

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: КОММУНИКАТИВНАЯ ФУНКЦИЯ

© Марина Владиленовна Андреевская, Александр Тимурович Марьянович

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Александр Тимурович Марьянович — д.б.н., профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии.
E-mail: atm52@mail.ru

Поступила: 08.04.2021

Одобрена: 10.06.2021

Принята к печати: 25.06.2021

Резюме: Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является интерфейсом между периферическими тканями и мозгом. Морфологический субстрат ГЭБ составляют эндотелиоциты капилляров мозга, соединенные плотными контактами. Функционально в состав ГЭБ входят также: (а) вещества, секретируемые отростками астроцитов, и (б) ферменты, находящиеся в тканях между кровью и нейронами мозга. Способность веществ проникать сквозь ГЭБ определяется их липофильностью, а для необходимых мозгу гидрофильных веществ (глюкозы, аминокислот) в ГЭБ есть системы активного транспорта. Регуляторные связи между периферией и мозгом могут осуществляться и без проникновения веществ сквозь ГЭБ: на его наружной стороне и на чувствительных окончаниях блуждающего нерва есть специфические рецепторы ко многим водорастворимым гуморальным агентам. ГЭБ избирательно переносит некоторые регуляторные пептиды из крови в мозг и/или из мозга в кровь. Физиологическая основа для создания пептидных лекарственных препаратов, предназначенных для проникновения сквозь ГЭБ, пока не доказана. Это справедливо и для гипотетического пути «нос–мозг»: интраназально вводимые пептиды связываются со специфическими рецепторами в подслизистом слое и вызывают центральные эффекты, не проникая в центральную нервную систему (ЦНС). Методы, применяемые в экспериментах для повышения проницаемости ГЭБ, для клинического применения не пригодны. Изучение механизма действия любого вещества на ЦНС, должно включать в себя выяснение того, проходит ли это вещество сквозь ГЭБ или воздействует на мозг, не проникая в него. Данный обзор является продолжением и окончанием работы Марьянович А.Т., Андреевская М.В. Гематоэнцефалический барьер: защитная функция // Rus Biomed Res. 2020. Т. 5, № 2. С. 42–48.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер; регуляторные пептиды; транспортные системы.

BLOOD-BRAIN BARRIER AS AN INTERFACE

© Marina V. Andreevskaya, Alexander T. Maryanovich

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 195067, Saint-Petersburg, Piskarevskiy pr., 47

Contact information: Alexander T. Maryanovich — Doctor of Biological Sciences, Professor, Head of the Department of Normal Physiology.
E-mail: atm52@mail.ru

Received: 08.04.2021

Revised: 10.06.2021

Accepted: 25.06.2021

Abstract: The blood-brain barrier (BBB) is the interface between peripheral tissues and the brain. The morphological substrate of the BBB is made up of endothelial cells of the brain capillaries, connected by tight junctions. Functionally the BBB also includes: (a) substances secreted by the processes of astrocytes, and (b) enzymes located in the tissues between the blood and brain neurons. The ability of substances to penetrate the BBB is determined by their lipophilicity. There are active transport systems in the BBB for hydrophilic substances necessary for the brain, e. g. glucose and amino acids. Regulatory connections between the periphery and the brain can be carried out without penetration of substances through the BBB: on its outer side and vagal afferents, there are specific receptors for many hydrophilic

humoral agents. The BBB transport systems selectively carry regulatory peptides from the blood to the brain and/or from the brain to the blood. No physiological basis for designing peptide drugs to penetrate the BBB has been found yet. The same problem is with the hypothetical nose-brain pathway: intranasally administered peptides bind to specific receptors in the submucosa and cause central effects without penetrating the central nervous system (CNS). The methods used in experiments to increase the BBB permeability are not suitable for clinical use. Studying the mechanism of CNS-dependant effects of some substance should include finding out whether this substance passes through the BBB or affects the brain without penetrating it. This review continues and completes the paper by A.T. Maryanovich & M.V. Andreevskaya. The Blood-Brain Barrier: The Protective Function // Rus Biomed Res. 2020. Vol. 5, No. 2. P. 42–48.

Key words: blood-brain barrier; regulatory peptides; transport systems.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВАМИ СКВОЗЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Различные вещества и даже целые клетки при соответствующих обстоятельствах способны проникать сквозь гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [67, 75, 149]. Например, для покрытия своих энергозатрат мозг нуждается в глюкозе, а постоянно происходящий в его тканях синтез белков требует поставки аминокислот.

ГЭБ препятствует движению гидрофильных веществ и в обратном направлении — из мозга в кровь, а такое движение необходимо, поскольку мозг должен постоянно освобождаться от продуктов собственного метаболизма и ксенобиотиков (если они каким-либо способом проникли в ЦНС).

Теоретически возможен обмен веществ сквозь ГЭБ путем: (1) трансцеллюлярного пиноцитоза; (2) простой диффузии по градиенту концентрации; (3) облегченной диффузии (по градиенту концентрации, с переносчиком); (4) активного транспорта (против градиента, с переносчиком).

В эндотелиальных клетках мозговых капилляров нет пиноцитозных вакуолей [2]. Белки и пептиды, поглощаемые клетками ГЭБ, переносятся в лизосомы и там расщепляются, и до другой стороны барьера не доходят [35]. Липофильность вещества определяет его способность путем простой диффузии проникать сквозь барьеры, в том числе и ГЭБ [128]. Из числа генов, экспрессированных на ГЭБ, примерно каждый седьмой кодирует структуру переносчиков [111]. В структуре ГЭБ действуют транспортные системы для облегченной диффузии или активного транспорта. Свойства этих систем: (1) селективность — система переносит только одно вещество (например, глюкозу), или группу родственных веществ (кислые аминокислоты); (2) насыщаемость — транспортная система способна перенести не более определенного количества вещества за единицу времени; и (3) энергозависимость — активный транспорт нуждается во внешнем источнике энергии, ингибиторы АТФазы подавляют его. Облегченная диффузия дополнительной энергии не требует.

Инфлюкс веществ необходим мозгу для получения энергии, материалов (для пластических процессов) и гуморальных сигналов от периферических органов. Эффлюкс удаляет из мозга продукты его жизнедеятельности и ксенобиотики

(в случаях, когда они проникают в мозг). Сосудистые сплетения желудочков мозга ежесуточно продуцируют по 0,5 л жидкости, но емкость ликворной системы втрое меньше [2]. Постоянный сброс избытка ликвора в верхний сагиттальный синус, заполненный венозной кровью, обеспечивает неизбирательный эффлюкс разнообразных веществ.

ОБМЕН НЕПЕПТИДНЫМИ МОЛЕКУЛАМИ ЧЕРЕЗ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Липофильные вещества проходят сквозь ГЭБ в обоих направлениях простой диффузией — неизбирательно и ненасыщаемо. Примеры общеизвестны: стероиды, алкоголь, опиаты. Пептидные гормоны гидрофобны, и проходимость их не достигает 3% от введенных в кровь. Из непептидных водорастворимых веществ (не способных к простой диффузии через ГЭБ) важнейшие — глюкоза и аминокислоты.

Мозг не запасает глюкозу, а мощности присутствующего в ГЭБ переносчика GLUT1 недостаточно для обеспечения энергетических потребностей ЦНС (см. [27]). Энергия хранится в виде в фосфокреатина; концентрация креатина в ЦНС почти в 200 раз выше, чем в крови (см. [27]). В ГЭБ есть переносчик — creatine transporter (CRT) [105].

