

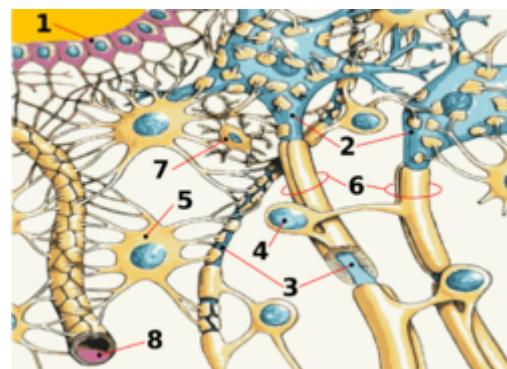
# Гематоэнцефалический барьер

Материал из Википедии — свободной энциклопедии

**Гема́тоэнцефа́лический барье́р** (**гемато-энцефалический барьер**, **ГЭБ**)<sup>[1]</sup> (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<sup>[2]</sup>. 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<sup>[3]</sup>. 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<sup>[4]</sup>. 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<sup>[5]</sup>. На основании этих опытов Гольдман предположил наличие барьера между мозгом и кровью, который задерживает нейротоксические вещества<sup>[6]</sup>.

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<sup>[7]</sup>. 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*)<sup>[8][9]</sup>.

В 1915 году швейцарский нейроанатом Константин фон Монаков в Цюрихе предположил, что хориоидное сплетение и нейроглия выполняют барьерную функцию.<sup>[10]</sup> 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<sup>[10]</sup> швейцарским, а затем советским физиологом Линой Соломоновной Штерн (первой женщиной — членом Академии наук СССР)<sup>[12]</sup> 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<sup>[13][14]</sup>.

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.<sup>[15][16]</sup>

Первые сообщения Лины 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.<sup>[17]</sup> 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)<sup>[11]</sup>

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.<sup>[18]</sup> 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.<sup>[19]</sup> 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.<sup>[20]</sup>

В 1930-х годах было сформулировано различие между гематоэнцефалическим и гематоликворным барьером<sup>[6][21][22]</sup>.

Морфологические структуры, ответственные за ГЭБ, были детально изучены в 1960-х годах методами электронной микроскопии.<sup>[23][24]</sup>

## 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.<sup>[23]</sup> Такие энергетические потребности головного мозга обеспечиваются за счёт активного транспорта кислорода и питательных веществ через ГЭБ<sup>[25]</sup>.

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<sup>[23]</sup>. 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.<sup>[26][27]</sup>

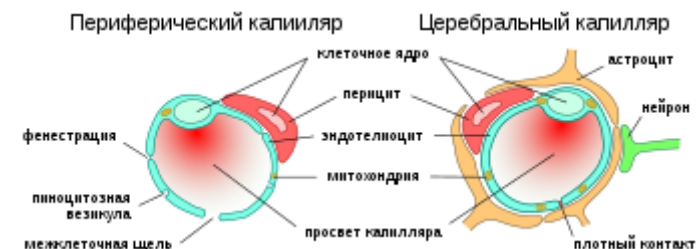
Система кровеносных сосудов центральной нервной системы имеет ряд структурно-функциональных особенностей, отличающих их от сосудов других органов и тканей. Эти особенности обеспечивают функции питания, выведения продуктов жизнедеятельности и поддержания гомеостаза<sup>[23]</sup>.

