

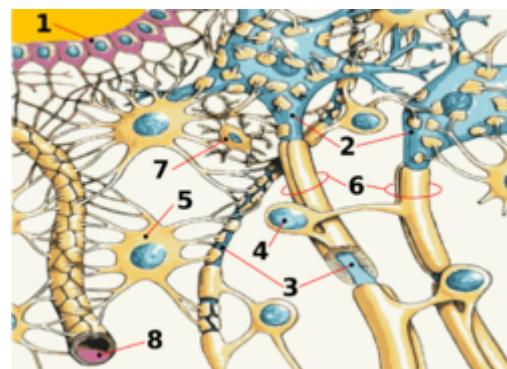
Гематоэнцефалический барьер

Материал из Википедии — свободной энциклопедии

Гема́тоэнцефа́лический барье́р (**гемато-энцефалический барьер**, **ГЭБ**)^[1] (от др.-греч. αἷμα, род. п. αἵματος — «кровь» и др.-греч. ἑνκέφαλος — «головной мозг») — физиологический гистогематический барьер между кровеносной системой и центральной нервной системой. ГЭБ имеют все позвоночные.

Главная функция ГЭБ — поддержание гомеостаза мозга. Он защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из артериального русла в мозг поступают питательные, биоактивные вещества; в направлении венозного русла с лимфатическим потоком выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани.

Вместе с тем, наличие ГЭБ затрудняет лечение многих заболеваний центральной нервной системы, так как он не пропускает целый ряд лекарственных препаратов.



Взаимоотношение клеток ткани мозга и капилляра:

- Эпендима
- Нейрон
- Аксон
- Олигодендроцит
- Астроцит
- Миелин
- Микроглия
- Капилляр



3D-модель гематоэнцефалического барьера

Содержание

Развитие концепции гематоэнцефалического барьера

Функции

Строение

Эндотелий

Плотные контакты

Базальная мембрана

Перициты (подоциты)

Клеточные контакты перицит — эндотелиоцит

Сократительная функция

Макрофагальная активность

Астроциты

Области мозга без ГЭБ

Мозговой кровоток

Развитие

Эволюция

Гематоликворный барьер

Транспорт веществ через ГЭБ

Межклеточный транспорт

Свободная диффузия

Канальцевая проницаемость

Облегчённая диффузия

Активный транспорт

Везикулярный транспорт

Рецептор-опосредованный трансцитоз

Абсорбцио-опосредованный трансцитоз

Исследование проницаемости

Физические основы

Исследования in silico

Исследования in vitro

Исследования in vivo

Повреждения ГЭБ

Синдром дефицита белка GLUT-1

Наследственная мальабсорбция фолиевой кислоты

Болезнь Альцгеймера

Сахарный диабет

Рассеянный склероз

Ишемический инсульт

Бактериальная инфекция центральной нервной системы

Вирусы и ГЭБ

Опухоли головного мозга

Проницаемость ГЭБ для антибактериальных препаратов

См. также

Примечания

Литература

Ссылки

Развитие концепции гематоэнцефалического барьера

Первое свидетельство о существовании ГЭБ было получено в 1885 году Паулем Эрлихом. Он обнаружил, что введённый в кровеносное русло крысы краситель распространился по всем органам и тканям, кроме мозга^[2]. В 1904 году он высказал неверное предположение о том, что краситель не проникает в ткань мозга при внутривенном введении, так как не имеет к ней сродства^[3]. Южноафриканский хирург Эдвин Гольдман (1862—1913), ученик Эрлиха, обнаружил в 1909 году, что введённый внутривенно краситель трипановый синий не проникает в ткань мозга, но окрашивает сосудистое сплетение его желудочков^[4]. В 1913 году он показал, что краситель,



Основатель учения о
ГЭБ Пауль Эрлих

введенный в спинномозговую жидкость собаки или лошади, проникает в ткань головного и спинного мозга, а периферические органы и ткани при этом не окрашиваются^[5]. На основании этих опытов Гольдман предположил наличие барьера между мозгом и кровью, который задерживает нейротоксические вещества^[6].

В 1898 году венские патологи Артур Бидль (1869—1933) и Рудольф Краус (1868—1932) показали, что при введении жёлчных кислот в кровеносное русло нейротоксический эффект не возникал, однако при инъекции непосредственно в ткань мозга развивалась кома^[7]. Немецкий невропатолог Макс Левандовский повторил опыты Бидля и Крауса

с гексацианоферратом калия. Получив схожие результаты, он впервые использовал термин «Blut-Hirn-Schranke» (*перегородка между кровью и мозгом*, 1900), принятый впоследствии также и в англоязычной литературе (*blood-brain barrier*)^{[8][9]}.

В 1915 году швейцарский нейроанатом Константин фон Монаков в Цюрихе предположил, что хориоидное сплетение и нейроглия выполняют барьерную функцию.^[10] В последующие годы им совместно с сотрудниками было опубликовано несколько сугубо гистологических трудов, посвящённых хориоидному сплетению, которое один из его учеников (чилийский психоаналитик Фернандо Альенде-Наварро, 1890—1981) в публикации 1925 года именует «экто-мезодермальным барьером» (фр. *barrière ecto-mésodermique*).

Термин «гематоэнцефалический барьер» (фр. *barrière hémato-encéphalique*) был введён в научный обиход^[10] швейцарским, а затем советским физиологом Линой Соломоновной Штерн (первой женщиной — членом Академии наук СССР)^[12] в совместном со своими студентами Эрнестом Ротлиным (1888—1972) и Раймондом Готье (1885—1957) сообщении Женевскому медицинскому обществу (Société de Biologie et Médecine) за 21 апреля 1921 года^{[13][14]}.

Между кровью, с одной стороны, и спинномозговой жидкостью, с другой, есть особый аппарат или механизм, способный просеивать вещества, обыкновенно присутствующие в крови или случайно проникшие в неё. Мы предлагаем называть этот гипотетический механизм, пропускающий одни вещества и замедляющий или останавливающий проникновение других веществ, гематоэнцефалическим барьером.^{[15][16]}

Первые сообщения Линой Штерн и Эрнеста Ротлина на заседании Société de physique et d'histoire naturelle de Genève и их публикация в Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie о наличии защитного барьера между мозгом и кровяным руслом относятся к 1918 году.^[17] Штерн и Ротлину



Макс Левандовский (1876—1916) впервые использовал термин «Blut-Hirn-Schranke» (*перегородка между кровью и мозгом*) в 1900 году



Термин «гематоэнцефалический барьер» в 1921 году предложила Лина Соломоновна Штерн, первая женщина-профессор (professor extraordinaire) Женевского университета (1918)^[11]

посредством тончайшей канюли удалось ввести 1 мг кураре в пространство четвёртого желудочка экспериментального животного и зафиксировать медленную диффузию нейротоксина из спинномозговой жидкости сквозь лептоменингеальные мембраны в глубокие ядра мозжечка. В 1921 году выходит первая обзорная статья Л. С. Штерн в Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie, а в 1923 году её влиятельная работа «La barrière hémato-encéphalique dans les conditions normales et pathologiques», включённая в двухтомный коллективный сборник, посвящённый 70-летию Константина фон Монакова (1853—1930) и изданный тем же журналом.^[18] В последнем обзоре, помимо обобщения экспериментальных и гистологических исследований ГЭБ, его роли в нормальной физиологии и нейропатологии, Штерн также рассматривает и его роль в фармакодинамике и фармакокинетике нейротропных препаратов. В последующие годы Штерн, основываясь на анализе обширного экспериментального материала, сформулировала положения о ГЭБ и определила его значение для деятельности центральной нервной системы.^[19] В 1935 году под её редакцией был опубликован первый коллективный сборник, целиком посвящённый данной теме («Гемато-энцефалический барьер», М.—Л.: Биомедгиз, 1935). За исследования гематоэнцефалического барьера Л. С. Штерн в 1943 году была награждена Сталинской премией, денежную составляющую которой она передала на строительство санитарного самолёта.^[20]

В 1930-х годах было сформулировано различие между гематоэнцефалическим и гематоликворным барьером^{[6][21][22]}.

Морфологические структуры, ответственные за ГЭБ, были детально изучены в 1960-х годах методами электронной микроскопии.^{[23][24]}

Функции

Масса головного мозга человека составляет приблизительно 2 % от массы его тела. При этом потребление кислорода центральной нервной системой составляет 20 % от общего потребления кислорода организмом. Также, в противоположность другим органам, мозг обладает наименьшими запасами питательных веществ. Нервные клетки не могут обеспечить свои энергетические потребности путём одного лишь анаэробного гликолиза. Прекращение поступления крови к мозгу в течение нескольких секунд приводит к потере сознания, а через 10 минут наступает гибель нейронов.^[23] Такие энергетические потребности головного мозга обеспечиваются за счёт активного транспорта кислорода и питательных веществ через ГЭБ^[25].

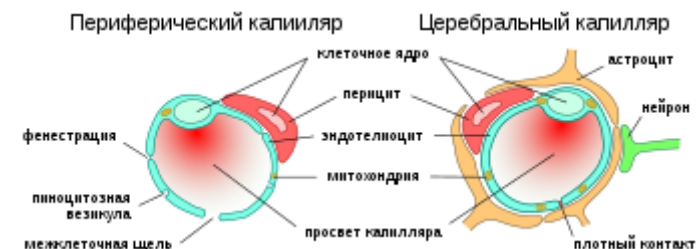
Нормальное функционирование мозга возможно также лишь в условиях электролитного и биохимического гомеостаза. Колебания pH, концентрации калия в крови и других показателей не должны влиять на состояние нервной ткани. Циркулирующие в кровеносном русле нейромедиаторы не должны проникать в нервную ткань, где они могли бы изменить активность нейронов^[23]. Также мозг должен быть защищён от попадания в него чужеродных агентов, таких как ксенобиотики и патогенные микроорганизмы. ГЭБ — это также и иммунологический барьер, так как он непроницаем для многих микроорганизмов, антител и лейкоцитов.^{[26][27]}

Система кровеносных сосудов центральной нервной системы имеет ряд структурно-функциональных особенностей, отличающих их от сосудов других органов и тканей. Эти особенности обеспечивают функции питания, выведения продуктов жизнедеятельности и поддержания гомеостаза^[23].

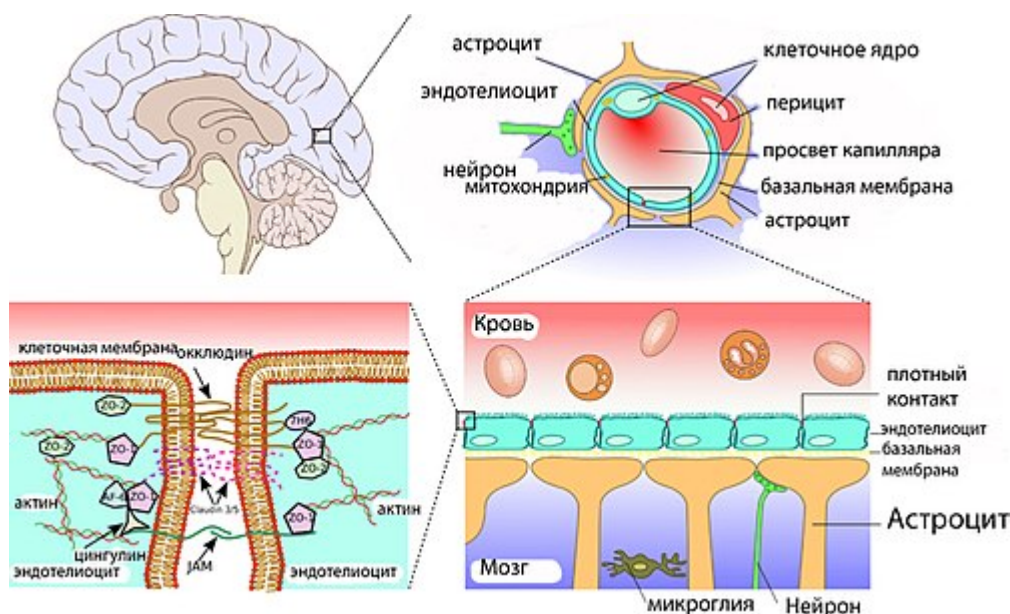
Нарушения ГЭБ могут вызывать поражения центральной нервной системы. Целый ряд неврологических заболеваний напрямую или косвенно связан с повреждением ГЭБ^[25].

Строение

Основным элементом структуры ГЭБ являются эндотелиальные клетки. Особенностью церебральных сосудов является наличие плотных контактов между эндотелиальными клетками. В структуру ГЭБ также входят перициты и астроциты^[23]. Межклеточные промежутки между эндотелиальными клетками, перицитами и астроцитами нейроглии ГЭБ меньше, чем промежутки между клетками в



Сравнительная схема строения периферического и церебрального капилляров



Строение ГЭБ — от ткани мозга к плотному контакту

(fenestrации) диаметром около 50 нм и межклеточные щели от 100 до 1000 нм. Через эти промежутки вода и растворённые в ней вещества циркулируют между кровью и межклеточным пространством. Отличительной особенностью сосудов центральной нервной системы является отсутствие как fenestrаций, так и межклеточных щелей между эндотелиальными клетками^[30]. Таким образом, эндотелиальная выстилка капилляров мозга является сплошной^[31].