Среди систем активного транспорта аминокислот (инфлюкс и эффлюкс) различают Na^+ -зависимые [66] и Na^+ -независимые [146]. Среди Na^+ -зависимых систем известны: (1) для крупных нейтральных (Na^+ -LNAA system); (2) для мелких заменимых нейтральных (A system); (3) для нейтральных (ASC system); для богатых азотом (N system); (4) для кислых (EAAT family). Na^+ -независимые системы облегченного транспорта аминокислот: (1) крупных нейтральных (L1 system); (2) положительно заряженных (γ^+ system); (3) кислых (χ_{G} system); и (4) глутамин (n system). Эти системы [27, 104]: (а) обеспечивают доставку в мозг необходимых ему аминокислот; (б) ограничивают проникновение в мозг глутаминовой кислоты — потенциального нейротрансмиттера; (в) удаляют из мозга кислые и богатые азотом аминокислоты; и (г) поддерживают концентрации нейтральных аминокислот в мозге, примерно в десять раз ниже их концентрации в крови. Система TAUT (taurine transporter) переносит таурин (производное цистеина), и, возможно, участвует в осморегуляции тканей мозга. Активный инфлюкс аминокислот стимулируется инсулином [19].

Рост концентрации любого водорастворимого вещества в плазме крови не приводит к существенному увеличению инфлюкса его в мозг, но повышение мозговой концентрации того же вещества резко усиливает эффлюкс [2]. Существует несколько семейств эффлюксных переносчиков, расположенных в микроглии [43] и эндотелии капилляров. Суперсемейство ABC (ATP-binding cassette) включает в себя (см. [25]): (а) гликопротеин Р (P-glycoprotein — Pgp); (б) белки множественной лекарственной устойчивости (multidrug resistance proteins — MDR); (в) MDR-ассоциированные белки (multidrug resistance-associated proteins — MRP) и (г) белок резистентности рака груди (breast cancer resistance protein — BCRP).

Pgp — эффлюксный переносчик широкого спектра липофильных веществ [95], важный для защиты мозга от эндо- и ксенобиотиков [126]. Различные патологические состояния вызывают сверхэкспрессию Pgp [127, 138, 139], и он усиливает эффлюкс лекарственных веществ (антибиотиков, цитостатиков), в результате эффективность терапии доз снижается (см. [27]). При недостаточности Pgp в мозге накапливаются токсичные продукты его метаболизма [34]. **MDR** у человека представлены двумя формами: MDR-1 и MDR-3 (его называют также MDR-2). Возможно, с лекарственной устойчивостью действительно связан только первый [60]. Семейство **MRP**, называемое также семейством ABCC-переносчиков (ABCC family) состоит у человека из белков MRP1 ... MRP6 [150]. Они транспортируют нейтральные органические лекарственные вещества [33]. **BCRP** возможно участвует в защите мозга от ксенобиотиков (см. [27]).

Описаны и другие эффлюксные системы. **SLC** (solute carrier family) — семейство переносчиков, играющих важные роли в эффлюксе органических анионов, состоит из двух групп веществ: (а) полипептидных переносчиков органических анионов (organic anion-transporting polypeptides — OATP/SLCO); и (б) транспортеров органических анионов (organic anion transporters — OAT/SLC22A). **GAT2/BGT-1** (betaine/GABA transporter-1) удаляет γ -аминомасляную кислоту и тем участвует в регуляции уровня ГАМК в мозге [131]. **NET** (norepinephrine transporter) — переносчик норадреналина, возможно участвует в регуляции тонуса мозговых микрососудов. **SERT** (serotonin transporter), как полагают, на люминальной мембране снижает уровень серотонина, предупреждая тем самым внутрисосудистое свертывание крови [140].

ОБМЕН ПЕПТИДАМИ СКВОЗЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Скорость пассивного инфлюкса пептида прямо пропорциональна таким его свойствам как (см. [4]): (а) липофильность; (б) концентрация (в свободном виде) в артериальной крови; и (в) устойчивость к ферментативному расщеплению. Она обратно пропорциональна [2]: (а) полярности молекул; и (б) связанности их с белками плазмы.

Для многих регуляторных пептидов существуют и системы активного инфлюкса, например, **PEPT2** для ди- и трипепти-

дов [54]. Не следует путать белки-переносчики с рецепторами к пептидам. Например, Tumor-MIF-1 и мет-энкефалин переносятся одной системой **PTS-1**, но рецепторы для них — разные [98]. Описаны системы активного инфлюкса: (а) грелина [107]; (б) урокортина I [77, 108]; (в) кортикотропин рилизинг-гормона CRH [78]; (г) лептина [13]; пептида, активирующего аденилатциклазу гипофиза (pituitary adenylate cyclase-activating peptide — PACAP) (см. [14, 45]; (д) тиролиберина [133, 134]; (е) инсулина [15, 79]; и (ж) опиоидных пептидов (см. [56]). Роль пептидов, активным транспортом проникающих из крови сквозь ГЭБ, сомнительна: например, скорость проникновения грелина слишком мала для создания в мозге концентрации пептида, достаточной для связывания его со специфическими рецепторами GHS-R [55]. Гидрофильные молекулы из крови могут попадать в мозг внутриаксональным транспортом по волокнам чувствительных нейронов (см. [4]).

Попытки экспериментально установить долю пептида, экстрагируемую мозгом из крови, давали довольно высокие значения: 2–3% для энкефалинов (пентапептидов) и 1% для тиролиберина (трипептида) [42]. Однако при таком подходе не учитывалось количество пептида, связываемое специфическими рецепторами, расположенными на внешней стороне ГЭБ (в циркумвентрикулярных органах). Инфлюкс простой диффузией более крупных пептидных молекул не превышает долей процента. Например, так проходит 0,18% пептида YY [103] и 0,4% атриального натрийуретического пептида [50].

Проверка с помощью высокоспецифичных антител показала, что в виде целых молекул проходят в мозг пептид дельта-сна (delta sleep-inducing peptide — DSIP) [76], интерлейкины IL-1 α , IL-1 β , IL-6, фактор некроза опухолей- α (tumor necrosis factor- α — TNF- α) и лептин [16].

Общеизвестны механизмы выведения пептидных рилизинг-факторов и гормонов из гипоталамуса в гипофиз.

Транспортная эффлюксная система описана для мозгового грелина [18], а мозговой β -эндорфин выносится в кровь системой более общего назначения — Pgp (см. [56]). Так из ЦНС удаляются избытки регуляторных пептидов.

ПЕПТИДЫ СПОСОБНЫ ВЫЗЫВАТЬ ЦНС-ЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ, И НЕ ПРОНИКАЯ СКВОЗЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Пути воздействия пептидов на мозг без проникновения в него. Когда какое-либо гидрофильное вещество, искусственно введенное в кровь, вызывало ЦНС-зависимые эффекты, это принимали за доказательство проникновения вещества в паренхиму мозга. Водорастворимые вещества, циркулирующие с кровью, могут воздействовать на мозг, и не проникая в его паренхиму.

