DOI: 10.17117/na.2016.03.03.273

<http://ucom.ru/doc/na.2016.03.03.273.pdf>

Поступила (Received): 24.03.2016

**Зубова А.А., Ларченко Т.С., Муратханова Г.А.,
Лопатин З.В., Марьянович А.Т.
Механизмы транспорта веществ
сквозь гематоэнцефалический барьер**

**Zubova A.A., Larchenko T.S., Muratkhanova G.A.,
Lopatin Z.V., Maryanovich A.T.
Substances' transporting mechanisms
through the blood-brain barrier**

Гематоэнцефалический барьер является одной из важнейших структур, защищающих центральную нервную систему. Но помимо протекторных функций сложная система ГЭБ обеспечивает обмен различных веществ между кровью и тканями мозга. Существует множество разных механизмов проникновения веществ в центральную нервную систему, которые и будут рассмотрены в данной статье

The Blood-Brain Barrier is one of the most important structures, which protect the central nervous system. Apart from defensive features a complex system of BBB provides an exchange of different substances between blood and brain tissues. There are varieties of substances penetration mechanisms in the central nervous system, which will be discussed in this article

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, транспортные механизмы, нервная система

Key words: blood-brain barrier, transport mechanisms, nervous system

Зубова Анна Андреевна

Студент

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Zubova Anna Andreevna

Student

North-Western state medical university named I.I. Mechnikov

Saint-Petersburg, Piskarevskiy ave., 47

Ларченко Татьяна Сергеевна

Студент

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Larchenko Tatiana Sergeevna

Student

North-Western state medical university named I.I. Mechnikov

Saint-Petersburg, Piskarevskiy ave., 47

Муратханова Гузалхон Абролхановна

Студент

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова

г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Muratkhanova Guzalhon Abrolhanovna

Student

North-Western state medical university named I.I. Mechnikov

Saint-Petersburg, Piskarevskiy ave., 47

Лопатин Захар Вадимович

Клинический ординатор
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова
г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Lopatin Zakhar Vadimovich

Clinical resident
North-Western state medical university named I.I.
Mechnikov
Saint-Petersburg, Piskarevskiy ave., 47

Марьянович Александр Тимурович

Доктор биологических наук, профессор, заведующий
кафедрой
Северо-Западный государственный медицинский
университет им. И.И. Мечникова
г. Санкт-Петербург, Пискаревский пр., 47

Maryanovich Alexandr Timurovich

Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of
Department
North-Western state medical university named I.I.
Mechnikov
Saint-Petersburg, Piskarevskiy ave., 47

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) первоначально рассматривался исключительно как преграда для проникновения различных веществ из крови в ткани мозга, позднее – как система, обеспечивающая обмен веществами и информацией между периферией и ЦНС.

Система ГЭБ представлена различными структурами, в первую очередь эндотелиоцитами, выстилающими стенку кровеносного сосуда, между которыми существуют плотные и адгезивные контакты. Затем следует энзимный барьер, представленный совокупностью ферментов, находящихся в пространстве между эндотелиоцитами и нервными клетками. Данный барьер отвечает за поглощение и расщепление нежелательных веществ, которые могли бы проникнуть через стенку сосуда. Немаловажную роль играют и перициты – клетки, входящие в состав стенки капилляров и обеспечивающие нормальную функцию плотных контактов, регулируя проницаемость ГЭБ.

Астроциты – глиальные клетки нервной системы, продуцирующие различные факторы формирования и поддержания барьера, а также обеспечивающие питание нейронов и удаление продуктов их метаболизма.

Благодаря такой сложной структуре ГЭБ имеет низкую и избирательную проницаемость, но, несмотря на это, все же существует множество механизмов проникновения как гидрофильных, так и липофильных веществ в ткани мозга.