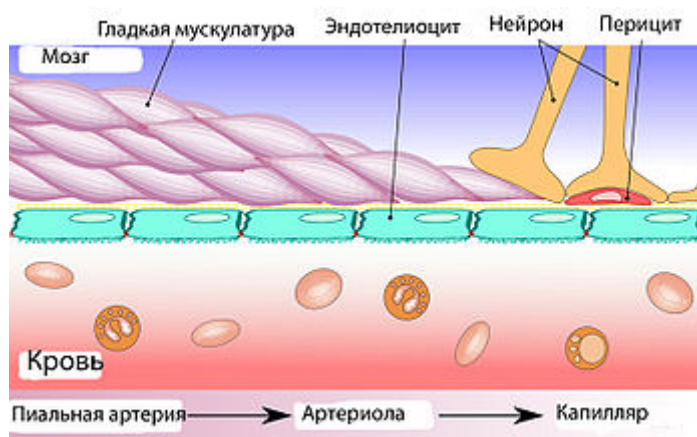
Другим отличием эндотелия церебральных капилляров от периферических является низкое содержание в них пиноцитозных пузырьков (везикул)^{[9][32]}.

Количество митохондрий в эндотелиальных клетках сосудов мозга в 5-10 раз выше, чем в эндотелии периферических сосудов. Столь высокое содержание митохондрий связано со значительными энергетическими потребностями эндотелиальных клеток ГЭБ, осуществляющих активный

других тканях организма. Эти три вида клеток являются структурной основой ГЭБ не только у человека, но и у большинства позвоночных^{[28][29]}.

Эндотелий

Капиллярные сосуды выстланы эндотелиальными клетками. Эндотелий сосудов большинства тканей содержит открытые промежутки



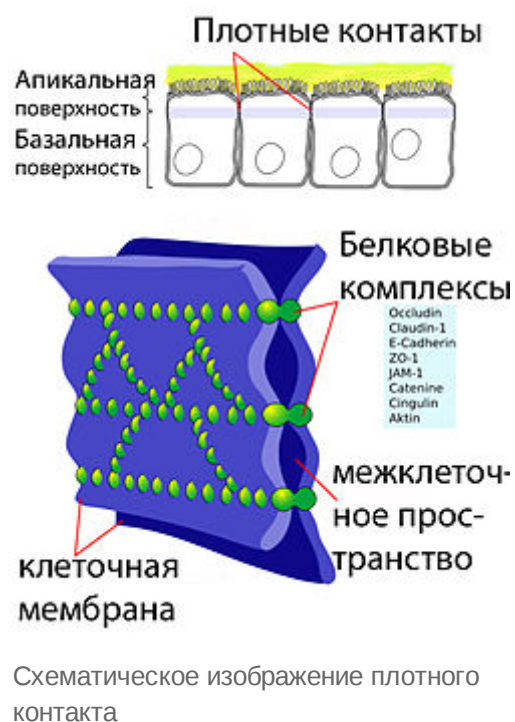
Схематическое строение сосудистой стенки артерии, артериолы и капилляра мозга

транспорт и обмен веществ^[27]. (Митохондрии — это органеллы, в которых происходит синтез молекул АТФ, являющихся основным источником энергии для клеток.)

ГЭБ является также метаболическим или ферментативным (энзиматическим) барьером^{[6][33][34][35][36]}. На поверхности клеточных мембран эндотелиальных клеток ГЭБ находится целый ряд ферментов, причём в значительно большем количестве, чем на мембранах других клеток паренхимы. Это такие ферменты, как гамма-глутамилтрансфераза и фосфатаза (в частности глюкоза-6-фосфатаза), катехол-О-метилтрансфераза, моноаминоксидаза и цитохром P450^{[37][38][39]}. Благодаря высокой концентрации ферментов в эндотелиальных клетках ГЭБ, многие вещества метаболизируются при транспортировании через цитоплазму этих клеток^[9]. Высота (размер в направлении, перпендикулярном стенке сосуда) эндотелиальной клетки ГЭБ составляет от 3 до 5 мкм. (Для сравнения, высота энтероцитов, эпителиальных клеток кишечника, 17-30 мкм)^[40]

Соотношение холестерина к фосфолипидам в эндотелиальных клетках ГЭБ такое же, как и в эндотелиальных клетках периферических сосудов, и составляет $\approx 0,7$ ^[41]. Пассивный транспорт через клеточные мембраны ГЭБ происходит так же, как и пассивная диффузия в других эндотелиальных клетках^[42]. В мембранах эндотелиальных клеток содержится большое количество каналов, проницаемых для молекул воды. Они допускают диффузию воды между мозгом и кровеносной системой^[43].

Благодаря отсутствию фенестраций и небольшому числу пиноцитарных везикул, эндотелиальная выстилка капилляров мозга становится механическим барьером для крупных молекул и инородных веществ. Кроме этого, ГЭБ обладает значительным электрическим сопротивлением — около 1500—2000 Ом. (Для сравнения, электрическое сопротивление для стенок капилляров мышечной ткани составляет лишь 30 Ом.)^[44]



Плотные контакты

Эндотелиальные клетки сосудов мозга плотно прилегают друг к другу. Между их стенками образуются так называемые плотные контакты, роль которых в обеспечении ГЭБ состоит в том, что они предотвращают проникновение в ткань мозга различных нежелательных веществ из кровеносного русла^{[45][46]}. Плотные контакты между эндотелиальными клетками блокируют межклеточный (парацеллюлярный) пассивный транспорт^{[47][48][49]}. При этом блокируется парацеллюлярный транспорт веществ как из кровеносного русла в ткань мозга, так и в обратном направлении — из мозга в кровь^[29].

Большое количество трансмембранных белков, таких как окклюдин, разнообразные клаудины и замыкательные адгезионные молекулы связывают латеральные отделы клеточных стенок между собой, участвуют в формировании плотных контактов и делают возможным межклеточный транспорт и обмен веществ^[50]. Основными белками, обеспечивающими адгезию эндотелиальных клеток и формирование плотных контактов, являются клаудин-5 и клаудин-24^[51]. Нокаут гена CLDN5, ответственного за синтез белка клаудина-5, приводило у экспериментальных мышей к тому, что их ГЭБ становился проницаемым для молекул с молярной массой до 800 г/моль. Такие генетически изменённые животные умирали через несколько часов после рождения^[52].

Базальная мембрана

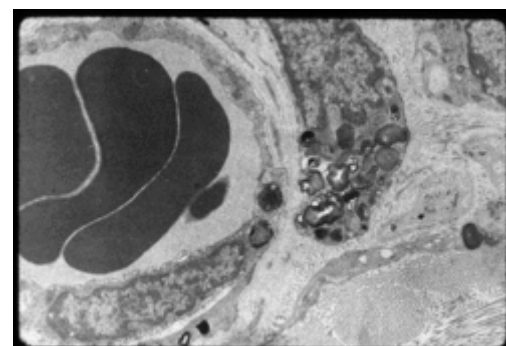


Базальная мембрана
эпителиальной клетки

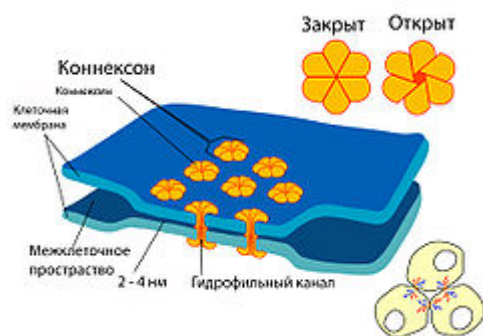
Эндотелиальные клетки полностью покрывают подлежащий белковый слой, называемый базальной мембраной^[31]. Толщина базальной мембраны колеблется от 40 до 50 нм. Она различима только под электронным микроскопом. Состоит в основном из коллагена IV типа, гепаринсульфат-протеогликанов, ламининов, фибронектина и других белков внеклеточного матрикса. Со стороны мозга базальная мембрана ограничена плазматической мембраной пластинчатых окончаний отростков астроцитов^{[9][47]}.

Перициты (подоциты)

Перициты, ранее называвшиеся по имени первооткрывателя Шарля Мари Бенджамина Ружэ (1824—1904) клетками Ружэ^[53], являются составной частью ГЭБ^[54]. Они обладают несколькими важными для его функционирования свойствами: способностью к сокращению, регулированию функций эндотелия и макрофагальной активностью^[55].



Электронно-микроскопическое изображение перицита (справа) и просвета сосуда с тремя эритроцитами (слева)



Щелевые клеточные соединения
(схема)

Около 20 % поверхности эндотелиальных клеток церебральных капилляров покрыты относительно маленькими, овальными перицитами. Каждая 2—4-я эндотелиальная клетка имеет контакт с клеткой-перицитом^[29]. В основном перициты располагаются в местах контакта эндотелиальных клеток^{[56][57]}. Перициты имеются практически во всех артериолах, венулах и капиллярах организма. Уровень покрытия ими эндотелиального слоя капилляра коррелирует с проницаемостью сосудистой стенки. В органах и тканях с проницаемой сосудистой стенкой они могут мигрировать из кровеносного русла в межклеточное пространство. Так, например, в капиллярах скелетной мускулатуры соотношение перициты: эндотелиоциты составляет 1:100^{[58][59]}.

Перициты, как и эндотелиоциты, располагаются на базальной мембране^[31].

Также перициты синтезируют целый ряд вазоактивных веществ^[59] и играют важную роль в ангиогенезе^{[60][61]}.

Клеточные контакты перицит — эндотелиоцит

Перициты крепко связаны с эндотелиоцитами. Эта связь осуществляется благодаря трём типам контактов: щелевым соединениям, фокальным адгезиям и инвагинациям мембраны одной клетки в полость другой^[55]. Щелевые соединения непосредственно связывают цитоплазму двух клеток,

являясь проницаемыми для ионов и небольших молекул^[62]. С помощью фокальных адгезий осуществляется прочная механическая связь двух типов клеток^[63]. Инвагинации участков цитоплазмы одной клетки в другую обеспечивают как механическое связывание, так и межклеточный обмен веществ^{[55][64]}.

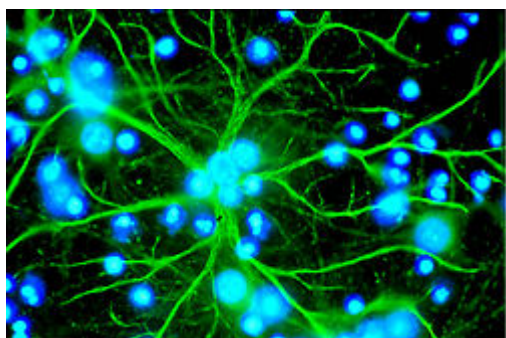
Благодаря тесным контактам клетки опосредованно влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга^[60].

Сократительная функция

Перициты содержат большое количество способного к сокращению белка актина. Благодаря этой своей структурной особенности они в состоянии изменять просвет капилляров и таким образом регулировать местное кровенное давление^{[65][66]}.

Макрофагальная активность

Данное свойство характерно только для церебральных перицитов. В капиллярной сети мозга они выполняют функцию макрофагов. Соответственно в цитоплазме церебральных перицитов располагается большое количество лизосом. В культуре тканей доказана способность перицитов к фагоцитозу^{[55][67][68]} и презентации антигенов^{[69][70]}.

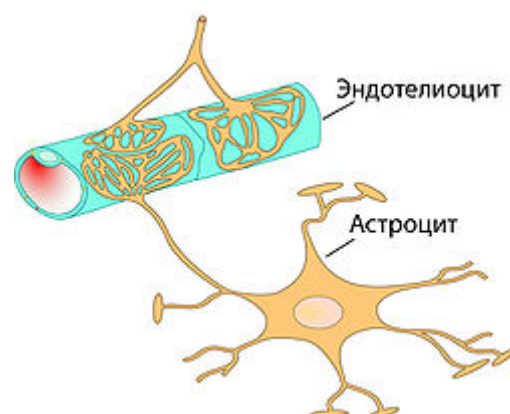


Астроцит (окрашен зелёным) в клеточной культуре

Макрофагальные свойства перицитов образуют «вторую линию защиты мозга» от нейротоксических молекул, которые преодолели барьер эндотелиальных клеток^[71]. Таким образом они являются важной составной частью иммунной системы мозга. Сбой макрофагальной активности перицитов может стать одним из факторов развития целого ряда аутоиммунных заболеваний. Имеются данные об опосредованной роли перицитов в развитии болезни Альцгеймера^{[72][73]}.

