

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАЗОВЫХ ПЕРЕХОДОВ В ЛИКВОРЕ ПРИ СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

*Наталья Евгеньевна Иванова¹, Евгений Борисович Шадрин²,
Наталья Львовна Васькова¹, Марина Эрнстовна Пашкевич³*

¹Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова, 191914, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12, e-mail: natyut@yandex.ru, ²Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, 194021, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 26,

³Санкт-Петербургский государственный политехнический университет, 195251, Санкт-Петербург, ул. Политехническая, д. 29

Реферат. На базе термоимпедансметрии ликвора были разработаны диагностические и прогностические критерии степени поражения головного мозга, проницаемости гематоэнцефалического барьера, а также течения и прогноза исхода заболевания при геморрагических и ишемических нарушениях кровообращения головного мозга. Параметры фазового перехода в ликворе при проведении термоимпедансметрии у 29 больных сосудистыми поражениями мозга показали взаимосвязь нарушения гематоэнцефалического барьера со степенью повреждения головного мозга. Полученные данные термоимпедансметрии объективно отражали тяжесть поражения головного мозга при ишемических и геморрагических нарушениях кровообращения, что позволяет их использовать в качестве диагностических и прогностических критериев.

Ключевые слова: ликвор, белки, фазовые переходы, термоимпедансметрия, ишемия, геморрагия.

THE DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF PHASE TRANSITIONS IN LIQUOR AT VASCULAR PATHOLOGIES.

Natalia E. Ivanova¹, Evgeny B. Shadrin²,
Natalya L. Vaskova¹, Marina E. Pashkevich³

¹Russian A.L. Polenov Neurosurgical Institute,
191914, St. Petersburg, Majakovsky str., 12,
e-mail: natyut@yandex.ru,

²Ioffe Physical-Technical Institute of the Russian Academy of
Sciences RAMS, 194021, St. Petersburg, Polytechnic str., 26,

³St. Petersburg state polytechnical university,
195251, St. Petersburg, Polytechnic street, 29

On the basis of thermoimpedancemetry of liquor there were developed diagnostic and prognostic criteria of a degree of cerebral defeat and of a degree of a permeability of hematoencephalical barrier, as well as current and the forecast of an outcome of disease at a vascular encephalopathy. Parameters of liquor from 29 patients with vascular defeats of a brain were carried out. Parameters of phase transition in liquor show correlation with a degree of infringement of a hematoencephalical barrier and a damage rate of brain. Parameters of thermo-impedancemetry reflect a degree of defeat of brain at vascular pathologies and can be used as diagnostic and prognostic criteria.

Key words: spinal liquid, protein, phase transition, thermoimpedancemetry, ischemic stroke, hemorrhage.

Исследование ликвора в ряде случаев является незаменимым и решающим приемом диагностики при многих нейрохирургических заболеваниях, в том числе при сосудистой патологии головного мозга, помогает уточнить характер патологического процесса, особенности течения, контролировать эффективность лечения и определить дальнейший прогноз заболевания [5]. Большое внимание в последнее время уделялось изучению белковых молекул в ликворе при ишемических и геморрагических поражениях головного мозга [2, 10, 11]. Исследование белков ликвора позволяет не только уточнить характер патологического процесса, но и оценить состояние гематоэнцефалического барьера [7, 9].

Основную роль в изменении биофизических параметров ликвора при многих заболеваниях играет трансформация конформационного состояния белков, входящих в состав ликвора. При повышении температуры происходит последовательное разрушение надмолекулярных структур белковых молекул, завершающееся их денатурацией и переходом из глобулярной конформации в клубковую [4, 6].

Термоимпедансметрический метод открывает возможность прецизионного контроля параметров указанных процессов благодаря высокой чувствительности электрической поляризуемости белковых молекул к их конформационному состоянию. В то же время в мировой литературе не имеется сведений о применении использованной в данной работе термоимпедансметрии для диагностики поражений головного мозга при сосудистой патологии головного мозга.

