbeck A. CSF pathways: a review. *Br J Neurosurg*. 2007;21(5):510-20. doi: 10.1080/02688690701447420.
- Chow BW, Gu C. The molecular constituents of the blood-brain barrier. *Trends Neurosci*. 2015;38:598-608. doi: 10.1016/j.tins.2015.08.003.
- Proulx ST. Cerebrospinal fluid outflow: a review of the historical and contemporary evidence for arachnoid villi, perineural routes, and dural lymphatics. *Cellular and Molecular Life Sciences. Cell Mol Life Sci*. 2021;78(6):2429-2457. doi: 10.1007/s00018-020-03706-5.
- Kelbich P, Hrach K, Spicka J, Vachata P, Radovnický T, Hanuljakova E, Krejsek J. Basic Analysis of the Cerebrospinal Fluid: An Important Framework for Laboratory Diagnostics of the Impairment of the Central Nervous System. *Curr Issues Mol Biol*. 2022;44(8):3666-3680. doi: 10.3390/cimb44080251.
- Пикалюк В.С., Бессалова Є.Ю., Кривенцов М.А., Шаймарданова Л.Р., Кисельов В.В. Онтогенетичні особливості морфофункціональних характеристик і регенераторних потенцій різних органів та систем при введенні спинномозкової рідини. *Морфологія*. 2009;36(4):35-43.
- Filis AK, Aghayev K, Vrionis FD. Cerebrospinal fluid and hydrocephalus: Physiology, diagnosis, and treatment. *Cancer Control*. 2017;24:6-8. doi: 10.1177/107327481702400102.
- Pardridge WM. CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. *Expert Opin. Drug Deliv*. 2016;13:963-975. doi: 10.1517/17425247.2016.1171315.
- Engelhardt B, Vajkoczy P, Weller RO. The movers and shapers in immune privilege of the CNS. *Nat Immunol*. 2017;18(2):123-131. doi: 10.1038/ni.3666.
- Redzic ZB, Segal MB. The structure of the choroid plexus and the physiology of the choroid plexus epithelium. *Adv Drug Deliv Rev*. 2004 Oct 14;56(12):1695-716.
- De Maria L, Brinjikji W, Lanzino G. Unruptured brain arteriovenous malformations and hydrocephalus: Case series and review of the literature. *J Clin Neurosci*. 2019;64:116-121. doi: 10.1016/j.jocn.2019.03.042.
- Djukic M, Lange P, Erbguth F, Nau R. Spatial and temporal variation of routine parameters: pitfalls in the cerebrospinal fluid analysis in central nervous system infections. *J Neuroinflammation*. 2022;19:174. doi: 10.1186/s12974-022-02538-3.
- Solár P, Zamani A, Kubičková L, Dubový P, Joukal M. Choroid plexus and the blood-cerebrospinal fluid barrier in disease. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17:35. doi: 10.1186/s12987-020-00196-2.
- Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain. *Physiol Rev*. 2021;102(2):1025-1151. doi: 10.1152/physrev.00031.2020.
- Feng Xiao, Shigang Lv, Zhitao Zong, Lei Wu, Xueping Tang, Wei Kuang, et al. Cerebrospinal fluid biomarkers for brain tumor detection: clinical roles and current progress. *Am J Transl Res*. 2020; 12(4):1379-1396. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32355549>.
- Pautova A, Burnakova N, Revelsky A. Metabolic Profiling and Quantitative Analysis of Cerebrospinal Fluid Using Gas Chromatography-Mass Spectrometry: Current Methods and

- Future Perspectives. *Molecules*. 2021;26(12):3597. doi: 10.3390/molecules26123597.
31. Kahle KT, Kulkarni AV, Limbrick DD, Warf BC. Hydrocephalus in children. *Lancet*. 2016;387(10020):788-99. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60694-8.
32. Guerra M, Blázquez JL, Rodríguez EM. Blood - brain barrier and foetal-onset hydrocephalus, with a view on potential novel treatments beyond managing CSF flow. *Fluids Barriers CNS*. 2017;14:19. doi: 10.1186/s12987-017-0067-0.
33. Nakajima M, Kawamura K, Akiba C, Sakamoto K, Xu H, Kamohara C, et al. Differentiating comorbidities and predicting prognosis in idiopathic normal pressure hydrocephalus using cerebrospinal fluid biomarkers. *Croat Med J*. 2021;62:387-98. doi: 10.3325/cmj.2021.62.387.
34. Lindström EK, Ringstad G, Kent-Andre Mardal, Per Kristian Eide. Cerebrospinal fluid volumetric net flow rate and direction in idiopathic normal pressure hydrocephalus. 2018;20: 731-741. doi: 10.1016/j.nicl.2018.09.006.