Астроциты

Астроциты — большие нейроглиальные клетки звёздчатой формы. Своими отростками они выстилают стенки мозговых капилляров со стороны мозговой ткани. В то же время, несмотря на то, что пластинчатыми окончаниями их клеточных отростков выстлано около 99 % капиллярных сосудов, астроциты не выполняют прямой барьерной функции^{[29][74]}. Астроциты тесно взаимодействуют с эндотелиальными клетками. Между ними осуществляется постоянный обмен веществ^[75]. Астроглиальные клетки индуцируют возникновение и формирование ГЭБ. При проведении экспериментов по пересадке сосудов мозга в периферические органы и наоборот — периферических сосудов в ткань головного мозга, отмечено формирование ГЭБ в периферических сосудах, пересаженных в мозг (образование плотных контактов, перестройка эндотелиальных клеток), и разобщение эндотелиальных клеток и появление фенестраций между ними при пересадке мозговых



Взаимоотношение астроцитов и эндотелиоцитов

и разобщение эндотелиальных клеток и появление фенестраций между ними при пересадке мозговых

сосудов^{[23][76]}. Также *in vitro* показано влияние астроцитов на фенотип эндотелия. В клеточной культуре, содержащей астроциты и эндотелиоциты, отмечено более плотное расположение эндотелия по сравнению с его чистой клеточной культурой^[77].

Астроциты выделяют целый ряд веществ, которые влияют на проницаемость эндотелия^[78]. Эндотелиоциты в свою очередь выделяют ингибирующий лейкемию фактор (LIF), цитокин интерлейкин-6, которые воздействуют на процесс дифференциации астроцитов^[78]. Расстояние от пластинчатых окончаний отростков астроцитов до клеток эндотелия и перицитов составляет всего лишь 20 нм^{[31][79]}.

Главными задачами астроглиальных клеток является обеспечение нейронов питательными веществами и поддержание необходимой концентрации электролитов внеклеточного пространства^{[78][80]}. Астроциты синтезируют большую часть необходимого клеткам мозга холестерина. Холестерин не проникает через ГЭБ. В то же время в ткани мозга находится 25 % от общего холестерина организма. Большая его часть входит в состав миелина, который окутывает отростки нейронов аксоны. Нарушения процессов миелинизации нервных волокон вызывают развитие демиелинизирующих заболеваний, в частности рассеянный склероз^[81].

Пластинчатые окончания отростков астроцитов неплотно покрывают со стороны мозга базальную мембрану сосудистой стенки с расположенными на ней эндотелиоцитами и перицитами. За счёт этого между эндотелиоцитами и тканью мозга возможна прямая диффузия различных веществ^[78].

Заболевания, при которых происходит прямое или опосредованное поражение астроцитов (например, болезнь Альцгеймера, астроцитомы), сопровождаются нарушением функционирования ГЭБ.

Области мозга без ГЭБ

ГЭБ имеется в капиллярах большинства областей мозга, но не во всех. В циркумвентрикулярных органах ГЭБ отсутствует:

1. Самое заднее поле (лат. *area postrema*) ромбовидной ямки (дна IV желудочка) — располагается между треугольником блуждающего нерва (лат. *trigonum nervi vagi*) с окаймляющим его самостоятельным канатиком (лат. *funiculus separans*) и бугорком тонкого ядра^[82]
2. Шишковидное тело (лат. *corpus pineale*) (синоним — эпифиз)
3. Нейрогипофиз
4. Прикреплённая пластинка (лат. *lamina affixa*) — эмбриональный остаток стенки конечного мозга, покрывающий верхнюю поверхность таламуса. Медиально она истончается, образует извитую пластинку — сосудистую ленту (лат. *tenia choroidea*)^[83]
5. Субфорникальный орган
6. Субкомиссуральный орган

Данная гистологическая особенность имеет своё обоснование. Так например, нейрогипофиз выделяет в кровь гормоны, которые не могут пройти через ГЭБ, а нейроны дна IV желудочка (лат. *area postrema*) улавливают в крови наличие токсических веществ и стимулируют рвотный центр^[84]. Защитным барьером соседней с данными образованиями мозговой ткани является скопление таницитов. Они представляют собой клетки эпендимы с плотными контактами^[85].

Мозговой кровоток

В среднем просвет капилляра мозгового сосуда составляет около 40 нм^[86]. Наибольшая их плотность отмечена в коре головного мозга — от 300 до 800 капилляров на 1 мм³ ткани^[23].

Суммарная поверхность стенок сосудов мозга составляет 12 м².^[87] — 20^[88] Ежеминутно через сосудистую сеть мозга протекает около 610 мл крови со средней скоростью 1 мм/с создавая давление на её стенки 15-35 мм рт. ст.^[27] Через капиллярное русло мозга она проходит значительно быстрее (в среднем за 5 секунд), чем в других органах и тканях (для сравнения, в кишечнике, площадь сосудов которого достигает 180 м² среднее время прохождения крови (англ. *mean transit time*) равно 40 часам^{[89][90]}, а в печени с 70 м² — 30 секундам^{[91][92][93]}.

Развитие

До конца 20-го столетия считалось, что у эмбриона и новорожденных ГЭБ не сформирован в полной степени и соответственно не выполняет своей функции. Причиной этого до сих пор широко распространённого мнения являются недостатки ранее проводившихся физиологических опытов. Эксперименты заключались во введении либо связанных с белками красителей, либо других маркеров взрослым животным и эмбрионам. Первые подобные опыты проводились в 1920 году^[94]. Маркеры, вводимые эмбрионам, проникали в ткань мозга и спинномозговую жидкость, в то время как у взрослых животных — нет. В ходе данных экспериментов был допущен ряд методических ошибок (использование чрезмерного объёма вводимого вещества, повышение осмотического давления), из-за которых происходило частичное повреждение сосудистой стенки и соответственно маркер попадал в ткань мозга^{[95][96][97]}. При правильной постановке экспериментов пассажа маркера через сосудистую сеть отмечено не было^{[98][99][100]}.

В крови плода в большом количестве содержатся молекулы таких веществ как альбумин, α1-фетопротеин и трансферрин, отсутствуя при этом в межклеточном пространстве ткани мозга^[101]. В эмбриональном эндотелии обнаружен транспортёр Р-гликопротеин^[102]. Это свидетельствует о наличии ГЭБ в пренатальном периоде. В ходе развития организма происходит дальнейшее совершенствование ГЭБ^[101].

Для небольших поляризованных молекул, например инулина и сахарозы, проницаемость ГЭБ эмбриона и новорожденного значительно выше, чем у взрослых^{[103][104][105]}. Схожий эффект отмечен и для ионов^[106]. Транспорт аминокислот и инсулина через ГЭБ значительно ускорен, по всей видимости, в связи с большой потребностью в них растущего мозга^{[107][108][109][110]}.

С другой стороны, в мозге эмбриона имеется дополнительный, отсутствующий у взрослых, барьер на границе между ликвором и тканью мозга — так называемые ремневые контакты (англ. *Strap Junctions*) между клетками эпендимы^[111].

Эволюция

В ходе эволюции нервной ткани позвоночных происходит увеличение её объёма. Бóльшая масса мозга требует лучшего обеспечения питательными веществами и выведения ненужных и отработанных веществ. Это привело к развитию густой капиллярной сети в ткани мозга. Следующим этапом эволюции стало появление защитного барьера от циркулирующих в крови токсичных для нейронов веществ — ксенобиотиков и токсинов^{[28][112]}.

У многих беспозвоночных ГЭБ отсутствует. У них эндотелий капилляров нервной ткани не образует сплошной выстилки сосудистой стенки. У высших беспозвоночных — насекомых, ракообразных и головоногих^[113] — защитный барьер между нейронами и кровью представлен

исключительно глиальной тканью^[114]. В этом случае речь идёт о глиальном гематоэнцефалическом барьере^[115].

У всех видов позвоночных имеется ГЭБ, и у большинства из них он образован преимущественно клетками эндотелия сосудистой стенки, скреплёнными между собой плотными контактами. Только у пластиножаберных (среди них акул и скатов), а также семейства осетровых рыб ГЭБ формируется периваскулярными астроцитами. Из этого следует, что в процессе эволюции, вероятно, происходит расширение функций эндотелиальных клеток сосудов головного мозга, которые перенимают на себя барьерные функции.

Структурные различия глиального и эндотелиального гематоэнцефалических барьеров достаточно велики. Эндотелиальный барьер имеет целый ряд преимуществ. Одним из них является строгое разграничение функций эндотелиальных клеток и клеток астроглии, которые обеспечивают гомеостаз внеклеточной среды вещества мозга^[114].

Гематоликворный барьер

Кроме гематоэнцефалического барьера существует также гематоликворный, который отделяет центральную нервную систему от кровеносного русла. Он образован эпителиальными клетками с плотными контактами выстилающими сосудистое сплетение желудочков мозга^{[116][117]}. Гематоликворный барьер также имеет свою роль в поддержании гомеостаза мозга. Через него из крови в омывающую мозг спинномозговую жидкость поступают витамины, нуклеотиды и глюкоза. Общий вклад гематоликворного барьера в процессы обмена между мозгом и кровью невелик. Суммарная поверхность гематоликворного барьера сосудистых сплетений желудочков мозга приблизительно в 5000 раз меньше в сравнении с площадью гематоэнцефалического.

Кроме гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров в организме человека существуют гематоплацентарный, гематотестикулярный, гематоклубочковый, гематоретинальный, гематотимусный и гематолёгочный барьеры.

Транспорт веществ через ГЭБ

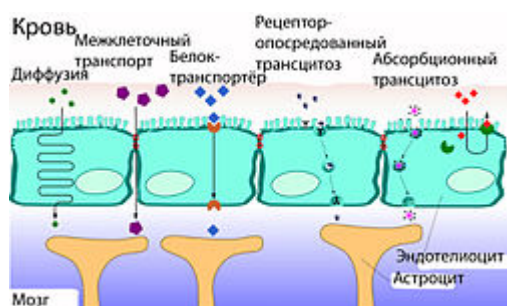


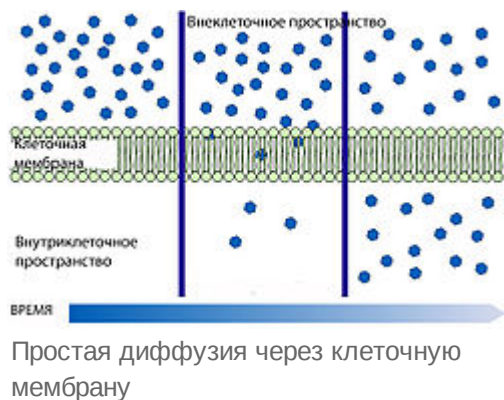
Схема транспорта различных веществ через гематоэнцефалический барьер

Гематоэнцефалический барьер не только задерживает и не пропускает целый ряд веществ из крови в вещество мозга, но и выполняет противоположную функцию — транспортирует необходимые для метаболизма ткани мозга вещества. Гидрофобные вещества и пептиды проникают в мозг либо с помощью специальных транспортных систем, либо через каналы клеточной мембраны. Для большинства других веществ возможна пассивная диффузия^{[6][36]}.

Межклеточный транспорт

В капиллярах периферических органов и тканей транспорт веществ осуществляется в основном через фенестрации сосудистой стенки и межклеточные промежутки. В норме между клетками эндотелия сосудов мозга такие промежутки отсутствуют. В связи с этим питательные вещества проникают в мозг лишь через клеточную мембрану^[118]. Вода, глицерин и мочевины являются примерами тех небольших поляризованных молекул, которые могут свободно диффундировать через плотные контакты между эндотелиальными клетками ГЭБ^[119].

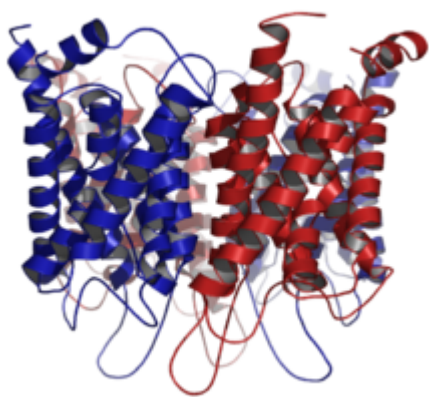
Свободная диффузия



Самой простой формой транспорта через ГЭБ является свободная (или пассивная) диффузия. Она может осуществляться как через клеточные мембраны эндотелиоцитов, так и через плотные межклеточные контакты. Для диффузии веществ движущей силой является разница концентраций. Диффузия веществ пропорциональна градиенту концентраций в кровеносном русле и ткани мозга. Для неё не требуется затрат клеточной энергии^[120].

Липофильные структурные элементы клеточной мембраны, а также плотные межклеточные контакты снижают количество веществ, которые могут свободно диффундировать через ГЭБ. Проницаемость ГЭБ напрямую зависит от липофильности каждого конкретного вещества^[121].

Проницаемость ГЭБ также зависит от молярной массы вещества. Молекулы с массой более 500 г/моль не могут диффундировать через ГЭБ. В то же время ГЭБ не является механическим барьером, который свободно пропускает молекулы меньшего размера и не пропускает большего. Процесс клеточной диффузии является динамическим, при этом он легче для веществ с молярной массой 200 г/моль, чем для веществ с 450 г/моль^{[41][122]}. Чем липофильнее и меньше вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану^[6].



Модель аквапорина — молекулы воды могут свободно поступать в клетку через центр белковой молекулы, образующей канал



Схематическое изображение канала клеточной мембраны. В середине изображена молекула белка аквапорина, образующего канал

Немецким биофизиком Германном Тройбле в 1971 году была высказана гипотеза о транспорте молекул с низкой массой через клеточную мембрану. Согласно ей они проникают в клетку через небольшие промежутки между цепями жирных кислот двойного слоя мембраны. Эти промежутки изменчивы, их образование не требует клеточной энергии^{[123][124][125][126]}. Теория Тройбле была спектроскопически доказана в 1974 году^{[127][128]}.