Цель исследования: выработка на базе термоимпедансметрии ликвора диагностических и

прогностических критериев, определяющих степень поражения головного мозга, проницаемости ГЭБ, течение, прогноз и исход при сосудистых поражениях головного мозга.

Термоимпедансметрия цереброспинальной жидкости была выполнена у 29 больных с сосудистой патологией головного мозга – у 20 (68,97%) мужчин и 9 (31,03%) женщин. Средний возраст пациентов составлял $43,89 \pm 16,13$ года. По характеру сосудистого поражения больные были распределены по 2 группам: в 1-ю вошли 13 пациентов с ишемическими поражениями головного мозга, во 2-ю – 16 с геморрагическими. 10 (34,48 %) больных были прооперированы: у 4 проводилось клипирование аневризм, у одного – эмболизация АВМ, у 2 – КППЧ, удаление внутримозговой гематомы, у 2 – удаление гематомы и АВМ, у одного – удаление АВМ. У всех пациентов оценивали неврологический статус по шкале инсультов NIH-NINDS; кроме того, проводили оценку по шкале Рэнкин, а также осуществляли биохимическое исследование ликвора – определяли белковый состав, цитоз, содержание эритроцитов. В дополнение к этому использовались такие методы исследования, как МРТ-диагностика, КТ, ЭЭГ, дуплексное сканирование транскраниальных и брахиоцефальных сосудов (ТКДС).

Термоимпедансметрию ликвора проводили с помощью установки для измерения температурной зависимости полного электрического импеданса кюветы с исследуемой жидкостью. Краткие характеристики установки: рабочая частота колебаний напряжения, подаваемого на кювету (частота регистрации) – 3 МГц; амплитуда напряжения, подаваемого на измерительную кювету – 800 мВ; диапазон изменения температуры кюветы – от 20 до 100°C; тип измерительной кюветы – цилиндрический конденсатор; параметры кюветы – рабочий зазор между обкладками конденсатора составляет 1 мм, высота конденсатора – 20 мм, диаметр конденсатора – 15 мм; требуемый объем исследуемой жидкости – 1,2 мл, скорость нагрева – 0,026 °C/с, временная функция изменения температуры – линейная.

Составные элементы термоимпедансметрической установки: генератор – ГЗ-102; фазометр – Ф2-13; самописец двухкоординатный – НЗ07; компьютеризированный блок регистрации данных.

У каждого пациента при наличии соответствующих медицинских показаний однократно брали

ликвор путем люмбальной пункции, после этого в рабочую кювету измерительной ячейки установки с помощью шприца вводили 1,2 мл жидкости. На регистрирующем устройстве в виде графической кривой фиксировали ход температурной зависимости разности фаз колебаний между входным напряжением и напряжением на кювете.

Статистическую обработку полученных результатов производили исходя из предположения, что параметры термоимпедансметрических кривых и биохимические параметры ликвора представляют собой зависимые случайные величины, причем связь между ними определяется линейным уравнением регрессии, а угловой коэффициент уравнения регрессии представляет собой коэффициент корреляции.

Для каждой мощности выборки (или иначе числа пациентов в группе, подвергшейся корреляционному анализу) вычисляли квантиль распределения Стьюдента, зависящую от мощности выборки и уровня значимости α . Уровень значимости соответствовал значению, принятому в медицинской практике (не более 0,2), с которым величина доверительной вероятности связана соотношением $P=1-\alpha$. Принимая величину доверительной вероятности, равной не менее 80%, что соответствует уровню значимости $\alpha=0,2$ или менее, мы провели для каждой мощности выборки оценку достоверности полученных нами коэффициентов корреляции с помощью указанной квантили, вычисляя интервал, в котором должны располагаться значения корреляционных коэффициентов, чтобы быть статистически значимыми [3]. Таким образом, мы определяли достоверные величины коэффициентов корреляции между особенностями термоимпедансметрической кривой и численными значениями биохимических показателей цереброспинальной жидкости и в дальнейшем приводим значения только достоверных коэффициентов.

