

Литература

1. Вагнер Г., Грин Р. Импотенция. – М.: Медицина, 1985. – 208 с.
2. Кротовский Г. С. Лечение сосудистой импотенции – М.: СПб. Бином. Нев. диалект, 1998. – 159 с.
3. Околокулак Е. С. Физиологические аспекты эрекции // Медицинские новости. – 1998. – №2. – С. 10–12.
4. Околокулак Е. С. Эректильная дисфункция сосудистого генеза (анатомия, физиология, диагностика и хирургическая коррекция). Гродно, 2004. – 200 с.
5. Околокулак Е. С., Лобко П. И., Мацюк Я. Р. Современные представления о механизмах эрекции и регуляторный контроль над ними // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2004. – №2. – С.34–37.
6. Age-associated changes in collagen content and its subtypes with in rat corpora cavernosa with computerized histomorphometric analysis // Lin J.S., Tsai Y.S., Lin Y.M. et al. / Urology. – 2001. – Vol. 57, №4. – P. 837 – 842.
7. Aviv A., Shelef A., Weizman A. An open-label trial of sildenafil addition in risperidone-treated male schizophrenia patients with erectile dysfunction // J Clin. Psychiatry. – 2004. – Vol. 65, №1. – P. 97–103.
8. Comparison of digital subtraction angiography, CT angiography, and ultrasonic Doppler examination in the evaluation of penile arterial lesions // Kawanisi Y., Kimura K., Lee K.S. et al. / Nippon. Hinyokika. Gakkai. Zasshi. – 2001. – Vol.92, №7. – P.674–681.
9. Dinkel H.P., Hochreiter W., Triller J. Penile angiography and superselective embolization therapy in arterial priapism // Fortschr. Geb. Rontgenstr. Neue.n Bildgeb. Verfahr. – 2003. – Vol. 175, №8. – P. 1120–1124.
10. Effect of aging on quality of nocturnal erections: evaluation with NPTR testing // Yaman O., Tokatli Z., Ozdiler E., Anafarta K. / Int. J. Impot. Res. – 2004. – Vol.19, № 3. P.11–14.
11. Effect of testosterone supplementation on sexual function in hypogonadal men with erectile dysfunction // Mulhall J.P., Valenzuela R., Aviv N., Parker M. // Urology. – 2004. – Vol.63, №2. – P.348–352.
12. Eisenhardt A., Siffert W. Genetic risk factors for erectile dysfunction and genetic determinants of drug response on the way to improve drug safety // Herz. – 2003. – Vol.28, №4. – P.304–313.
13. Erectile dysfunction after surgical treatment // Mirone V., Imbimbo C., Palmieri A. et al. / Int. J. Androl. – 2003. – Vol.26, №3. – P.137–140.
14. Male perineogenital anatomy and clinical applications in genital reconstructions and male-to-female sex reassignment surgery // Giraldo F., Mora M.J., Solano A. et al. / Plast. Reconstr. Surg. – 2002. – Vol.109, №4. – P.1301–1310.
15. New treatment options for erectile dysfunction. Pharmacologic and nonpharmacologic options // Sperling H., Lummen G., Schneider T., Rubben H. / Herz. – 2003. – Vol.28, №4. – P.314–324.
16. Okolokulak E. S. The new surgical access for a treatment of impotence with a venous genesis // XX Congress of the Polish Anatomical Society. – Lublin, 2003. – P.142
17. Okolokulak E. S., Volchkevich D. A. Vascularization of the penis of a man // Annales Academiae Medicae Bialostocensis. – 2004. – Vol. 49. – P. 201–206.
18. Russell S, Nehra A. The physiology of erectile dysfunction // Herz. – 2003. – Vol.28, №4. – P.277–283.
19. Sleep apnea and cardiovascular disease. Implications for understanding erectile dysfunction // Arruda-Olson A.M., Olson L.J., Nehra A., Somers V.K. / Herz. – 2003. – Vol.28, №4. – P.298–303.
20. Ultrastructure of the tunica albuginea in congenital penile curvature //Darewicz B., Kudelski J., Szytna B. et al. / J. Urol. – 2001. – Vol.166, №5. – P. 1766–1768.
21. Vasculogenic impotence and cavernosal oxygen tension // Brow S.L., Seftel A.D., Strohl K.P., Herbener T.E. / Int. J. Impot. Res. – 2000. – Vol.12, №1. – P. 19–22.
22. Virag R., Floresco J., Richard C. Impairment of shear-stress-mediated vasodilation of cavernous arteries in erectile dysfunction // Int. J. Impot. Res. – 2004. – Vol.16, №1. – P. 39–42.