Это происходит, во-первых, через связывание со специфическими пептидными рецепторами, расположенными «по сю сторону барьера»: (а) на его поверхности, обращенной в сторону крови, и (б) на вагусных афферентах, которые передают информацию в мозг виде потенциалов действия. Этот

путь доказан для холецистокинина, гастрина, урокортинов I и II, пептида YY, лептина, секретина, глюкагона, глюкагоноподобного пептида-1 (glucagon-like peptide 1 — GLP-1), гастрин-рилизинг-пептида (GRP), несфатина-1, грелина, тиролиберина и атриального натрийуретического пептида.

Второй путь передачи информации без проникновения самого гуморального агента в мозг — вызываемое им повышение проницаемости ГЭБ для других веществ [106]. Так, инсулин усиливает инфлюкс аминокислот [19], ангиотензин II изменяет проницаемость барьера для 125 I-альбумина [52]. Возможно и обратное, а именно повышение изолирующих свойств ГЭБ. Например, вазоактивный интестинальный полипептид (VIP) и PACAP действуют именно так [129]. Аргинин-вазопрессин подавляет трансфер тирозина и валина в мозг [118].

Третий способ передачи информации без проникновения пептида в паренхиму мозга состоит в том, что под действием этого пептида на внешней границе барьера вырабатываются липофильные вещества, которые и проникают в мозг простой диффузией, например, так действуют кишечные пептидные гормоны — они активируют секрецию молекул NO [19].

Пептидная коммуникация «нос—мозг». Рецепторы к регуляторным пептидам есть в подслизистом слое оболочки носовой полости; информация о связывании пептида с ними при этом передается в мозг по волокнам обонятельных нервов. Распространенное представление об «особом пути из слизистой оболочки полости носа непосредственно в мозг, минуя ГЭБ» экспериментального подтверждения не получило.

Аргинин-вазопрессин вызывал у здоровых добровольцев, помещенных в экстремальные условия внешней среды, отчетливое повышение настроения и снижение чувства дискомфорта. При этом физиологические показатели у добровольцев, получавших пептид, не отличались от показателей лиц, получавших плацебо [1]. Кортиколиберин также снижает ощущение усталости и повышает общую активность, но без изменения его и кортизола концентраций в плазме [80]. Кальцитонин снижает боль при острых переломах позвоночника (см. [97]).

Периферические эффекты интраназально вводимых пептидов. В эпителии и подслизистых железах в полости носа здоровых людей обнаружены рецепторы к вазоинтестинальному полипептиду [9, 81].

В подслизистых железах полости носа присутствуют тахикининовые NK-1 рецепторы. Здесь же выделяется субстанция P, которая, возможно, через эти рецепторы регулирует эозинофилию желез [21]. Интраназальное введение субстанции P вызывает обструкцию воздухоносных путей [124].

Интраназальное введение пептидов семейства бомбезина стимулирует (через специфические рецепторы) секрецию желез слизистой оболочки [10, 20]. Антагонист рецепторов к кальцитонин-ген родственному пептиду CGRP₈₋₃₇ подавляет дилатацию сосудов слизистой оболочки полости носа, вызванную интраназальным введением молочной кислоты [120].

В *bulbus olfactorius* есть инсулиновые рецепторы. Возможно, интраназальное введение инсулина перспективно для поддержания эугликемии [130].

У мышей db/db с генетически заданным диабетом 2-го типа соединения глюкагоноподобного пептида-1 с полиэтиленгликолем (PEGylated GLP-1 analogues) смягчают гипергликемию, вызываемую приемом пищи. Сам глюкагоноподобный пептид-1 таким эффектом не обладает [148].

Повторим, прямых доказательств проникновения регуляторных пептидов со слизистой оболочки полости носа в паренхиму мозга нет, зато есть доказательства воздействия этих веществ на ЦНС путем связывания со специфическими рецепторами в подслизистом слое полости носа мозга.

СТРАТЕГИИ ПРОВЕДЕНИЯ ЛЕКАРСТВ СКВОЗЬ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

Несмотря на накопление данных о сложных коммуникативных механизмах, заложенных в ГЭБ и не обязательно связанных с проникновением веществ из крови в паренхиму мозга, усилия исследователей по-прежнему направлены на решение «проблемы проходимости». Способам искусственно усилить проникновение водорастворимых субстанций в мозг придается излишне большое значение.

Привлекательность такого пути очевидна. Если бы на основе регуляторных пептидов удалось создать практически применимые лекарственные препараты, их отличали бы: (а) идентичность эндогенным регуляторам; (б) нетоксичность; (в) быстрая биodeградируемость и (г) отсутствие кумулятивного эффекта.

Главные трудности на пути создания лекарственных пептидных препаратов для воздействия ЦНС таковы: пептиды гидрофильны и метаболически нестабильны [143].

Второе из этих препятствий легко устранимо, но попытки преодолеть первое продолжались в течение десятилетий. Стратегии, с помощью которых разработчики лекарств пытаются провести регуляторные пептиды в ЦНС, делятся на две большие группы [59]: (а) основанные на временном нарушении целостности ГЭБ и (б) с повреждением барьера не связанные.

Стратегии, основанные на «взломе» барьера. Значительное повышение проницаемости ГЭБ могут вызвать гипоксия/ишемия, воспаление (например, при септической энцефалопатии), вирус иммунодефицита человека, рассеянный склероз, болезнь Альцгеймера и многие другие заболевания (см. [11, 143]).

Стратегии, основанные на грубом вмешательстве в работу ГЭБ, имеют скорее историческое значение. Трудно представить себе ситуацию, в которой больному сегодня производились бы процедуры, перечисленные ниже. Главный их недостаток — неизбирательность пропуска веществ, возникающая в результате «взлома» ГЭБ, и как следствие — токсическое действие растворенных в плазме крови веществ на мозговые структуры, в норме защищенные барьером.

В эксперименте на животных можно добиться временно-го нарушения целостности ГЭБ и появления в нем межклеточных водных каналов, такими не физиологическими мерами [2, 12, 26, 31, 58, 62–65, 72, 91, 100, 116, 117, 141], как:

- 1) повышением артериального давления на 60–90 мм рт.ст. и более, приводящим к резкому расширению сосудов мозга;
- 2) нейтрализацией отрицательного заряда люминальной мембраны эндотелиоцитов мозговых сосудов;
- 3) повышением осмотического давления крови введением в сонную артерию 1 М маннитола, арабинозы, 2–10 М мочевины или гипертонического раствора NaCl, что вызывает сморщивание эндотелиоцитов и повреждение плотных контактов (иногда с добавлением в инфузат блокатора $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -каналов);
- 4) вдыханием газовой смеси, в которой содержание CO_2 доведено до 25–30%, что вызывает дилатацию артериол мозга и переполнение капилляров;
- 5) искусственной гипоканией;
- 6) внутривенным введением алюминия, что сокращает объем плазмы крови, не изменяя диаметра сосудов мозга, а потому повреждает ГЭБ и повышает проходимость 80% исследованных пептидов;
- 7) воздействием рентгеновых лучей или ионизирующего излучения;
- 8) воздействием фокусированного ультразвука;
- 9) воздействием нейротоксических агентов, временным разрушением глии в области ствола мозга 1,3-динитробенzenом (1,3-Dinitrobenzene);
- 10) приступами судорог (не менее 30 мин), вызванных химическими, электрическими или тепловыми воздействиями;
- 11) длительной иммобилизацией лабораторного животного.

