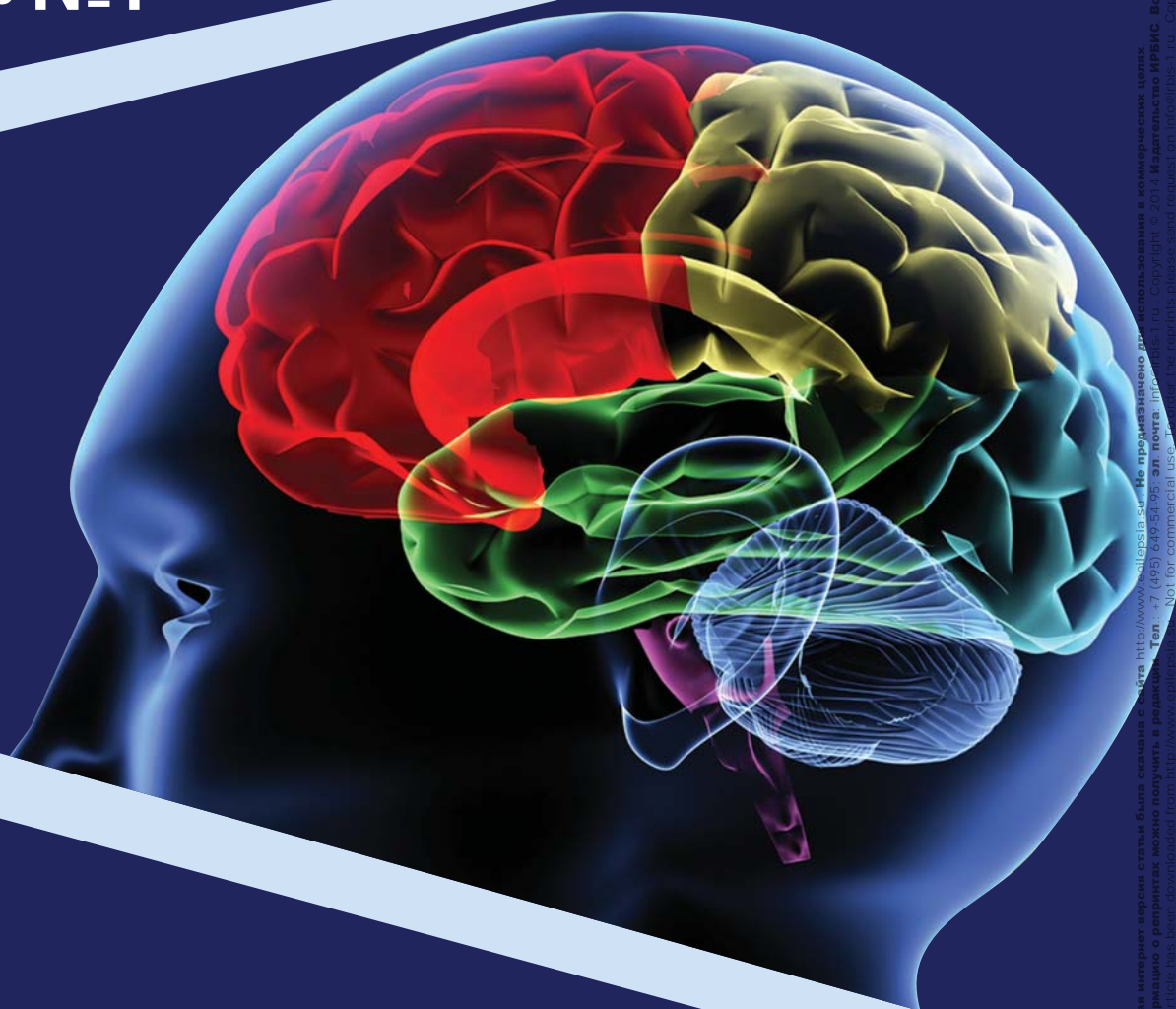


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2014 Том 6 №1



Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов
и изданий ВАК

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ НАРУШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС. ЧАСТЬ 2: ФУНКЦИИ И МЕХАНИЗМЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Блинов Д.В.

ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава РФ, Москва

Резюме: при эпилепсии, а также при сосудистых, демиелинизирующих, нейродегенеративных заболеваниях центральной нервной системы (ЦНС), при черепно-мозговой травме (ЧМТ), при гипоксически-ишемическом поражении ЦНС в акушерской практике и ряде других распространенных заболеваний ключевую роль в патогенезе играет нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Понимание функций, транспортных механизмов и механизмов повреждения ГЭБ в условиях патологии даст возможность определить перспективные пути улучшения эффективности своевременной диагностики и терапии. В обзорной статье описан транспорт в направлении «мозг – кровь» и «кровь – мозг», представлены четыре основных механизма трансцеллюлярного транспорта биологически активных веществ через ГЭБ: простая диффузия (simple diffusion), облегченная диффузия, опосредованная переносчиком (carrier-mediated diffusion), опосредованный переносчиком транспорт (carrier-mediated transport), жидкостный эндоцитоз, рецепторно-опосредованный эндоцитоз, адсорбтивно-опосредованный транспорт и эффлюксный транспорт. Представления об основных механизмах повреждения ГЭБ сведены к трем основным видам (расхождение «плотных контактов» между эндотелиоцитами, токсическое повреждение мембранных структур астроцитов и эндотелиоцитов, физическое разрушение структур ГЭБ). Детально описаны особенности повреждения ГЭБ при различных патологических состояниях – гипоксически-ишемическом поражении ЦНС, воспалении, болевом, токсическом воздействии, опухолевом росте и др. Это дает возможность обосновать необходимость объективной оценки состояния ГЭБ и нервной тка-

ни путем определения нейроспецифических белков в сыворотке крови для выбора адекватной тактики лечения и реабилитации.

Ключевые слова: ЦНС, ГЭБ, резистентность, трансцеллюлярный транспорт, плотные контакты.

Введение

Ключевую роль в патогенезе таких неврологических расстройств, как эпилепсия и эпилептиформные синдромы, а также сосудистые, демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания, играет нарушение резистентности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Повседневная практика взрослого невролога показывает, что повышение проницаемости ГЭБ и сопутствующее повреждение ЦНС свойственно сосудистым катастрофам (инсульт), черепно-мозговым травмам (ЧМТ), эпилепсии. Встречающиеся в практике детского невролога ассоциированные с «прорывом» ГЭБ нарушения деятельности ЦНС могут клинически проявляться в виде различных форм гидроцефалии, вторичной микроцефалии, детского церебрального паралича (ДЦП), судорожных (эпилептиформных) синдромов, а также задержки психомоторного развития [6,8,9,40]. Известно, что большинство пациентов, которые попадают на прием к неврологу, имеют минимум одно из перечисленных заболеваний. Интересно, что показатели России в отношении данной тенденции схожи с показателями большинства развитых стран Европы и Америки, причем показатели распространенности неуклонно возрастают [7,16,41,124]. Исходя из этого, представляется важным понимать функции ГЭБ и механизмы транспорта, которые, по сути, являются инструментами, определяющими адекватное исполнение этих функций. Это поможет установить основные меха-

низмы повреждения ГЭБ в качестве одного из центральных звеньев в патогенезе ряда ЦНС и обозначить пути улучшения эффективности своевременной диагностики и терапии.

В первой части был представлен детальный анализ современных представлений о формировании и структурно-функциональной организации ГЭБ [5]. Вместе с этими данными понимание динамического состояния ГЭБ в части функционирования транспортных систем в норме и при патологии позволит оценить возможности верификации состояния ГЭБ для определения тактики и стратегии лечения пациентов с эпилепсией и другими распространенными заболеваниями ЦНС.

Функции и транспортные механизмы гематоэнцефалического барьера

Прежде всего, ГЭБ препятствует проникновению в мозг токсических агентов экзо- и эндогенной природы. ГЭБ выполняет и другие не менее важные функции: обеспечивает гомеостаз среды мозга, селективный отбор и транспорт веществ, необходимых для деятельности нейронов и поддержания их трофического, пластического и энергетического потенциала [8,20]. Нарушение резистентности ГЭБ ведет к доминированию механизмов парацеллюлярного транспорта и изменению в регуляции трансмембранного транспорта, что влечет за собой нарушение гомеостаза среды мозга [37,38].

Поддерживая гомеостаз мозга, ГЭБ осуществляет селективный транспорт нутриентов при помощи значительного количества специальных белков-транспортёров, находящихся на поверхности мембраны. В условиях патологии могут быть идентифицированы различия в количестве или распространении транспортёров [23].

ГЭБ также регулирует ионный баланс мозга. Фактически формирование эдемы после инсульта связано с неспособностью ГЭБ поддерживать необходимые ионные градиенты; также имеется связь между изменением ионного гомеостаза ГЭБ и эпилепсией [17,23].

Глюкоза является основным энергетическим ресурсом мозга и транспортируется через ГЭБ непосредственно с помощью инсулинзависимого GLUT-1-транспортёра, содержание которого в аблюминальной и люминальной мембране неодинаково и равно соотношению 3:1. При гипогликемии распространение профиля GLUT-1 изменяется в основном на люминальной поверхности. Кроме этого, увеличение экспрессии GLUT-1 наблюдается и при гипоксии [38].

В составе ГЭБ имеется множество транспортных систем, высокоселективных для различных соединений. Они могут быть разделены на парацеллюлярные, когда вещества проходят между эндотелиоцитами, и трансцеллюлярные, когда распространение осуществляется поперек клетки, через соответствующие мембраны. Важно отметить, что данные виды

транспорта сосуществуют, не конкурируя друг с другом. Парацеллюлярную диффузию молекул и в определенной степени образование межклеточной жидкости регулируют «плотные контакты». Благодаря их наличию в норме парацеллюлярный транспорт (парацеллюлярная диффузия) не имеет большого распространения там, где имеются структуры ГЭБ [20,38].

Имеется четыре основных механизма трансцеллюлярного транспорта биологически активных веществ через ГЭБ:

1) простая диффузия (simple diffusion), свободное перемещение молекул и ионов в направлении градиента концентраций;

2) облегченная диффузия, опосредованная переносчиком (carrier-mediated diffusion), когда движение происходит также в направлении градиента концентраций, но молекулы, самостоятельно не способные проникнуть через мембрану, при этом связываются с определенными белками-переносчиками на мембране, и данный комплекс переносится посредством эндоцитоза;

3) опосредованный переносчиком транспорт (carrier-mediated transport), жидкостный эндоцитоз, рецепторно-опосредованный эндоцитоз, адсорбтивно-опосредованный транспорт – передвижение молекул и ионов через клеточную мембрану против любого из градиентов (электрохимических, осмотических и т.д.) с использованием энергии обменных процессов, накапливающейся в системе АТФ. Активный транспорт осуществляется с участием белка-переносчика, который имеет определенный участок (сайт) с изменяющимся аффинитетом;

4) эффлюксный транспорт – передвижение в направлении «мозг – кровь» (простая диффузия, опосредованное переносчиком выделение, конвективно-опосредованное выделение) [35].

Транспорт в направлении «кровь – мозг»

Простая диффузия. При трансцеллюлярной диффузии необходимым условием является высокая липофильность транспортируемой субстанции: чем выше липофильность, тем активнее идет диффузия. Также имеет значение молекулярная масса. В случае, если два вещества разнятся по молекулярной массе, имея в остальном идентичные характеристики, вещество с меньшей молекулярной массой будет транспортироваться быстрее. Так, быстро проникают через ГЭБ липофильные субстанции, неорганические молекулы O_2 , CO_2 , H_2O . Третьим фактором, влияющим на скорость диффузии, является количество соединений водорода в составе молекулы [121].

Простая диффузия является самопроизвольным процессом, который зависит от случайных движений молекул. Энергонезависимое изменение скорости диффузии через мембрану прямо зависит от того, насколько различаются концентрации вещества по одну и другую стороны мембраны. Если вещество не является электролитом, то его движение через

мембрану может быть описано следующим уравнением:

$$\Delta G = (R) \times (T) \times (\ln \times [Ci]/[Co]),$$

где ΔG – изменение энергии Гиббса (изобарно-изотермический потенциал, или свободная энтальпия); R – газовая константа (1,987 cal/mol×K); T – абсолютная температура в градусах по Кельвину; $[Ci]/[Co]$ – отношение концентрации растворенного вещества внутри (i – insert; o – out) и снаружи мембраны. Физический смысл энергии Гиббса (свободной энтальпии) в следующем: при $\Delta G < 0$ процесс самопроизвольно идет в заданном направлении; если $\Delta G > 0$ – самопроизвольно идет противоположный процесс, если $\Delta G = 0$ – наблюдается равновесие системы [121].