В результате обработки термоимпедансметрических кривых были получены численные характеристики особенностей, присущие ликвору пациентов с ишемическим и геморрагическим инсультами. На кривых (рис. 1) отчетливо видна немонотонность температурного изменения импеданса, которая связана с фазовым переходом «глобула-клубок» в ликворе, выражающаяся в виде «клювообразного» участка. Термическое положение «клювообразного» участка, равно как и выраженность этого участка на общем фоне, могут, согласно нашим экспериментам, служить

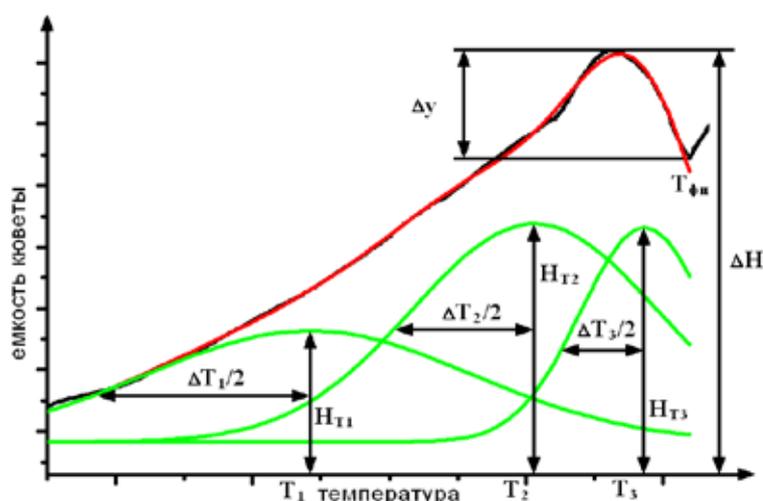


Рис.1. Графическое представление основных параметров экспериментальных кривых.

диагностическими параметрами наличия патологии ЦНС.

Помимо изменения температурного хода импеданса, процесс совершения фазового перехода сопровождался при достижении температуры, соответствующей положению «клюва», скачкообразным увеличением объема исследуемого ликвора приблизительно в 2 раза. При дальнейшем повышении температуры жидкость переходила в желеобразное состояние, т.е. ее кинематическая вязкость резко возрастала. Все перечисленные особенности характерны для фазового перехода «глобула-клубок» в низкоконцентрированных растворах белков [1, 7, 12]. Такого рода переходы, являясь фазовыми переходами первого рода, представляют собой термоактивационные процессы, поэтому при интерпретации результатов было решено аппроксимировать статистический разброс параметров этих процессов гауссовыми функциями, т.е. использовать при интерпретации разложение экспериментальных кривых на отдельные гауссианы.

Выходными данными эксперимента являются заносимые в память компьютера кривые зависимости электрической емкости кюветы с ликвором от температуры, а также графики, нанесенные на бумагу пером самописца (в целях документирования и контроля). Они представляют произвольно масштабированную по вертикальной оси зависимость емкости кюветы с ликвором от температуры (по оси абсцисс отложены значения температуры). Финальным этапом термоимпедансметрического исследования ликвора был поиск коэффициентов корреляции между мате-

матических параметрами полученных гауссиан, на которые раскладывались экспериментальные кривые, и медицинскими или биохимическими показателями ликвора. Результаты получали в виде электронных таблиц в соответствующих форматах. Непосредственный поиск коэффициентов корреляции осуществлялся согласно алгоритму корреляционного анализа программы Microsoft Excel Portable, находящейся в свободном доступе.