Например, после осмотического взлома барьера вазоактивный интестинальный полипептид, введенный внутрикаротидно, повышает потребление кислорода мозгом и электроэнцефалографическую активность, а без взлома барьера такая же инъекция пептида центральных эффектов не вызывает [99].

С целью увеличения парацеллюлярного транспорта пептидов разрабатывались модуляторы плотных контактов, которые могли воздействовать на (см. [44]): (а) белки плотных контактов (например, эндотоксин из *Clostridium perfringens*, модуляторы липидов и др.); (б) сигнальные пути, регулирующие плотные контакты; и (в) липидные сплавные микродомены (lipid raft microdomains) клеточной мембраны эндотелиоцитов, ассоциированные с плотными контактами.

Подавление экспрессии генов белков плотных контактов. Введение малых интерферирующих РНК (small interfering RNA — siRNA), нацеленных на клаудин-5 плотных контактов, подавляет экспрессию генов этого белка, что на время повышает проницаемость ГЭБ, но только для малых молекул, таких как тиролиберин (360 Да), но не для более крупных [38].

Стратегии, не связанные со «взломом» барьера. Если все перечисленные выше стратегии проведения в

мозг водорастворимых веществ были нацелены на плотные контакты между клетками эндотелия мозговых капилляров, то способы, перечисляемые ниже, более разнообразны (см. 24)):

- 1) внутрикаротидное введение;
- 2) интраназальное введение;
- 3) включение веществ в липосомы и наночастицы;
- 4) повышение липофильности молекул;
- 5) повышение стабильности молекул;
- 6) использование «чужих» транспортных систем;
- 7) создание «химерических» соединений;
- 8) катионизация молекул;
- 9) подавление эффлюкса;
- 10) воздействие на мозг периферическим введением способных проникать сквозь ГЭБ агонистов и антагонистов мозговых рецепторов.

1. Внутрикаротидное введение пытались применять для обеспечения максимальной концентрации вещества в мозговых сосудах и, соответственно, их инфлюкса простой диффузией. Введенные таким способом опиоидные пептиды проникали сквозь ГЭБ в количествах от 0,5 до 2,4% [49]. Центральные эффекты наблюдали после внутрикаротидной инъекции энтеростатина (enterostatin) [92]. Тем не менее в абсолютном большинстве работ внутрикаротидные инъекции регуляторных пептидов вызывали только периферические эффекты и не вызывали центральных [87, 90, 119, 123].

2. Интраназальное введение пептидов. Фрагмент аденокортикотропина АСТН_{4–10}, хронически вводимый интраназально, повышал массу тела у здоровых испытуемых, а вводимый тем же путем инсулин снижал массу тела и улучшал память [61]. Возможно нанесение на слизистую оболочку полости носа не самого пептида, а содержащих его наночастиц [85, 136, 137].

Как показано выше, весьма вероятно, что центральные эффекты интраназально вводимых пептидов имеют в своей основе лиганд-рецепторное взаимодействие, а не транспорт веществ в мозг.

3. Включение пептидов в липосомы и наночастицы. Малые искусственные липосомы (20–50 нм) имеют время полужизни в крови около 6 ч [6]. Большая часть таких липосом расщепляется в лизосомах [7]. Тем не менее, регуляторные пептиды, инкапсулированные в липосомы и в таком виде введенные в системный кровоток, вызывают у лабораторных животных некоторые центральные эффекты: (а) вазоактивный интестинальный полипептид снижает системное кровяное давление [57] у спонтанно гипертензивных животных, не действуя при этом на нормотензивных животных [121]; и (б) кальцитонин, меченный радиоактивным изотопом йода, проникает в мозг в количестве 2% и вызывает антиноцицептивный эффект [39, 40]. Были созданы липосомы на основе сурфактанта — нисомы (niosomes). В них вазоактивный интестинальный полипептид проникает в мозг в виде целой молекулы [46]. Использование коллоидных наночастиц диаметром 1 мкм (см. [93]) и наночастиц из эмульгирующего воска [82] называли перспективным для проведения веществ сквозь ГЭБ.

Искусственный опиоидный пептид даларгин (dalargin), предварительно адсорбированный наночастицами, изготовленными из полибутилцианоакрилата (polybutylcyanoacrylate), при системном введении вызывал антиноцицептивный эффект [84].

4. Повышение липофильности пептидных молекул производится путем присоединения к их молекуле липофильных эфиров и амидов [31] или метилированием, которое уменьшает общий потенциал водородных связей [143]. Недостатком метода является то, что повышенная жирорастворимость не защищает пептид от ферментативного расщепления. Например, синтезируемый грибами липофильный циклический ундекапептид циклоспорин А (cyclosporin A) быстро поглощается из крови эндотелиоцитами мозговых капилляров [23], но и быстро разрушается, несмотря на то, что в его составе одна из аминокислот представлена D-формой [31].

Получены липидные конъюгаты пептидов, в том числе тиролиберина, более устойчивые к действию ферментов (см. [102, 132]). Создан аналог ангиотензина — маленькая гидрофобная молекула, способная проникать в мозг и, связываясь с рецепторами AT_4 , улучшать память у лиц, страдающих от болезни Альцгеймера [144].

5. Повышение стабильности пептидных молекул. Из существующих способов назовем четыре: (а) гликозилирование; (б) присоединение к полимеру; (в) L-D-замещение; (г) циклизация.

Гликозилирование (glycosylation) — формирование гликопептида добавлением углеводов к С-концу пептидной молекулы повышает ее стабильность и, соответственно, проходимость, например, энкефалинов [143]. Присоединение ковалентной связью повышает стабильность соединения и снижает его иммуногенность. В качестве многообещающего примера называют использование полиэтиленгликоля [143].

Для защиты от ферментативного расщепления применяют замещение природных L-аминокислот на D-формы [143]. Например, в исследованиях функций соматостатинергической системы широко применяются замещенные фрагменты ODT8-SS и desAA1,2,4,5,12,13 [D-Trp⁸] соматостатин [37, 51, 89]. Аналог мет-энкефалина Tyr-D-Ala-Gly-Phe-N(CH₃)Met-CONH₂ проявляет при центральном введении анальгезирующий эффект, в 30 тыс. раз более сильный, чем у эндогенного мет-энкефалина [53].

L-D-замещения часто снижают активность регуляторных пептидов. Так, ни одна из 30 искусственных форм бомбезиноподобных пептидов не оказывала на терморегуляцию кролика более сильного влияния, чем природный тетрадекапептид бомбезин или его С-концевой нонапептид BN₆₋₁₄. L-D-замещения усиливают действие периферических пептидов на мозговые механизмы регуляции функций [22]. Иногда такие замещения приводят к появлению у пептида свойств антагониста соответствующих рецепторов, например, замещенный фрагмент бомбезина [D-Phe⁶]BN₆₋₁₃-этиламид при центральном введении лягушке блокирует терморегуляционные эффекты природного

бомбезина [88]. [D-Phe⁶]BN₆₋₁₃-этиламид, введенный в мозг, полностью подавляет систему, восстанавливающую системное артериальное давление после тяжелой кровопотери [3].

Циклизация молекулы пептида повышает ее устойчивость к воздействию пептидаз. Так, искусственная циклизация молекулы брадикинина в сотни раз увеличивала время его эффекта [5], а циклизация соматостатина повышала ее активность [135]. Модифицируя молекулу, следует оставлять свободным ее конец, предназначенный для связывания с рецептором [143].