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

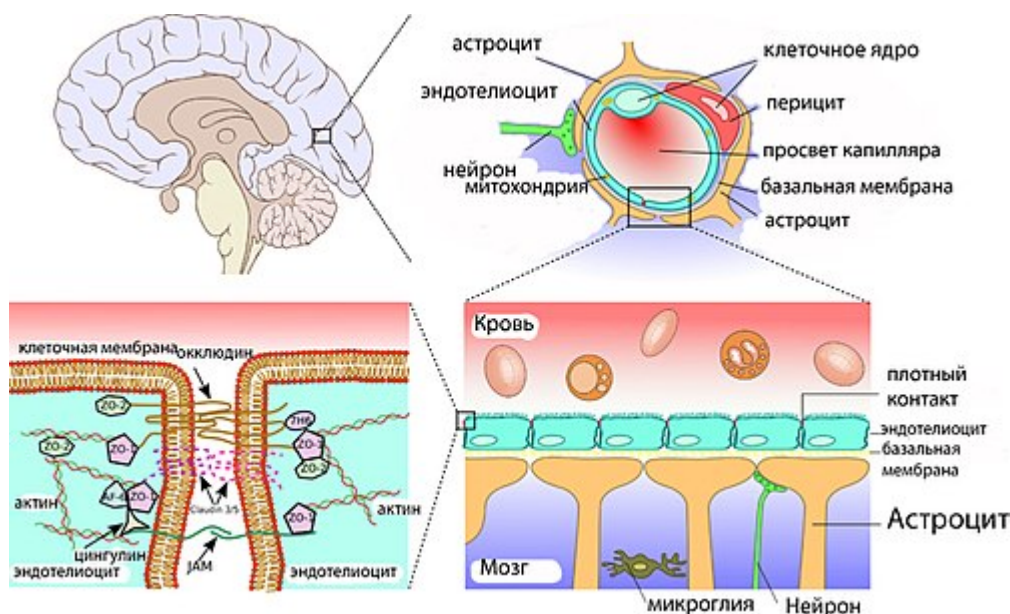
## Строение

---

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<sup>[23]</sup>. 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

(fenestrations) 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 fenestrations, так и межклеточных щелей между эндотелиальными клетками<sup>[30]</sup>. Таким образом, эндотелиальная выстилка капилляров мозга является сплошной<sup>[31]</sup>.

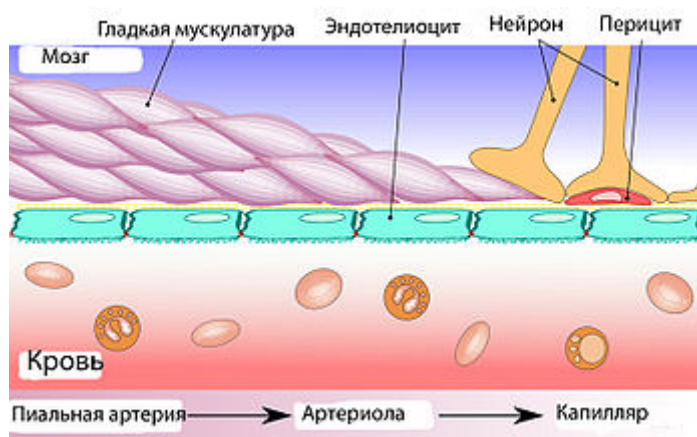
Другим отличием эндотелия церебральных капилляров от периферических является низкое содержание в них пиноцитозных пузырьков (везикул)<sup>[9][32]</sup>.

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<sup>[28][29]</sup>.

## Эндотелий

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



Схематическое строение сосудистой стенки артерии, артериолы и капилляра мозга

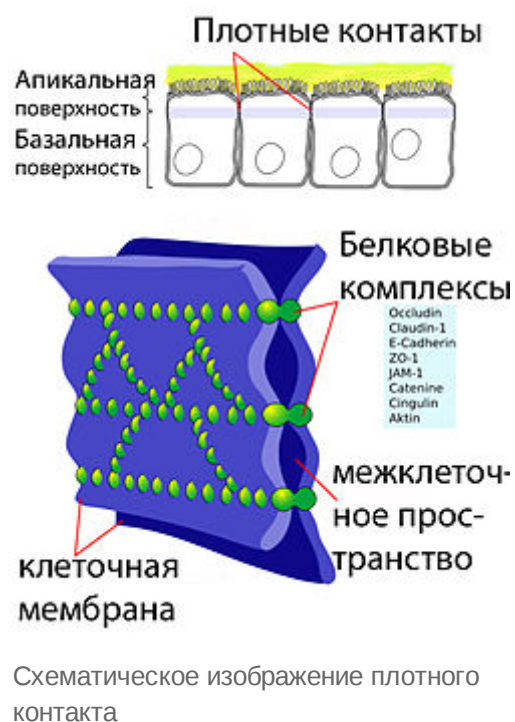


транспорт и обмен веществ<sup>[27]</sup>. (Митохондрии — это органеллы, в которых происходит синтез молекул АТФ, являющихся основным источником энергии для клеток.)