Роль цереброспинальной жидкости в механизмах взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем

***В. С. Пикалюк, В. А. Королев, Е. Ю. Бессалова, В. В. Ткач, (мл),
В. В. Киселев, Т. П. Макалиш**

Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского, Симферополь, Украина

*Corresponding author: E-mail: evgu@ukr.net

The role of cerebrospinal fluid at managing the nervous, endocrine, and immune systems interactive mechanisms

V. S. Pikaliuk, V. A. Koroliev, V. A. Bessalova, E. Yu. Tkaci, V. V. Kisiliev, V. V. Makalishi

Adjustments of common neuro-immune-endocrine system organs were revealed because of CSF injection. This confirms that liquor is a morpho-functional supporting medium for an organism's functions of control and regulation. Broad ranging

of SCF effects represented, in the article, give a perspective of a new biopharmaceutical product development based on CSF. It also shows an attractive field for investigation of CSF as an advanced raw material for biopharmaceutical manufacturing.

Key words: cerebrospinal fluid, managing of nervous, endocrine and immune systems.

Ключевые слова: цереброспинальная жидкость, нервная регуляция, эндокринная система, иммунная система.

Актуальность темы

Интегральные взаимосвязи нервной системы с другими регуляторными системами организма – эндокринной, иммунной в настоящее время вызывают повышенный интерес и изучаются на макро- и микроуровнях [2]. В общей системе координации гомеостаза важную роль играет цереброспинальная жидкость (ЦСЖ) как непосредственная гуморальная среда органов ведущего иерархического уровня – головного и спинного мозга [4, 6, 7]. Функции и биологические свойства ЦСЖ связаны с наличием в ней широкого спектра биологически активных веществ различного происхождения, образующих уникальные комбинации, отражающие физиологическое состояние донора [4, 5]. Выявлены разнообразные эффекты ЦСЖ коров при парентеральном введении, указана перспектива использования ее в качестве основы лекарственных препаратов вследствие отсутствия межвидовой и индивидуальной иммунологической несовместимости [1, 3, 4, 5, 6]. Настоящая работа вышла из крымской ликворологической школы, основателем которой является проф. В. В. Ткач, его исследования базировались на трудах Л. С. Штерн и показали высокую биологическую активность ЦСЖ, косвенно показав также и ее роль в нейрогуморальной регуляции. Представленная работа открывает новый этап изучения ликвора, объясняя функциональные механизмы гуморальной регуляции с участием ЦСЖ и показывая их морфологическую основу – точки приложения эффектов ЦСЖ на интегрирующие системы организма. Это является важным звеном в раскрытии биологической роли ЦСЖ и необходимо для создания на ее основе биопрепаратов для лечения заболеваний нейроиммуноэндокринной системы в ветеринарии и медицине, а также использования СМЖ как сырьевой базы для выделения биологически активных веществ.

Материал и методы

Предметная область нашего исследования включает единство составляющих: морфофункциональные показатели головного мозга, органов эндокринной и иммунной систем самцов и самок белых крыс, комплексно изученных при парентеральном введении ксеногенной ЦСЖ в различные периоды онтогенеза в эксперименте. ЦСЖ получали у лактирующих коров прижизненно методом субокципитальной пункции и сохраняли в жидком азоте. ЦСЖ однократно вводили внутрибрюшинно белым крысам из расчета дозы 2 мл/кг массы тела молодым животным (на третьей неделе внутриутробного развития, в 1-е, 10-е, 30-е и 90-е сутки жизни). А также однократно и многократно зрелым животным на протяжении 10-15 месяцев жизни, чередуя однократное и двукратное введение, и сезонные курсы по 15 инъекций. Сроки взятия материала установили таким образом, чтобы выявить ранние (до 30 сут.) и отдаленные (до 180 сут.) эффекты действия ЦСЖ. Использован комплексный подход, объединяющий функциональные и морфологические методики исследования органов с учетом полового диморфизма, онтогенетического и хронобиологического факторов. Используются макроскопические, микроскопические морфологические методы, в том числе биометрические, по общепринятой методике исследований, а также статистические методы обработки полученных количественных показателей. Критерием значимости отличий количественных данных принят t-критерий при $p \leq 0,05$. Все исследования проведены в соответствии с биоэтическими правилами работы с лабораторными животными.