Если же вещество является электролитом, то приобретают значение иные механизмы. Как известно, в результате электролитической диссоциации молекул растворенного вещества в растворе в значительных концентрациях образуются катионы и анионы – ионы с различной полярностью. Поверхность мембраны обладает определенным зарядом и диффузия ионов с зарядом той же полярности затруднена, так как одноименные заряды отталкиваются. Поэтому скорость диффузии электролитов определяется двумя градиентами: помимо градиента концентраций на диффузию влияет еще и градиент электрических потенциалов. Таким образом, энергонезависимая диффузия электролитов через мембрану ГЭБ описывается следующим уравнением:

$$\Delta G = [(R) \times (T) \times (\ln \times [Ci]/[Co])] + [(z) \times (F) \times (\Delta Em)],$$

где ΔG – изменение энергии Гиббса (изменение в течение процесса энергии, способной выполнить данную работу); R – газовая константа (1,987 cal/mol×°K); T – абсолютная температура в градусах по Кельвину; $[Ci]/[Co]$ – отношение концентрации растворенного вещества внутри и снаружи мембраны; z – заряд раствора; F – константа Фарадея (количество электричества, необходимое для выделения 1 эквивалентной массы вещества, 23,06 ккал/V эквивалент); D – разность потенциалов между катионами и анионами [1,20,36].

Другим аспектом, имеющим важное значение в определении скорости диффузии через мембрану ГЭБ, является зависимость ее от физического расстояния между точками «входа» и «выхода». Данную закономерность, получившую известность как «соотношение Эйнштейна» (А. Эйнштейн, 1905), можно выразить следующим уравнением:

$$(\Delta X)^2 = 2 \times \text{Distance},$$

где ΔX – среднее смещение молекулы.

Перечисленные выше процессы ряд авторов относят к первичной транслокации. Если переносчик связывается с субстратом путем невалентных взаимодействий (ионными, гидрофобными и др. силами), то такой процесс называется вторичной транслокацией. Различают три ее вида: облегченная диффузия (уни-

порт), ко-транспорт (симпорт) и противотранспорт (антипорт) [29,77,90].

Облегченная диффузия, опосредованная переносчиком. Этот механизм транспорта через ГЭБ осуществляется путем прикрепления молекул к белку-транспортеру, расположенному на поверхности мембраны. При этом изменяется конформация белка. После этого белок вместе с нутриентом перемещается через мембрану согласно градиенту концентраций. Облегченная диффузия является пассивным, то есть энергонезависимым видом транспорта, что отличает ее от опосредованного переносчиком эндоцитоза. Механизм облегченной диффузии не зависит от переноса других веществ как в направлении «мозг – кровь», так и в противоположном и носит название «унипорт». Путем облегченной диффузии через ГЭБ проникают такие вещества, как моноуглероды, аминокислоты, нуклеотиды, глутатион, пептиды малого размера и т.д. [1,20].

Опосредованный переносчиком транспорт, carrier-mediated transport. Данный вид транспорта является обобщенным понятием для большого количества специфических механизмов переноса веществ через ГЭБ, которые зависят от затрат энергии, протекающих против градиента концентраций. Одним из видов такой вторичной транслокации является ко-транспорт (симпорт) – совместный транспорт двух и более веществ в одном направлении. Другим видом – противотранспорт, или антипорт. Механизм противотранспорта подразумевает сопряжение переноса какого-либо соединения в одном направлении с движением другого соединения в противоположном направлении. Таким видом транспорта в направлении «кровь – мозг» является эндоцитоз [1,8,37,38]. Похожим видом транспорта, но работающим в противоположном направлении является так называемое опосредованное переносчиком выделение [35,37,91].

Эндоцитоз делится на два вида: жидкостный эндоцитоз (собственно пиноцитоз) и адсорбционный, в основном рецепторно-опосредованный эндоцитоз, РОЭ (receptor-mediated endocytosis, RME). Жидкостный эндоцитоз – поглощение экстрацеллюлярной жидкости внутрь клетки через механизмы, независимые от лигандных связей. Жидкостный эндоцитоз является температуро- и энергозависимым, но неконкурентным и ненасыщаемым процессом. Следует отметить, что ГЭБ характеризуется сниженным количеством пиноцитозных везикул. Жидкостный эндоцитоз в эндотелиальных клетках мозговых капилляров в норме почти не встречается, однако его значение может увеличиваться в условиях патологического повышения проницаемости ГЭБ [20,38].

Основным механизмом селективного захвата макромолекул в ГЭБ является рецепторно-опосредованный эндоцитоз, РОЭ, Receptor-mediated endocytosis (RME). Клетки имеют большое количество ре-

цепторов для захвата соответствующих лиганд различных молекул и соединений, включая гормоны, факторы роста, ферменты и белки плазмы. Молекулы, транспортируемые путем РОЭ, соединяются с рецепторами, которые расположены на поверхности мембраны в так называемых окаймленных ямках (coated pits) – особых областях плазматической мембраны, окаймленными по кругу каймой из белка клатрина. После образования комплекса «молекула – рецептор» эти участки отшнуровываются от мембраны, образуя «окаймленные пузырьки», покрытые клатрином со стороны цитоплазмы. Клатриновая кайма вскоре после образования и инвагинации пузырьков удаляется (реакция требует гидролиза АТФ). В сформировавшейся гладкой эндосоме происходит формирование так называемого эндосомального компартмента разделенных лиганда и рецептора (CURL, compartment of uncoupling receptor and ligand). Мембрана эндосомы содержит АТФазу, которая приводит к окислению содержимого и разъединению лиганда и рецептора в пределах CURL. Затем рецептор в рециркулирующих пузырьках (тубулах, отделяющихся от эндосомы) может возвращаться на плазматическую мембрану [113,121].

Рецепторно-опосредованный эндоцитоз играет важную роль в транспортных функциях ГЭБ. Такие вещества, как трансферрин, лептин, инсулин проникают в мозг именно посредством РОЭ. Железотрансферриновый комплекс проникает в клетку посредством эндоцитоза трансферринового рецептора. После окисления в везикуле железо высвобождается и трансферрин-трансферриновый комплекс восстанавливается на поверхности мембраны. Некоторые гормоны, такие как инсулин и лептин, также используют рецепторно-медиаторный эндоцитоз для прохождения через ГЭБ. По некоторым данным, ожирение может быть связано с повреждением транспортных механизмов лептина через ГЭБ. Также было показано, что белок gp120, входящий в структуру вируса иммунодефицита человека, проникает через ГЭБ именно посредством эндоцитоза. Более поздние исследования показали, что gp120-позитивные вирионы проходят через ГЭБ мыши, в то время как gp120-негативные вирионы не проникают через ГЭБ [20,23,38,104,105].

Адсорбтивно-опосредованный транспорт (absorptive-mediated transport, АМЕ). Данный механизм транспорта запускается под воздействием электростатического взаимодействия положительно заряженного вещества (обычно – обладающей зарядом частью пептида), и отрицательно заряженной поверхностью плазматической мембраны (гликокаликсом). Этот вид транспорта обладает более низким аффинитетом и высокой пропускной способностью, нежели РОЭ. Поэтому основные исследования в области разработки лекарственных препаратов, способных проникать через ГЭБ, проводятся именно в направлении АМЕ [37,38,113].

Транспорт в направлении «мозг – кровь»

Транспорт веществ через ГЭБ в данном направлении является значительно менее изученным процессом. Лишь в последние годы исследованиям эффлюкса стало уделяться все больше внимания в связи с тем, что возможность влиять на данное направление транспорта играет важную роль в разработке новых лекарственных препаратов и методов их доставки [35,57,67,90,91]. В настоящее время в качестве революционной методологии введения лекарств рассматривается конвективная доставка (convection-enhanced delivery, CED), которая позволяет донести препарат непосредственно к ткани ЦНС, минуя ГЭБ [69]. При этом закономерно на первый план выходит проблема поддержания концентрации препаратов в границах терапевтического диапазона. В этих условиях понимание транспортных механизмов выделения приобретает особое значение. Перечисленными факторами объясняется повышенный интерес к изучению эффлюкса из ЦНС, демонстрируемый как центрами исследования и разработки фармакологических компаний, так и независимыми лабораториями [57,90,91].

Простая диффузия. Липофильные вещества могут покидать мозг через мембраны ГЭБ путем простой диффузии. При этом демонстрируется прямая зависимость от соотношения «липофильность\водорастворимость», т.е. чем больше липофильность молекулы, тем большее значение имеет данный способ эффлюкса. Размеры молекулы и способность к простой диффузии, напротив, находятся в обратной зависимости: успешно проникать через мембрану способны только молекулы малого размера [69,113].

Опосредованное переносчиком выделение. Наиболее важным транспортным эффлюксным механизмом ГЭБ является опосредованное переносчиком выделение (carrier-mediated efflux) [35,37,38,69]. Данный механизм вовлечен в процесс выделения лекарственных средств из мозга в кровотоки и является главной помехой для действия многих фармакологических агентов. В его основе лежат так называемые транспортеры ABC (английская аббревиатура ABC расшифровывается как ATP-Binding Cassette, связанные с АТФ контейнеры). ABC – это большое семейство мембранных транспортеров со схожей структурой, широко распространенных как в прокариотических, так и в эукариотических клетках [35]. Данные транспортеры объединяет общая доменная организация – наличие трансмембранных и АТФ-связывающих участков (ABC-доменов). Белки этого семейства обычно состоят из четырех структурных доменов, два из которых пронизывают мембрану (состоящую из нескольких трансмембранных сегментов). Другие два домена располагаются в цитоплазме. Они участвуют в расщеплении АТФ, извлекая энергию, необходимую для транспорта молекул через мем-

брану эндотелиоцита. У человека идентифицировано свыше 48 членов этого семейства. Классификация включает 7 групп, названных по буквам латинского алфавита от А до G. Три из них – группы В, С и G – содержат транспортеры, играющие важную роль в транспортных эффлюксных механизмах ГЭБ. К группе ABC-B относят белки неспецифической лекарственной устойчивости (multidrug-resistance proteins, MDR). Наиболее хорошо изученным белком данной группы является P-гликопротеин (P-glycoprotein, Pgp). В семейство ABC-C входят ассоциированные белки неспецифической лекарственной устойчивости (multidrug-resistance-associated proteins, MRP). Наконец, в семейство ABC-G входит белок устойчивости к раку молочной железы (breast cancer resistance protein, BCRP), недавно идентифицированный и в эндотелиоцитах ГЭБ [35,69,90,91]. Pgp, MRP и BCRP играют основополагающую роль в функционировании активного транспорта ввода разнообразных биологических агентов из ЦНС. Физиологически их роль заключается в экспорте из клеток нервной ткани метаболитов, а также проникнувших через ГЭБ путем пассивного или активного транспорта обладающих потенциальной нейротоксичностью ксенобиотиков или просто избыточного количества нутриентов. Таким образом, опосредованное переносчиком выделение выполняет детоксицирующие и нейропротективные функции [69,91]. Следует отметить, что большинство молекул лекарственных препаратов являются субстратами для ABC-транспортеров. Это объясняет ограниченные возможности терапевтического действия препаратов при заболеваниях ЦНС. Нередко при разработке и клинических испытаниях препаратов в условиях *in vitro* или после прямой аппликации на структуры мозга в эксперименте наблюдается выраженный терапевтический эффект. Однако он исчезает или значительно уменьшается в условиях испытаний *in vivo*. В большинстве случаев препарат не может проникнуть через ГЭБ или достичь цели именно благодаря активности ABC-транспортеров. В настоящее время фармакологическими компаниями и независимыми лабораториями развернуты исследования механизмов опосредованного переносчиками выделения и ABC-транспортеров с целью поиска путей минимизации их влияния на действие препаратов [35,37,38,69,90,91].