ГЭБ является также метаболическим или ферментативным (энзиматическим) барьером<sup>[6][33][34][35][36]</sup>. 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<sup>[37][38][39]</sup>. Благодаря высокой концентрации ферментов в эндотелиальных клетках ГЭБ, многие вещества метаболизируются при транспортировании через цитоплазму этих клеток<sup>[9]</sup>. 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)<sup>[40]</sup>

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

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.)<sup>[44]</sup>



## 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<sup>[45][46]</sup>. Плотные контакты между эндотелиальными клетками блокируют межклеточный (парацеллюлярный) пассивный транспорт<sup>[47][48][49]</sup>. При этом блокируется парацеллюлярный транспорт веществ как из кровеносного русла в ткань мозга, так и в обратном направлении — из мозга в кровь<sup>[29]</sup>.

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<sup>[50]</sup>. Основными белками, обеспечивающими адгезию эндотелиальных клеток и формирование плотных контактов, являются клаудин-5 и клаудин-24<sup>[51]</sup>. 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<sup>[52]</sup>.

## Базальная мембрана

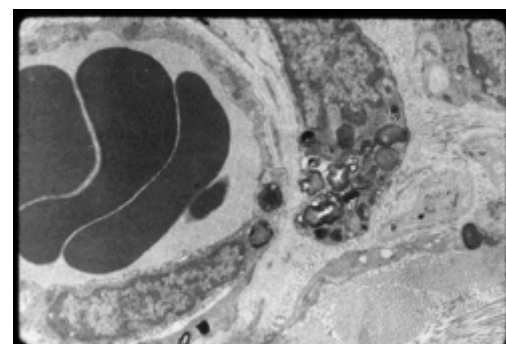


Базальная мембрана  
эпителиальной клетки

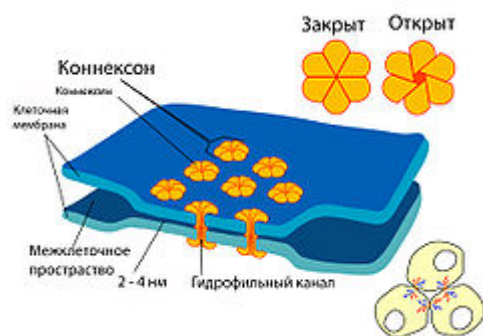
Эндотелиальные клетки полностью покрывают подлежащий белковый слой, называемый базальной мембраной<sup>[31]</sup>. Толщина базальной мембраны колеблется от 40 до 50 нм. Она различима только под электронным микроскопом. Состоит в основном из коллагена IV типа, гепаринсульфат-протеогликанов, ламининов,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

## Перициты (подоциты)

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



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<sup>[29]</sup>. В основном перициты располагаются в местах контакта эндотелиальных клеток<sup>[56][57]</sup>. 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<sup>[58][59]</sup>.

Перициты, как и эндотелиоциты, располагаются на базальной мембране<sup>[31]</sup>.

Также перициты синтезируют целый ряд вазоактивных веществ<sup>[59]</sup> и играют важную роль в ангиогенезе<sup>[60][61]</sup>.

## 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<sup>[55]</sup>. Щелевые соединения непосредственно связывают цитоплазму двух клеток,

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

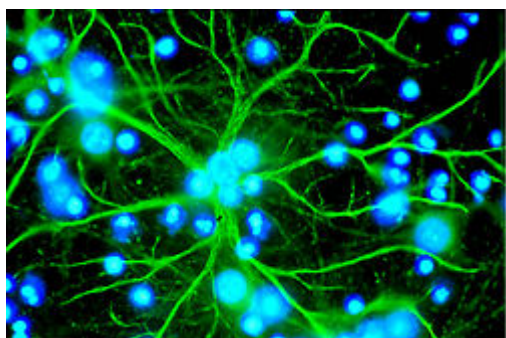
Благодаря тесным контактам клетки опосредованно влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга<sup>[60]</sup>.

## 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<sup>[65][66]</sup>.

## 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<sup>[55][67][68]</sup> и презентации антигенов<sup>[69][70]</sup>.

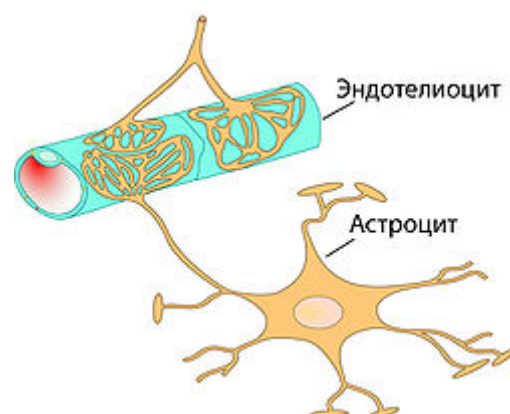


Астроцит (окрашен зелёным) в клеточной культуре

Макрофагальные свойства перицитов образуют «вторую линию защиты мозга» от нейротоксических молекул, которые преодолели барьер эндотелиальных клеток<sup>[71]</sup>. 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<sup>[72][73]</sup>.