Результаты и обсуждение

Роль ксеногенной ЦСЖ во взаимодействии нервной, эндокринной и иммунной систем отражают ее комплексные эффекты на морфофункциональные показатели организма.

Нервная система. Ксеногенная ЦСЖ оказывает выраженное влияние на размерно-весовые параметры головного мозга белых крыс в различные периоды онтогенеза, вызывая прирост массы головного мозга вне зависимости от возраста и пола (на 2,0-17,6%, $p \leq 0,05$) и увеличение индекса энцефализации (на 36,4-67,5%, $p \leq 0,001$). Эффект ЦСЖ на темпы прироста массы головного мозга уменьшается с возрастом крыс и увеличивается при многократных инъекциях, не имеет выраженных половых особенностей, реализация репродуктивного цикла самок; увеличивает чувствительность тканей мозга к ксеногенному биопрепарату ликвора, о чем свидетельствует значимый отдаленный эффект многократного введения ЦСЖ у рожавших и лактирующих самок.

Ксеногенная ЦСЖ закономерно изменяет поведенческие реакции белых крыс в привычных и стрессогенных условиях «открытого поля». Однократное и двукратное введение ЦСЖ вызывает реакцию стимуляции, сменяющуюся реакцией торможения синхронно у самок в период течки и самцов, что проявляется первоначальным увеличением исследовательской активности и уровнем тревожности по сравнению с контролем – до 64,1%, $p \leq 0,01$ и 167,1%, $p \leq 0,001$ соответственно. С последующим прогрессивным снижением исследовательской активности на 10-е сутки до 60,6%, $p \leq 0,01$ у самок и до 52,3% у самцов, $p \leq 0,001$ и на 30-е сутки до 58,3%, $p \leq 0,001$ у самок и до 49,9% у самцов, $p \leq 0,01$. Многократные инъекции ЦСЖ вызывают прогрессивное снижение активности самцов и самок белых крыс в открытом поле, что свидетельствует о высокой устойчивости крыс подопытной группы к стрессовому воздействию.

Эндокринная система. ЦСЖ, при парентеральном введении крысам до наступления полового созревания, вызывает различные структурные изменения гипофиза в зависимости от сроков ее введения и пола экспериментальных животных. При внутриутробном введении оказывает ингибирующее действие на гипофиз, что проявляется уменьшением общей площади его максимального среза (на 18,2-30,3%, $p \leq 0,05$), при постнатальном введении вызывает, напротив, ростостимулирующий эффект, увеличивая общую площадь (на 9,5-65,0%, $p \leq 0,05$ и $p \leq 0,01$). Обратимые первичные эффекты ЦСЖ на гипофиз выявлены при введении ее самцам и самкам в возрасте 30 суток и при внутриутробном введении самцам крыс. Стойкие поздние эффекты характерны для инъекций, проведенных в перинатальном периоде у самок (внутриутробно, в 1-е и 10-е сутки) и в раннем постнатальном периоде у самцов (1-е и 10-е сутки). Изменения плоскостного соотношения гистопографических параметров гипофиза крыс касаются преимущественно промежуточной доли. Отдаленный эффект действия ЦСЖ вне зависимости от пола животных и сроков ее введения – это статистически значимая стимуляция роста промежуточной доли (до 353%, $p \leq 0,001$). У самок первичное действие ЦСЖ вызывает дифференцированный прирост тканей гипофиза в зависимости от сроков проведения инъекций. При внутриутробном введении – увеличение промежуточной доли (на 73,5%, $p \leq 0,01$), при введении в первые сутки жизни – увеличение аденогипофиза (на 6,5%, $p \leq 0,05$) и уменьшение нейрогипофиза (на 9,7%, $p \leq 0,05$), при введении на десятые сутки – увеличение нейрогипофиза (на 19,1%, $p \leq 0,05$) и уменьшение аденогипофиза (на 6,7%, $p \leq 0,05$). Введение ЦСЖ на ранних этапах онтогенеза сглаживает половые отличия и нивелирует их в большинстве случаев в отдаленном периоде, вызывает «феминизацию» морфологических показателей гипофиза самцов, увеличивая общую площадь максимального среза органа, толщину и относительную площадь промежуточной доли. Эффект действия ЦСЖ на структуру гипофиза убывает с возрастом животных. Курсовое введение ЦСЖ половозрелым самкам через день в течение месяца вызывает стойкий отдаленный эффект на гипофиз белых крыс. Это значительный прирост его массы и объема (на 13,7% и на 27,9% соответственно, $p \leq 0,05$) при снижении удельного веса (на 11,9%, $p \leq 0,05$) вследствие изменений внутренней структуры – увеличения аденогипофиза (на 10,6%, $p \leq 0,05$) и уменьшения нейрогипофиза (на 55,8%, $p \leq 0,05$).