Конвективно-опосредованное выделение. Третьим эффлюксным механизмом, степень важности которого только еще предстоит подтвердить, является конвективно-опосредованное выделение (convection-mediated efflux) [69]. В обзорах, освещавших исследования транспортных механизмов ГЭБ, которые были опубликованы всего несколько лет назад, данный механизм не упоминался [57,67,99]. Однако Groothuis с соавт. (2007) опубликовали данные фундаментального исследования, состоящего из трех серий экспериментов, в котором показали роль диффузии, кон-

векции и капиллярных транспортеров в выведении веществ из экстрацеллюлярного пространства мозга [69]. Авторы изучали клиренс ряда веществ, введенных непосредственно в ЦНС крысы стереотаксическим методом. В экспериментах была подтверждена роль конвективно-опосредованного выведения в динамике высвобождения из нервной ткани различных биохимических агентов. В основе конвективно-опосредованного выделения лежит высвобождение эндометаболитов и других веществ из клеток нервной ткани в экстрацеллюлярную жидкость и далее – в СМЖ. Таким образом, данный вид эффлюкса представляет собой способ выведения, когда вещество минует прохождение через биологические мембраны [69]. При этом неизученными на сегодняшний день остаются многие аспекты конвективно-опосредованного транспорта. Одной из них является причина формирования градиента давления, необходимого для начала конвекции. В частности, предстоит исследовать роль метаболизма воды и/или глюкозы. Также необходимо понимание роли аквапоринов (белков водных каналов клеточной мембраны) в физиологии оборота воды в ЦНС и контроле конвективно-опосредованного транспорта [69].

Итак, Groothuis с соавт. постулируют следующие закономерности выделения биологически активных веществ из мозга. Пути выведения одного и того же вещества могут быть более разнообразны, чем его транспорта в направлении «кровь – мозг» и их соотношение определяется следующими принципами. Если вещество обладает достаточной степенью липофильности и для него отсутствуют специфические переносчики, оно может выводиться через ГЭБ путем простой диффузии. Вклад конвективно-опосредованного выделения в этом случае крайне мал. Если это средне- или крупномолекулярное соединение, профиль его выделения определяется суммой опосредованного переносчиком выделения, простой диффузии и конвективно-опосредованного выделения. При этом роль простой диффузии может быть малозначимой вследствие физических размеров молекулы. Однако скорость конвективно-опосредованного выделения не зависит от молекулярного размера, и данный вид эффлюкса имеет определенное значение наряду с опосредованным переносчиком выделения.

Таким образом, в условиях неповрежденного ГЭБ наибольшее распространение имеет трансцеллюлярный транспорт. При нарушении резистентности ГЭБ и открытии плотных контактов приобретает значение парацеллюлярный транспорт. Трансцеллюлярный транспорт биологически активных веществ через ГЭБ в направлении «мозг – кровь» осуществляется при помощи простой диффузии, облегченной диффузии и опосредованных переносчиком механизмов (жидкостный эндоцитоз, рецепторно-опосредованный эндоцитоз, адсорбтивно-опосредованный транспорт и др.) [8,20,56,104,122]. Последний является

энергозависимым транспортом против градиента концентрации и играет наиболее важную роль в условиях неповрежденного ГЭБ. Трансцеллюлярный транспорт в направлении «мозг – кровь» менее изучен. Малые липофильные молекулы могут транслоцироваться через ГЭБ путем простой диффузии. Наиболее важным эффлюксным механизмом является опосредованное переносчиком выделение. Наконец, имеет значение и конвективно-опосредованное выделение. В отличие от транспорта в направлении «кровь – мозг», здесь общий профиль выделения для одного и того же вещества является результирующим показателем всех трех перечисленных видов транспорта, хотя и с преобладанием одного из них [35,57,67,69,90,91]. Таким образом, основную роль в обеспечении гомеостаза и функций ЦНС в условиях нормальной физиологии играют системы активного транспорта с участием белков-переносчиков [20,37,38,69].

Участки мозга с отсутствием ГЭБ

ГЭБ имеется в подавляющем большинстве, но не во всех структурах головного мозга. Известно, что ГЭБ не имеют шесть анатомических образований:

- 1) самое заднее поле (лат. – *area postrema*) ромбовидной ямки (дна IV желудочка), располагающееся между треугольником блуждающего нерва с окаймляющим его самостоятельным канатиком (лат. – *funiculus separans*) и бугорком тонкого ядра;
- 2) шишковидное тело (эпифиз);
- 3) нейрогипофиз;
- 4) прикрепленная пластинка (лат. – *lamina affixa*) — эмбриональный остаток стенки конечного мозга, покрывающий верхнюю поверхность таламуса, которая, медиально истончаясь, образует извитую пластинку — сосудистую ленту (лат. – *tenia choroidea*) [82];
- 5) субфорникальный орган (СФО);
- 6) субкомиссуральный орган (СКО).

Большинство вышеперечисленных анатомических образований представляют собой нейроэндокринные структуры, участвующие в процессах нейрогуморальной регуляции роста, половой системы, поддержания гомеостаза и т.п. посредством выработки гормонов, которые не способны пройти через ГЭБ в направлении «мозг – кровь». Нейроны дна IV желудочка улавливают в крови наличие токсических веществ и стимулируют рвотный центр [54]. Поэтому наличие полноценного ГЭБ препятствовало бы исполнению данными структурами своих функций.

Нарушение резистентности гематоэнцефалического барьера в условиях патологии

Основные механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера

Повреждение ГЭБ является одним из центральных звеньев в патогенезе многих заболеваний нервной си-

стемы. Фактически важнейшим свойством ГЭБ является способность противостоять химическим, физическим и иным воздействиям, предотвращая прохождение их из капилляра в ткань мозга. В условиях патологии неспецифическая проницаемость ГЭБ для различных эндо- и экзогенных веществ может существенно возрастать. В этих случаях имеет место патологическая проницаемость, или «прорыв», нарушение резистентности ГЭБ. Патологическая проницаемость ГЭБ, как правило, является двунаправленным процессом.

Нарушение резистентности ГЭБ – крайне интересная и перспективная тема для исследований в области неврологии, биохимии, фармакологии, нейрофизиологии и других дисциплин. Как раньше, так и в настоящее время проблеме посвящается большое количество научных работ. Проникновение через ГЭБ красителей и других веществ зарегистрировано при определенных экспериментальных воздействиях [8,13,34,83,87,94], а также при множестве патологических процессов [8,10,11,17,19,21,25,30,59,66]. Большое количество исследований посвящено нарушению проницаемости ГЭБ, обусловленному сосудистым, токсическим, травматическим, инфекционным и аллергическим факторами [2,9,12,19,22,23,26,87,105,110]. При всем многообразии болезней, состояний и синдромов, обуславливающих воздействие данных патогенных факторов, этиология повреждения ГЭБ сводится к трем основным видам [8,11,105,109]:

1. Расхождение «плотных контактов» между эндотелиоцитами (нарушение парацеллюлярных транспортных механизмов). Его сопровождает отек и набухание концевых отростков астроцитов. Такой механизм имеет нарушение деятельности ГЭБ при гипоксически-ишемическом повреждении, в частности, при острых нарушениях мозгового кровообращения, асфиксии новорожденных, инсультах, а также других патологических состояниях, характеризующихся выраженными нарушениями гомеостаза. Последними исследованиями подтверждено нарушение функции эндотелия у пациенток с эпилепсией и другими заболеваниями, составляющими группу риска развития акушерской патологии (включая гипоксию плода\новорожденного) [15].

2. Повреждение мембранных структур астроцитов и эндотелиоцитов вследствие воздействия экзо- и эндогенных токсинов (нарушение трансмембранных транспортных механизмов). Примерами такого нарушения функции ГЭБ является поражение при острых нейроинфекциях, острой алкогольной энцефалопатии, кетоацидотической коме, а также тяжелых формах других заболеваний, в течение которых может развиваться массивный нейротоксический синдром (при перитоните, панкреатите, гриппе и т.д.).

3. Травматическое повреждение ГЭБ с физическим разрушением всех структур, образующих барьер. Такой тип нарушения проницаемости ГЭБ доминирует при тяжелых ЧМТ, интранатальных родовых травмах и инвазивно растущих опухолях мозга.

Как правило, данные виды повреждения практически никогда не действуют обособленно, чаще имеет место параллельное включение нескольких видов, хотя и с доминированием одного из них [8,11].

Независимо от этиологии, нарушение резистентности («прорыв») ГЭБ происходит путем реализации следующих факторов: открытие плотных контактов, увеличение пиноцитоза, уменьшение ригидности мембран, формирование так называемых пор в мембранах; нарушение функционирования транспортных систем, нарушение целостности базальной мембраны. Любое нарушение проницаемости ГЭБ сопровождается одним или несколькими вариантами отека мозга (цитотоксическим, вазогенным, смешанным) с разной степенью выраженности [8].

В одних случаях повышение проницаемости ГЭБ является следствием различных патологических процессов. Данное положение характерно для ишемического инсульта и травматического повреждения ЦНС [82,96]. В других случаях, наоборот, нарушение резистентности ГЭБ предопределяет развитие каскада патологических реакций. В частности, доказано, что «прорыв» ГЭБ играет важную роль в патогенезе рассеянного склероза [50]. Кроме этого, имеется определенное количество нозологий, когда вектор зависимости между патогенезом и нарушением проницаемости ГЭБ еще до конца не определен. Однако в настоящее время к данному вопросу приковано внимание многих исследовательских коллективов и растет количество работ на тему нарушения проницаемости ГЭБ при заболеваниях ЦНС [117]. Последние успехи в изучении проницаемости ГЭБ были достигнуты благодаря развитию иммуногистохимических методов исследования морфологии головного мозга [31,32,39,51,56,100], сравнительно недавно появившейся возможности изучения свойства и функционирования ГЭБ *in vitro* [43,84], а также совершенствования методик моделирования различных патологических состояний на животных [72,73,74,113].

Особенности повреждения ГЭБ при различных патологических состояниях

Гипоксически-ишемическое поражение ЦНС. Ишемия головного мозга является собой комплексный патологический процесс, который включает снижение скорости кровотока с последующим критическим снижением снабжения нервной ткани кислородом и метаболически активными веществами [3,77]. Доказана прямая связь ишемии головного мозга с увеличением проницаемости капилляров [85,107]. В частности, то, что гипоксия (и последующая за ней реоксигенация) приводит к нарушению парацеллюлярного транспорта вследствие открытия (и даже разрушения) «плотных контактов», ряд авторов доказали с использованием моделей ГЭБ *in vitro* [27,62,63,92]. Имеются сообщения, что гипоксия приводит и к нарушению трансцеллюлярного транспорта [47,77,108]. В исследованиях *in vitro* эндотелиальные клетки ме-

нее чувствительны к гипоксии, если культивируются вместе с астроцитами или перицитами, то есть культуры характеризуются увеличением способности противостоять повреждению [62,63,78,86]. Несмотря на это, в условиях *in vivo* гипоксия/реоксигенация приводит к увеличению проницаемости ГЭБ, снижению экспрессии окклюдина, а также активации транскрипции специфических факторов (nuclear factor-kB; hypoxia-inducible factor-1), которые могут иметь диагностическое значение [118,119]. При этом такая перестройка морфологии «плотных контактов» регулируется васкулоэндотелиальным фактором роста (VEGF) и окисью азота [62,63,77]. Более того, количественные показатели VEGF обратно пропорциональны снижению зоны постишемического отека и уменьшению повреждения ткани мозга. Это подтверждает предположение о том, что процесс распространения зоны ишемического повреждения головного мозга может быть обусловлен перестройкой морфологии «плотных контактов» [115].

Воспаление. Воспалительные медиаторы также могут влиять на проницаемость ГЭБ [77]. Некоторые авторы постулируют, что изменение состояния «плотных контактов» может являться отличительным признаком заболеваний, протекающих с явлениями воспаления в нервной ткани [106]. Установлено, что нарушение проницаемости ГЭБ, которое представляется возможным верифицировать при проведении MPT-исследования, имеет место на ранних стадиях рассеянного склероза, причем данные изменения предшествуют манифесту клинической симптоматики [50,77]. В исследованиях с использованием экспериментальных моделей рассеянного склероза на лабораторных животных показано, что нарушение проницаемости ГЭБ индуцируется Т-лимфоцитами и моноцитами [97,112]. В эндотелиоцитах микроциркуляторного русла снижается экспрессия окклюдина и ZO-1 [42,93]. Это происходит под влиянием цитокинов, в частности белка хемоаттрактанта моноцита 1 (monocyte chemoattractant protein-1), фактора некроза опухоли- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α), интерлейкина-1B, и интерферона- γ [95,114]. Подобные наблюдения были сделаны и при постморальном исследовании головного мозга пациентов с энцефалитом, обусловленным ВИЧ-инфекцией, а также болезнью Альцгеймера [49,60,61].