6. Использование «чужих» транспортных систем. Некоторые пептиды могут переноситься транспортерами аминокислот, например, искусственный опиоидный пептид Biphalin — системой инфлюкса нейтральных аминокислот [143].

7. Создание химерических соединений позволяет одновременно усилить оба главных механизма инфлюкса: (а) простую диффузию — присоединением липофильных веществ к молекуле пептида [31]; и (б) активный транспорт — присоединением к молекуле пептида некоего вещества-вектора, для переноса которого из крови в мозг в ГЭБ есть транспортная система [29, 151].

В качестве векторов рассматривались инсулин, инсулиноподобный фактор роста-2 и белок трансферрин (transferrin) [109]. Предполагалось таким приемом провести в мозг опиоидные пептиды [110]. Предлагали использовать в качестве «тройного коня» и моноклональные антитела к расположенным в ГЭБ рецепторам, например, инсулиновым или трансферриновым [30].

Аналог вазоактивного интестинального полипептида присоединяли к вектору, состоящему из авидина (ковалентный конъюгат) и ОХ26 (антитело к трансферриновым рецепторам). Это десятикратно повысило проходимость пептида сквозь ГЭБ [145], и при системном введении вещество вызывало повышение кровотока мозга [28]. Эфиры тиролиберинподобного пептида pGlu-Glu-Pro-NH₂ с длинноцепочечными первичными алкоголями при системном введении также вызывали увеличение мозгового кровотока [115]. Эта стратегия не обеспечивает проведения в ЦНС значительных количеств пептидов.

Присоединение эфира холестерина (cholesteryl ester) к С-концу молекулы пептида повышает ее липофильность и, кроме того, затрудняет распознавание С-конца пептидазами. К N-концу пептида присоединяют дополнительную аминокислоту L-Ala, а к ней — модифицированную никотиновую кислоту, именуемую здесь направителем (targetor). L-аланил выполняет роль втулки (spacer), увеличивающей пространственную гибкость химеры. Входящее в состав никотиновой кислоты бензольное кольцо придает всему химерическому соединению высокую устойчивость к действию ферментов, в том числе, и тех, что встроены в структуру ГЭБ (энзимный барьер).

После проникновения химерического пептида из крови сквозь барьер в мозг (простой диффузией) никотиновая кислота окисляется, получая положительный заряд (N⁺), кото-

рый не позволяет химере проделать обратный путь сквозь барьер в кровь — запирающий эффект. По мере продвижения химеры в глубь мозговой паренхимы, присутствующая там аланиламинопептидаза (alanyl aminopeptidase) отщепляет на правитель от пептида, после чего тот должен, связываясь со специфическими рецепторами, осуществить свое центральное действие. Этот подход был опробован авторами на двух слабых опиоидах — искусственных пентапептидах [31]: Tyr-D-Ala-Gly-Phe-Leu и Tyr-D-Ala-Gly-Phe-D-Leu. При периферическом введении крысам эти химеры ослабляли восприятие боли.

Созданы химерические аналоги киоторфина [41] и тиролиберина [147]. При периферическом введении один вызывал антиноцицептивный эффект, второй — сокращал продолжительность сна. Но не являются ли эти эффекты результатами простого нарушения целостности ГЭБ?

8. Катионизация пептида увеличивает его способность проходить сквозь клеточную мембрану эндоцитозом. Недостатком метода является то, что он повышает проницаемость не только мозговых, но и периферических сосудов, индуцирует формирование иммунных комплексов, что может привести к поражению внутренних органов. Метод предлагали как дополнение к химеризации пептида [143].

9. Подавление эффлюксных белков. Примерно половина кандидатов в лекарства является субстратами для Pgp [8]. Введение ингибиторов Pgp и MRP/ABCC дает возможность сместить баланс между проникновением гидрофильного вещества в мозг и его выведением из мозга в кровь в пользу первого. Триметилирование пептида может снизить его сродство к Pgp [143]. Такой способ применяют для задержки в мозге лекарственных веществ [32, 94, 125] (см. также [56]).

10. Воздействие на мозговые пептидергические системы периферическим введением способных проникать сквозь ГЭБ не пептидных агонистов и антагонистов мозговых пептидных рецепторов. Такие вещества могут относиться к различным классам соединений: (а) не пептидные агонисты пептидных рецепторов; (б) не пептидные антагонисты пептидных рецепторов; (в) фрагменты антител к пептидным рецепторам; и (г) антисенсные олигонуклеотиды.

Не пептидные агонисты и антагонисты пептидных рецепторов, способные проникать сквозь ГЭБ, изменяют там активность соответствующих пептидергических систем [69]:

- 1) искусственный блокатор ангиотензиновых AT₁-рецепторов D-3-mercapto-2-methylpropanoyl-L-proline, или кандесартан (candesartan) [36, 112] при введении per os снижает в мозге концентрацию ангиотензина II и экспрессию мРНК превращающего фермента ангиотензина [113];
- 2) PD123319 — антагонист AT₂-рецепторов, введенный подкожно, стимулирует экспрессию AT₁-рецепторов в паравентрикулярном ядре [96];
- 3) антагонист кортиколибериновых рецепторов CRH-1 [47, 70, 73] NBI 35965 — водорастворимый трициклический

антагонист, пригоден для перорального применения [101];

4) LY303870 — антагонист нейрокининовых рецепторов NK-1 проходит в мозг насыщаемым транспортом [17];

5) блокаторы δ-, κ- и μ-опиоидных рецепторов — налоксон (naloxone) [71, 83, 86] и налтрексон (naltrexone) [68, 122].

Моноклональные антитела к меланокортиновым рецепторам MC4R при центральном введении усиливают аппетит. Однопочечные фрагменты этих антител способны проходить сквозь ГЭБ, при периферическом введении они вызывают тот же эффект [114]. Созданы SNT207707 и SNT209858 — два не пептидных антагониста рецепторов MC4R, способные проходить сквозь ГЭБ и также повышать аппетит [142].

Для подавления экспрессии генов, кодирующих дефектные белки, созданы комплиментарные (антисенсные — antisense) олигонуклеотиды. Их молекулы — большие, заряженные, и для них нет переносчиков; тем не менее, считается, что и они могут понемногу проникать сквозь ГЭБ [74]. Подавление синтеза нейропептида Y антителами или антисенсными олигонуклеотидами снижает потребление пищи [48].

Перспективы системного введения пептидных лекарственных препаратов центрального действия. Десятилетия упорных исследований не привели к созданию на основе регуляторных пептидов эффективных лекарственных веществ, способных вызывать центральные эффекты при периферическом введении. Желательно, чтобы вводимый пептид не вмешивался в периферические процессы регуляции; в противном случае обилие побочных эффектов может снизить ценность полезных (центральных) эффектов и даже перевесить ее.

Из многочисленных пептидов, способных при периферическом введении воздействовать на центральные механизмы регуляции аппетита, только для трех — орексигена грелина и анорексигенов лептина и несфатина-1 — не описаны периферические эффекты, следовательно, именно эти субстанции могут рассматриваться как наиболее перспективные при разработке лекарственных средств.