В результате статистической обработки полученных данных в группе наблюдений у пациентов с сосудистой патологией головного мозга были получены сравнительно низкие коэффициенты корреляции между параметрами термоимпедансметрической кривой, общим белком, цитозом и численной оценкой по шкалам NIH-NINDS и Рэнкин, почти все из которых должны были быть интерпретированы в рамках описанного выше критерия как статистически недостоверные. Лишь две достоверные корреляции наблюдались нами: во-первых, между таким параметром, как выраженность на общем фоне особенности, обусловленной фазовым переходом, и концентрацией эритроцитов (коэффициент корреляции $r=0,38$), и, во-вторых, значением оценки по шкале Рэнкин ($r=0,39$). Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и параметром выраженности пика, соответствующего фазовому переходу «глобула-клубок», оказался равным 0,38 ($\alpha=0,05$; доверительная вероятность $p=95\%$).

Полученные результаты позволили в дальнейшем подразделить больных на 2 группы: в первую вошли 13 больных с ишемическими пора-

жениями головного мозга, во вторую – 16 с геморагическими.

Корреляционный анализ, проведенный у пациентов с геморагическими поражениями головного мозга, показал следующие достоверные коэффициенты корреляции между параметрами кривой и концентрациями белка, эритроцитов, цитозом, а также оценками состояния по шкале инсультов NIH-NINDS и по шкале Рэнкин: между температурой фазового перехода и концентрацией общего белка ($r=0,36$), выраженностью «клубка» кривой и количеством эритроцитов ($r = 0,47$), а также с оценкой по шкале Рэнкин ($r=0,52$). Может быть также признан достоверным коэффициент корреляции между концентрацией общего белка и температурой фазового перехода «глобула-клубок», который был равен $0,36$ ($\alpha = 0,2$; доверительная вероятность $p=80\%$). Коэффициент корреляции между концентрацией эритроцитов и выраженностью пика, соответствующего фазовому переходу «глобула-клубок», равен $0,47$ ($\alpha = 0,1$; доверительная вероятность $p=90\%$), а между параметром оценки состояния пациента по шкале Рэнкин и выраженностью пика, соответствующего фазовому переходу «глобула-клубок», – $0,52$ ($\alpha=0,05$; доверительная вероятность $p=95\%$).

У больных с ишемическими поражениями головного мозга коэффициенты корреляции оказались выше, чем в общей группе с сосудистыми заболеваниями, несмотря на снижение мощности выборки. Так, коэффициент корреляции между параметром оценки состояния пациента по шкале NIH-NINDS и положением пика t_2 (рис. 1) был равен $0,48$ ($\alpha = 0,1$; доверительная вероятность $p=90\%$), между концентрацией общего белка и отношением высот пиков t_2 и t_3 (рис.1) термоимпедансметрической кривой в этой группе – $0,38$ ($\alpha=0,2$; доверительная вероятность $p=80\%$), между показателем цитоза и отношением высот пиков t_2 и t_3 термоимпедансметрической кривой – $0,56$ ($\alpha=0,05$; доверительная вероятность $p=95\%$), между концентрацией общего белка и отношением площадей под пиками t_2 и t_3 термоимпедансметрической кривой – $0,39$ ($\alpha = 0,2$; доверительная вероятность $p=80\%$), между показателем цитоза и отношением площадей под пиками t_2 и t_3 термоимпедансметрической кривой – $0,91$ ($\alpha=0,02$; доверительная вероятность $p=98\%$), между параметром оценки состояния пациента по шкале NIH-NINDS и общим размахом кривой термоимпедансметрического отклика – $0,43$ ($\alpha = 0,2$; доверительная вероятность $p=80\%$). В этой группе отмечались

высокие коэффициенты корреляции с концентрацией белка, цитозом, состоянием пациента по шкале инсультов NIH-NINDS ($r=0,91$; $r=0,48$). Наиболее высокими оказались корреляции между площадью кривой и цитозом. Достоверные корреляции сохранялись между температурой фазового перехода и белком (а также цитозом) – $r=0,42$. Эти показатели были существенно выше, чем в общей группе с сосудистой патологией и в группе с геморагическими поражениями головного мозга.