Недавние исследования показали, что очаг воспаления, расположенный вне центральной нервной системы, также может оказывать значительное влияние на состояние «плотных контактов» ГЭБ и экспрессию нейроспецифических протеинов. Huber и др. в эксперименте показал, что воспаление, инициированное введением различных веществ в заднюю лапу крысы, способствовало увеличению проницаемости ГЭБ для сахарозы [79,81]. Авторы экспериментировали с такими биологически активными агентами, как формалин, полный адьювант Фрейнда и λ -каппа-

гинан. Увеличение проницаемости характеризовалось снижением экспрессии окклюдина и повышением экспрессии ZO-1 [81]. Предпринятые позднее более углубленные и пролонгированные во времени исследования нарушения резистентности ГЭБ под влиянием периферического воспаления с использованием модели с введением λ -каррагинана выявили двухфазность процесса. Увеличение экспрессии ZO-1 характерно только для ранней фазы процесса, в то время как снижение экспрессии окклюдина происходит и в ранней, и в поздней фазах. При этом ZO-1 начинал терять связь с актином и усиливать связь с ZO-2. Изменения в данном звене означают нарушение взаимодействия между комплексом «плотных контактов» и цитоскелетом клетки [80]. Несмотря на то, что в экспериментальных условиях воспроизведена связь между периферическим воспалением и нарушением парацеллюлярного транспорта, механизм влияния периферического воспаления на изменение характеристик «плотных контактов» до сих пор не выяснен. Возможно, в процесс вовлечены цитокины, образующиеся при локальном воспалении и попадающие в головной мозг через кровоток [77].

Болевое воздействие. Следует отметить, что хирургический болевой шок также ведет к повышению проницаемости ГЭБ [104]. Кроме того, распространяющаяся корковая депрессия, являясь феноменом, характерным для мигрени, активирует матриксные металлопротеазы, которые, в свою очередь, влияют на проницаемость ГЭБ путем протеолиза базальной мембраны и разрушения «плотных контактов» с характерным снижением экспрессии ZO-1 в области пораженной коры головного мозга [70,111]. Все эти недавние исследования подтверждают возможность изменения характеристик «плотных контактов» ГЭБ в ответ на ноцицептивные стимулы.

Токсическое воздействие. В роли нейротоксинов, влияющих на проницаемость ГЭБ, могут выступать различные биохимические активные вещества. Например, никотин, являющийся сильным вазоактивным агентом, влияет на трансцеллюлярный транспорт глюкозы и ионов [29,52,53,75,76]. На возможное влияние на парацеллюлярный транспорт и, в частности, на открытие «плотных контактов» указывают верифицированные в условиях *in vitro* снижение экспрессии и изменение краевой локализации ZO-1, играющие роль в повышении проницаемости ГЭБ [28]. В условиях *in vivo* влияние никотина на ГЭБ крысы также выражается в изменении распределения ZO-1 в эндотелиоцитах мозговых капилляров, снижении иммунореактивности клаудина-3 и, в итоге, повышении проницаемости ГЭБ для сахарозы [75,77]. Неоднократно исследовалась и роль кокаина как вещества, способного ускорить прогрессирование деменции у ВИЧ-инфицированных пациентов. В этом случае наряду с непосредственным воздействием

кокаина на эндотелиоциты имеют место и увеличение выработки провоспалительных факторов [61,65,98,123].

Опухолевый рост. Для множества различных типов опухолей головного мозга характерно развитие отека. Ряд авторов считает, что раскрытие «плотных контактов» является если не центральным механизмом, то играющим значительную роль в формировании отека [102]. Ранее те же авторы выявили обратную пропорциональную зависимость экспрессии окклюдина в опухоли с усилением контраста, сделав предположение, что к развитию отека мозга приводит потеря «плотными контактами» окклюдина [103]. Недавно верифицировано и снижение в зоне опухоли (в частности, в мультиформной глиобластоме) экспрессии другого белка «плотных контактов», клаудина-3 [120]. Неполноценность в строении «плотных контактов» эндотелиоцитов сосудистой сети опухоли, по-видимому, является результатом так называемого проангиогенного эффекта (т.е. стимуляции развития эндотелиальных клеток-предшественников), сопровождающего рост опухоли, или недостатка астроцитов, обладающих модулирующими функциями в развитии ГЭБ [77,102].

Снижение экспрессии белков «плотных контактов», сопровождающее раскрытие «плотных контактов» выявляется и при других патологических процессах. Например, диабет, роль которого в нарушении структуры капиллярного русла и как фактора риска развития ишемии головного мозга хорошо известна, также характеризуется снижением содержания окклюдина в эндотелиоцитах [33,46,68,77].

Заключение

В качестве резюме можно отметить, что ключевую роль в патогенезе многих расстройств ЦНС, включая эпилепсию, играет нарушение резистентности ГЭБ. Учитывая, что основной функцией его является обеспечение селективного транспорта метаболически активных веществ в направлении «кровь – мозг» и вывод метаболитов в обратном направлении, «прорыв» ГЭБ, по-сути, обуславливает именно нарушение селективности в отношении как мелко-, так и крупномолекулярных соединений. Во многом нарушение резистентности ГЭБ происходит за счет открытия «плотных контактов» между эндотелиоцитами, то есть нарушения парацеллюлярного транспорта. Как правило, нарушение проницаемости ГЭБ сопровождается патологическими процессами в астроцитах и других структурах, образующих барьер, а также в нейронах, как вследствие прямого токсического действия, так и вследствие нарушения трофической функции со стороны астроглии. Более того, повышение проницаемости ГЭБ может являться одним из факторов хронизации нейродегенеративных процессов вследствие выхода в периферический кровоток забарьерных антиге-

нов с последующим запуском механизмов иммунного ответа, развитием вторичной нейродегенерации и нарушения функции нейротрансмиттерных систем.

Исходя из этого, для выбора адекватной тактики лечения и реабилитации крайне важно обладать объективной картиной состояния ГЭБ и нервной ткани. Для этой цели оправданным представляется биохимическое определение так называемых периферических маркеров, которые могли бы охарактеризовать состояние компонентов, входящих в ГЭБ. В качестве таких маркеров могут выступать нейроспецифические белки и ряд других биологически активных ве-

ществ. В частности, диагностическое значение в оценке состояния одного из основных компонентов ГЭБ – эндотелиоцитов может иметь сосудистый эндотелиальный фактор роста (vascular endothelial growth factor, VEGF). Глиофибрилярный кислый протеин (gliofibrillary acid protein, GFAP) и нейроспецифическая енолаза (neuron-specific enolase, NSE), семейство протеинов S100 в обычных условиях не выходят за ГЭБ и могут практически не определяться в сыворотке крови, но при нарушении проницаемости ГЭБ они проникают в периферический кровоток и могут быть определены с использованием коммерческих тест-систем.

Литература:

- Андрианов В.В., Гайнутдинов Х.Л., Гайнутдинова Т.Х., Мухамедшина Д.И., Штарк М.Б., Эпштейн О.И. Мембранотропные эффекты малых доз антител к белку S100. Бюлл. эксп. биол. мед. Приложение 1. 2003.
- Березин В.А., Шевченко Г.М., Бунятин Г.Г. Специфические белки промежуточных филаментов в нормальной нервной ткани и в опухолях головного мозга. Нейрохимия. 1987; 6: 77-81.
- Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование). Дисс. канд. ...мед. наук. М. 2004; 153 с.
- Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 2: 5-12.
- Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 1: Строение и формирование гематоэнцефалического барьера. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013; 3: 65-75.
- Блинов Д.В., Терентьев С.С. Белковые маркеры гипоксически-ишемического поражения ЦНС в перинатальном периоде. Нейрохимия. 2013; 30 (1): 22-28.
- Блинов Д.В., Терентьев С.С. Характеристика биохимических маркеров нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера и функционирования центральной нервной системы. Нейрохимия. 2013; 30 (3): 179-192.
- Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М. 1983; 480 с.
- Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Кучинская А. Диагностика и прогноз поражений ЦНС у недоношенных детей в раннем неонатальном периоде. Тез. докл. научно-пр. конф. «Актуальные проблемы педиатрии». Тамбов. 1990; 25-26.
- Гроппа С.А., Чехонин В.П. Специфические антигены мозга как показатели проницаемости гематоэнцефалического барьера при болезни Альцгеймера. Ж. невропат. и психиатр. 1998; 3: 50-52.
- Гурина О.И. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС. Дисс. канд. ...мед. наук. 1996; 142 с.
- Гурина О.И., Рябухин И.А., Анин А.Н. Исследование проницаемости ГЭБ у новорожденных крысят в условиях индуцированных гипертермических судорог. Бюлл. эксп. биол. и мед. 1997; 123 (2): 146-149.
- Гурина О.И., Рябухин И.А., Рогаткин С.О. Иммуноферментный анализ НСБ и антител к ним в оценке перинатальных поражений ЦНС у недоношенных детей. Педиатрия. 1995; 3: 15-19.
- Гусев Е.И., Демина Т.Л. Рассеянный склероз. Consilium Medicum. 2000; 2: 16-18.
- Джобова Э.М., Некрасова К.Р., Артизанова Д.П., Хейдар Л.А., Судакова Г.Ю., Дanelян С.Ж., Блинов Д.В., Доброхотова Ю.Э. Дисфункция эндотелия и система гемостаза в группах риска по развитию акушерской патологии. Системный подход к диагностике и терапии. Акушерство, гинекология и репродукция. 2013; 1: 45-53.
- Заболееваемость всего населения России в 2011 году. Статистические материалы. Минздравсоцразвития России. Департамент анализа, прогноза, развития здравоохранения и медицинской науки. ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения» Минздрава. М. 2012. 138 с.
- Лиджиева Р.Ц. Специфические белки нервной ткани в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при коматозных состояниях у детей. Дисс. канд. ...мед. наук. 1990; 218 с.
- Петров С.В., Лебедев С.В., Блинов Д.В., Гурина О.И., Чехонин В.П. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в СМЖ и сыворотке крови у крыс при моделировании ишемии головного мозга. Материалы XIV Съезда психиатров России. М. 2005; с. 494.
- Рогаткин С.О. Клинико-нейросонографические и иммунохимические критерии диагностики и прогноза перинатальных поражений ЦНС у новорожденных детей различного гестационного возраста. Автореф. дисс. канд. ...м. наук. 1993; 23 с.
- Рябухин И.А., Дмитриева Т.Б., Чехонин В.П. Гематоэнцефалический барьер (часть I). Эмбриоморфогенез, клеточная и субклеточная биология плотных контактов эндотелиоцитов. Нейрохимия. 2003; 20: 12-23.
- Тимофеева Л.А. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений проницаемости ГЭБ у плодов и новорожденных с гипербилирубинемией. Дисс. канд. ...мед. наук. 1999; 132 с.
- Чехонин В.П., Асанова Л.М., Гавриленко А.Я. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в сыворотке крови больных эпилепсией. ЖНИП им. С.С. Корсакова. 1995; 3: 30-31.
- Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000; 416 с.
- Чехонин В.П., Лебедев С.В., Дмитриева Т.Б., Блинов Д.В., Гурина О.И., Семенова А.В., Володин Н.Н. «Иммуноферментный анализ NSE и GFAP, как критерий динамической оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера крыс при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС». Бюлл. эксп. биол. мед. 2003; 136 (9): 299-303.
- Чехонин В.П., Лиджиева Р.Ц., Коротева Е.А. Иммунохимическое изучение механизмов аутоиммунной агрессии антител к нейроспецифическим белкам у крыс с экспериментальным прорывом ГЭБ. Нейрохимия. 1989; 9 (2): 241-246.
- Штарк М.Б. Мозгоспецифические белки (антигены) нервной ткани и функции нейрона. М. 1985; 313 с.
- Abbruscato T.J., Davis T.P. Combination of hypoxia/aglycemia compromises in vitro blood-brain barrier integrity. J. Pharmacol. Exp. Ther. 1999; 289: 668-675.
- Abbruscato T.J., Lopez S.P., Mark K.S., Hawkins B.T., Davis T.P. Nicotine and cotinine modulate cerebral microvascular permeability and protein expression of ZO-1 through nicotinic acetylcholine receptors expressed on brain endothelial cells. J. Pharm. Sci. 2002; 91: 2525-2538.
- Abbruscato T.J., Lopez S.P., Roder K.,