## 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<sup>[29][74]</sup>. Астроциты тесно взаимодействуют с эндотелиальными клетками. Между ними осуществляется постоянный обмен веществ<sup>[75]</sup>. 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



сосудов<sup>[23][76]</sup>. 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<sup>[77]</sup>.

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

Главными задачами астроглиальных клеток является обеспечение нейронов питательными веществами и поддержание необходимой концентрации электролитов внеклеточного пространства<sup>[78][80]</sup>. 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<sup>[81]</sup>.

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<sup>[78]</sup>.

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<sup>[82]</sup>
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*)<sup>[83]</sup>
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<sup>[84]</sup>. Защитным барьером соседней с данными образованиями мозговой ткани является скопление таницитов. Они представляют собой клетки эпендимы с плотными контактами<sup>[85]</sup>.

## Мозговой кровоток

В среднем просвет капилляра мозгового сосуда составляет около 40 нм<sup>[86]</sup>. Наибольшая их плотность отмечена в коре головного мозга — от 300 до 800 капилляров на 1 мм<sup>3</sup> ткани<sup>[23]</sup>.

Суммарная поверхность стенок сосудов мозга составляет 12 м<sup>2</sup>.<sup>[87]</sup> — 20<sup>[88]</sup> 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.<sup>[27]</sup> 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 м<sup>2</sup> среднее время прохождения крови (англ. *mean transit time*) равно 40 часам<sup>[89][90]</sup>, а в печени с 70 м<sup>2</sup> — 30 секундам<sup>[91][92][93]</sup>.

## 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<sup>[94]</sup>. 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<sup>[95][96][97]</sup>. При правильной постановке экспериментов пассажа маркера через сосудистую сеть отмечено не было<sup>[98][99][100]</sup>.

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

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

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<sup>[111]</sup>.

## Эволюция

В ходе эволюции нервной ткани позвоночных происходит увеличение её объёма. Большая 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<sup>[28][112]</sup>.

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

исключительно глиальной тканью<sup>[114]</sup>. В этом случае речь идёт о глиальном гематоэнцефалическом барьере<sup>[115]</sup>.

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<sup>[114]</sup>.

## 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<sup>[116][117]</sup>. 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

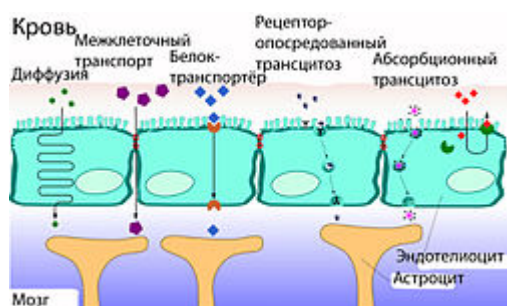


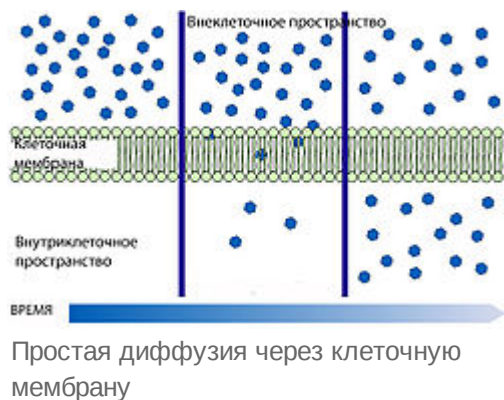
Схема транспорта различных веществ через гематоэнцефалический барьер

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<sup>[6][36]</sup>.

### 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 проникает в мозг лишь через клеточную мембрану<sup>[118]</sup>. Вода, глицерин и мочевины являются примерами тех небольших поляризованных молекул, которые могут свободно диффундировать через плотные контакты между эндотелиальными клетками ГЭБ<sup>[119]</sup>.