Перспективны также создание липофильных не пептидных агонистов и антагонистов мозговых пептидных рецепторов. Интраназальное введение пептидов позволяет снизить дозы вводимых пептидов и игнорировать возможность периферического действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бахарев В.Д., Марьянович А.Т., Слюсар И.Б. и др. Влияние нейропептида аргинин-вазопрессина на переносимость человеком жаркой сухой среды. Физиол. человека. 1983. 9(5): 819–27.
2. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. Пер. с англ. М.: Медицина; 1983.
3. Марьянович А.Т. Общая теория пептидной регуляции физиологических функций: Гематоэнцефалический барьер и эволюция связей между периферией и мозгом. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И.И. Мечникова; 2014.

4. Марьянович А.Т., Поляков Е.Л. Нейропептиды и гематоэнцефалический барьер. Успехи физиол. наук. 1991; 22(2): 33–51.
5. Никифорович Г.В., Галактионов С.Г., Чипенс Г.И. Конформация пептидных биорегуляторов. М.: Медицина; 1983.
6. Розенберг О.А. Перспективы создания органотропных липосом. Журн. Всес. химич. общества. 1987; 32(5): 514–21.
7. Саатов Т.С., Исаев Э.И., Бурханов С.А. Транспорт аутологических липосом в организме. Журн. Всесоюз. химич. общества. 1987; 32(5): 522–7.
8. Abbott N.J., Khan E.U., Rollinson C.M. et al. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. Novartis Found Symp. 2002; 243: 38–47.
9. Agha-Mir-Salim S., Baumgarten C., Jahnke V. et al. Presence of vasoactive intestinal peptide receptors in nasal mucosa. Skin Pharmacol. 1991; 4(3): 213–9.
10. Ali M., Gawin A.Z., Baraniuk J.N. Effects of bombesin family peptides and antagonists on guinea pig nasal mucosal secretion. J Pharmacol Exp Ther. 1996; 276(3): 1266–71.
11. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. Neurobiol Dis. 2004; 16(1): 1–13.
12. Banks W.A., Kastin A.J. Peptides and the blood-brain barrier: lipophilicity as a predictor of permeability. Brain Res Bull. 1985; 15(3): 287–92.
13. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W. et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. Peptides. 1996; 17(2): 305–11.
14. Banks W.A., Uchida D., Arimura A. et al. Transport of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide across the blood-brain barrier and the prevention of ischemia-induced death of hippocampal neurons. Ann N Y Acad Sci. 1996; 805: 270–7.
15. Banks W.A., Jaspan J.B., Huang W., Kastin A.J. Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. Peptides. 1997; 18(9): 1423–9.
16. Banks W.A. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. Nutrition. 2001; 17(5): 434–7. PMID: 11377145.
17. Banks W.A., McMillian C.L., Iyengar S. Saturable transport of the neurokinin-1 non-peptide antagonist LY303870 across the rat blood-brain barrier after intravenous administration. Life Sci. 2001; 69(14): 1683–9.
18. Banks W.A., Tschöp M., Robinson S.M., Heiman M.L. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. J Pharmacol Exp Ther. 2002; 302(2): 822–7.
19. Banks W.A. The blood-brain barrier: connecting the gut and the brain. Regul Pept. 2008; 149(1–3): 11–4.
20. Baraniuk J.N., Lundgren J.D., Goff J. et al. Gastrin-releasing peptide in human nasal mucosa. J Clin Invest. 1990; 85(4): 998–1005.
21. Baraniuk J.N., Ali M., Yuta A., Fang S.Y., Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 160(2): 655–62.
22. Begley D.J., Zlokovic B.V. Neuropeptides and the blood-brain barrier. In: Suckling A.J., Rumsby M.G., Bradbury M.W.B., eds. The Blood-Brain Barrier in Health and Disease. Chichester: Horwood; 1986.
23. Begley D.J., Squires L.K., Zloković B.V. et al. Permeability of the blood-brain barrier to the immunosuppressive cyclic peptide cyclosporin A. J Neurochem. 1990; 55(4): 1222–30.
24. Begley D.J. The blood-brain barrier: principles for targeting peptides and drugs to the central nervous system. J Pharm Pharmacol. 1996; 48(2): 136–46.
25. Begley D.J. ABC transporters and the blood-brain barrier. Curr Pharm Des. 2004; 10(12): 1295–312.
26. Belova I., Jonsson G. Blood-brain barrier permeability and immobilization stress. Acta Physiol Scand. 1982; 116(1): 21–9.
27. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwińska K., Malecki A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. Pharmacol Rep. 2008; 60(5): 600–22.
28. Bickel U., Yoshikawa T., Landaw E.M. et al. Pharmacologic effects in vivo in brain by vector-mediated peptide drug delivery. Proc Natl Acad Sci U S A. 1993; 90(7): 2618–22.
29. Bickel U., Yoshikawa T., Pardridge W.M. Delivery of peptides and proteins through the blood-brain barrier. Adv Drug Deliv Rev. 2001; 46(1–3): 247–79.
30. Boado R.J., Zhang Y., Wang Y., Pardridge W.M. Engineering and expression of a chimeric transferrin receptor monoclonal antibody for blood-brain barrier delivery in the mouse. Biotechnol Bioeng. 2009; 102(4): 1251–8.
31. Bodor N., Prokai L., Wu W.M., et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. Science. 1992; 257(5077): 1698–700.
32. Borges-Walmsley M.I., McKeegan K.S., Walmsley A.R. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. Biochem J. 2003; 376(Pt 2): 313–38.
33. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. J Natl Cancer Inst. 2000; 92(16): 1295–302.
34. Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug resistance (MDR1) gene: correlation with P glycoprotein expression and activity in vivo. Novartis Found Symp. 2002; 243: 207–10.
35. Broadwell R.D., Balin B.J., Salzman M., Kaplan R.S. Brain-blood barrier? Yes and no. Proc Natl Acad Sci U S A. 1983; 80(23): 7352–6.
36. Broughton Pipkin F., Symonds E.M., Turner S.R. The effect of captopril (SQ14,225) upon mother and fetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbit. J Physiol. 1982; 323: 415–22.
37. Brown M.R. Bombesin, somatostatin, and related peptides: actions on thermoregulation. Fed Proc. 1981; 40(13): 2765–8.0007
38. Campbell M., Kiang A.S., Kenna P.F. et al. RNAi-mediated reversible opening of the blood-brain barrier. J Gene Med. 2008; 10(8): 930–47.
39. Chen D., Li Q.T., Lee K.H. Antinociceptive activity of liposome-entrapped calcitonin by systemic administration in mice. Brain Res. 1993; 603(1): 139–42.
40. Chen D., Lee K.H. Biodistribution of calcitonin encapsulated in liposomes in mice with particular reference to the central nervous system. Biochim Biophys Acta. 1993; 1158(3): 244–50.