- Paulson J.R. Regulation of Blood-Brain Barrier Na,K,2Cl-Cotransporter through Phosphorylation during in Vitro Stroke Conditions and Nicotine Exposure. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2004; 310: 459-468.
30. Abel H.T., Von-Rohden L., Lamme W. Intracerebral hemorrhage and neuron-specific enolase in premature and full-term infants - a clinical study. *Pediatr. Grenzgeb*. 1993; 31 (3): 133-140.
 31. Albrechtsen M., Bock E. Quantification of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in human body fluids by means of ELISA employing a monoclonal antibody. *J. Neuroimmunol*. 1985; 8: 301-309.
 32. Albrechtsen M., Massaro A., Bock E. Enzyme-linked immunosorbent assay for human glial fibrillary acidic protein using a mouse monoclonal antibody. *J. Neurochem*. 1985; 44: 560-565.
 33. Antonetti D.A., Barber A.J., Khin S., Lieth E., Tarbell J.M., Gardner T.W. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *The Penn State Retina Research Group. Diabetes*. 1998; 47: 1953-1959.
 34. Babu P.P., Kumari L.R., Vemuri M.C. Differential changes in cell morphology, macromolecular composition and membrane protein profiles of neurons and astrocytes in chronic ethanol treated rats. *Mol. Cell. Biochem*. 1994; 12 (130 (1)): 29-40.
 35. Begley D.J. ABC Transporters and the blood-brain barrier. *Current Pharmaceutical Design*. 2004; 10: 1295-1312.
 36. Begley D.J. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 104: 29-45.
 37. Begley D.J. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacology & Therapeutics*. 2004; 104: 29-45.
 38. Begley D.J., Bradbery M.W., Kreuter J. *The Blood-Brain Barrier and Drug Delivery to the CNS*. Marcel Dekker, Inc. New York. 2000.
 39. Blennow M., Rosengren L., Jonsson S., Forsberg H., Glial fibrillary acidic protein is increased in the cerebrospinal fluid of preterm infants with abnormal neurological findings. *Acta Paediatr*. 1996; 85: 485-489.
 40. Blinov D.V., Terent'ev S.S. Protein markers of hypoxic-ischemic lesions of the CNS in the perinatal period. *Neurochemical Journal*. 2013; 7 (1): 16-22.
 41. Blinov D.V., Terent'ev S.S. Characterization of biochemical markers of blood-brain-barrier permeability and the functioning of the central nervous system. *Neurochemical Journal*. 2013; 7 (3): 159-170.
 42. Bolton S.J., Anthony D.C., Perry V.H. Loss of the tight junction proteins occludin and zonula occludens-1 from cerebral vascular endothelium during neutrophil-induced blood-brain barrier breakdown in vivo. *Neuroscience*. 1998; 86: 1245-1257.
 43. Bonhomme V., Hans P., Collette I., Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage. Part III. Investigation of the astrocyte protective effect against kainate-induced neurotoxicity. *J. Neurosurg. Anesthesiol*. 1993; 2: 9-22.
 44. Braun L.D., Cornford E.M., Oldendorf W.H. Newborn rabbit blood-brain barrier is selectively permeable and differs substantially from the adult. *J. Neurochem*. 1980; 34: 147-152.
 45. Brenton D.P., Gardiner R.M. Transport of L-phenylalanine and related amino acids at the ovine blood-brain barrier. *J. Physiol*. 1988; 402: 497-514.
 46. Chehade J.M., Haas M.J., Mooradian A.D. Diabetes-related changes in rat cerebral occludin and zonula occludens-1 (ZO-1) expression. *Neurochem Res*. 2002; 27: 249-252.
 47. Cipolla M.J., Crete R., Vitullo L., Rix R.D. Transcellular transport as a mechanism of blood-brain barrier disruption during stroke. *Front Biosci*. 2004; 9: 777-785.
 48. Cornford E.M., Braun L.D., Oldendorf W.H. Developmental modulations of blood-brain barrier permeability as an indicator of changing nutritional requirements in the brain. *Pediatr Res*. 1982; 16: 324-328.
 49. Dallasta L.M., Pizarov L.A., Esplen J.E., Werley J.V., Moses A.V., Nelson J.A., Achim C.L. Blood-brain barrier tight junction disruption in human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Am. J. Pathol*. 1999; 155: 1915-1927.
 50. de Vries H.E., Dijkstra D.D. Mononuclear phagocytes at the blood-brain barrier in multiple sclerosis. In *Blood-Spinal Cord and Brain Barriers in Health and Disease* (Sharma H.S. and Westman J. eds.). 2004; 409-417, Elsevier, San Diego.
 51. Dotevall L., Rosengren L.E., Hagberg L. Increased cerebrospinal fluid levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in Lyme neuroborreliosis. *Infection*. 1996; 24: 125-129.
 52. Duelli R., Staudt R., Grunwald F., Kuschinsky W. Increase of glucose transporter densities (Glut1 and Glut3) during chronic administration of nicotine in rat brain. *Brain Res*. 1998; 782: 36-42.
 53. Duelli R., Staudt R., Maurer M.H., Kuschinsky W. Local transport kinetics of glucose during acute and chronic nicotine infusion in rat brains. *J. Neural. Transm*. 1998; 105: 1017-1028.
 54. Duvernoy H.M., Risold P.Y. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Rev*. 2007; 5: 119-147.
 55. Dvorak H.F., Harvey V.S., Estrella P., Brown L.F., McDonagh J., Dvorak A.M. Fibrin containing gels induce angiogenesis: implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest*. 1987; 57: 673-686.
 56. Dziegielewska K.M., Saunders N.R. The ins and outs of brain-barrier mechanisms. *Trends Neurosci*. 2002; 25 (2): 69-71.
 57. Edwards R.H. Drug delivery via the blood-brain barrier. *Nat. Neurosci*. 2001; 4: 221-222.
 58. Eng L.F. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): The major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. *J. Neuroimmunol*. 1981; 8: 203-214.
 59. Eng L.F., Ghirnikar R.S. GFAP and astrogliosis. *Brain. Pathol*. 1994; 4 (3): 229-237.
 60. Fiala M., Gan X.H., Zhang L., House S.D., Newton T., Graves M.C., Shapshak P., Stins M., Kim K.S., Witte M., Chang S.L. Cocaine enhances monocyte migration across the blood-brain barrier. Cocaine's connection to AIDS dementia and vasculitis? *Adv Exp Med Biol*. 1998; 437: 199-205.
 61. Fiala M., Liu Q.N., Sayre J., Pop V., Brahmandam V., Graves M.C., Vinters H.V. Cyclooxygenase-2-positive macrophages infiltrate the Alzheimer's disease brain and damage the blood-brain barrier. *Eur. J. Clin. Investig*. 2002; 32: 360-371.
 62. Fischer S., Claus M., Wiesnet M., Renz D., Schaper W., Karliczek G.F. Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via VEGF and NO. *Am. J. Physiol*. 1999; 276: 812-820.
 63. Fischer S., Wobben M., Kleinstuck J., Renz D., Schaper W. Effect of astroglial cells on hypoxia-induced permeability in PBMEC cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*. 2000; 279: 935-944.
 64. Frank H.J., Jankovic-Vokes T., Partridge W.M., Morris W.L. Enhanced insulin binding to blood-brain barrier in vivo and to brain microvessels in vitro in newborn rabbits. *Diabetes*. 1985; 34: 728-733.
 65. Gan X., Zhang L., Berger O., Stins M.F., Way D., Taub D.D., Chang S.L., Kim K.S., House S.D., Weinand M., Witte M., Graves M.C., Fiala M. Cocaine enhances brain endothelial adhesion molecules and leukocyte migration. *Clin Immunol*. 1999; 91: 68-76.
 66. Gasse H., Meyer W. Neuron-specific enolase as a marker of hypothalamo-neurohypophyseal development in postnatal *Monodelphis domestica* (Marsupialia). *Neurosci. Lett*. 1995; 189 (1): 54-56.
 67. Golden P.L., Pollack G.M. Blood-brain barrier efflux transport. *J. Pharm. Sci*. 2003; 92: 1739-1753.
 68. Goldstein L.B., Adams R., Becker K., Furberg C.D., Gorelick P.B., Hademenos G., Hill M., Howard G., Howard V.J., Jacobs B., Levine S.R., Mosca L., Sacco R.L., Sherman D.G., Wolf P.A., del Zoppo G.J. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke*. 2001; 32: 280-299.
 69. Groothuis D.R., Vavra M.W., Schlageter K.E., Kang E.W.Y., Itskovich A.I., Hertzler S., Allen C.V., Lipton H.L. Efflux of drugs and solutes from brain: the interactive roles of diffusional transcapillary transport, bulk flow and capillary transporters. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2007; 27: 43-56.
 70. Gursoy-Ozdemir Y., Qiu J., Matsuoka N., Bolay H., Bermpohl D., Jin H., Wang X., Rosenberg G.A., Lo E.H., Moskowitz M.A. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J. Clin. Investig*. 2004; 113: 1447-1455.
 71. Jackson M. J., Turkington D. Depression and anxiety in epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2005; 76 (1): 45-47.
 72. Hardemark H., Ericsson N., Kotwica Z., Rundstrom G., Mendel-Hartvig I., Olsson Y., Pahlmann S., Persson L. S-100 protein and