Мы сравнивали также характер термоимпедансметрических кривых у пациентов с ишемическими и геморагическими поражениями головного мозга. Кривые при разных степенях поражения головного мозга различались. При тяжелых нарушениях кривая, как правило, имела монотонный характер; область температуры фазового перехода была менее выражена, чем при легких нарушениях. При незначительных сосудистых расстройствах и негрубом неврологическом дефиците кривая имела двугорбый вид с резкими пиками, а температура фазового перехода – более высокой, чем в предыдущем случае.

У пациентов с тяжелым поражением головного мозга, сопровождавшимся грубой неврологической симптоматикой, имели место пики в низкотемпературной области. Данные изменения отсутствовали у пациентов в компенсированном состоянии. Пики в низкотемпературной области были обусловлены наличием в составе ликвора чужеродных белков, фазовые переходы в которых происходят при температурах, отличных (в данном случае пониженных) от температуры фазового перехода в основном белке ликвора – альбумине.

Нами производился также сравнительный анализ средних показателей ликворного состава, температуры фазового перехода и численных значений оценок по шкале инсультов NINDS у пациентов с ишемическими и геморагическими поражениями головного мозга. Было установлено, что средние показатели оценки по шкале инсультов NINDS и количество общего белка в ликворе при ишемическом и геморагическом поражениях головного мозга выражено близки друг к другу. Абсолютные показатели цитоза и концентрация эритроцитов весьма высоки в группе больных с геморагическим поражением головного мозга. Это может с большой степенью вероятности быть причиной снижения абсолютных значений корреляционных коэффициентов в этой группе, поскольку эритроциты, являясь для

ликвора чужеродным элементом, вносят большую долю дезорганизации в его функции. Это же может служить причиной снижения температуры фазового перехода «глобула-клубок» в ликворе пациентов с геморрагическими поражениями по сравнению с ишемическими.

Выполнены КПТЧ в левой лобно-височной области, удаление внутримозговой гематомы. После операции сохранялся стойкий неврологический дефицит. Анализ ликвора на 6-е сутки после оперативного вмешательства: белок – 0,50 г/л, цитоз – $44 \cdot 10^6$ /л.

Показатели кривой термоимпедансометрии носили следующий характер: $t_2 - 45,7^\circ\text{C}$, $dt_2 - 15$, $t_3 - 63^\circ\text{C}$,

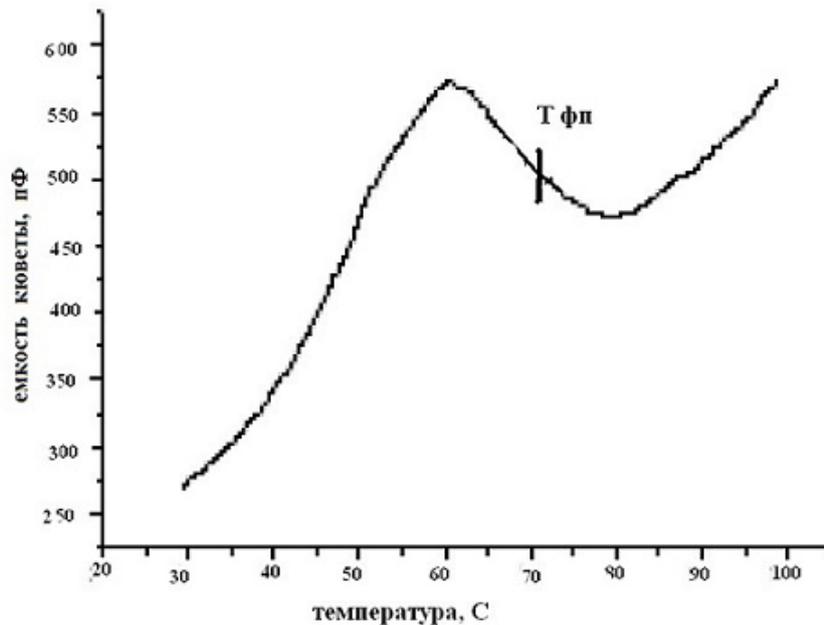


Рис.2. Кривая термоимпедансометрии пациента Н. с геморрагическим поражением головного мозга.