Прогноз и исследования проницаемости ГЭБ тем или иным веществом возможно проводить как *in vitro*^{[36][122][129][130][131]} так и *in silico*^[132].

Липофильность и небольшая молекулярная масса не являются гарантией проницаемости ГЭБ для каждого конкретного вещества. Высокомолекулярные соединения (например, моноклональные антитела, рекомбинантные белки и другие) удерживаются ГЭБ^[133].

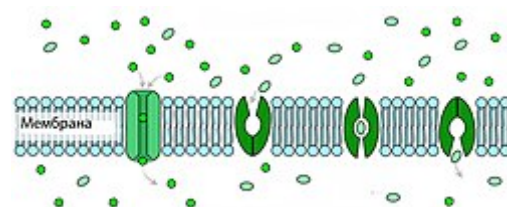
Канальцевая проницаемость

Небольшие полярные вещества, например молекулы воды, с трудом могут диффундировать через гидрофобные отделы клеточной мембраны эндотелиоцита. Несмотря на это доказана высокая проницаемость ГЭБ для воды^[134].

В клеточной мембране эндотелиоцита располагаются специальные гидрофильные каналы — аквапоры. В эндотелии периферических сосудов они образованы белком аквапорином-1 (AQP1), экспрессия которого ингибируется астроцитами в клетках сосудов мозга^[135]. На поверхности мембран клеток капиллярной сети мозга представлены в основном аквапорин-4 (AQP4) и аквапорин-9 (AQP9)^[136].

Через аквапоры происходит регуляция содержания воды в веществе мозга. Они делают возможным быструю диффузию воды как в направлении мозга так и в направлении сосудистого русла в зависимости от осмотического градиента концентраций электролитов^[137]. Для глицерина, мочевины и ряда других веществ на поверхности клеточных мембран формируются собственные каналы — акваглицеропорины. В ГЭБ они представлены в основном белком аквапорином-9 (который также образует аквапоры)^[138].

Процесс транспорта молекул через специализированные каналы осуществляется быстрее активного переноса с помощью специальных белков транспортёров. В то же время различные биологически активные вещества могут активировать или инактивировать транспортные каналы расположенные на клеточных мембранах^[118].



Схематическое изображение облегчённой диффузии (справа) и мембранного канала (слева)

Облегчённая диффузия

Особой формой диффузии через клеточную мембрану является облегчённая диффузия. Целый ряд необходимых для мозга веществ, как например, глюкоза и многие аминокислоты, полярны и слишком велики для непосредственной диффузии через клеточную мембрану. Для них на поверхности клеточных мембран эндотелиоцитов располагаются специальные транспортные системы. Например, для глюкозы и аскорбиновой кислоты (витамина С)^[139] это GLUT-1-транспортёр. Их количество на поверхности обращённой в полость сосуда в 4 раза больше, чем на обращённой к мозгу.

Кроме транспортёров глюкозы на поверхности эндотелия располагаются множество белковых молекул выполняющих подобную функцию для других веществ. Так например MCT-1 и MCT-2 ответственны за перенос лактата, пирувата, мевалоновой кислоты, бутиратов и ацетатов. SLC7 транспортирует аргинин, лизин и орнитин. В геноме мышцы выявлено 307 генов отвечающих за синтез SLC-белков, ответственных за облегчённую диффузию через клеточную мембрану различных веществ^[140].

Транспортёры могут осуществлять перенос веществ в одном либо двух направлениях^[141]. В отличие от активного транспорта облегчённая диффузия направлена в сторону пространства (внутри- или внеклеточного) с меньшей концентрацией вещества и не требует затрат клеточной энергии.

Активный транспорт

В отличие от пассивного транспорта, не требующего затрат энергии, активный заключается в переносе веществ в пространство с большей концентрацией вещества и требует больших затрат клеточной энергии, получаемой при распаде молекул АТФ^[118]. При активном транспорте веществ

из кровеносного русла в ткань мозга говорят о притоке вещества (англ. *Influx*), в обратном направлении — об оттоке (англ. *Efflux*).

В ГЭБ располагаются активные транспортёры энкефалина^{[142][143]}, антидиуретического гормона^[144], [D-Пеницилламин2,D-Пеницилламин5]-энкефалина (DPDPE)^[145].

Первым идентифицированным Efflux-транспортёром ГЭБ^[146] является Р-гликопротеин, который закодирован геном MDR1.^{[147][148]}

Впоследствии были открыты, относящийся к классу ABC-транспортёров англ. Multidrug Resistance-Related Proteine (MRP1)^[149], англ. Breast Cancer Resistance Proteine (BCRP)^{[150][151]} расположенный преимущественно на обращённой в просвет сосуда поверхности^{[152][153]}.

Некоторые Efflux- и Influx-транспортёры являются стереоселективными, то есть переносят лишь определённый стереоизомер (энантиомер) того или иного вещества. Так например, D-изомер аспарагиновой кислоты является прекурсором N-метил-D-аспартата (NMDA), который влияет на секрецию различных гормонов: лютеинизирующего гормона, тестостерона или окситоцина^[154]. L-изомеры аспарагиновой и глутаминовой кислоты являются стимулирующими аминокислотами и их избыток токсичен для ткани мозга^[155]. Efflux-транспортёр ASCT2 (аланин-серин-цистеин-транспортёр) ГЭБ выводит в кровеносное русло L-изомер аспарагиновой кислоты, чьё накопление имеет токсический эффект. Необходимый для формирования NMDA D-изомер поступает в мозг с помощью других транспортных белков (EAAT, SLC1A3, SLC1A2, SLC1A6)^{[25][156][157]}.

В эпилептогенной ткани в эндотелии и астроцитах представлено большее количество белка Р-гликопротеина по сравнению с нормальной тканью мозга^{[158][159]}.

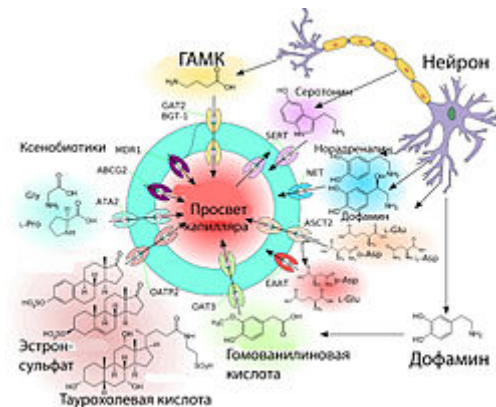
На клеточных мембранах эндотелиоцитов располагаются также транспортёры анионов (ОАТ и ОАТР)^{[160][161]}. Большое количество Efflux-транспортёров выводят из эндотелиоцитов целый ряд веществ в кровеносное русло^[120].

Для многих молекул до сих пор не ясно выводятся ли они путём активного транспорта (с затратами клеточной энергии) или путём облегчённой диффузии^[25].

Везикулярный транспорт

Рецептор-опосредованный транцитоз

С помощью рецептор-опосредованного транцитоза происходит перенос больших молекул. На обращённой в просвет сосуда поверхности клетки расположены специальные рецепторы для опознавания и связывания определённых веществ^[23]. После контакта рецептора с веществом-мишенью происходит их связывание, участок мембраны инвагинируется в полость клетки и образуется внутриклеточный пузырёк — везикула. Затем она перемещается к обращённой к нервной ткани поверхности эндотелиальной клетки, сливается с ней и высвобождает связанные вещества. Таким образом во внеклеточное пространство мозга переносятся состоящий из 679 аминокислот



Выведение веществ из ткани мозга в кровеносное русло

белок трансферрин массой 75,2 кДа^[162], липопротеины низкой плотности из которых образуется холестерин^{[130][163]}, инсулин^[164] и другие пептидные гормоны^[23].

Абсорбцио-опосредованный трансцитоз

Одним из подвидов везикулярного транспорта является абсорбцио-опосредованный трансцитоз. Отмечается «прилипание» ряда положительно заряженных веществ (катионов) к отрицательно заряженной клеточной мембране с последующим образованием везикулярного пузырька и его переносом к противоположной поверхности клетки. Данный вид транспорта также называется катионным. Он проходит относительно быстрее рецептор-опосредованного трансцитоза^{[165][166][167][168]}.



Сравнительная схема фагоцитоза, пиноцитоза и рецептор-опосредованного эндоцитоза

Исследование проницаемости

Появление большого количества новых лекарственных веществ сделало изучение степени проницаемости ГЭБ для различных веществ крайне актуальным. Это относится не только к тем препаратам, которые используются в неврологии и нейрохирургии и чье действие непосредственно зависит от их способности преодолевать ГЭБ, но и тем, которые используются в других областях медицины^[169]. Для исследования проницаемости ГЭБ применяется ряд методов. Классическим является проведение опытов на живых организмах (*in vivo*). Новые достижения науки сделали возможными эксперименты на клеточных культурах (*in vitro*), а также моделирование процесса на компьютере (*in silico*)^[170]. Результаты, полученные у млекопитающих (*in vivo*), могут быть использованы для описания проницаемости ГЭБ для того или иного вещества у человека.

Физические основы

Для определения проницаемости ГЭБ Ренкином (1959) и Кроне (1965) предложена модель, которая основывается на исследовании одного капилляра. Несмотря на свою упрощенность, она приближена к реальности^[171]. На основании данной модели определяется величина Кроне-Ренкина, которая показывает, какая часть вещества при прохождении через кровеносное русло мозга проникнет через ГЭБ^[172]. При её значении менее 0,2 ГЭБ слабопроницаем для вещества, при 0,2-0,8 — умеренно проницаем^[171].

Исследования *in silico*

Симуляция процесса с использованием ЭВМ проводится в самых ранних фазах исследования. Вычисляется уровень свободной диффузии, учитывая ряд характеристик вещества: его липофильность, молярную массу, количество водородных связей и др.^[170]

Исследования *in vitro*

Опыты *in vitro* проводятся для изучения транспортных процессов на клеточном уровне на изолированных капиллярах^[36]. В ходе эксперимента у подопытного животного выделяются сосуды. Обязательным является сохранение в них метаболической активности^[173]. Затем они помещаются

между растворами с различными концентрациями исследуемых веществ. Молекулы могут быть маркированы. Метод позволяет определить проницаемость ГЭБ для конкретного вещества, а также процессы его переноса^{[170][174][175]}.

Исследования *in vivo*

Первым, кто провёл *in vivo* исследования ГЭБ, был Пауль Эрлих. Эксперименты по проницаемости тех или иных веществ через ГЭБ заключаются в их непосредственном введении в кровеносное русло, а затем определении содержания в ткани мозга. По Вальтеру (F. Walter, 1929), вещества, применяемые с этой целью, должны удовлетворять следующим требованиям: распределяться в крови и цереброспинальной жидкости до того, как наступает их выделение, не расщепляться в организме и не связываться с белками; они не должны изменять состояние ГЭБ и приносить вред организму^[19]. Лишь при выполнении этих условий возможно определение проницаемости ГЭБ для определённого вещества *in vivo*.

Повреждения ГЭБ

Повреждения ГЭБ у человека наблюдаются при целом ряде заболеваний. Их коррекция рассматривается как терапевтическая стратегия^[176].

Синдром дефицита белка GLUT-1

Синдром дефицита белка GLUT-1 (G93.4 по международной классификации болезней ВОЗ^[177]) — редкое аутосомно-доминантное наследственное заболевание, при котором отмечается нарушение синтеза белка GLUT-1, который ответственен за проницаемость ГЭБ для глюкозы и аскорбиновой кислоты. Заболевание проявляется в раннем детском возрасте. Недостаток поступления в ткань мозга глюкозы вызывает развитие микроцефалии, психомоторных нарушений, атаксии и целого ряда других неврологических расстройств^[178].

Наследственная мальабсорбция фолиевой кислоты

Наследственная мальабсорбция фолиевой кислоты (D52.8 по международной классификации болезней ВОЗ^[177]) — редкое аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, при котором отмечается недостаток синтеза белка, обеспечивающего проницаемость ГЭБ для фолиевой кислоты.

Болезнь Альцгеймера

Нарушение функционирования ГЭБ при болезни Альцгеймера приводит к увеличению количества амилоида β в мозге. Снижение количества спинномозговой жидкости приводит к повышению концентрации нейротоксичных веществ. Нейроваскулярная гипотеза патогенеза болезни Альцгеймера предполагает, что накопление амилоида β также связано с нарушением функционирования транспортеров, опосредующих перенос вещества из мозга в кровь, например, Р-гликопротеина и LRP1. При воспалительных процессах повышается захват амилоида β перицитами, что приводит к их гибели. Кроме того, при болезни Альцгеймера снижена эффективность транспорта инсулина через ГЭБ, играющего нейропротекторную роль^[176].

Сахарный диабет

Сахарный диабет (E10-E14 по международной классификации болезней ВОЗ^[177]) является заболеванием, при котором возникает целый ряд функциональных и структурных изменений различных органов и тканей организма. Также отмечаются значительные изменения ГЭБ, которые проявляются в физикохимической перестройке мембраны эндотелиальных клеток и плотных контактов между ними^[179].