- neuron-specific enolase on CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J. Neurosurg.* 1989; 71: 727-731.
73. Hardemark H., Persson L., Bolander H., Hillered L., Olsson Y., Pahlman S. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke.* 1988; 19: 1140-1144.
 74. Hartfield R.H., Mckernan R.M. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res.* 1992; 2: 249-252.
 75. Hawkins B.T., Abbruscato T.J., Egleton R.D., Brown R.C., Huber J.D., Campos C.R., Davis T.P. Nicotine increases in vivo blood-brain barrier permeability and alters cerebral microvascular tight junction protein distribution. *Brain Res.* 2004; 1027: 48-58.
 76. Hawkins B.T., Brown R.C., Davis T.P. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends Pharmacol.* 2002; 23: 78-82.
 77. Hawkins B.T., Davis T.P. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and Disease. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 173-185.
 78. Hayashi K., Nakao S., Nakaoko R., Nakagawa S., Kitagawa N., Niwa M. Effects of hypoxia on endothelial/pericytic co-culture model of the blood-brain barrier. *Regul. Pept.* 2004; 123: 77-83.
 79. Huber J.D., Egleton R.D., Davis T.P. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. *Trends Neurosci.* 2001; 24: 719-725.
 80. Huber J.D., Hau V.S., Borg L., Campos C.R., Egleton R.D., Davis T.P. Blood-brain barrier tight junctions are altered during a 72-h exposure to lambda-carrageenan-induced inflammatory pain. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002; 283: 1531-1537.
 81. Huber J.D., Witt K.A., Hom S., Egleton R.D., Mark K.S., Davis T.P. Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001; 280: 1241-1248.
 82. Ilzecka J. The structure and function of blood-brain barrier in ischaemic brain stroke process. *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska.* 1996; 51:123-127.
 83. Ito U., Go K.G., Walker J.T. Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. Behavior of the blood-brain barrier. *Acta Neuropath.* 1976; 34: 1-6.
 84. Kalman M. GFAP expression withdraws – a trend of glial evolution? *Brain Res. Bulletin.* 2002; 57: 509-511.
 85. Kempinski O. Cerebral edema. *Semin. Nephrol.* 2001; 21: 303-307.
 86. Kondo T., Kinouchi H., Kawase M., Yoshimoto T. Astroglial cells inhibit the increasing permeability of brain endothelial cell monolayer following hypoxia/reoxygenation. *Neurosci Lett.* 1996; 208: 101-104.
 87. Lee J.C., Olszewski J. Increased cerebrovascular permeability after repeated electroshocks. *Neurology.* 1996; 11: 515-519.
 88. Liebner S., Fischmann A., Rascher G., Duffner F., Grote E.H., Kalbacher H., Wolburg H. Claudin-1 and claudin-5 expression and tight junction morphology are altered in blood vessels of human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol. (Berl.).* 2000; 100: 323-331.
 89. Liu Y., Wu Y., Lee J.C., Xue H., Pevny L.H., Kaprielian Z., Rao M.S. Oligodendrocyte and astrocyte development in rodents: an in situ and immunohistological analysis during embryonic development. *Glia.* 2002; 40: 25-43.
 90. Löscher W., Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Progress in Neurobiology.* 2005; 76 (1): 22-76.
 91. Löscher W., Potschka H. Blood-Brain Barrier Active Efflux Transporters: ATP-Binding Cassette Gene Family. *NeuroRx.* 2005; 2 (1): 86-98.
 92. Mark K.S., Davis T.P. Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxia-reoxygenation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002; 282: 1485-1494.
 93. McQuaid S., Plumb J., Mirakhor M., Kirk J. Abnormal endothelial tight junctions in active lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2002; 28: 153.
 94. Miller D.B., Blekman C.F., O'Callagan J.P. An increase glial fibrillary acidic protein follows brain hypertremia in rats. *Brain Res.* 1987; 415: 371-374.
 95. Minagar A., Alexander J.S. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003; 9: 540-549.
 96. Morganti-Kossmann M.C., Rancan M., Stahel P.F., Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2002; 8: 101-105.
 97. Morrissey S.P., Stodal H., Zettl U., Simonis C., Jung S., Kiefer R., Lassmann H., Hartung H.P., Haase A., Toyka K.V. In vivo MRI and its histological correlates in acute adoptive transfer experimental allergic encephalomyelitis. Quantification of inflammation and oedema. *Brain.* 1996; 119: 239-248.
 98. Nath A., Maragos W.F., Avison M.J., Schmitt F.A., Berger J.R. Acceleration of HIV dementia with methamphetamine and cocaine. *J. Neurovirol.* 2001; 7: 66-71.
 99. Neuwelt E.A. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery.* 2004; 54: 131-142.
 100. Niebroj-Dobosz I., Rafalowska J., Lukasiuk M. Immunohistochemical analysis of some proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with ischemic strokes. *Folia Neuropathol.* 1994; 32 (3): 129-137.
 101. Padgett D.N. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Carnegie Inst. Publ.* 575, Contribution to Embryology. 1948; 32: 205-261.
 102. Papadopoulos M.C., Saadoun S., Binder D.K., Manley G.T., Krishna S., Verkman A.S. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience.* 2004; 129: 1011-1020.
 103. Papadopoulos M.C., Saadoun S., Woodrow C.J., Davies D.C., Costa-Martins P., Moss R.F., Krishna S., Bell B.A. Occludin expression in microvessels of neoplastic and non-neoplastic human brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2001; 27: 384-395.
 104. Partridge W.M. Transport of nutrients and hormones through the blood-brain barrier. *Fed. Proc.* 1984; 43: 201-204.
 105. Partridge W.M. Neurotrophins, neuroprotection and the blood-brain barrier. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2002; 3 (12): 1753-1757.
 106. Petty M.A., Lo E.H. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog. Neurobiol.* 2002; 68: 311-323.
 107. Petty M., Wettstein J. Elements of cerebral microvascular ischaemia. *Brain Res. Reviews.* 2001; 36: 23-34.
 108. Plateel M., Teissier E., Cecchelli R. Hypoxia dramatically increases the nonspecific transport of blood-borne proteins to the brain. *J. Neurochem.* 1997; 68: 874-877.
 109. Pluta R. Blood-brain barrier dysfunction and amyloid precursor protein accumulation in microvascular compartment following ischemia-reperfusion brain injury with 1-year survival. *Acta Neurochir. Suppl.* 2003; 86: 117-122.
 110. Rosengren L.E., Haglid K.G. Long term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of gliol fibrillary acidic protein (GFAP) and S-100. *Brit. J. Industr. Med.* 1989; 46: 316-320.
 111. Sanchez-del-Rio M., Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 289-293.
 112. Seeldrayers P.A., Syha J., Morrissey S.P., Stodal H., Vass K., Jung S., Gneiting T., Lassmann H., Haase A., Hartung H.P. Magnetic resonance imaging investigation of blood-brain barrier damage in adoptive transfer experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 1993; 46: 199-206.
 113. Shusta V.E. Blood-Brain Barrier Genomics, Proteomics, and New Transporter Discovery. *NeuroRx.* 2005; 2 (1): 151-161.
 114. Song L., Pachter J.S. Monocyte chemoattractant protein-1 alters expression of tight junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells. *Microvasc Res.* 2004; 67: 78-89.
 115. van Bruggen N., Thibodeaux H., Palmer J.T., Lee W.P., Fu L., Cairns B., Tumas D., Gerlai R., Williams S.P., van Lookeren Campagne M., Ferrara N. VEGF antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. *J. Clin. Investig.* 1999; 104: 1613-1620.
 116. Wakai S, Hirokawa N. Development of the blood-brain barrier to horseradish peroxidase in the chick embryo. *Cell. Tissue Res.* 1978; 195: 195-203.
 117. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S., Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis and dementia? *Stroke.* 2003; 34: 806-812.
 118. Witt K.A., Mark K.S., Hom S., Davis T.P. Effects of hypoxia-reoxygenation on rat blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285: 2820-2831.
 119. Witt K.A., Mark K.S., Huber J., Davis T.P. Hypoxia-inducible factor and nuclear factor kappa-B activation in blood-brain barrier endothelium under hypoxic/reoxygenation stress. *J. Neurochem.* 2005; 92: 203-214.

120. Wolburg H., Wolburg-Buchholz K., Kraus J., Rascher-Eggstein G., Liebner S., Hamm S., Duffner F., Grote E.H., Risau W., Engelhardt B. Localization of claudin-3 in tight junctions of the blood-brain barrier is selectively lost during experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme. 2003; *Acta Neuropathol.* 105: 586-592.

121. Wolka A.M., Huber J.D., Davis T.P. Pain and the blood-brain barrier: obstacles to drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2003; 55: 987-1006.

122. Xiang J., Ennis S.R., Abdelkarim G.E., Fujisawa M., Kawai N., Keep R.F. Glutamine transport at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Neurochem. Int.* 2003; 43 (4-5): 279-288.

123. Zhang L., Looney D., Taub D., Chang S.L., Way D., Witte M.H., Graves M.C., Fiala M. Cocaine opens the blood-brain barrier to HIV-1 invasion. *J. Neurovirol.* 1998; 4: 619-626.

124. Wang H., Dwyer-Lindgren L., Lofgren K.T., Rajaratnam J.K., Marcus J.R., Levin-Rector A., Levitz C.E., Lopez A.D., Murray C.J. *Lancet.* 2012; 380: 2071-2094.

References:

1. Andrianov V.V., Gajnutdinov H.L., Gajnutdinova T.H., Muhamedshina D.I., Shtark M.B., Jepshtejn O.I. Membranotropnye jeffekty malyh doz antitel k belku S100. *Bjull. jeksp. biol. med. Prilozhenie 1.* 2003.
2. Berezin V.A., Shevchenko G.M., Bunjatin G.G. Cpecificheskie belki promezhutochnyh filamentov v normal'noj nervnoj tkani i v opuholjah golovnogogo mozga. *Nejrohimiya.* 1987; 6: 77-81.
3. Blinov D.V. Immunofermentnyj analiz nejrospecificheskih antigenov v ocenke pronicaemosti gematojencefalicheskogo bar'era pri perinatal'nom gipoksicheski-ishemicheskom porazhenii CNS (kliniko-jeksp. analiz). *Diss. kand. ...med. nauk. M.* 2004; 153 s.
4. Blinov D.V. Obektivnye metody opredelenija tjazhesti i prognoza perinatal'nogo gipoksicheski-ishemicheskom porazhenija CNS. *Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija.* 2011; 2: 5-12.
5. Blinov D.V. Sovremennye predstavlenija o roli narushenija rezistentnosti gematojencefalicheskogo bar'era v patogeneze zabolevanij CNS. *Chast' 1: Stroenie i formirovanie gematojencefalicheskogo bar'era. Jpilepsija i paroksizmal'nye sostojanija.* 2013; 3: 65-75.
6. Blinov D.V., Terent'ev S.S. Belkovye markery gipoksicheski-ishemicheskom porazhenija CNS v perinatal'nom periode. *Nejrohimiya.* 2013; 30 (1): 22-28.
7. Blinov D.V., Terent'ev S.S. Charakteristika biohimicheskikh markerov narushenija pronicaemosti gematojencefalicheskogo bar'era i funkcionirovanija central'noj nervnoj sistemy. *Nejrohimiya.* 2013; 30 (3): 179-192.
8. Bredberi M. *Koncepcija gematojencefalicheskogo bar'era.* M. 1983; 480 s.
9. Volodin N.N., Rogatkin S.O., Kuchinkas A. Diagnostika i prognoz porazhenij CNS u nedonoshennyh detej v rannem neonatal'nom periode. *Tez. dokl. nauchno-pr. konf. «Aktual'nye problemy pediatrii».* Tambov. 1990; 25-26.
10. Groppa S.A., Chehonin V.P. Specificheskie antigeny mozga kak pokazateli pronicaemosti gematojencefalicheskogo bar'era pri bolezni Al'cgejmery. *Zh. nevropat. i psihiatr.* 1998; 3: 50-52.
11. Gurina O.I. Kliniko-immunohimicheskaja ocenka narushenij funkcij gematojencefalicheskogo bar'era u

- novorozhdennyh detej s perinatal'nymi porazhenijami CNS. *Diss. kand. ...med. nauk.* 1996; 142 s.
12. Gurina O.I., Rjabuhin I.A., Anin A.N. Issledovanie pronicaemosti GJeB u novorozhdennyh kryssjat v uslovijah inducirovannyh gipertermicheskikh sudorog. *Bjull. jeksp. biol. i med.* 1997; 123 (2): 146-149.
13. Gurina O.I., Rjabuhin I.A., Rogatkin S.O. Immunofermentnyj analiz NSB i antitel k nim v ocenke perinatal'nyh porazhenij CNS u nedonoshennyh detej. *Pediatrija.* 1995; 3: 15-19.
14. Gusev E.I., Demina T.L. *Rassejannyj skleroz.* *Consilium Medicum.* 2000; 2: 16-18.
15. Dzhobava Je.M., Nekrasova K.R., Artizanova D.P., Hejdar L.A., Sudakova G.Ju., Daneljan S.Zh., Blinov D.V., Dobrohotova Ju.Je. Disfunkcija jendotelija i sistema gemostaza v gruppah riska po razvitiyu akusherskoj patologii. *Sistemnyj podhod k diagnostike i terapii. Akusherstvo, ginekologija i reprodukcija.* 2013; 1: 45-53.
16. Zabolevaemost' vsego naselenija Rossii v 2011 godu. *Statisticheskie materialy. Minzdravsocrazvitiya Rossii. Departament analiza, prognoza, razvitiya zdravoohraneniya i medicinskoj nauki. FGBU «Central'nyj nauchno-issledovatel'skij institut organizacii i informatizacii zdravoohraneniya» Minzdrava. M.* 2012. 138 s.
17. Lidzhieva R.C. Specificheskie belki nervnoj tkani v ocenke pronicaemosti gematojencefalicheskogo bar'era pri komatoznyh sostojanijah u detej. *Diss. kand. ...med. nauk.* 1990; 218 s.
18. Petrov S.V., Lebedev S.V., Blinov D.V., Gurina O.I., Chehonin V.P. Immunofermentnyj analiz nejrospecificheskih belkov v SMZh i syvorotke krovi u kryss pri modelirovanii ishemii golovnogogo mozga. *Materialy XIV Sezda psihiatrov Rossii. M.* 2005: s. 494.
19. Rogatkin S.O. Kliniko-nejrosonograficheskie i immunohimicheskije kriterii diagnostiki i prognoza perinatal'nyh porazhenij CNS u novorozhdennyh detej razlichnogo gestacionnogo vozrasta. *Avtoref. diss. kand. ...m. nauk.* 1993; 23 s.
20. Rjabuhin I.A., Dmitrieva T.B., Chehonin V.P. Gematojencefalicheskij bar'er (chast' I). *Jembriomorfogenez, kletochnaja i subkletochnaja biologija plotnyh kontaktov jendotelicicov. Nejrohimiya.* 2003; 20: 12-23.
21. Timofeeva L.A. Kliniko-immunohimicheskaja ocenka narushenij pronicaemosti GJeB u plodov i novorozhdennyh s giperbilirubinemiej. *Diss. kand. ...med. nauk.* 1999; 132 s.
22. Chehonin V.P., Asanova L.M., Gavrilenko A.Ja. Immunofermentnyj analiz