В настоящий момент все чаще встречаются случаи заболеваний ЦНС. Для таких больных необходимы препараты, непосредственно воздействующие на ткани мозга. В этом случае существует две методики введения лекарственных средств пациенту. Интратекальное – позволяет вводить препараты непосредственно в эпидуральное либо субарахноидальное пространство, но при этом существует множество отрицательных факторов. Техника таких инъекций чрезвычайно сложна, риск травмирования тканей мозга и перепадов внутричерепного давления высок, скорость проникновения медикаментов в клетки-мишени слишком низкая и лекарственное средство из ликвора быстро всасывается в кровь. Учитывая вышеперечисленное, прибегают к способу внутривенного введения препаратов, но и здесь существует преграда – попавшие в кровь вещества транспортируются в мозговые капилляры и не могут проникнуть к месту назначения.

Специфичность ГЭБ с физиологической точки зрения представляет собой надежную защиту для тканей мозга, но в клиническом плане такая избиратель-

ность снижает эффективность проводимой медикаментозной терапии при различных заболеваниях ЦНС. По данным Калифорнийского университета в Лос-Анджелесе, лишь 2% известных лекарственных средств могут самостоятельно проникнуть через ГЭБ.

Целью работы является рассмотрение механизмов проникновения веществ через ГЭБ и возможные способы изменения проницаемости барьера для лекарственных веществ.

Метод исследования – анализ литературы за последние 10 лет.

Множество транспортных белков встроены в мембраны эндотелия мозговых капилляров. Эти белковые каналы могут активно переносить одни вещества, в то время как блокируются для других. Причиной этому является высокая селективность гематоэнцефалического барьера, обусловленная множеством различных механизмов транспорта. Одним из таких механизмов является простая диффузия липофильных веществ сквозь эндотелиоциты. Примерами таких веществ могут быть стероидные гормоны, морфин и т.д.

Глюкоза и аминокислоты проникают в ткани мозга с помощью белков-переносчиков. Один из них – LAT1 (L-aminoacid transporter). Некоторые лекарственные средства пересекают ГЭБ посредством данного белка-переносчика, например:

- Леводопа – противопаркинсоническое средство, предшественник дофамина
- Габапентин – противэпилептическое средство
- Мелфалан – полярный алкилирующий агент, используется для лечения рака мозга

Гидрофильные гормоны, например инсулин, некоторые патогены – токсин дифтерии, и другие вещества, такие как глутатион, трансферрин, проникают через ГЭБ с помощью механизма интернализации. На поверхности мембраны

находятся рецепторы к различным соединениям. Когда молекула взаимодействует с соответствующим рецептором, происходит инвагинация и образуется транспортный пузырек, который переносит содержимое к тканям мозга.

Наряду с вышеперечисленным существует другой способ транспорта, получивший название «Троянский конь».

Периваскулярные макрофаги, находящиеся рядом с астроцитами первоначально происходят от циркулирующих в крови моноцитов, которые способны пересекать интактный гематоэнцефалический барьер. Их постоянная миграция играет важную роль в развитии врожденного и приобретенного иммунитета для защиты центральной нервной системы от патогенов. Данные макрофаги используются как средство транспорта для патогенов и доставки таких противовирусных препаратов, как Индинавир и Диданозин.

Помимо естественных механизмов, существуют способы насильственного проведения лекарственных средств через ГЭБ.

Один из таких методов заключается в введении в сосуды мозга мелких пузырьков газа и воздействие на нужные области ультразвуком под контролем томографа. Клетки эндотелия слегка раздвигаются, под механическим воздействием пузырьков и ультразвуковых волн, и в образующиеся щели могут проникать лекарственные вещества.

Еще один способ основан на введении маннитола, который обезвоживает клетки эндотелия, благодаря чему между ними также появляются щели. В течение 1-2 ч можно вводить необходимые препараты, пока клетки не пришли в исходное состояние и пространства между ними не затянулись.