Рассеянный склероз

См. также Хроническая цереброспинальная венозная недостаточность

Рассеянный склероз (G35 по международной классификации болезней ВОЗ^[177]) — хроническое прогрессирующее заболевание нервной системы, при котором отмечается преимущественное поражение белка миелина ткани мозга.

Сосуды мозга здоровых людей непроницаемы для клеток крови, в том числе иммунных клеток. У больных рассеянным склерозом происходит миграция активированных Т-лимфоцитов в паренхиму мозга через ГЭБ, повышается уровень провоспалительных цитокинов — γ -интерферона, ФНО- α , ИЛ-1 и других; активируются В-лимфоциты. В результате начинают синтезироваться антитела к белку миелину, что приводит к формированию очагов воспалительной демиелинизации^[180].

Ишемический инсульт

Ишемический инсульт (I63 по международной классификации болезней ВОЗ^[177]) — острое нарушение мозгового кровообращения, обусловленное недостаточностью поступления крови к участкам центральной нервной системы.

Ишемический инсульт приводит к высвобождению оксидантов, протеолитических ферментов и цитокинов в ткани мозга, что в итоге вызывает развитие цитотоксического отёка и изменение проницаемости ГЭБ^[181]. В результате запускается процесс миграции лейкоцитов через эндотелий в ткань мозга, которые вызывают в том числе поражение здоровых клеток нервной ткани^{[182][183]}.



Схема миграции лейкоцитов через ГЭБ

Бактериальная инфекция центральной нервной системы

Лишь немногие попадающие в кровь патогенные микроорганизмы способны проникать через ГЭБ. К ним относятся менингококки (лат. *Neisseria meningitidis*), некоторые виды стрептококков — в том числе пневмококки (лат. *Streptococcus pneumoniae*), гемофильная палочка (лат. *Haemophilus influenzae*), листерии, кишечные палочки (лат. *Escherichia coli*) и ряд других. Все они могут вызывать воспалительные изменения как мозга — энцефалит, так и его оболочек — менингит. Точный механизм проникновения этих патогенов через ГЭБ до конца не изучен, однако показано, что воспалительные процессы оказывают влияние на этот механизм^[184]. Так, воспаление, вызванное листериями, может привести к тому, что ГЭБ становится проницаемым для данных бактерий. Прикрепившись к эндотелиоцитам капилляров мозга, листерии выделяют целый ряд липополисахаридов и токсинов, которые в свою очередь воздействуют на ГЭБ, делая его проницаемым для лейкоцитов. Проникшие в ткань мозга лейкоциты запускают воспалительный процесс, в результате которого ГЭБ пропускает и бактерии^[184].

Пневмококки секретируют фермент группы гемолизинов, который образует поры в эндотелии, через которые и проникает бактериальный агент^[185].

Менингококки и *E. coli* проникают через ГЭБ трансэндотелиально^[184].

Вирусы и ГЭБ

Кроме бактерий, через ГЭБ в ткань мозга могут проникать некоторые вирусы. К ним относятся цитомегаловирус, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)^[186] и Т-лимфотропный вирус человека (HTLV-1).

Опухоли головного мозга

Внутричерепные опухоли головного мозга (глиобластомы, метастазы в мозг и др.) выделяют целый ряд веществ^[184], которые дезинтегрируют работу ГЭБ и нарушают его избирательную проницаемость. Такие повреждения гематоэнцефалического барьера вокруг опухоли может вызвать вазогенный отёк мозга^[187].

Проницаемость ГЭБ для антибактериальных препаратов

ГЭБ избирательно проницаем для различных лекарственных веществ, что учитывается в медицине при назначении препаратов для лечения заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Такие препараты должны проникать в ткань мозга к клеткам-мишеням. Также имеет значение то, что при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЦНС проницаемость ГЭБ повышается, и через него могут проходить те вещества, для которых он в нормальном состоянии служил непреодолимой преградой. Особенно актуально это для антибактериальных препаратов.

Проникновение антибактериальных препаратов через ГЭБ^[188]





Хорошо	Хорошо при воспалении	Плохо даже при воспалении	Не проникают
<u>Изониазид</u>	<u>Азтреонам</u>	<u>Гентамицин</u>	<u>Клиндамицин</u>
<u>Пефлоксацин</u>	<u>Амикацин</u>	<u>Карбенициллин</u>	<u>Линкомицин</u>
<u>Рифампицин</u>	<u>Амоксициллин</u>	<u>Макролиды</u>	
<u>Хлорамфеникол</u>	<u>Ампициллин</u>	<u>Норфлоксацин</u>	
<u>Ко-тримоксазол</u>	<u>Ванкомицин</u>	<u>Стрептомицин</u>	
	<u>Меропенем</u>	<u>Ломефлоксацин</u>	
	<u>Офлоксацин</u>		
	<u>Цефалоспорины III—IV поколения</u>		
	<u>Ципрофлоксацин</u>		
	<u>Левифлоксацин</u>		


См. также

- Гистогематический барьер

- Гематоофтальмологический барьер
 - Гематоретинальный барьер
- Гематотимусный барьер
- Гематотестикулярный барьер
- Гематоплацентарный барьер

Примечания



1. Кассиль, 1971.
2. *P. Ehrlich*. Das Sauerstoff-Bedürfniss des Organismus: Eine Farbenanalytische Studie // August Hirschwald, Berlin (die Habilitationsschrift von Paul Ehrlich). — 1885. — С. 167.
3. *P. Ehrlich*. Ueber die Beziehungen von chemischer Constitution, Verteilung und Pharmakologischer Wirkung // Gesammelte Arbeiten zur Immunitätsforschung. August Hirschwald, Ber. — 1904. — С. 574.
4. *E. E. Goldmann*. Die äußere und innere Sekretion des gesunden und kranken Organismus im Lichte der vitalen Färbung // Beitr Klin Chirurg. — 1909. — № 64. — С. 192–265.
5. *E. E. Goldmann*. Vitalfärbung am Zentralnervensystem (<https://archive.org/details/b2812182x>) // Abh. K. Preuss. Akad. Wiss. Phys. Med. — 1913. — № 1. — С. 1 (<https://archive.org/details/b2812182x/page/1>)–60.
6. *S. Nobmann*. Isolierte Gehirn-Kapillaren als in vitro-Modell der Blut-Hirn Schranke (<http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/volltexte/2001/1660/pdf/Dissertation.pdf>)  // Диссертация. Гейдельбергский университет им. Рупрехта-Карла. — 2001.
7. *A. Biedl, R. Kraus*. Über eine bisher unbekannte toxische Wirkung der Gallensäuren auf das zentrale Nervensystem // Zentralblatt Innere Medizin. — 1898. — № 19. — С. 1185–1200.
8. *M. Lewandowsky*. Zur Lehre von der Cerebrospinal Flüssigkeit // Zentralblatt Klinische Medizin. — 1900. — № 40. — С. 480–494.
9. *B. T. Hawkins, T. P. Davis*. The blood-brain barrier/neurovascular unit in health and disease (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14082797?dopt=Abstract>) // Pharmacol Rev. — 2005. — № 57. — С. 173–185.
10. Constantin von Monakow (1853—1930) and Lina Stern (1878—1968): early explorations of the plexus choroideus and the blood-brain barrier (<http://www.sanp.ch/pdf/2010/2010-04/2010-04-035.PDF>)  (недоступная ссылка)
11. L'Université de Genève «Lina Stern» (http://www.unige.ch/presse/static/savants-pdf/savants_stern.pdf) 
12. В. Б. Малкин «Трудные годы Лины Штерн» (<http://www.ihst.ru/projects/sohist/papers/mal95f.htm>)
13. *L. Stern*. Le liquide céphalorachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. Schweiz Arch Neurol Psychiat 11:373—378, 1921; *L. Stern, R. Gautier*. Recherches sur le liquide céphalo-rachidien I: Rapports enter le liquide céphalorachdien et la circulation sanguine. Arch int Physiol 17:138—192, 1921; *L. Stern, R. Gautier*. Recherches sur le liquide céphalo-rachidien II: Les rapports enter le liquide céphalorachdien et les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. Arch Int Physiol 17:391—448, 1922.
14. *A. A. Vein*. Lina Stern: Science and fate (<http://www.bri.ucla.edu/nha/ishn/ab44-2006.htm>) // Neurologie-Abteilung der Universität Leiden. — 2006.
15. Lina Stern (<http://jwa.org/encyclopedia/article/stern-shtern-lina-solomonova>)
16. Die Struktur Der Blut-Hirn- Und Der Blut-Liquor-Schranke — eine Literaturstudie, стр. 6 (http://e-doc.ub.uni-muenchen.de/5404/1/Brenner_Peter.pdf) 

17. L. Stern, E. Rothlin. Effets de l'action directe du curare sur les différentes parties du cervelet. Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie 3:234—254, 1918.
18. L. Stern, R. Gautier. Recherches sur le liquide céphalo-rachidien III: Arch Intern Physiol 18:403—436, 1923; L. Stern. La barrière hémato-encéphalique dans les conditions normales et dans les conditions pathologiques. Schweiz Arch Neurol Psychiat 13:604—616, 1923.
19. Гемато-энцефалический барьер // Большая медицинская энциклопедия / Гл. ред. Б. В. Петровский. — 3-е изд. — М.: Советская энциклопедия, 1977. — Т. V (Гамбузия-Гипотиазид). — С. 127—129. — 576 с.
20. J. J. Dreifuss, N. Tikhonov «Lina Stern (1878—1968): Physiologin und Biochemikerin, erste Professorin an der Universität Genf und Opfer stalinistischer Prozesse» (<https://web.archive.org/web/20070928043629/http://www.saez.ch/pdf/2005/2005-26/2005-26-513.PDF>) 
21. F. K. Walter. Die allgemeinen Grundlagen des Stoffaustausches zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper // Arch Psychiatr Nervenkr. — 1930. — № 101. — С. 195—230.
22. H. Spatz. Die Bedeutung der vitalen Färbung für die Lehre vom Stoffaustausch zwischen dem Zentralnervensystem und dem übrigen Körper // Arch Psychiatr Nervenkr. — 1933. — С. 267—358.
23. S. Wolf, B. Seehaus, Minol K. und andere. Die Blut-Hirn-Schranke: Eine Besonderheit des cerebralen Mikrozirkulationssystems (<http://www.springerlink.com/content/gnm677632r8308p2/>) // Naturwissenschaften. — 1996. — № 83. — С. 302—311. (недоступная ссылка)
24. Reese TS, Karnovsky MJ. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6033532?dopt=Abstract>) // J Cell Biol. — 1967. — № 34. — С. 207—217.
25. S. Ohtsuki. New Aspects of the Blood–Brain Barrier Transporters; Its Physiological Roles in the Central Nervous System (http://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/27/10/27_1489/_article) // Biological & Pharmaceutical Bulletin. — 2004. — № 27 (10). — С. 1489—1496. (недоступная ссылка)
26. W. Risau, B. Engelhardt, H. Wekerle. Immune function of the blood-brain barrier: incomplete presentation of protein (auto-) antigens by rat brain microvascular endothelium in vitro (<http://jcb.rupress.org/content/110/5/1757.full.pdf+html>) // The Journal of Cell Biology. — 1990. — № 110. — С. 1757—1766.
27. B. Bauer. In vitro Zellkulturmodelle der Blut-Hirn-Schranke zur Untersuchung der Permeation und P-Glykoprotein-Interaktion von Arzneistoffen (http://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/frontdoor.php?source_opus=2215) // Диссертация. Гейдельбергский университет им. Рупрехта-Карла. — 2002. (недоступная ссылка)
28. M. Bundgaard, N. J. Abbott. All vertebrates started out with a glial blood-brain barrier 4-500 million years ago (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18338790?dopt=Abstract>) // Glia. — 2008. — № 56. — С. 699—708.
29. W. M. Pardridge. Molecular biology of the blood–brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15805577?dopt=Abstract>) // Mol Biotechnol. — 2005. — № 30 (1). — С. 57—70.
30. J. C. Lee. Evolution in the concept of the blood-brain barrier phenomenon // Progress in neuropathology. — Verlag Grune und Stratton, 1971. — Т. 1. — С. 84—145. — ISBN 0-88167-188-6.
31. M. Pavelka, J. Roth. Funktionelle Ultrastruktur. — Verlag Springer. — С. 234—235. — ISBN 3-211-83563-6.
32. J. Cervos-Navarro. Elektronenmikroskopische Befunde an den Kapillaren der Hirnrinde (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14082797?dopt=Abstract>) // Arch Psychiatr Nervenkr. — 1963. — № 204. — С. 484—504.
33. R. S. el-Bacha, A. Minn. Drug metabolizing enzymes in cerebrovascular endothelial cells afford a metabolic protection to the brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10099836?dopt=Abstract>) // Cell Mol Biol. — 1999. — № 45. — С. 15—23.