Введение ЦСЖ влияет на размеры и объем щитовидной железы крыс: при введении ликвора беременной самке в конце плодного периода развития, наблюдается обратимое увеличение объема правой доли железы, как у приплода, так и у самки, фиксируемое на 30-е сутки. При введении ЦСЖ в раннем постнатальном периоде и после наступления зрелости изменения не достигают статистической значимости. При введении ЦСЖ в возрасте 30 суток уменьшение объема железы значимо через два месяца после инъекций у всех животных и в отдаленном периоде наблюдения у самок. Правая доля щитовидной железы у крыс преобладает по сравнению с левой. Асимметрия в норме у зрелых самцов более выражена по сравнению с самками. Введение ЦСЖ половозрелым крысам усиливает абсолютные показатели степени структурной асимметрии долей щитовидной железы, как у самцов, так и у самок, меняя в ряде случаев вектор направления асимметрии, когда левая доля преобладает над правой.

Парентеральное введение ксеногенной ЦСЖ приводит к увеличению у экспериментальных животных различных интегральных биометрических характеристик надпочечников. Так, относительная масса надпочечников новорожденных крыс после трехкратного введения ксеногенной ЦСЖ увеличивалась на 73,65% по сравнению с контролем и на 65,17% – после десятикратного введения ЦСЖ ($p \leq 0,01$). У животных других возрастных групп достоверные увеличения относительной массы надпочечников по сравнению с контролем происходили преимущественно после десятикратного введения ксеногенной ЦСЖ: в группе неполовозрелых животных – на 31,68% ($p \leq 0,05$); у половозрелых – на 26,61% ($p \leq 0,05$); в группе животных предстарческого возраста – на 35,18% ($p \leq 0,01$). Наиболее выраженное увеличение объема надпочечников по сравнению с контролем отмечалось у животных неполовозрелой возрастной группы – на 26,96% ($p \leq 0,05$) после трехкратного и на 31,1% ($p \leq 0,01$) после десятикратного введения

ксеногенной ЦСЖ. У половозрелых животных объем надпочечников после десятикратного введения ЦСЖ увеличивался на 27,68% ($p \leq 0,05$). Изменения удельного веса были незначительны, главным образом вследствие соответствия в большей или меньшей степени изменений массы органа изменениям его объема. Увеличение удельного веса по сравнению с контролем отмечено у животных предстарческого возраста: после трехкратного введения ксеногенной ЦСЖ на 7,64% ($p \leq 0,05$), после десятикратного введения – на 7,97% ($p \leq 0,05$). Характер изменения относительной массы, объема и удельного веса надпочечников у экспериментальных животных дает основание предполагать количественное увеличение общего массива тканей органа за счет его функциональных элементов и выраженного кровенаполнения. Что позволяет ожидать возрастания функциональной активности надпочечника.

Система репродукции. Введение ЦСЖ оказывает выраженное воздействие на длительность эстральных циклов и соотношение их фаз, нивелируя сезонные колебания динамики половой циклики, оказывая эффект более сильный, чем фотопериод – важнейший природный фактор.

В результате курсового введения ЦСЖ с интервалом 1 день в течение месяца существенно изменяются поведенческие реакции крыс, связанные с репродукцией – поведение спаривания и половая мотивация самцов и самок. У самцов происходит уменьшение числа садок и их длительности (на 32,0%, $p \leq 0,05$ и 38,6%, $p \leq 0,05$ соответственно), уменьшается количество эякуляций (на 32,4%, $p \leq 0,05$) и время до наступления периода рефрактерности (на 37,3%, $p \leq 0,05$). У самок ослабевает лордозная реакция: уменьшается число проявлений лордоза, общая длительность лордоза (на 36,7%, $p \leq 0,05$ и 32,9%, $p \leq 0,05$ соответственно). Курсовое введение ЦСЖ изменяет проявление половой мотивации. У подопытных крыс, в отличие от контроля, не наблюдается предпочтения животного противоположного пола, как в опытах с самками, так и в опытах с самцами: время, проведенное у перегородки с крысой противоположного пола в опыте меньше у самок и самцов на 38,9%, $p \leq 0,01$ и 22,8%, $p \leq 0,05$ соответственно.