Также, для увеличения проницаемости гематоэнцефалического барьера используют препарат Cereport (RMP-7) (в России не зарегистрирован), который воздействует на плотные контакты и способствует проникновению в ткани мозга таких лекарственных веществ, как Карбоплатин (цитостатический препарат алкилирующего действия) и Циклоспорин (иммунодепрессант).

Существуют различные мнения о том, какой вид транспорта эффективнее, что лучше – преодолевать гематоэнцефалический барьер насильственно или учиться использовать естественные механизмы. При использовании насильственных методов, с одной стороны повышается вероятность проникновения

лекарственных веществ в ткани мозга, что очень удобно в практике, с другой – попытки вмешаться в естественные физиологические процессы организма могут повлечь за собой неблагоприятные последствия. Поэтому, предпочтение отдается нативным механизмам. Кроме того, для различных препаратов оптимальными являются разные, соответствующие им виды транспорта, так что невозможно выбрать какой-либо один универсальный способ, для каждого лекарственного вещества он свой.

Существует множество естественных и искусственных способов преодоления гематоэнцефалического барьера: простая и облегченная диффузия, интернализация, «Троянский конь», использование различных физических и химических свойств ГЭБ, для увеличения его проницаемости. Приоритетными являются нативные механизмы, так как их работа происходит и в норме при этом, не нарушая естественную защиту центральной нервной системы от различных патогенов и опасных влияний на ткани мозга. Следует продолжать изучение барьера на предмет естественных методов транспорта и, основываясь на них, модифицировать лекарственные препараты и развивать соответствующие фармакологические направления.

Список используемых источников:

1. Chen Y., Liu L. Modern methods for delivery of drugs across the blood-brain barrier // *Advanced Drug Delivery Rev.* 2012. P. 640-65.
 2. Georgieva J.V., et al. Smuggling Drugs into the Brain: An Overview of Ligands Targeting Transcytosis for Drug Delivery across the Blood-Brain Barrier // *Pharmaceutics*. 2014. P. 557-83.
 3. Corraliza I. Recruiting specialized macrophages across the borders to restore brain functions // *Front Cell Neuroscience*. 2014. Vol. 8. P. 262.
 4. Meairs S. Facilitation of Drug Transport across the Blood-Brain Barrier with Ultrasound and Microbubbles // *Pharmaceutics*. 2015. Vol. 7(3). P. 275-93.
 5. McCaffrey G. and Davis T.P. Physiology and pathophysiology of the blood-brain barrier: P-glycoprotein and occluding trafficking as therapeutic targets to optimize central nervous system drug delivery // *Journal of Investigative Medicine*. 2012. Vol. 60(8). P. 1131-40
 6. Williams D.W., et al. Monocytes mediate HIV neuropathogenesis: mechanisms, that contribute to HIV associated neurocognitive disorders // *Curr HIV Res.* 2014. Vol. 12(2). P. 85-96.
 7. Choi M.R., Bardhan R. et al. Delivery of nanoparticles to brain metastases of breast cancer using a cellular Trojan horse // *Cancer Nanotechnology*. December 2012. Vol. 3(1). P. 47-54.
 8. Gabathuler R. Approaches to transport therapeutic drugs across the blood-brain barrier to treat brain diseases // *Neurobiol Dis.* 2010 Jan. Vol. 37(1). P. 48-57.
 9. Dean R.L., Emerich D.F., Hasler B.P., Bartus R.T. Cereport® (RMP-7) increases carboplatin levels in brain tumors after pretreatment with dexamethasone // *Neuro Oncology*. 1999 Oct. Vol. 1(4). P. 268-274.
 10. Zavitz K. Crossing the Blood-Brain Barrier: Profiling Cognitive Safety in Clinical Development. *Clinical Trials*. March 26, 2015.
- URL: <http://www.cambridgecognition.com/blog/entry/crossing-the-blood-brain-barrier-profiling-cognitive-safety-in-clinical-dev>