41. Chen P., Bodor N., Wu W.M., Prokai L. Strategies to target kyotorphin analogues to the brain. *J Med Chem.* 1998; 41(20): 3773–81.
42. Cornford E.M., Braun L.D., Crane P.D., Oldendorf W.H. Blood-brain barrier restriction of peptides and the low uptake of enkephalins. *Endocrinology.* 1978; 103(4): 1297–303.
43. Dallas S., Zhu X., Baruchel S. et al. Functional expression of the multidrug resistance protein 1 in microglia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307(1): 282–90.
44. Deli M.A. Potential use of tight junction modulators to reversibly open membranous barriers and improve drug delivery. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788(4): 892–910.
45. Dogrukol-Ak D., Tore F., Tuncel N. Passage of VIP/PACAP/secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(12): 1325–40.
46. Dufes C., Gaillard F., Uchegbu I.F. et al. Glucose-targeted niosomes deliver vasoactive intestinal peptide (VIP) to the brain. *Int J Pharm.* 2004; 285(1–2): 77–85.
47. Dyck B., Grigoriadis D.E., Gross R.S. et al. Potent, orally active corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonists containing a tricyclic pyrrolopyridine or pyrazolopyridine core. *J Med Chem.* 2005; 48(12): 4100–10.
48. Elias C.F., Aschkenasi C., Lee C. et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron.* 1999; 23(4): 775–86.
49. Ermisch A., Rühle H.J., Landgraf R., Hess J. Blood-brain barrier and peptides. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5(3): 350–7.
50. Ermisch A., Rühle H.J., Kretschmar R., Baethmann A. On the blood-brain barrier to peptides: specific binding of atrial natriuretic peptide in vivo and in vitro. *Brain Res.* 1991; 554(1–2): 209–16.
51. Fisher D.A., Brown M.R. Somatostatin analog: plasma catecholamine suppression mediated by the central nervous system. *Endocrinology.* 1980; 107(3): 714–8.
52. Fleegal-DeMotta M.A., Doghu S., Banks W.A. Angiotensin II modulates BBB permeability via activation of the AT(1) receptor in brain endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29(3): 640–7.
53. Frederickson R.C., Smithwick E.L. Evidence for tonic activity of enkephalins in brain and development of systemically active analogues with clinical potential. In: William E. Jr., Bunney W.E., Usdin E., Kline N., eds. *Endorphins in Mental Health Research*. London: Macmillan Publ.; 1979.
54. Frey I.M., Rubio-Aliaga I., Klempf M. et al. Phenotype analysis of mice deficient in the peptide transporter PEPT2 in response to alterations in dietary protein intake. *Pflugers Arch.* 2006; 452(3): 300–6.
55. Fry M., Ferguson A.V. Ghrelin: central nervous system sites of action in regulation of energy balance. *Int J Pept.* 2010; 2010: 616757.
56. Ganapathy V., Miyauchi S. Transport systems for opioid peptides in mammalian tissues. *AAPS J.* 2005; 7(4): E852–6.
57. Gao X.P., Noda Y., Rubinstein I., Paul S. Vasoactive intestinal peptide encapsulated in liposomes: effects on systemic arterial blood pressure. *Life Sci.* 1994; 54(15): PL247–52.
58. Guérin C.J., Nolan C.C., Mavroudis G. et al. The dynamics of blood-brain barrier breakdown in an experimental model of glial cell degeneration. *Neuroscience.* 2001; 103(4): 873–83.
59. Habgood M.D., Begley D.J., Abbott N.J. Determinants of passive drug entry into the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20(2): 231–53.
60. Hagenbuch B., Gao B., Meier P.J. Transport of xenobiotics across the blood-brain barrier. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 231–4.
61. Hallschmid M., Benedict C., Schultes B. et al. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul Pept.* 2008; 149(1–3): 79–83.
62. Hannan C.J., Kettler T.M., Artru A.A., Aronstam R. Blood-brain barrier permeability during hypocapnia in halothane-anesthetized monkeys. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 529: 172–4.
63. Hardebo J.E. Barrier mechanisms for intertransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interphase. Lund (Sweden); 1978.
64. Hardebo J.E., Owman C., Wiklund L. Influence of neurotransmitter monoamines neurotoxic analogues on morphologic blood-brain barrier function. In: Cervós-Navarro J., Fritschka E. *Cerebral Microcirculation and Metabolism*. New York: Raven Press; 1981.
65. Hardebo J.E., Kährström J. Endothelial negative surface charge areas and blood-brain barrier function. *Acta Physiol Scand.* 1985; 125(3): 495–9.
66. Hawkins R.A., O'Kane R.L., Simpson I.A., Viña J.R. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutr.* 2006; 136(1 Suppl): 218S–26S.
67. Hickey W.F. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia* 2001; 36(2): 118–24.
68. Hiramoto R.N., Hsueh C.M., Rogers C.F. et al. Conditioning of the allogeneic cytotoxic lymphocyte response. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(2): 275–80.(9)
69. Holmes A., Heilig M., Rupniak N.M. et al. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2003; 24(11): 580–8.
70. Holsboer F., Ising M. Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2–3): 350–7.
71. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept.* 2009; 155(1–3): 11–7.
72. Ilbay G., Sahin D., Ates N. Changes in blood-brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci.* 2003; 24(4): 232–5.
73. Ising M., Holsboer F. CR0857H-sub-1 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007; 15(6): 519–28.
74. Jaeger L.B., Banks W.A. Antisense therapeutics and the treatment of CNS disease. *Front Biosci.* 2004; 9: 1720–7.
75. Johansson B.B. Blood-brain barrier, entry of cells and pyrogens. In: Bartfai T., Ottoson D., eds. *Neuro-Immunology of Fever*. Oxford: Pergamon Press; 1992.
76. Kastin A.J., Nissen C., Coy D.H. Permeability of blood-brain barrier to DSIP peptides. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981; 15(6): 955–9.
77. Kastin A.J., Akerstrom V., Pan W. Activation of urocortin transport into brain by leptin. *Peptides.* 2000; 21(12): 1811–7.0231
78. Kastin A.J., Akerstrom V. Differential interactions of urocortin/corticotropin-releasing hormone peptides with the blood-brain barrier. *Neuroendocrinology.* 2002; 75(6): 367–74.