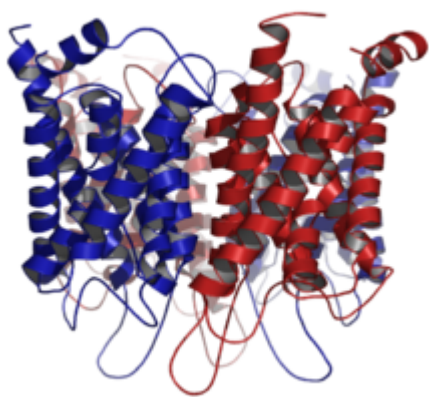
## Свободная диффузия



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<sup>[120]</sup>.

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<sup>[121]</sup>.

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<sup>[41][122]</sup>. Чем липофильнее и меньше вещество, тем легче оно диффундирует через клеточную мембрану<sup>[6]</sup>.



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<sup>[123][124][125][126]</sup>. Теория Тройбле была спектроскопически доказана в 1974 году<sup>[127][128]</sup>.

Прогноз и исследования проницаемости ГЭБ тем или иным веществом возможно проводить как *in vitro*<sup>[36][122][129][130][131]</sup> так и *in silico*<sup>[132]</sup>.

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<sup>[133]</sup>.

## Канальцевая проницаемость

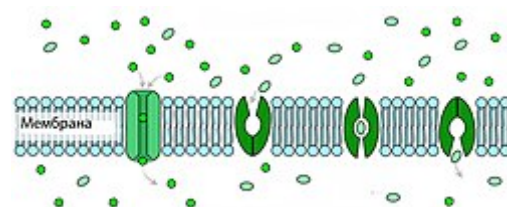


Небольшие полярные вещества, например молекулы воды, с трудом могут диффундировать через гидрофобные отделы клеточной мембраны эндотелиоцита. Несмотря на это доказана высокая проницаемость ГЭБ для воды<sup>[134]</sup>.

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<sup>[135]</sup>. На поверхности мембран клеток капиллярной сети мозга представлены в основном аквапорин-4 (AQP4) и аквапорин-9 (AQP9)<sup>[136]</sup>.

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<sup>[137]</sup>. 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)<sup>[138]</sup>.

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<sup>[118]</sup>.



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)<sup>[139]</sup> 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<sup>[140]</sup>.

Транспортёры могут осуществлять перенос веществ в одном либо двух направлениях<sup>[141]</sup>. 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<sup>[118]</sup>. 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<sup>[142][143]</sup>, антидиуретического гормона<sup>[144]</sup>, [D-Пеницилламин2,D-Пеницилламин5]-энкефалина (DPDPE)<sup>[145]</sup>.

Первым идентифицированным Efflux-транспортёром ГЭБ<sup>[146]</sup> является Р-гликопротеин, который закодирован геном MDR1.<sup>[147][148]</sup>

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

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<sup>[154]</sup>. L-изомеры аспарагиновой и глутаминовой кислоты являются стимулирующими аминокислотами и их избыток токсичен для ткани мозга<sup>[155]</sup>. 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)<sup>[25][156][157]</sup>.

В эпилептогенной ткани в эндотелии и астроцитах представлено большее количество белка Р-гликопротеина по сравнению с нормальной тканью мозга<sup>[158][159]</sup>.

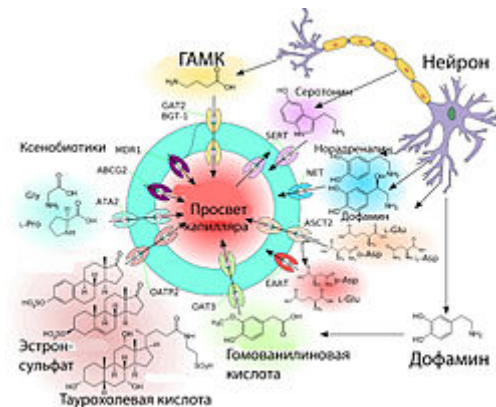
На клеточных мембранах эндотелиоцитов располагаются также транспортёры анионов (ОАТ и ОАТР)<sup>[160][161]</sup>. Большое количество Efflux-транспортёров выводят из эндотелиоцитов целый ряд веществ в кровеносное русло<sup>[120]</sup>.

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

## 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<sup>[23]</sup>. 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

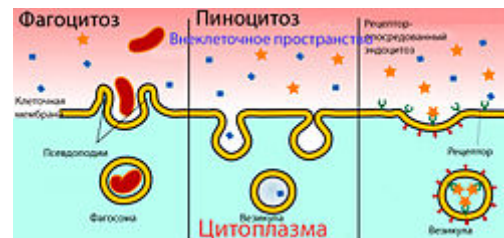


Выведение веществ из ткани мозга в кровеносное русло

белок трансферрин массой 75,2 кДа<sup>[162]</sup>, липопротеины низкой плотности из которых образуется холестерин<sup>[130][163]</sup>, инсулин<sup>[164]</sup> и другие пептидные гормоны<sup>[23]</sup>.