34. Chat M, Bayol-Denizot C, Suleman G, Roux F, Minn A. Drug metabolizing enzyme activities and superoxide formation in primary and immortalized rat brain endothelial cells (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9488113?dopt=Abstract>) // Life Sci. — 1998. — № 62. — C. 151–163.
35. Minn A, Gherzi-Egea JF, Perrin R, Leininger B, Siest G. Drug metabolizing enzymes in the brain and cerebral microvessels (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1907518?dopt=Abstract>) // Life Sci. — 1991. — № 116. — C. 65–82.
36. Takakura Y, Audus KL, Borchardt RT. Blood-brain barrier: transport studies in isolated brain capillaries and in cultured brain endothelial cells (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1958501?dopt=Abstract>) // Adv Pharmacol. — 1991. — № 22. — C. 137–165.
37. Méresse S, Dehouck MP, Delorme P, Bensaïd M, Tauber JP, Delbart C, Fruchart JC, Cecchelli R. Bovine brain endothelial cells express tight junctions and monoamine oxidase activity in long-term culture (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2571674?dopt=Abstract>) // J Neurochem. — 1989. — № 53. — C. 1363–1371.
38. Perrin R, Minn A, Gherzi-Egea JF, Grassiot MC, Siest G. Distribution of cytochrome P450 activities towards alkoxyresorufin derivatives in rat brain regions, subcellular fractions and isolated cerebral microvessels (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2242042?dopt=Abstract>) // Biochem Pharmacol. — 1990. — № 40. — C. 2145–2151.
39. Bendayan R, Lee G, Bendayan M. Functional expression and localization of P-glycoprotein at the blood brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12112443?dopt=Abstract>) // Res Tech. — 2002. — № 57. — C. 365–380.
40. Su Y, Sinko PJ. Drug delivery across the blood-brain barrier: why is it difficult? how to measure and improve it? (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16640501?dopt=Abstract>) // Expert Opin Drug Deliv. — 2006. — № 3. — C. 419–435.
41. Fischer H, Gottschlich R, Seelig A. Blood-brain barrier permeation: molecular parameters governing passive diffusion (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9767674?dopt=Abstract>) // J Membr Biol. — 1998. — № 165. — C. 201–211.
42. U. Fagerholm. The highly permeable blood-brain barrier: an evaluation of current opinions about brain uptake capacity (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18061888?dopt=Abstract>) // J Membr Biol. — 2007. — № 12. — C. 1076–1082.
43. Nico B, Frigeri A, Nicchia GP, Quondamatteo F, Herken R, Errede M, Ribatti D, Svelto M, Roncali L. Role of aquaporin-4 water channel in the development and integrity of the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11256996?dopt=Abstract>) // J Cell Sci. — 2001. — № 114. — C. 1297–1307.
44. Butt AM, Jones HC, Abbott NJ. Electrical resistance across the blood-brain barrier in anaesthetized rats: a developmental study (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2277354?dopt=Abstract>) // J Physiol. — 1990. — № 429. — C. 47–62.
45. P. Claude, D. A. Goodenough. Fracture faces of zonulae occludentes from "tight" and "leaky" epithelia (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4199658?dopt=Abstract>) // J Cell Biol. — 1973. — № 58. — C. 390–400.
46. Wolburg H, Neuhaus J, Kiesel U, Krauss B, Schmid EM, Ocalan M, Farrell C, Risau W. Modulation of tight junction structure in blood-brain barrier endothelial cells. Effects of tissue culture, second messengers and cocultured astrocytes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7929640?dopt=Abstract>) // J Cell Sci. — 1994. — № 107. — C. 1347–1357.
47. H. B. Newton. Advances in strategies to improve drug delivery to brain tumors (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17078789?dopt=Abstract>) // Expert Rev Neurother. — 2006. — № 6. — C. 1495–1509.
48. J. L. Madara. Tight junction dynamics: is paracellular transport regulated? (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3286009?dopt=Abstract>) // Cell. — 1988. — № 53. — C. 497–498.
49. H. C. Bauer et al. Proteins of the tight junctions in the blood-brain barrier // Blood-spinal Cord and Brain Barriers in Health and Disease. — Verlag Elsevier, 2004. — C. 1–10.

50. *Cecchelli R, Berezowski V, Lundquist S, Culot M, Renftel M, Dehouck MP, Fenart L.* Modelling of the blood-brain barrier in drug discovery and development (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667956?dopt=Abstract>) // *Nat Rev Drug Discov.* — 2007. — № 6. — C. 650–661.
51. *Matter K, Balda MS.* Holey barrier: claudins and the regulation of brain endothelial permeability (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743096?dopt=Abstract>) // *J Cell Biol.* — 2003. — № 161. — C. 459–460.
52. *Nitta T, Hata M, Gotoh S, Seo Y, Sasaki H, Hashimoto N, Furuse M, Tsukita S.* Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12743111?dopt=Abstract>) // *J Cell Biol.* — 2003. — № 161. — C. 653–660.
53. *P. Dore-Duffy.* Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18673199?dopt=Abstract>) // *Curr Pharm Des.* — 2008. — № 14. — C. 1581–1593.
54. *Balabanov R, Dore-Duffy P.* Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753191?dopt=Abstract>) // *J Neurosci Res.* — 1998. — № 53. — C. 637–644.
55. *Rucker HK, Wynder HJ, Thomas WE.* Cellular mechanisms of CNS pericytes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9753191?dopt=Abstract>) // *Brain Res Bull.* — 2000. — № 51. — C. 363–369.
56. *P. A. D'Amore.* Culture and Study of Pericytes // *Cell Culture Techniques in Heart and Vessel Research.* — Verlag Springer, 1990. — C. 299. — ISBN 3-540-51934-3..
57. *N. J. Abbott.* Neurobiology. Glia and the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3808015?dopt=Abstract>) // *Nature.* — 1987. — № 325. — C. 195.
58. *Lai CH, Kuo KH.* The critical component to establish in vitro BBB model: Pericyte (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16199092?dopt=Abstract>) // *Brain Res Brain Res Rev.* — 2005. — № 50. — C. 258–265.
59. *Shepro D, Morel NM.* Pericyte physiology (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8370472?dopt=Abstract>) // *FASEB.* — 1993. — № 7. — C. 1031–1038.
60. *Sims DE.* Diversity within pericytes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11022980?dopt=Abstract>) // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* — 2000. — № 27. — C. 842–846.
61. *Engelhardt B.* Development of the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12955493?dopt=Abstract>) // *Cell Tissue Res.* — 2003. — № 314. — C. 119–129.
62. *Fujimoto K.* Pericyte-endothelial gap junctions in developing rat cerebral capillaries: a fine structural study (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7486026?dopt=Abstract>) // *Anat Rec.* — 1995. — № 242. — C. 562–565.
63. *Díaz-Flores L, Gutiérrez R, Varela H, Rancel N, Valladares F.* Microvascular pericytes: A review of their morphological and functional characteristics (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1802127?dopt=Abstract>) // *Histol Histopath.* — 1991. — № 6. — C. 269–286.
64. *D. E. Sims.* Recent advances in pericyte biology--implications for health and disease (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1768982?dopt=Abstract>) // *Can J Cardiol.* — 1991. — № 7. — C. 431–443.
65. *Herman IM, D'Amore PA.* Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3891763?dopt=Abstract>) // *J Cell Biol.* — 1985. — № 101. — C. 43–52.
66. *Hirschi KK, D'Amore PA.* Pericytes in the microvasculature (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8915187?dopt=Abstract>) // *Cardiovasc Res.* — 1996. — № 32. — C. 687–698.
67. *Mato M, Ookawara S, Sugamata M, Aikawa E.* Evidence for the possible function of the fluorescent granular perithelial cells in brain as scavengers of high-molecular-weight waste products (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6325229?dopt=Abstract>) // *Experientia.* — 1984. — № 40. — C. 399–402.

38. *Balabanov R, Washington R, Wagnerova J, Dore-Duffy P.* CNS microvascular pericytes express macrophage-like function, cell surface integrin α_M , and macrophage marker ED-2 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8901442?dopt=Abstract>) // *Microvasc Res.* — 1996. — № 52. — С. 127—142.
39. *Hickey WF, Kimura H.* Perivascular microglial cells of the CNS are bone marrow-derived and present antigen in vivo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3276004?dopt=Abstract>) // *Science.* — 1988. — № 239. — С. 290—292.
70. *Fabry Z, Sandor M, Gajewski TF, Herlein JA, Waldschmidt MM, Lynch RG, Hart MN.* Differential activation of Th1 and Th2 CD4+ cells by murine brain microvessel endothelial cells and smooth muscle/pericytes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8100844?dopt=Abstract>) // *J Immunol.* — 1993. — № 151. — С. 38—47.
71. *Krause D, Kunz J, Dermietzel R.* Cerebral pericytes - a second line of defense in controlling blood-brain barrier peptide metabolism (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8101424?dopt=Abstract>) // *Adv Exp Med Biol.* — 1993. — № 331. — С. 149—152.
72. *Thomas WE.* Brain macrophages: on the role of pericytes and perivascular cells (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10611494?dopt=Abstract>) // *Brain Res Brain Res Rev.* — 1999. — № 31. — С. 42—57.
73. *Iadecola C.* Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100718?dopt=Abstract>) // *Nat Rev Neurosci.* — 2004. — № 5. — С. 347—360.
74. *Johanson CE.* Permeability and vascularity of the developing brain: cerebellum vs cerebral cortex (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6769537?dopt=Abstract>) // *Brain Res.* — 2004. — № 190. — С. 3—16.
75. *Neuhaus J, Risau W, Wolburg H.* Induction of blood-brain barrier characteristics in bovine brain endothelial cells by rat astroglial cells in transfilter coculture (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1789585?dopt=Abstract>) // *Ann N Y Acad Sci.* — 1991. — № 633. — С. 578—580.
76. *Stewart PA, Wiley MJ.* Developing nervous tissue induces formation of blood-brain barrier characteristics in invading endothelial cells: a study using quail–chick transplantation chimeras (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7250491?dopt=Abstract>) // *Dev Biol.* — 1981. — № 84. — С. 183—192.
77. *Raub TJ, Kuentzel SL, Sawada GA.* Permeability of bovine brain microvessel endothelial cells in vitro: barrier tightening by a factor released from astrogloma cells (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1347502?dopt=Abstract>) // *Exp Cell Res.* — 1992. — № 199. — С. 330—340.
78. *Abbott NJ.* Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12162730?dopt=Abstract>) // *J Anat.* — 2002. — № 200. — С. 629—638.
79. *Paulson OB, Newman EA.* Does the release of potassium from astrocyte endfeet regulate cerebral blood flow? (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3616619?dopt=Abstract>) // *Science.* — 1987. — № 237. — С. 896—898.
30. *Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E.* Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16371949?dopt=Abstract>) // *Nat Rev Neurosci.* — 2006. — № 7. — С. 41—53.
31. *Björkhem I, Meaney S.* Brain cholesterol: long secret life behind a barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14764421?dopt=Abstract>) // *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* — 2004. — № 24. — С. 806—815.
32. *Синельников Р. Д., Синельников Я. Р.* Атлас анатомии человека в 4 томах. Т.4. — М.: Медицина, 1996. — С. 82. — 320 с. — ISBN 5-225-02723-7.
33. *Синельников Р. Д., Синельников Я. Р.* Атлас анатомии человека в 4 томах. Т.4. — М.: Медицина, 1996. — С. 56. — 320 с. — ISBN 5-225-02723-7.

34. *Duvernoy HM, Risold PY*. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization (<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165017307001075>) // *Brain Res Rev*. — 2007. — № 56. — С. 119—147.
35. *C. Lohmann*. Die Blut-Hirn-Schranke in vitro: Regulation der Permeabilität durch Matrixmetalloproteasen (http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-938/lohmann_dissertation.pdf)  // Диссертация. Вестфальский университет имени Вильгельма. — 2003. Архивировано (https://web.archive.org/web/20130224184253/http://miami.uni-muenster.de/servlets/DerivateServlet/Derivate-938/lohmann_dissertation.pdf)  24 февраля 2013 года.
36. *W. M. Pardridge*. Peptide Drug Delivery to the Brain (<https://archive.org/details/peptidedrugdeliv0000pard>). — Raven Press, 1991. — С. 123 (<https://archive.org/details/peptidedrugdeliv0000pard/page/123>). — ISBN 0-88167-793-0.
37. *Chiou WL, Barve A*. Linear correlation of the fraction of oral dose absorbed of 64 drugs between humans and rats (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9834005?dopt=Abstract>) // *Pharm Res*. — 1998. — № 15. — С. 1792—1795.
38. *Goodwin JT, Clark DE*. In silico predictions of blood-brain barrier penetration: considerations to "keep in mind" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15919767?dopt=Abstract>) // *J Pharmacol Exp Ther*. — 2005. — № 315. — С. 477—483.
39. *Lindstedt L, Schaeffer PJ*. Use of allometry in predicting anatomical and physiological parameters of mammals (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11833526?dopt=Abstract>) // *Lab Anim*. — 2002. — № 36. — С. 1—19.
40. *Lindstedt L, Schaeffer PJ*. A proposed blood circulation model for Reference Man (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7622365?dopt=Abstract>) // *Health Phys*. — 1995. — № 69. — С. 187—201.
41. *Willmann S, Schmitt W, Keldenich J, Lippert J, Dressman JB*. A physiological model for the estimation of the fraction dose absorbed in humans (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15267240?dopt=Abstract>) // *J Med Chem*. — 2004. — № 47. — С. 4022—4031.
42. *Fagerholm U, Johansson M, Lennernäs H*. Comparison between permeability coefficients in rat and human jejunum (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8893271?dopt=Abstract>) // *J Med Chem*. — 1996. — № 13. — С. 1336—1342.
43. *Leggett RW, Williams LR*. Suggested reference values for regional blood volumes in humans (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1989937?dopt=Abstract>) // *Health Phys*. — 1991. — № 60. — С. 139—154.
44. *G. B. Wislocki*. Experimental studies on fetal absorption. I. The vitally stained fetus // *Contrib Embryol Carnegie Inst*. — 1920. — № 5. — С. 45—52.
45. *Wakai S, Hirokawa N*. Development of the blood-brain barrier to horseradish peroxidase in the chick embryo (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/737715?dopt=Abstract>) // *Cell Tissue Res*. — 1978. — № 195. — С. 195—203.
46. *Risau W, Hallmann R, Albrecht U*. Differentiation-dependent expression of proteins in brain endothelium during development of the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez>) // *Dev Biol*. — 1986. — № 117. — С. 537—545.
47. *Reynolds ML, Evans CA, Reynolds EO, Saunders NR, Durbin GM, Wigglesworth JS*. Intracranial haemorrhage in the preterm sheep fetus (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/575326?dopt=Abstract>) // *Early Hum Dev*. — 1979. — № 3. — С. 163—186.
48. *L. Stern, R. Peyrot*. Le fonctionnement de la barrière hémato-éncéphalique aux divers stades de développement chez les diverses espèces animales // *Compte Rendu des Societe de Biologie (Paris)*. — 1927. — № 96. — С. 1124—1126.
49. *L. Stern 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. — С. 231—233.