Приводим клинический пример пациента с геморрагическим инсультом.

Пациент П. 60 лет поступил с диагнозом «гипертоническая болезнь 3-й степени, церебросубарахноидальное кровоизлияние с формированием внутримозговой гематомы в левой гемисфере». Из анамнеза: длительное время страдал гипертонической болезнью. 22.11.01 г. остро появились слабость в правых конечностях, нарушение речи с дальнейшей потерей сознания. Госпитализирован в РНХИ. Неврологический статус при поступлении: сознание ясное, оценка по шкале инсультов NINDS – 11 баллов, сенсомоторная афазия, зрачки Д=S, глазные щели Д=S, ограничение движений глазных яблок вверх, мелкоамблиопический нистагм в крайних отведениях, снижение корнеального рефлекса справа, недостаточность функции 5, 7, 12-го нерва справа по центральному типу, симптомы орального автоматизма, глубокий правосторонний гемипарез, правосторонняя гемипалезия. По данным КТ головного мозга – внутримозговая гематома (5,49-2,31-12,6) левой гемисферы глубоких отделов лобно-теменно-височной области, незначительное смещение срединных структур. Каротидная ангиография: данных за аневризму и АВМ не получено. Спазм мозговых сосудов не выявлен.

$dt_3 - 16,7$, $ht_2/t_3 - 0,35$, $st_2/t_3 - 13$, $t_3-t - 17,6$, $dH - 185$; $dy/dH - 0,2$, $T_{фп} - 69^\circ$.

Монотонный вид кривой термоимпедансометрии у пациента с геморрагическим поражением головного мозга, низкая температура фазового перехода характерны для тяжелых поражений головного мозга со стойким неврологическим дефицитом и неблагоприятным прогнозом.

Приводим клинический пример пациента с ишемическим инсультом.

Пациент А. в течение 10 лет страдает гипертонической болезнью. 31.12.2002 г. остро на фоне повышения АД появились речевые нарушения (элементы сенсомоторной афазии), асимметрия правой половины лица. Неврологический статус: оценка по шкале инсультов NINDS – 2 балла, сознание ясное, элементы сенсомоторной афазии, недостаточность функции 7-го нерва справа по центральному типу, правосторонняя пирамидная симптоматика. Осмотр окулистом: ангиосклероз сосудов сетчатки по гипертоническому типу. Признаки раннего атеросклероза. По данным ТКДГ – диффузное снижение перфузии церебральных артерий за счет их гипотонии. Диагноз: атеросклероз сосудов головного мозга; гипертоническая болезнь 3; ОНМК по