### 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 последующем образованием везикулярного пузырька и его переносом к противоположной поверхности клетки. Данный вид транспорта также называется катионным. Он проходит относительно быстрее рецептор-опосредованного трансцитоза<sup>[165][166][167][168]</sup>.



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<sup>[169]</sup>. 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*)<sup>[170]</sup>. 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<sup>[171]</sup>. На основании данной модели определяется величина Кроне-Ренкина, которая показывает, какая часть вещества при прохождении через кровеносное русло мозга проникнет через ГЭБ<sup>[172]</sup>. При её значении менее 0,2 ГЭБ слабопроницаем для вещества, при 0,2-0,8 — умеренно проницаем<sup>[171]</sup>.

### 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.<sup>[170]</sup>

### Исследования *in vitro*

Опыты *in vitro* проводятся для изучения транспортных процессов на клеточном уровне на изолированных капиллярах<sup>[36]</sup>. В ходе эксперимента у подопытного животного выделяются сосуды. Обязательным является сохранение в них метаболической активности<sup>[173]</sup>. 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<sup>[170][174][175]</sup>.

## 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<sup>[19]</sup>. 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<sup>[176]</sup>.

### Синдром дефицита белка GLUT-1

Синдром дефицита белка GLUT-1 (G93.4 по международной классификации болезней ВОЗ<sup>[177]</sup>) — 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<sup>[178]</sup>.

### Наследственная мальабсорбция фолиевой кислоты

Наследственная мальабсорбция фолиевой кислоты (D52.8 по международной классификации болезней ВОЗ<sup>[177]</sup>) — 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  $\beta$  в мозге. Снижение количества спинномозговой жидкости приводит к повышению концентрации нейротоксичных веществ. Нейроваскулярная гипотеза патогенеза болезни Альцгеймера предполагает, что накопление амилоида  $\beta$  также связано с нарушением функционирования транспортеров, опосредующих перенос вещества из мозга в кровь, например, Р-гликопротеина и LRP1. При воспалительных процессах повышается захват амилоида  $\beta$  перицитами, что приводит к их гибели. Кроме того, при болезни Альцгеймера снижена эффективность транспорта инсулина через ГЭБ, играющего нейропротекторную роль<sup>[176]</sup>.

### Сахарный диабет



Сахарный диабет (E10-E14 по международной классификации болезней ВОЗ<sup>[177]</sup>) 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<sup>[179]</sup>.

## Рассеянный склероз

См. также Хроническая цереброспинальная венозная недостаточность

Рассеянный склероз (G35 по международной классификации болезней ВОЗ<sup>[177]</sup>) — 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 —  $\gamma$ -интерферона, ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 и других; активируются В-лимфоциты. В результате начинают синтезироваться антитела к белку миелину, что приводит к формированию очагов воспалительной демиелинизации<sup>[180]</sup>.

## Ишемический инсульт

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



### Схема миграции лейкоцитов через ГЭБ

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

## 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<sup>[184]</sup>. 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<sup>[184]</sup>.

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

Менингококки и *E. coli* проникают через ГЭБ трансэндотелиально<sup>[184]</sup>.

## Вирусы и ГЭБ

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

## Опухоли головного мозга

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

## 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<sup>[188]</sup>

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](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 entre le liquide céphalorachidien et la circulation sanguine. Arch int Physiol 17:138—192, 1921; *L. Stern, R. Gautier*. Recherches sur le liquide céphalo-rachidien II: Les rapports entre le liquide céphalorachidien 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://doc.ub.uni-muenchen.de/5404/1/Brenner\\_Peter.pdf](http://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](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](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  $\alpha_M$ , 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](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](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 <sup>14</sup>C-inulin and <sup>14</sup>C-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, Pardridge 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](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](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<sub>2,5</sub> (<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.
60. 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.
61. 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.
62. 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%2Fnrdr.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](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](http://elementy.ru/nauchno-populyarnaya_biblioteka/432822/Otkryt_vorota_gematoentsefalicheskogo_barera))

---

Источник — [https://ru.wikipedia.org/w/index.php?title=Гематоэнцефалический\\_барьер&oldid=113642724](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.