30. *Saunders NR, Habgood MD, Dziegielewska KM*. Barrier mechanisms in the brain, II. Immature brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10065326?dopt=Abstract>) // Clin Exp Pharmacol Physiol. — 1999. — № 26. — C. 85–91.
31. *N. R. Saunders*. Development of the blood–brain barrier to macromolecules // The Fluids and Barriers of the Eye and Brain / M. B. Segal. — Verlag MacMillan. — Raven Press, 1991. — C. 128–155. — ISBN 0-8493-7707-2.
32. *Schumacher U, Møllgård 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 (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9272437?dopt=Abstract>) // Histochem Cell Biol. — 1997. — № 108. — C. 179–182.
33. *Dziegielewska KM, Evans CA, Malinowska DH, Møllgård K, Reynolds JM, Reynolds ML, Saunders NR*. Studies of the development of brain barrier systems to lipid insoluble molecules in fetal sheep (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/490348?dopt=Abstract>) // J Physiol. — 1979. — № 292. — C. 207–231.
34. *Ferguson RK, Woodbury DM*. Penetration of ¹⁴C-inulin and ¹⁴C-sucrose into brain, cerebrospinal fluid and skeletal muscle of developing rats (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5795246?dopt=Abstract>) // Exp Brain Res. — 1969. — № 7. — C. 181–194.
35. *Habgood MD, Knott GW, Dziegielewska KM, Saunders NR*. The nature of the decrease in blood-cerebrospinal fluid barrier exchange during postnatal brain development in the rat (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8254533?dopt=Abstract>) // J Physiol. — 1993. — № 468. — C. 73–83.
36. *C. E. Johanson*. Ontogeny of the blood–brain barrier // Implications of the Blood–Brain Barrier and Its Manipulation / E. A. Neuwelt. — Plenum Press, 1989. — C. 157–198.
37. *Braun LD, Cornford EM, Oldendorf WH*. Newborn rabbit blood-brain barrier is selectively permeable and differs substantially from the adult (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7452231?dopt=Abstract>) // J Neurochem. — 1980. — № 34. — C. 147–152.
38. *Cornford EM, Braun LD, Oldendorf WH*. Developmental modulations of blood–brain barrier permeability as an indicator of changing nutritional requirements in the brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7079003?dopt=Abstract>) // Pediatr Res. — 1982. — № 16. — C. 324–328.
39. *Brenton DP, Gardiner RM*. Transport of L-phenylalanine and related amino acids at the ovine blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7079003?dopt=Abstract>) // J Physiol. — 1988. — № 402. — C. 497–514.
40. *Frank HJ, Jankovic-Vokes T, Partridge WM, Morris WL*. Enhanced insulin binding to blood–brain barrier in vivo and to brain microvessels in vitro in newborn rabbits (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3894116?dopt=Abstract>) // Diabetes. — 1985. — № 34. — C. 728–733.
41. *Saunders NR, Knott GW, Dziegielewska KM*. Barriers in the immature brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10690500?dopt=Abstract>) // Cell Mol Neurobiol. — 2000. — № 20. — C. 29–40.
42. *Abbott NJ, Bundgaard M*. Electron-dense tracer evidence for a blood-brain barrier in the cuttlefish *Sepia officinalis* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1588347?dopt=Abstract>) // J Neurocytol. — 1992. — № 21. — C. 276–294.
43. *Abbott NJ, Pichon Y*. The glial blood-brain barrier of crustacea and cephalopods: a review (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3332691?dopt=Abstract>) // J Physiol (Paris). — 1982. — № 21. — C. 304–313.
44. *Abbott NJ*. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15962506?dopt=Abstract>) // Cell Mol Neurobiol. — 2005. — № 25. — C. 5–23.
45. *N. J. Abbott*. Comparative physiology of the blood-brain barrier // Physiology and pharmacology of the bloodbrain barrier / M. W. B. Bradbury. — Springer-Verlag, 1992. — C. 371–396. — ISBN 0-387-54492-5.

16. *N. Hettenbach*. Einfluss chronischer elektromagnetischer Befeldung mit Mobilfunkstrahlen (GSM und UMTS) auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke von Ratten // Диссертация. Мюнхенский университет Людвига-Максимилиана. — 2008.
17. *S. I. Rapoport*. Blood-brain Barrier in Physiology and Medicine (<https://archive.org/details/blood-brainbarrie0000rapo>). — Raven Press, 1976. — ISBN 0-89004-079-6.
18. *M. Fromm*. Physiologie des Menschen // Transport in Membranen und Epithelien / R. F. Schmidt, F. Lang. — Verlag Springer. — С. 41—54. — ISBN 978-3-540-32908-4.
19. *I. Sauer*. Apolipoprotein E abgeleitete Peptide als Vektoren zur Überwindung der Blut-Hirn-Schranke (<http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=973085134>) // Диссертация. Свободный университет Берлина. — 2004. Архивировано (<https://web.archive.org/web/20111110214935/http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=973085134>) 10 ноября 2011 года.
20. *Egleton RD, Davis TP*. Development of neuropeptide drugs that cross the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717056?dopt=Abstract>) // NeuroRx. — 2005. — № 2. — С. 44—53.
21. *Oldendorf WH*. Lipid solubility and drug penetration of the blood brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4445171?dopt=Abstract>) // Proc Soc Exp Biol Med. — 1974. — № 147. — С. 813—815.
22. *R. Kaliszan, M. Markuszewski*. Brain/blood distribution described by a combination of partition coefficient and molecular mass // International Journal of Pharmaceutics. — 1996. — № 145. — С. 9—16.
23. *Träuble H*. Carriers and specificity in membranes. 3. Carrier-facilitated transport. Kinks as carriers in membranes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5164654?dopt=Abstract>) // Neurosci Res Program Bull. — 1971. — № 9. — С. 361—372.
24. *Träuble H*. Phase transitions in lipids. Possible switch processes in biological membranes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4935458?dopt=Abstract>) // Naturwissenschaften. — 1971. — № 58. — С. 277—284.
25. *O. Vostowsky*. Chemie der Naturstoffe - Lipoproteine und Membranen (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4935458?dopt=Abstract>) // Эрлангенский университет. — 2005. — № 58. — С. 42.
26. *W. Hoppe, R. D. Bauer*. Biophysik. — Verlag Birkhäuser, 1982. — С. 447—448. — ISBN 0-387-11335-5.
27. *Seelig A, Seelig J*. The dynamic structure of fatty acyl chains in a phospholipid bilayer measured by deuterium magnetic resonance (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4371820?dopt=Abstract>) // Biochemistry. — 1974. — № 13. — С. 4839—4845.
28. *A. Elbert*. Die Permeation kleiner polarer Moleküle durch Phospholipidmodellmembranen (http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=962981893&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=962981893.pdf) // Диссертация. Университет Кайзерслаутерна. — 1999. Архивировано (https://web.archive.org/web/20111110214713/http://deposit.ddb.de/cgi-bin/dokserv?idn=962981893&dok_var=d1&dok_ext=pdf&filename=962981893.pdf) 10 ноября 2011 года.
29. *Seelig A, Gottschlich R, Devant RM*. A method to determine the ability of drugs to diffuse through the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8278409?dopt=Abstract>) // Proc Natl Acad Sci U S A. — 1994. — № 91. — С. 68—72.
30. *Dhopeshwarkar GA, Mead JF*. Uptake and transport of fatty acids into the brain and the role of the blood-brain barrier system (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4608446?dopt=Abstract>) // Adv Lipid Res. — 1973. — № 11. — С. 109—142.
31. *Gerebtzoff G, Seelig A*. In silico prediction of blood-brain barrier permeation using the calculated molecular cross-sectional area as main parameter (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17125204?dopt=Abstract>) // J Chem Inf Model. — 2006. — № 46. — С. 2638—2650.
32. *Seelig A, Gottschlich R, Devant RM*. A method to determine the ability of drugs to diffuse through the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8278409?dopt=Abstract>) // Proc Natl Acad Sci USA. — 1994. — № 91. — С. 68—72.

33. *Pardridge WM*. The blood-brain barrier: bottleneck in brain drug development (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717053?dopt=Abstract>) // *NeuroRx*. — 2005. — № 2. — C. 3—14.
34. *W. H. Oldendorf*. Measurement of brain uptake of radiolabeled substances using a tritiated water internal standard (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/5490302?dopt=Abstract>) // *Brain Res*. — 1970. — № 24. — C. 372—376.
35. *Dolman D, Drndarski S, Abbott NJ, Rattray M*. Induction of aquaporin 1 but not aquaporin 4 messenger RNA in rat primary brain microvessel endothelial cells in culture (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857386?dopt=Abstract>) // *J Neurochem*. — 2005. — № 93. — C. 825—833.
36. *Bloch O, Manley GT*. The role of aquaporin-4 in cerebral water transport and edema (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17613234?dopt=Abstract>) // *Neurosurg Focus*. — 2007. — № 22 (E3).
37. *Verkman AS*. More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16079275?dopt=Abstract>) // *J Cell Sci*. — 2005. — № 118. — C. 3225—3232.
38. *Badaut J, Brunet JF, Regli L*. Aquaporins in the brain: from aqueduct to "multi-duct" (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17701333?dopt=Abstract>) // *Metab Brain Dis*. — 2007. — № 3—4. — C. 251—263.
39. *Agus DB, Gambhir SS, Pardridge WM, Spielholz C, Baselga J, Vera JC, Golde DW*. Vitamin C crosses the blood-brain barrier in the oxidized form through the glucose transporters (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9389750?dopt=Abstract>) // *J Clin Invest*. — 1997. — № 100. — C. 2842—2848.
40. *Dahlin A, Royall J, Hohmann JG, Wang J*. Expression profiling of the solute carrier gene family in the mouse brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19179540?dopt=Abstract>) // *J Pharmacol Exp Ther*. — 2009. — № 329. — C. 558—570.
41. *Cornford EM, Hyman S*. Blood-brain barrier permeability to small and large molecules (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837713?dopt=Abstract>) // *Adv Drug Deliv Rev*. — 1999. — № 36. — C. 145—163.
42. *Zloković BV, Lipovac MN, Begley DJ, Davson H, Rakić L*. Transport of leucine-enkephalin across the blood-brain barrier in the perfused guinea pig brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3585338?dopt=Abstract>) // *J Neurochem*. — 1987. — № 49. — C. 310—315.
43. *Zlokovic BV, Mackic JB, Djuricic B, Davson H*. Kinetic analysis of leucine-enkephalin cellular uptake at the luminal side of the blood-brain barrier of an in situ perfused guinea-pig brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2795003?dopt=Abstract>) // *J Neurochem*. — 1989. — № 53. — C. 1333—40.
44. *Zlokovic BV, Hyman S, McComb JG, Lipovac MN, Tang G, Davson H*. Kinetics of arginine-vasopressin uptake at the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2364078?dopt=Abstract>) // *Biochim Biophys Acta*. — 1990. — № 1025. — C. 191—198.
45. *Thomas SA, Abbruscato TJ, Hruby VJ, Davis TP*. The entry of [D-penicillamine_{2,5} (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9067309?dopt=Abstract>)]enkephalin into the central nervous system: saturation kinetics and specificity] // *J Pharmacol Exp Ther*. — 1997. — № 280. — C. 1235—1240.
46. *Begley DJ*. ABC transporters and the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15134482?dopt=Abstract>) // *Curr Pharm Des*. — 2004. — № 10. — C. 1295—1312.
47. *Rao VV, Dahlheimer JL, Bardgett ME, Snyder AZ, Finch RA, Sartorelli AC, Piwnicka-Worms D*. Choroid plexus epithelial expression of MDR1 P glycoprotein and multidrug resistance-associated protein contribute to the blood-cerebrospinal-fluid drug-permeability barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10097135?dopt=Abstract>) // *Proc Natl Acad Sci USA*. — 1999. — № 96. — C. 3900—5.