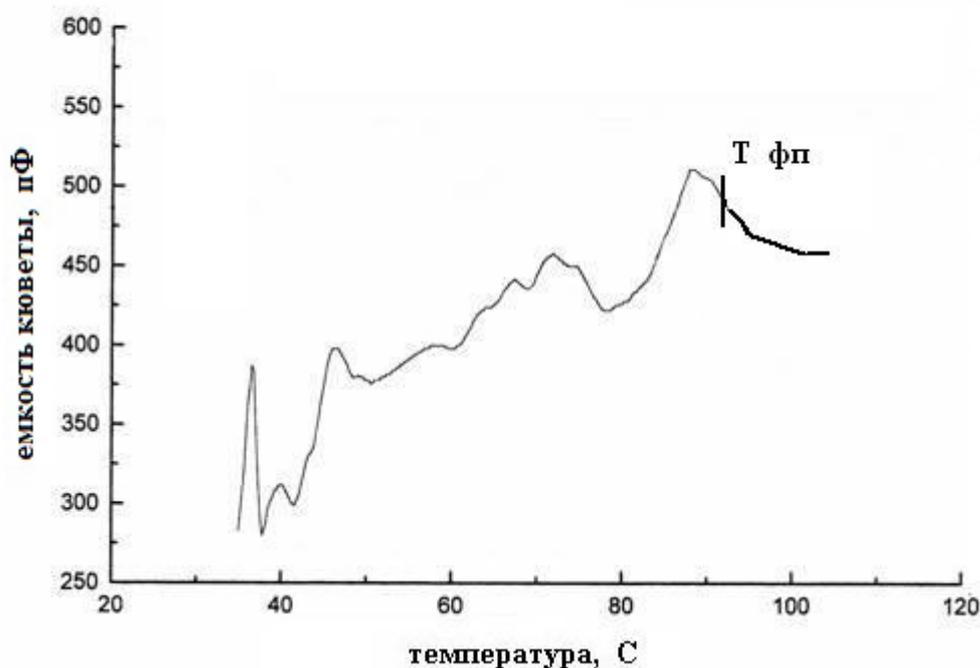


Рис.2. Кривая термоимпедансии пациента Н. с геморрагическим поражением головного мозга.

ишемическому типу в бассейне левой ВСА от 31.12.02 г. Анализ ликвора: белок – 0,56 г/л, цитоз – $1 \cdot 10^6$ /л.

Получены следующие показатели: температура фазового перехода – 97°C , t_2 – $75,17^\circ\text{C}$, dt_2 – 29,42, t_3 – 86°C , dt_3 – 1,3, ht_2/t_3 – 1,22, st_2/t_3 – 2,34, t_3-t – 13,5.

Данный пример показал, что немонотонность кривой, высокие показатели температуры фазового перехода характерны для умеренных неврологических нарушений с благоприятным прогнозом.

Таким образом, у пациентов с сосудистой патологией головного мозга были получены достоверные корреляции с показателями кривой термоимпедансии. Более высокие коэффициенты корреляции наблюдались в группе с ишемическими поражениями головного мозга. Снижение коэффициентов корреляции у пациентов с геморрагическими поражениями головного мозга связано с наличием в ликворе эритроцитов и повышением цитоза, на распад которых требуется больше энергии. Для всех исследованных проб ликвора при повышении температуры наступал момент, когда на кривой наблюдался «клювообразный» участок, и в этот момент часто происходило резкое увеличение объема вещества в кювете, образовывались пена, а затем вязкий осадок. Наблюдаемый «клювообразный» участок является фазовым переходом в ликворе. Высота кривой связана с количеством эритроцитов в ликворе.

Температура фазового перехода достоверно коррелировала во всех группах с белком и была взаимосвязана с состоянием пациента: чем ниже температура фазового перехода, тем тяжелее состояние и более выражен неврологический дефицит.