35. Qvarlander S, Ambarki K, Wåhlin A, Jacobsson J, Birgander R, Malm J, Eklund A. Cerebrospinal fluid and blood flow patterns in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(5):576-584. doi: 10.1111/ane.12636.
36. Deisenhammer F, Zetterberg H, Fitzner B, Zettl UK. The Cerebrospinal Fluid in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2019;10:726. doi: 10.3389/fimmu.2019.00726.
37. Пикалюк В.С., Корсунська Л.Л., Ткач В.В., Роменський А.О. Сучасні можливості лікворотерапії постінсультних хворих та дітей з резидуальними енцефалопатіями. *Таврійський медико-біологічний вісник*. 2013;16(4(64)):176-182.
38. Пикалюк В.С., Ткач В.В., Чопикян А.А. Лікворотерапія: розвиток та сучасні аспекти. *Кримський журнал експер. і клін. медицини*. 2016;6(3):168-177.
39. Yan J, Kuzhiumparambil U, Bandodkar S, Dale RC, Fu Sh. Cerebrospinal fluid metabolomics: detection of neuroinflammation in human central nervous system disease. *Clin Transl Immunology*. 2021;10(8):e1318. doi: 10.1002/cti2.1318.
40. Orešković D, Radoš M, Klarica M. Role of choroid plexus in cerebrospinal fluid hydrodynamics. *Neuroscience*. 2017;54:69-87. doi: 10.1016/j.neuroscience.2017.04.025.
41. Matsumae M, Sato O, Hirayama A, Hayashi N, Takizawa K, Atsumi H, Sorimachi T. Research into the Physiology of Cerebrospinal Fluid Reaches a New Horizon: Intimate Exchange between Cerebrospinal Fluid and Interstitial Fluid May Contribute to Maintenance of Homeostasis in the Central Nervous System. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 2016;56(7):416-441. doi: 10.2176/nmc.ra.2016-0020.
42. Chao Ren, Peiyuan Yin, Neng Ren, Zhe Wang, Jiahui Wang, Caiyi Zhang, Wei Ge Wang. Cerebrospinal fluid-stem cell interactions may pave the path for cell-based therapy in neurological diseases. *Stem Cell Res Ther*. 2018;9:66. doi: 10.1186/s13287-018-0807-3.
43. Wichmann ThO, Damkier HH, Pedersen M. A Brief Overview of the Cerebrospinal Fluid System and Its Implications for Brain and Spinal Cord Diseases *Front Hum Neurosci*. 2021;15:737217. doi: 10.3389/fnhum.2021.737217.
44. Sandau US, Magaña SM, Costa J, Nolan JP, Ikezu T, Vella L J, et al. Recommendations for reproducibility of cerebrospinal fluid extracellular vesicle studies. *J Extracell Vesicles*. 2024;13(1): 12397. doi: 10.1002/jev2.12397.
45. Xiang J, Hua Y, Xi G, Keep RF. Mechanisms of cerebrospinal fluid and brain interstitial fluid production. *Neurobiol Dis*. 2023;183:106159. doi:10.1016/j.nbd.2023.106159
46. Orešković D, Klarica M. A new look at cerebrospinal fluid movement. *Fluids Barriers CNS*. 2014;11:16. Published 2014 Jul 27. doi:10.1186/2045-8118-11-16.
47. Пикалюк В. С., Бессалова Є. Ю., Ткач В. В., Кривенцов М. А., Кисельов, В. В., Шаймарданова Л. Р. Ліквор як гуморальне середовище організму. Сімферополь, «АРІАЛ», 2010. 192 с.
48. Reiter RJ, Sharma R, Cuciolo MS, et al. Brain washing and neural health: role of age, sleep, and the cerebrospinal fluid melatonin rhythm. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(4):88. Published 2023 Mar 14. doi:10.1007/s00018-023-04736-5
49. Ghersi-Egea JF, Strazielle N, Catala M, Silva-Vargas V, Doetsch F, Engelhardt B. Molecular anatomy and functions of the choroidal blood-cerebrospinal fluid barrier in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2018;135(3):337-361. doi:10.1007/s00401-018-1807-1
50. Xie J, Bruggeman A, De Nolf C, et al. Gut microbiota regulates blood-cerebrospinal fluid barrier function and Aβ pathology. *EMBO J*. 2023;42(17):e111515. doi:10.15252/embj.2022111515
51. Rasmussen MK, Mestre H, Nedergaard M. Fluid transport in the brain. *Physiol Rev*. 2022;102(2):1025-1151. doi:10.1152/physrev.00031.2020