48. Thiebaut F, Tsuruo T, Hamada H, Gottesman MM, Pastan I, Willingham MC. Immunohistochemical localization in normal tissues of different epitopes in the multidrug transport protein P170: evidence for localization in brain capillaries and crossreactivity of one antibody with a muscle protein (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2463300?dopt=Abstract>) // J Histochem Cytochem. — 1989. — № 37. — C. 159—164.
49. Seetharaman S, Barrand MA, Maskell L, Scheper RJ. Multidrug resistance-related transport proteins in isolated human brain microvessels and in cells cultured from these isolates (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9489736?dopt=Abstract>) // J Neurochem. — 1998. — № 70. — C. 1151—1159.
50. Cooray HC, Blackmore CG, Maskell L, Barrand MA. Localisation of breast cancer resistance protein in microvessel endothelium of human brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12438926?dopt=Abstract>) // Neuroreport. — 2002. — № 13. — C. 2059—2063.
51. Eisenblätter T, Galla HJ. A new multidrug resistance protein at the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12054514?dopt=Abstract>) // Biochem Biophys Res Commun. — 2002. — № 293. — C. 1273—1278.
52. Tanaka Y, Abe Y, Tsugu A, Takamiya Y, Akatsuka A, Tsuruo T, Yamazaki H, Ueyama Y, Sato O, Tamaoki N, et al. Ultrastructural localization of P-glycoprotein on capillary endothelial cells in human gliomas (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7952498?dopt=Abstract>) // Virchows Arch. — 1994. — № 425. — C. 133—138.
53. de Lange EC. Potential role of ABC transporters as a detoxification system at the blood-CSF barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15381334?dopt=Abstract>) // Adv Drug Deliv Rev. — 2004. — № 56. — C. 1793—1809.
54. Wolosker H, Panizzutti R, De Miranda J. Neurobiology through the looking-glass: D-serine as a new glial-derived transmitter (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12176074?dopt=Abstract>) // Neurochem Int. — 2002. — № 41. — C. 327—332.
55. Zorumski CF, Olney JW. Excitotoxic neuronal damage and neuropsychiatric disorders (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7904075?dopt=Abstract>) // Pharmacol Ther. — 1993. — № 59. — C. 145—165.
56. Hosoya K, Sugawara M, Asaba H, Terasaki T. Blood-brain barrier produces significant efflux of L-aspartic acid but not D-aspartic acid: in vivo evidence using the brain efflux index method (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10461913?dopt=Abstract>) // J Neurochem. — 1999. — № 73. — C. 1206—1211.
57. Palacín M, Estévez R, Bertran J, Zorzano A. Molecular biology of mammalian plasma membrane amino acid transporters (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790568?dopt=Abstract>) // Physiol Rev. — 1998. — № 78. — C. 969—1054.
58. Löscher W, Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717060?dopt=Abstract>) // NeuroRx. — 2005. — № 2. — C. 86—98.
59. Tishler DM, Weinberg KI, Hinton DR, Barbaro N, Annett GM, Raffel C. MDR1 gene expression in brain of patients with medically intractable epilepsy (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8001500?dopt=Abstract>) // NeuroRx. — 1995. — № 36. — C. 1—6.
50. Kusuvara H, Sekine T, Utsunomiya-Tate N, Tsuda M, Kojima R, Cha SH, Sugiyama Y, Kanai Y, Endou H. Molecular cloning and characterization of a new multispecific organic anion transporter from rat brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10224140?dopt=Abstract>) // J Biol Chem. — 1999. — № 274. — C. 13675—13680.
51. Gao B, Stieger B, Noé B, Fritschy JM, Meier PJ. Localization of the organic anion transporting polypeptide 2 (Oatp2) in capillary endothelium and choroid plexus epithelium of rat brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10490454?dopt=Abstract>) // J Histochem Cytochem. — 1999. — № 47. — C. 1255—1264.
52. Roberts RL, Fine RE, Sandra A. Receptor-mediated endocytosis of transferrin at the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8505377?dopt=Abstract>) // J Cell Sci. — 1993. — № 104. — C. 521—532.


53. *Dehouck B, Dehouck MP, Fruchart JC, Cecchelli R.* Upregulation of the low density lipoprotein receptor at the blood-brain barrier: intercommunications between brain capillary endothelial cells and astrocytes (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8034745?dopt=Abstract>) // *J Cell Biol.* — 1994. — № 126. — С. 465—473.
54. *Duffy KR, Pardridge WM, Rosenfeld RG.* Human blood-brain barrier insulin-like growth factor receptor (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2963191?dopt=Abstract>) // *Metabolism.* — 1988. — № 37. — С. 136—140.
55. *Tamai I, Sai Y, Kobayashi H, Kamata M, Wakamiya T, Tsuji A.* Structure-internalization relationship for adsorptive-mediated endocytosis of basic peptides at the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8996222?dopt=Abstract>) // *J Pharmacol Exp Ther.* — 1997. — № 280. — С. 410—415.
56. *Smith MW, Gumbleton M.* Endocytosis at the blood-brain barrier: from basic understanding to drug delivery strategies (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16777679?dopt=Abstract>) // *J Drug Target.* — 2006. — № 14. — С. 191—214.
57. *Hervé F, Ghinea N, Scherrmann JM.* CNS delivery via adsorptive transcytosis (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18726697?dopt=Abstract>) // *J Drug Target.* — 2008. — № 10. — С. 455—472.
58. *Scherrmann JM.* Drug delivery to brain via the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12529929?dopt=Abstract>) // *Vascul Pharmacol.* — 2002. — № 38. — С. 349—354.
59. *Bodor N, Buchwald P.* Recent advances in the brain targeting of neuropharmaceuticals by chemical delivery systems (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10837718?dopt=Abstract>) // *Adv Drug Deliv Rev.* — 1999. — № 36. — С. 229—254.
70. *Bickel U.* How to measure drug transport across the blood-brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15717054?dopt=Abstract>) // *NeuroRx.* — 2005. — № 2. — С. 15—26.
71. *J. Fenstermacher, L. Wei.* Measuring local cerebral capillary permeability-surface area products by quantitative autoradiography // *Introduction to the Blood-brain Barrier* / W. M. Pardridge. — Cambridge University Press, 1998. — С. 122—132. — ISBN 0-521-58124-9.
72. *C. Crone, D. G. Levitt.* Capillary permeability to small solutes // *Handbook of Physiology.* — American Physiological Society, 1984. — С. 375—409.
73. *Lasbennes F, Gayet J.* Capacity for energy metabolism in microvessels isolated from rat brain (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6325972?dopt=Abstract>) // *Neurochem Res.* — 1984. — № 9. — С. 1—10.
74. *Miller DS, Nobmann SN, Gutmann H, Toeroek M, Drewe J, Fricker G.* Xenobiotic transport across isolated brain microvessels studied by confocal microscopy (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11093774?dopt=Abstract>) // *Mol Pharmacol.* — 2000. — № 58. — С. 1357—1367.
75. *Huwyler J, Pardridge WM.* Examination of blood-brain barrier transferrin receptor by confocal fluorescent microscopy of unfixed isolated rat brain capillaries (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9453586?dopt=Abstract>) // *J Neurochem.* — 1998. — № 70. — С. 883—886.
76. *Banks W. A.* From blood-brain barrier to blood-brain interface: new opportunities for CNS drug delivery (англ.) // *Nat. Rev. Drug Discov.* — 2016. — Vol. 15, no. 4. — P. 275—292. — doi:10.1038/nrd.2015.21 (<https://dx.doi.org/10.1038%2Fnrd.2015.21>).
77. Сайт всемирной организации здоровья (<http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/?gg00.htm+g35>)
78. *De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI.* Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1714544?dopt=Abstract>) // *NEJM.* — 1991. — № 325. — С. 703—709.
79. *Horani MH, Mooradian AD.* Effect of diabetes on the blood brain barrier (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12678883?dopt=Abstract>) // *Curr Pharm Des.* — 2003. — № 9. — С. 833—840.

30. *Correale J, Villa A*. The blood-brain-barrier in multiple sclerosis: functional roles and therapeutic targeting (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17453713?dopt=Abstract>) // Autoimmunity. — 2007. — № 40. — С. 148—160.
31. *Dirnagl U, Iadecola C, Moskowitz MA*. Pathobiology of ischaemic stroke: an integrated view (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10441299?dopt=Abstract>) // Trends Neurosci. — 1999. — № 22. — С. 391—397.
32. *Kuroda S, Siesjö BK*. Reperfusion damage following focal ischemia: pathophysiology and therapeutic windows (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9186042?dopt=Abstract>) // Clin Neurosci. — 1997. — № 4. — С. 199—212.
33. *Planas AM, Gorina R, Chamorro A*. Signalling pathways mediating inflammatory responses in brain ischaemia (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17073799?dopt=Abstract>) // Biochem Soc Trans. — 2006. — № 34. — С. 1267—1270.
34. *Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO*. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19061857?dopt=Abstract>) // Biochim Biophys Acta. — 2009. — № 1788. — С. 842—857.
35. *Zysk G, Schneider-Wald BK, Hwang JH, Bejo L, Kim KS, Mitchell TJ, Hakenbeck R, Heinz HP*. Pneumolysin is the main inducer of cytotoxicity to brain microvascular endothelial cells caused by *Streptococcus pneumoniae* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC97961/?tool=pubmed>) // Infect Immun. — 2001. — № 69. — С. 845—852.
36. *Banks WA, Freed EO, Wolf KM, Robinson SM, Franko M, Kumar VB*. Transport of human immunodeficiency virus type 1 pseudoviruses across the blood-brain barrier: role of envelope proteins and adsorptive endocytosis (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11312339?dopt=Abstract>) // J Virol. — 2001. — № 75. — С. 4681—4691.
37. *Квитницкий-Рыжов Ю. Н.* Современное учение об отёке и набухании головного мозга. — Здоров'я. — Київ, 1988.
38. *А. В. Кузнецов, О. Н. Древаль*. Посттравматические менингит и менингоэнцефалит // Клиническое руководство по черепно-мозговой травме / Под редакцией А. Н. Коновалова, Л. Б. Лихтермана, А. А. Потапова. — М.: "Антидор", 2002. — Т. 3. — С. 420. — 632 с. — 1100 экз. — ISBN 5-900833-13-5.

Литература

- Гемато-энцефалический барьер / Кассиль Г. Н. // Газлифт — Гоголево. — М.: Советская энциклопедия, 1971. — (Большая советская энциклопедия : [в 30 т.] / гл. ред. А. М. Прохоров ; 1969—1978, т. 6).
- *Штерн Л. С.* Гемато-энцефалический барьер. М.—Л.: Биомедгиз, 1935.
- *Майзелис М. Я.* Гемато-энцефалический барьер и его регуляция. М.: Медицина, 1961.
- *Кассиль Г. Н.* Гемато-энцефалический барьер: Анатомия, физиология. Методы исследования. Клиника. М.: Издательство АН СССР, 1963.

Ссылки

-  Медиафайлы по теме Гематоэнцефалический барьер на Викискладе
- Подраздел учебника «Физиология человека» под редакцией В. М. Покровского, Г. Ф. Коротко посвящённый ГЭБ (<http://www.bibliotekar.ru/447/44.htm>)
- Научно-популярная статья д.м.н. Г.Кассиля о ГЭБ опубликованная в журнале (<http://n-t.ru/nj/nz/1986/1101.htm>) Наука и жизнь в 1986 году
- Определение и краткое описание ГЭБ Е. В. Трифонова (<https://archive.is/20121225084230/tryphonov.narod.ru/tryphonov2/terms2/hmtebr.htm>)

- Краткое описание ГЭБ на сайте medbiol.ru (http://medbiol.ru/medbiol/infect_har/00122bd3.htm)
- Гематоэнцефалический барьер (<http://www.nikonsmallworld.com/subjects/image/zebrafish/1>) эмбриона данио-рерио, конфокальная фотография, Дженнифер Л. Петерс, Майкл Р. Тэйлор, St. Jude Children's Research Hospital, 2012 г.
- Открыть ворота гематоэнцефалического барьера Оксана Семякина-Глушковская, доктор биологических наук, Саратовский государственный университет им. Н. Г. Чернышевского «Наука и жизнь» № 7, 2015 (http://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/432822/Otkryt_vorota_gematoentsefalicheskogo_barera)

Источник — https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Гематоэнцефалический_барьер&oldid=113642724

Эта страница в последний раз была отредактирована 16 апреля 2021 в 22:43.

Текст доступен по лицензии Creative Commons Attribution-ShareAlike; в отдельных случаях могут действовать дополнительные условия.

Wikipedia® — зарегистрированный товарный знак некоммерческой организации Wikimedia Foundation, Inc.