При тяжелых поражениях головного мозга, обусловленных ишемическим и геморрагическим нарушением мозгового кровообращения, возникает дисфункция ГЭБ, что приводит к увеличению концентрации белка в ликворе за счет проникновения высокомолекулярных белков. Эти изменения в спинномозговой жидкости отражаются на форме термоимпедансметрической кривой, уменьшая температуру фазового перехода. Форма кривой сопряжена с тяжестью поражения головного мозга, нарушением гематоэнцефалического барьера, возможностью дальнейшего прогноза заболевания. Следовательно, правомочен вывод, что температура фазового перехода и форма термоимпедансметрической кривой могут служить диагностическими и прогностическими критериями для определения степени поражения головного мозга, проницаемости гематоэнцефалического барьера, течения, прогноза и исхода при сосудистых поражениях головного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гросберг А. Ю., Хохлов А. Р., Статистическая физика макромолекул. М.: Наука, 1989.
2. Дамбинова С.А., Одинак М.М., Скулябин Д.И. и др. Лабораторные методы при эпилепсии и нарушениях мозгового кровообращения // Журнал неврологии и психиатрии. 2001. № 1. С. 58–64.
3. Крамер Г. Математические методы статистики. М.: Мир, 1975. 526 с.
4. Лифшиц И.М., Гросберг А.Ю., Хохлов А.Р. Переходы типа клубок-глобула в полимерных системах. Препринт НЦБИ. Пушкино, 1981.
5. Мошкин А.В., Бурмакова Л.М., Клиническое значение биохимического исследования спинномозговой жидкости // Лаборатория. 1997. №7. С. 3–6.
6. Финкельштейн А. В., Птицин О.Б. Физика белка. М.: КДУ, 2005. С.138–146.
7. Al Rawi N.H., Atiyah K.M. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke prone patients // Clin. Chem. Lab. Med. 2009. N 47 (12). P. 1519–1524.
8. Melnikov S.M., Sergeyev V.G., Yoshikawa K.J. // Amer. Chem. Soc. 1995. Vol. 117. P. 2401–2408.
9. Schoknecht K., Shalev H. Blood-brain barrier dysfunction in brain diseases: Clinical experience // Epilepsia. 2012. № 53(Suppl. 6). P. 7–13.
10. Silva G., Furie K. Biomarkers in neurology // Front. Neurol. Neurosci. 2009. N 25. P. 55–61.
11. Stein D.M., Kufera J.A., Lindell A. et al. Association of CSF biomarkers and secondary insults following severe traumatic brain injury // Neurocrit. Care. 2011. N 14 (2). P. 200–207.
12. Yoshikawa K., Takahashi M., Vasilevskaya V.V., Khokhlov A.R. // Phys. Rev. Lett. 1996. №76. P. 3029–3031.

REFERENCES

1. Grosberg A. Yu., Khokhlov A. R. *Statisticheskaya fizika makromolekul*. Moscow: Nauka, 1989. (in Russian)
2. Dambinova S.A., Odinak M.M., Skulyabin D.I. et al. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2001. № 1. pp. 58–64. (in Russian)
3. Kramer G. *Matematicheskie metody statistiki*. Moscow: Mir, 1975. 526 p. (in Russian)
4. Lifshits I. M., Grosberg A. Yu., Khokhlov A.P. *Perekhody tipa klubok-globula v poli-mernykh sistemakh*. Preprint NTsBI. Pushchino, 1981. (in Russian)
5. Moshkin A.V., Burmakova L.M. *Laboratoriya*. 1997. №7. pp. 3–6. (in Russian)
6. Finkel'shtein A. V., Ptitsin O.B. *Fizika belka*. Moscow: KDU, 2005. pp.138–146. (in Russian)
7. Al Rawi N.H., Atiyah K.M. Salivary neuron specific enolase: an indicator for neuronal damage in patients with ischemic stroke and stroke prone patients. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2009. N 47 (12). pp. 1519–1524.
8. Melnikov S. M., Sergeyev V. G., Yoshikawa K.J. *Amer. Chem. Soc.* 1995. Vol. 117. pp. 2401–2408.
9. Schoknecht K., Shalev H. Blood-brain barrier dysfunction in brain diseases: Clinical experience. *Epilepsia*. 2012. № 53(Suppl. 6). pp. 7–13.
10. Silva G., Furie K. Biomarkers in neurology. *Front. Neurol. Neurosci.* 2009. N 25. pp. 55–61.
11. Stein D.M., Kufera J.A., Lindell A. et al. Association of CSF biomarkers and secondary insults following severe traumatic brain injury. *Neurocrit. Care*. 2011. N 14 (2). pp. 200–207.
12. Yoshikawa K., Takahashi M., Vasilevskaya V.V., Khokhlov A.R. *Phys. Rev. Lett.* 1996. №76. pp. 3029–3031.

Поступила 21.03.14.