- nejrospecificheskih belkov v syvorotke krovi bol'nyh jpilepsiej. *ZhNIP im. S.S. Korsakova.* 1995; 3: 30-31.
23. Chehonin V.P., Dmitrieva T.B., Zhirkov Ju.A. Immunohimicheskij analiz nejrospecificheskih antigenov. *M. 2000;* 416 s.
24. Chehonin V.P., Lebedev S.V., Dmitrieva T.B., Blinov D.V., Gurina O.I., Semenova A.V., Volodin N.N. «Immunofermentnyj analiz NSE i GFAP, kak kriterij dinamicheskogo ocenki pronicaemosti gematojencefalicheskogo bar'era kryss pri perinatal'nom gipoksicheski-ishemicheskom porazhenii CNS». *Bjull. jeksp. biol. med.* 2003; 136 (9): 299-303.
25. Chehonin V.P., Lidzhieva R.C., Koroteeva. 26. Shtark M.B. *Mozgospecificheskie belki (antigeny) nervnoj tkani i funkcii nejrona.* M. 1985; 313 s.
27. Abbruscato T.J., Davis T.P. Combination of hypoxia/aglycemia compromises in vitro blood-brain barrier integrity. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999; 289: 668-675.
28. Abbruscato T.J., Lopez S.P., Mark K.S., Hawkins B.T., Davis T.P. Nicotine and cotinine modulate cerebral microvascular permeability and protein expression of ZO-1 through nicotinic acetylcholine receptors expressed on brain endothelial cells. *J. Pharm. Sci.* 2002; 91: 2525-2538.
29. Abbruscato T.J., Lopez S.P., Roder K., Paulson J.R. Regulation of Blood-Brain Barrier Na,K,2Cl-Cotransporter through Phosphorylation during in Vitro Stroke Conditions and Nicotine Exposure. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2004; 310: 459-468.
30. Abel H.T., Von-Rohden L., Lamme W. Intracerebral hemorrhage and neuron-specific enolase in premature and full-term infants - a clinical study. *Pediatr. Grenzgeb.* 1993; 31 (3): 133-140.
31. Albrechtsen M., Bock E. Quantification of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in human body fluids by means of ELISA employing a monoclonal antibody. *J. Neuroimmunol.* 1985; 8: 301-309.
32. Albrechtsen M., Massaro A., Bock E. Enzyme-linked immunosorbent assay for human glial fibrillary acidic protein using a mouse monoclonal antibody. *J. Neurochem.* 1985; 44: 560-565.
33. Antonetti D.A., Barber A.J., Khin S., Lieth E., Tarbell J.M., Gardner T.W. Vascular permeability in experimental diabetes is associated with reduced endothelial occludin content: vascular endothelial growth factor decreases occludin in retinal endothelial cells. *The Penn State Retina Research Group. Diabetes.* 1998; 47: 1953-1959.

34. Babu P.P., Kumari L.R., Vemuri M.C. Differential changes in cell morphology, macromolecular composition and membrane protein profiles of neurons and astrocytes in chronic ethanol treated rats. *Mol. Cell. Biochem.* 1994; 12 (130 (1)): 29-40.
35. Begley D.J. ABC Transporters and the blood-brain barrier. *Current Pharmaceutical Design.* 2004; 10: 1295-1312.
36. Begley D.J. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacology & Therapeutics.* 2004; 104: 29-45.
37. Begley D.J. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. *Pharmacology & Therapeutics.* 2004; 104: 29-45.
38. Begley D.J., Bradbery M.W., Kreuter J. The Blood-brain Barrier and Drug Delivery to the CNS. Marcel Dekker, Inc. New York. 2000.
39. Blennow M., Rosengren L., Jonsson S., Forssberg H., Glial fibrillary acidic protein is increased in the cerebrospinal fluid of preterm infants with abnormal neurological findings. *Acta Paediatr.* 1996; 85: 485-489.
40. Blinov D.V., Terent'ev S.S. Protein markers of hypoxic-ischemic lesions of the CNS in the perinatal period. *Neurochemical Journal.* 2013; 7 (1): 16-22.
41. Blinov D.V., Terent'ev S.S. Characterization of biochemical markers of blood-brain-barrier permeability and the functioning of the central nervous system. *Neurochemical Journal.* 2013; 7 (3): 159-170.
42. Bolton S.J., Anthony D.C., Perry V.H. Loss of the tight junction proteins occludin and zonula occludens-1 from cerebral vascular endothelium during neutrophil-induced blood-brain barrier breakdown in vivo. *Neuroscience.* 1998; 86: 1245-1257.
43. Bonhomme V., Hans P., Collette I., Moonen G. Neuron-specific enolase as a marker of in vitro neuronal damage. Part III. Investigation of the astrocyte protective effect against keaine-induced neurotoxicity. *J. Neurosurg. Anesthesiol.* 1993; 2: 9-22.
44. Braun L.D., Cornford E.M., Oldendorf W.H. Newborn rabbit blood-brain barrier is selectively permeable and differs substantially from the adult. *J. Neurochem.* 1980; 34: 147-152.
45. Brenton D.P., Gardiner R.M. Transport of L-phenylalanine and related amino acids at the ovine blood-brain barrier. *J. Physiol.* 1988; 402: 497-514.
46. Chehade J.M., Haas M.J., Mooradian A.D. Diabetes-related changes in rat cerebral occludin and zonula occludens-1 (ZO-1) expression. *Neurochem Res.* 2002; 27: 249-252.
47. Cipolla M.J., Crete R., Vitullo L., Rix R.D. Transcellular transport as a mechanism of blood-brain barrier disruption during stroke. *Front Biosci.* 2004; 9: 777-785.
48. Cornford E.M., Braun L.D., Oldendorf W.H. Developmental modulations of blood-brain barrier permeability as an indicator of changing nutritional requirements in the brain. *Pediatr Res.* 1982; 16: 324-328.
49. Dallasta L.M., Pizarov L.A., Esplen J.E., Werley J.V., Moses A.V., Nelson J.A., Achim C.L. Blood-brain barrier tight junction disruption in human immunodeficiency virus-1 encephalitis. *Am. J. Pathol.* 1999; 155: 1915-1927.
50. de Vries H.E., Dijkstra D.D. Mononuclear phagocytes at the blood-brain barrier in multiple sclerosis. In *Blood-Spinal Cord and Brain Barriers in Health and Disease* (Sharma H.S. and Westman J. eds.). 2004; 409-417, Elsevier, San Diego.
51. Dotevall L., Rosengren L.E., Hagberg L. Increased cerebrospinal fluid levels of glial fibrillary acidic protein (GFAP) in Lyme neuroborreliosis. *Infection.* 1996; 24: 125-129.
52. Duelli R., Staudt R., Grunwald F., Kuschinsky W. Increase of glucose transporter densities (Glut1 and Glut3) during chronic administration of nicotine in rat brain. *Brain Res.* 1998; 782: 36-42.
53. Duelli R., Staudt R., Maurer M.H., Kuschinsky W. Local transport kinetics of glucose during acute and chronic nicotine infusion in rat brains. *J. Neural. Transm.* 1998; 105: 1017-1028.
54. Duvernoy H.M., Risold P.Y. The circumventricular organs: an atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Rev.* 2007; 5: 119-147.
55. Dvorak H.F., Harvey V.S., Estrella P., Brown L.F., McDonagh J., Dvorak A.M. Fibrin containing gels induce angiogenesis: implications for tumor stroma generation and wound healing. *Lab Invest.* 1987; 57: 673-686.
56. Dziegielewska K.M., Saunders N.R. The ins and outs of brain-barrier mechanisms. *Trends Neurosci.* 2002; 25 (2): 69-71.
57. Edwards R.H. Drug delivery via the blood-brain barrier. *Nat. Neurosci.* 2001; 4: 221-222.
58. Eng L.F. Glial fibrillary acidic protein (GFAP): The major protein of glial intermediate filaments in differentiated astrocytes. *J. Neuroimmunol.* 1981; 8: 203-214.
59. Eng L.F., Ghirnikar R.S. GFAP and astroglisis. *Brain. Pathol.* 1994; 4 (3): 229-237.
60. Fiala M., Gan X.H., Zhang L., House S.D., Newton T., Graves M.C., Shapshak P., Stins M., Kim K.S., Witte M., Chang S.L. Cocaine enhances monocyte migration across the blood-brain barrier. Cocaine's connection to AIDS dementia and vasculitis? *Adv Exp Med Biol.* 1998; 437: 199-205.
61. Fiala M., Liu Q.N., Sayre J., Pop V., Brahmandam V., Graves M.C., Vinters H.V. Cyclooxygenase-2-positive macrophages infiltrate the Alzheimer's disease brain and damage the blood-brain barrier. *Eur. J. Clin. Invest.* 2002; 32: 360-371.
62. Fischer S., Clauss M., Wiesnet M., Renz D., Schaper W., Karliczek G.F. Hypoxia induces permeability in brain microvessel endothelial cells via VEGF and NO. *Am. J. Physiol.* 1999; 276: 812-820.
63. Fischer S., Wobben M., Kleinstuck J., Renz D., Schaper W. Effect of astroglial cells on hypoxia-induced permeability in PBMEC cells. *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* 2000; 279: 935-944.
64. Frank H.J., Jankovic-Vokes T., Pardridge W.M., Morris W.L. Enhanced insulin binding to blood-brain barrier in vivo and to brain microvessels in vitro in newborn rabbits. *Diabetes.* 1985; 34: 728-733.
65. Gan X., Zhang L., Berger O., Stins M.F., Way D., Taub D.D., Chang S.L., Kim K.S., House S.D., Weinand M., Witte M., Graves M.C., Fiala M. Cocaine enhances brain endothelial adhesion molecules and leukocyte migration. *Clin Immunol.* 1999; 91: 68-76.
66. Gasse H., Meyer W. Neuron-specific enolase as a marker of hypothalamo-neurohypophyseal development in postnatal Monodelphis domestica (Marsupialia). *Neurosci. Lett.* 1995; 189 (1): 54-56.
67. Golden P.L., Pollack G.M. Blood-brain barrier efflux transport. *J. Pharm. Sci.* 2003; 92: 1739-1753.
68. Goldstein L.B., Adams R., Becker K., Furberg C.D., Gorelick P.B., Hademenos G., Hill M., Howard G., Howard V.J., Jacobs B., Levine S.R., Mosca L., Sacco R.L., Sherman D.G., Wolf P.A., del Zoppo G.J. Primary prevention of ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke.* 2001; 32: 280-299.
69. Groothuis D.R., Vavra M.W., Schlageter K.E., Kang E.W.Y., Itskovich A.I., Hertzler S., Allen C.V., Lipton H.L. Efflux of drugs and solutes from brain: the interactive roles of diffusional transcapillary transport, bulk flow and capillary transporters. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism.* 2007; 27: 43-56.
70. Gursoy-Ozdemir Y., Qiu J., Matsuoka N., Bolay H., Bermophil D., Jin H., Wang X., Rosenberg G.A., Lo E.H., Moskowitz M.A. Cortical spreading depression activates and upregulates MMP-9. *J. Clin. Invest.* 2004; 113: 1447-1455.
71. Jackson M. J., Turkington D. Depression and anxiety in epilepsy. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76 (1): 45-47.
72. Hardemark H., Ericsson N., Kotwica Z., Rundstrom G., Mendel-Hartvig I., Olsson Y., Pahlmann S., Persson L. S-100 protein and neuron-specific enolase on CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J. Neurosurg.* 1989; 71: 727-731.
73. Hardemark H., Persson L., Bolander H., Hillered L., Olsson Y., Pahlman S. Neuron-specific enolase is a marker of cerebral ischemia and infarct size in rat cerebrospinal fluid. *Stroke.* 1988; 19: 1140-1144.
74. Hartfield R.H., Mckernan R.M. CSF neuron-specific enolase as a quantitative marker of neuronal damage in a rat stroke model. *Brain Res.* 1992; 2: 249-252.
75. Hawkins B.T., Abbruscato T.J., Egleton R.D., Brown R.C., Huber J.D., Campos C.R., Davis T.P. Nicotine increases in vivo blood-brain barrier permeability and alters cerebral microvascular tight junction protein distribution. *Brain Res.* 2004; 1027: 48-58.
76. Hawkins B.T., Brown R.C., Davis T.P. Smoking and ischemic stroke: a role for nicotine? *Trends Pharmacol.* 2002; 23: 78-82.
77. Hawkins B.T., Davis T.P. The Blood-Brain Barrier/Neurovascular Unit in Health and