Курсовое введение ЦСЖ существенно снижает показатели фертильности самцов и самок. Наблюдается полное, но обратимое бесплодие у самцов (100% на протяжении месяца) и снижение плодовитости самок: пролонгация беременности и уменьшение количества крысят в приплоде (на 5,6%, $p \leq 0,05$ и 23,9%, $p \leq 0,05$ соответственно).

ЦСЖ, введенная до наступления полового созревания, вызывает стойкий выраженный ингибирующий эффект на семенник: снижение массы, объема на ранних этапах после введения ЦСЖ и спустя 6 месяцев после инъекций. Однократная инъекция ксеногенной ЦСЖ самцам белых крыс внутриутробно, в 1-е и 30-е сутки жизни приводит к задержке роста семенника: снижению его массы (на 17,9-59,9%, $p \leq 0,001$), объема (на 11,3-38,3%, $p \leq 0,05-0,01$) и относительной массы (на 14,7-56,6%, $p \leq 0,05-0,001$).

Парентеральное введение ликвора вызывает изменения в яичниках крыс и свиней, связанные с регрессией паренхиматозных элементов, нарушением процессов фолликулогенеза, активацией стромальных компонентов. Степень выраженности и характер гистологических перестроек в яичниках зависят от возрастного периода животных, получавших ксеногенный ликвор. Максимальные изменения структуры яичников выявлены при введении ликвора на ранних этапах постнатального развития. При однократном введении ЦСЖ до наступления полового созревания, происходит задержка роста яичников и дифференцировки их тканей. Однократное введение ЦСЖ после наступления полового созревания вызывает минимальный эффект. При многократном введении ЦСЖ половозрелым крысам вначале происходит увеличение числа растущих фолликулов с формированием крупных желтых тел, составляющих в дальнейшем основную массу паренхимы гонад, с последующей атрезией всех растущих фолликулов и ановуляцией. Репродуктивная функция при этом восстанавливается спустя 30-50 суток.

Ксеногенная ЦСЖ лактирующих коров вызывает изменения биометрических показателей матки. В перинатальном периоде наиболее чувствительным отделом матки к ЦСЖ является рог матки. Но при внутриутробном введении ЦСЖ длина рога матки уменьшается (на 27,5% в раннем периоде наблюдения и на 18,5% – в отдаленном периоде, $p \leq 0,05$), а при введении в первые сутки жизни, напротив, увеличивается в раннем периоде наблюдения (на 24,6%, $p \leq 0,05$). При введении ЦСЖ крысам в возрасте 30 суток выявлена противоположная динамика размеров тела матки и маточных рогов. Происходит увеличение длины и диаметра маточных рогов в промежуточном и отдаленном периодах наблюдения (на 24,1% и 47,7%, соответственно, при $p \leq 0,05$), но уменьшение объема тела матки в раннем и промежуточном периодах наблюдения (на 33,0%, $p \leq 0,001$ и 32,6%, $p \leq 0,05$ соответственно). После наступления полового созревания ЦСЖ вызывает уменьшение объема тела матки в отдаленном периоде при ее введении беременным самками (на 29,5%, $p \leq 0,05$), а также при многократном введении на протяжении трех месяцев (на 44,1%, $p \leq 0,05$). ЦСЖ оказывает дифференци-

рованное действие на оппозитные рога матки: на правый рог эффект более выражен, чем на левый. Это вызывает усиление естественной структурной асимметрии матки, делая отличия длины рогов матки у самок подопытной группы (при многократном введении ЦСЖ на протяжении 3-х месяцев половозрелым самкам и при однократном введении ЦСЖ в возрасте 30 суток) статистически значимыми – преобладание длины правого рога над левым на 13,7, $p \leq 0,05$ и 35,5%, $p \leq 0,01$ соответственно.

Иммунная система. ЦСЖ, при парентеральном введении, оказывает существенное влияние на показатели лейкоцитарной формулы белых крыс. Наиболее лабильной клеточной популяцией в крови белых крыс являются нейтрофильные гранулоциты, как наиболее активные клетки, несущие мощный рецепторный и эффекторный потенциал в осуществлении реакций регуляции гомеостаза. После однократной и двукратной инъекции ЦСЖ у самцов и самок белых крыс в эструс и диэструс на 10-е сутки развиваются сходные изменения показателей лейкоцитарной формулы. Увеличивается общее содержание нейтрофилов (на 19,5-20,7%, $p \leq 0,05$) за счет палочкоядерных и сегментоядерных форм (на 59,1-275,0%, $p \leq 0,05-0,01$ и 14,5-25,2%, $p \leq 0,05$ соответственно), эозинофилов (на 76,2-460,0%, $p \leq 0,05-0,01$), за счет уменьшения содержания лимфоцитов (на 11,0-15,0%, $p \leq 0,05-0,01$). При многократных инъекциях ЦСЖ у самцов и самок белых крыс в эструс и диэструс на 10-е сутки уменьшается содержание нейтрофилов (на 25,8-36,3%, $p \leq 0,05$) преимущественно за счет сегментоядерных форм (на 32,6-42,0%, $p \leq 0,05$), увеличивается содержание лимфоцитов (на 8,0-17,4%, $p \leq 0,05$). Все изменения показателей лейкоцитарной формулы молодых крыс под воздействием ЦСЖ обратимы.

Ксеногенная ЦСЖ оказывает протекторное действие на онтогенетические процессы и возрастные изменения резистентности организма белых крыс. Изменения соотношения лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов не достигают уровня напряжения неспецифических адаптационных реакций. На втором году жизни выявлен компенсаторный эффект, производимый инъекциями ЦСЖ, при развитии возрастной дезадаптации у самцов белых крыс. При курсовом парентеральном введении ЦСЖ белым крысам в возрасте 5-15 месяцев, наблюдается увеличение средней продолжительности жизни самцов и самок (на 13,7%, $p \leq 0,05$ и 22,8%, $p \leq 0,01$ соответственно).

Выводы

Выявленные комплексные структурные и функциональные изменения органов единой нейроиммуноэндокринной системы при введении ксеногенной ЦСЖ показывают ее роль в качестве морфофизиологического субстрата регуляции функций.

Единство нервной и эндокринной систем было показано уже при изучении нейроэндокринных ядер гипоталамуса и распространено на все центральные и периферические нервные образования. Н. Selye впервые указал вовлеченность иммунной системы в нейроэндокринные механизмы.

Роль посредников во взаимодействии нейроэндокринной и иммунной систем выполняют макрофаги и нейтрофилы, они замыкают обратную связь путем продукции иммунорегуляторных пептидов, проникающих через гематоэнцефалический барьер и стимулирующих секрецию кортикотропин-релизинг-фактора, запускающего, в свою очередь, синтез адренокортикотропного гормона [2].

ЦСЖ является гуморальной средой, обеспечивающей данную взаимосвязь, и обладает регуляторными свойствами при ее парентеральном введении.

Широкий спектр морфофункциональных изменений нейроиммуноэндокринной системы, изученных в нашей работе, делает перспективной разработку биопрепаратов на основе ЦСЖ для ветеринарии и медицины.

Литература

1. Бессалова Е.Ю. Морфофункциональные изменения яичников млекопитающих животных при парентеральном введении ксеногенной спинномозговой жидкости: Дисс.канд. мед. наук. Симферополь, 2006.–224 с.
2. Гриневич В.В., Акмаев И.Г., Волкова О.В. Основы взаимодействия нервной, эндокринной и иммунной систем.– СПб.: Simposium, 2004. –159 с.
3. Заднипряный И.В. Морфофункциональные изменения транспортных систем при парентеральном введении спинномозговой жидкости в норме и при экспериментальной гиперхолестеринемии: Дис... канд. мед. наук: 14.00.02. – Симферополь, 1981. – 205 с.
4. Кубышкин А.В., Ткач В.В. (мл), Жирко Д.Б. Ликворотерапия – новое в лечении нервно-психических заболеваний // Таврический медико-биологический вестн. – 2003. – Т.6, № 2 – С. 239-244.
5. Пикалюк В.С., Бессалова Е.Ю., Ткач В.В. (мл), Кривенцов М.А., Киселев В.В., Шаймарданова Л.Р. Ликвор как гуморальная среда организма. – Симферополь, ИТ «АРИАЛ», 2010. – 192 с.
6. Фридман А.П. Основы ликворологии. (Учение о жидкости мозга). – Л.: Медицина, 1971. – 648 с.
7. Штерн Л.С. Непосредственная питательная среда органов и тканей. Физиологические механизмы, определяющие ее состав и свойства. – М.: Изд-во АН СССР, 1960. – 551 с.