- Disease. *Pharmacol Rev.* 2005; 57: 173-185.
78. Hayashi K., Nakao S., Nakaoka R., Nakagawa S., Kitagawa N., Niwa M. Effects of hypoxia on endothelial/pericytic co-culture model of the blood-brain barrier. *Regul. Pept.* 2004; 123: 77-83.
 79. Huber J.D., Egleton R.D., Davis T.P. Molecular physiology and pathophysiology of tight junctions in the blood-brain barrier. *Trends Neurosci.* 2001; 24: 719-725.
 80. Huber J.D., Hau V.S., Borg L., Campos C.R., Egleton R.D., Davis T.P. Blood-brain barrier tight junctions are altered during a 72-h exposure to lambda-carrageenan-induced inflammatory pain. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002; 283: 1531-1537.
 81. Huber J.D., Witt K.A., Hom S., Egleton R.D., Mark K.S., Davis T.P. Inflammatory pain alters blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2001; 280: 1241-1248.
 82. Ilzecka J. The structure and function of blood-brain barrier in ischaemic brain stroke process. *Ann. Univ. Mariae Curie Sklodowska.* 1996; 51:123-127.
 83. Ito U., Go K.G., Walker J.T. Experimental cerebral ischemia in mongolian gerbils. Behavior of the blood-brain barrier. *Acta Neuropath.* 1976; 34: 1-6.
 84. Kalman M. GFAP expression withdraws – a trend of glial evolution? *Brain Res. Bulletin.* 2002; 57: 509-511.
 85. Kempinski O. Cerebral edema. *Semin. Nephrol.* 2001; 21: 303-307.
 86. Kondo T., Kinouchi H., Kawase M., Yoshimoto T. Astroglial cells inhibit the increasing permeability of brain endothelial cell monolayer following hypoxia/reoxygenation. *Neurosci Lett.* 1996; 208: 101-104.
 87. Lee J.C., Olszewski J. Increased cerebrovascular permeability after repeated electroshocks. *Neurology.* 1996; 11: 515-519.
 88. Liebner S., Fischmann A., Rascher G., Duffner F., Grote E.H., Kalbacher H., Wolburg H. Claudin-1 and claudin-5 expression and tight junction morphology are altered in blood vessels of human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol. (Berl.)*. 2000; 100: 323-331.
 89. Liu Y., Wu Y., Lee J.C., Xue H., Pevny L.H., Kaprielian Z., Rao M.S. Oligodendrocyte and astrocyte development in rodents: an in situ and immunohistological analysis during embryonic development. *Glia.* 2002; 40: 25-43.
 90. Löscher W., Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Progress in Neurobiology.* 2005; 76 (1): 22-76.
 91. Löscher W., Potschka H. Blood-Brain Barrier Active Efflux Transporters: ATP-Binding Cassette Gene Family. *NeuroRx.* 2005; 2 (1): 86-98.
 92. Mark K.S., Davis T.P. Cerebral microvascular changes in permeability and tight junctions induced by hypoxia-reoxygenation. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2002; 282: 1485-1494.
 93. McQuaid S., Plumb J., Mirakhor M., Kirk J. Abnormal endothelial tight junctions in active lesions and normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2002; 28: 153.
 94. Miller D.B., Blekman C.F., O'Callagan J.P. An increase glial fibrillary acidic protein follows brain hypertyermia in rats. *Brain Res.* 1987; 415: 371-374.
 95. Minagar A., Alexander J.S. Blood-brain barrier disruption in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2003; 9: 540-549.
 96. Morganti-Kossmann M.C., Rancan M., Stahel P.F., Kossmann T. Inflammatory response in acute traumatic brain injury: a double-edged sword. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2002; 8: 101-105.
 97. Morrissey S.P., Stodal H., Zettl U., Simonis C., Jung S., Kiefer R., Lassmann H., Hartung H.P., Haase A., Toyka K.V. In vivo MRI and its histological correlates in acute adoptive transfer experimental allergic encephalomyelitis. Quantification of inflammation and oedema. *Brain.* 1996; 119: 239-248.
 98. Nath A., Maragos W.F., Avison M.J., Schmitt F.A., Berger J.R. Acceleration of HIV dementia with methamphetamine and cocaine. *J. Neurovirol.* 2001; 7: 66-71.
 99. Neuwelt E.A. Mechanisms of disease: the blood-brain barrier. *Neurosurgery.* 2004; 54: 131-142.
 100. Niebroj-Dobosz I., Rafalowska J., Lukasiuk M. Immunohistochemical analysis of some proteins in cerebrospinal fluid and serum of patients with ischemic strokes. *Folia Neuropathol.* 1994; 32 (3): 129-137.
 101. Padget D.N. The development of the cranial arteries in the human embryo. *Carnegie Inst. Publ.* 575, Contribution to Embryology. 1948; 32: 205-261.
 102. Papadopoulos M.C., Saadoun S., Binder D.K., Manley G.T., Krishna S., Verkman A.S. Molecular mechanisms of brain tumor edema. *Neuroscience.* 2004; 129: 1011-1020.
 103. Papadopoulos M.C., Saadoun S., Woodrow C.J., Davies D.C., Costa-Martins P., Moss R.F., Krishna S., Bell B.A. Occludin expression in microvessels of neoplastic and non-neoplastic human brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2001; 27: 384-395.
 104. Pardridge W.M. Transport of nutrients and hormones through the blood-brain barrier. *Fed. Proc.* 1984; 43: 201-204.
 105. Pardridge W.M. Neurotrophins, neuroprotection and the blood-brain barrier. *Curr. Opin. Investig. Drugs.* 2002; 3 (12): 1753-1757.
 106. Petty M.A., Lo E.H. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog. Neurobiol.* 2002; 68: 311-323.
 107. Petty M., Wettstein J. Elements of cerebral microvascular ischaemia. *Brain Res. Reviews.* 2001; 36: 23-34.
 108. Plateel M., Teissier E., Cecchelli R. Hypoxia dramatically increases the nonspecific transport of blood-borne proteins to the brain. *J. Neurochem.* 1997; 68: 874-877.
 109. Pluta R. Blood-brain barrier dysfunction and amyloid precursor protein accumulation in microvascular compartment following ischemia-reperfusion brain injury with 1-year survival. *Acta Neurochir. Suppl.* 2003; 86: 117-122.
 110. Rosengren L.E., Haglid K.G. Long term neurotoxicity of styrene. A quantitative study of gli fibrillary acidic protein (GFAP) and S-100. *Brit. J. Industr. Med.* 1989; 46: 316-320.
 111. Sanchez-del-Rio M., Reuter U. Migraine aura: new information on underlying mechanisms. *Curr. Opin. Neurol.* 2004; 17: 289-293.
 112. Seeldrayers P.A., Syha J., Morrissey S.P., Stodal H., Vass K., Jung S., Gneiting T., Lassmann H., Haase A., Hartung H.P. Magnetic resonance imaging investigation of blood-brain barrier damage in adoptive transfer experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Neuroimmunol.* 1993; 46: 199-206.
 113. Shusta V.E. Blood-Brain Barrier Genomics, Proteomics, and New Transporter Discovery. *NeuroRx.* 2005; 2 (1): 151-161.
 114. Song L., Pachter J.S. Monocyte chemoattractant protein-1 alters expression of tight junction-associated proteins in brain microvascular endothelial cells. *Microvasc. Res.* 2004; 67: 78-89.
 115. van Bruggen N., Thibodeaux H., Palmer J.T., Lee W.P., Fu L., Cairns B., Tumas D., Gerlai R., Williams S.P., van Lookeren Campagne M., Ferrara N. VEGF antagonism reduces edema formation and tissue damage after ischemia/reperfusion injury in the mouse brain. *J. Clin. Investig.* 1999; 104: 1613-1620.
 116. Wakai S., Hirokawa N. Development of the blood-brain barrier to horseradish peroxidase in the chick embryo. *Cell. Tissue Res.* 1978; 195: 195-203.
 117. Wardlaw J.M., Sandercock P.A., Dennis M.S., Starr J. Is breakdown of the blood-brain barrier responsible for lacunar stroke, leukoaraiosis and dementia? *Stroke.* 2003; 34: 806-812.
 118. Witt K.A., Mark K.S., Hom S., Davis T.P. Effects of hypoxia-reoxygenation on rat blood-brain barrier permeability and tight junctional protein expression. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285: 2820-2831.
 119. Witt K.A., Mark K.S., Huber J., Davis T.P. Hypoxia-inducible factor and nuclear factor kappa-B activation in blood-brain barrier endothelium under hypoxic/reoxygenation stress. *J. Neurochem.* 2005; 92: 203-214.
 120. Wolburg H., Wolburg-Buchholz K., Kraus J., Rascher-Eggstein G., Liebner S., Hamm S., Duffner F., Grote E.H., Risau W., Engelhardt B. Localization of claudin-3 in tight junctions of the blood-brain barrier is selectively lost during experimental autoimmune encephalomyelitis and human glioblastoma multiforme. 2003; *Acta Neuropathol.* 105: 586-592.
 121. Wolka A.M., Huber J.D., Davis T.P. Pain and the blood-brain barrier: obstacles to drug delivery. *Advanced Drug Delivery Reviews.* 2003; 55: 987-1006.

122. Xiang J., Ennis S.R., Abdelkarim G.E., Fujisawa M., Kawai N., Keep R.F. Glutamine transport at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Neurochem. Int.* 2003; 43 (4-5): 279-288.

123. Zhang L., Looney D., Taub D., Chang S.L., Way D., Witte M.H., Graves M.C., Fiala M. Cocaine opens the blood-brain barrier to HIV-1 invasion. *J. Neurovirol.* 1998; 4: 619-626.

124. Wang H., Dwyer-Lindgren L., Lofgren K.T., Rajaratnam J.K., Marcus J.R., Levin-Rector A., Levitz C.E., Lopez A.D., Murray C.J. *Lancet.* 2012; 380: 2071-2094.

CURRENT CONCEPTS OF THE ROLE OF ALTERED BLOOD-BRAIN BARRIER RESISTANCE IN THE PATHOGENESIS OF CNS DISORDERS. PART II: FUNCTIONS AND MECHANISMS OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER DAMAGE

Blinov D.V.

The Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov of the Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow)

Abstract: altered permeability of the blood-brain barrier (BBB) plays a key role in the pathogenesis of epilepsy as well as vascular, demyelinating, neurodegenerative central neural system (CNS) diseases, head injury, hypoxic-ischemic CNS damage in obstetric practice, and other common disorders. The understanding of functions, transport mechanisms and mechanisms of damage of the BBB in pathologic settings would allow determining promising ways to improve the efficacy of current diagnostics and treatment options. The review article describes brain-to-blood and blood-to-brain transport and presents four main mechanisms of transcellular transport of bioactive substances via the BBB: simple diffusion, carrier-mediated diffusion, carrier-mediated transport (liquid endocytosis, receptor-mediated endocytosis, absorption-mediated transport) and efflux transport. Our knowledge of mechanisms of BBB damage are limited to three main types (dehiscence of 'tight junctions' between endothelial cells, toxic damage of the membrane structures of astrocytes and endothelial cells, and physical destruction of the BBB). Detailed descriptions are provided of specific features of the BBB damage associated with various pathologies – hypoxic-ischemic CNS damage, inflammation, pain, toxic exposure, tumor growth, etc. This allows to rationalize the need for objective assessment of the BBB and neural tissue condition by detecting neurospecific proteins in blood serum to choose adequate approach to treatment and rehabilitation.

Key words: CNS, BBB, resistance, transcellular transport, tight junctions.