79. Kastin A.J., Pan W. Brain influx of endogenous peptides affecting food intake. In: Sharma H.S., Westman J., eds. *Blood — Spinal Cord and Brain Barriers in the Health and Disease*. Amsterdam: Elsevier; 2004.
80. Kern W., Schiefer B., Schwarzenburg J. et al. Evidence for central nervous effects of corticotropin-releasing hormone on gastric acid secretion in humans. *Neuroendocrinology*. 1997; 65(4): 291–8.
81. Kim D.H., Park I.H., Cho J.S. et al. Alterations of vasoactive intestinal polypeptide receptors in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011; 25(1): e44–7.
82. Koziara J.M., Lockman P.R., Allen D.D., Mumper R.J. In situ blood-brain barrier transport of nanoparticles. *Pharm Res*. 2003; 20(11): 1772–8.
83. Kraft M.D. Emerging pharmacologic options for treating postoperative ileus. *Am J Health Syst Pharm*. 2007; 64(20 Suppl 13): S13–20.
84. Kreuter J., Ramee P., Petrov V. et al. Direct evidence that polysorbate-80-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior b0566-binding of drug to the nanoparticles. *Pharm Res*. 2003; 20(3): 409–16.
85. Kubek M.J., Domb A.J., Veronesi M.C. Attenuation of kindled seizures by intranasal delivery of neuropeptide-loaded nanoparticles. *Neurotherapeutics*. 2009; 6(2): 359–71.
86. Kurz A., Sessler D.I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs*. 2003; 63(7): 649–71.
87. Le Mével J.C., Lancien F., Mimassi N., Conlon J.M. Ventilatory and cardiovascular actions of centrally administered trout tachykinins in the unanesthetized trout. *J Exp Biol*. 2007; 210 (Pt 18): 3301–10.
88. Leger J.P., Mathieson W.B. Effects of bombesin on behavioral thermoregulation in the bullfrog. *Brain Behav Evol*. 1997; 50(5): 304–12.
89. Lenz H.J., Forquignon I., Drüge G., Greten H. Effects of neuropeptides on gastric acid and duodenal bicarbonate secretions in freely moving rats. *Regul Pept*. 1989; 24(3): 293–300.
90. Li Y., Wu X., Yao H., Owyang C. Secretin activates vagal primary afferent neurons in the rat: evidence from electrophysiological and immunohistochemical studies. *0007Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2005; 289(4): G745–52.
91. Li Y.Q., Chen P., Haimovitz-Friedman A. et al. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res*. 2003; 63(18): 5950–6.
92. Lin L., Bray G., York D.A. Enterostatin suppresses food intake in rats after near-celiac and intracarotid arterial injection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000; 278(5): R1346–51.
93. Lockman P.R., Mumper R.J., Khan M.A., Allen D.D. Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug Dev Ind Pharm*. 2002; 28(1): 1–13.
94. Löscher W., Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002; 301(1): 7–14.
95. Löscher W., Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx*. 2005; 2(1): 86–98.
96. Macova M., Pavel J., Saavedra J.M. A peripherally administered, centrally acting angiotensin II AT₂ antagonist selectively increases brain AT₁ receptors and decreases brain tyrosine hydroxylase transcription, pituitary vasopressin and ACTH. *Brain Res*. 2009; 1250: 130–40.
97. Maksymowych W.P. Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. *Can Fam Physician*. 1998; 44: 2160–6.
98. Maresh G.A., Kastin A.J., Brown T.T. et al. Peptide transport system-1 (PTS-1) for Tyr-MIF-1 and Met-enkephalin differs from the receptors for either. *Brain Res*. 1999; 839(2): 336–40.
99. McCulloch J., Edvinsson L. Cerebral circulatory and metabolic effects of vasoactive intestinal polypeptide. *Am J Physiol*. 1980; 238(4): H449–56.
100. Mesiwala A.H., Farrell L., Wenzel H.J. et al. High-intensity focused ultrasound selectively disrupts the blood-brain barrier in vivo. *Ultrasound Med Biol*. 2002; 28(3): 389–400.
101. Million M., Grigoriadis D.E., Sullivan S. et al. A novel water-soluble selective CRF₁ receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res*. 2003; 985(1): 32–42.
102. Muranishi S. Absorption enhancers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst*. 1990; 7(1): 1–33.
103. Nonaka N., Shioda S., Niehoff M.L., Banks W.A. Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3–36 in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003; 306(3): 948–53.
104. O’Kane R.L., Hawkins R.A. Na⁺-dependent transport of large neutral amino acids occurs at the abluminal membrane of the blood-brain barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2003; 285(6): E1167–73.
105. Ohtsuki S. New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. *Biol Pharm Bull*. 2004; 27(10): 1489–96.
106. Pan W., Kastin A.J. Polypeptide delivery across the blood-brain barrier. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord*. 2004; 3(2): 131–6.
107. Pan W., Tu H., Kastin A.J. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides*. 2006; 27(4): 911–6.
108. Pan W., Kastin A.J. Urocortin and the brain. *Prog Neurobiol*. 2008; 84(2): 148–56.
109. Pardridge W.M. Receptor-mediated peptide transport through the blood-brain barrier. *Endocr Rev*. 1986; 7(3): 314–30.
110. Pardridge W.M. Opioid peptide drug development: transport of opioid chimeric peptides through the blood-brain barrier. *NIDA Res Monogr*. 1992; 120: 153–68.
111. Pardridge W.M. Blood-brain barrier genomics and the use of endogenous transporters to cause drug penetration into the brain. *Curr Opin Drug Discov Devel*. 2003; 6(5): 683–91.
112. Pavel J., Benicky J., Murakami Y. et al. Peripherally administered angiotensin II AT₁ receptor antagonists are anti-stress compounds in vivo. *Ann N Y Acad Sci*. 2008; 1148: 360–6.
113. Pelisch N., Hosomi N., Ueno M. et al. Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angiotensin system. *Hypertens Res*. 2010; 33(2): 161–4.
114. Peter J.C., Lecourt A.C., Weckering M. et al. A pharmacologically active monoclonal antibody against the human melanocortin-4 receptor: Effectiveness after peripheral and central administration. *J Pharmacol Exp Ther*. 2010; 333(2): 478–90.
115. Prokai-Tatrai K., Nguyen V., Zharikova A.D. et al. Prodrugs to enhance central nervous system effects of the TRH-like peptide pGlu-Glu-Pro-NH₂. *Bioorg Med Chem Lett*. 2003; 13(6): 1011–4.

116. Rapoport S.I., Hori M., Klatzo I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol.* 1972; 223(2): 323–31.
117. Rapoport S.I. Advances in osmotic opening of the blood-brain barrier to enhance CNS chemotherapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10(10): 1809–18.
118. Reichel A., Begley D.J., Ermisch A. Arginine vasopressin reduces the blood-brain transfer of L-tyrosine and L-valine: further evidence of the effect of the peptide on the L-system transporter at the blood-brain barrier. *Brain Res.* 1996; 713(1–2): 232–9.
119. Reynolds J.C., Ouyang A., Cohen S1820. Evidence for an opiate-mediated pyloric sphincter reflex. *Am J Physiol.* 1984; 246(2 Pt 1): G130–6.
120. Rinder J., Szallasi A., Lundberg J.M. Capsaicin-, resiniferatoxin-, and lactic acid-evoked vascular effects in the pig nasal mucosa in vivo with reference to characterization of the vanilloid receptor. *Pharmacol Toxicol.* 1996; 78(5): 327–35.
121. Rubinstein I., Ikezaki H., Onyükel H. Intratracheal and subcutaneous liposomal VIP normalizes arterial pressure in spontaneously hypertensive hamsters. *Int J Pharm.* 2006; 316(1–2): 144–7.
122. Russell J., Bass P., Goldberg L.I. et al. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol.* 1982; 78(3): 255–61.
123. Sakai Y., Daniel E.E., Jury J., Fox J.E. Neurotensin inhibition of canine intestinal motility in vivo via alpha-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 1984; 62(4): 403–11.
124. Saria A., Yan Z., Wolf G. et al. Control of vascular permeability and vascular smooth muscle in the respiratory tract by multiple neuropeptides. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1989; 457: 25–8.
125. Schinkel A.H., Smit J.J., van Tellingen O. et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell.* 1994; 77(4): 491–502.
126. Schinkel A.H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999; 36(2–3): 179–94.
127. Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 α in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport.* 2003; 14(16): 2041–6.
128. Soloway A.H. Correlation of drug penetration of brain and chemical structure. *Science.* 1958; 128 (3338): 1572–4.
129. Staines D.R., Bренu E.W., Marshall-Gradisnik S. Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow-Robin spaces in the aetiology of neurological-related conditions. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 792428.
130. Stockhorst U., de Fries D., Steingrueber H.J., Scherbaum W.A. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav.* 2004; 83(1): 47–54.
131. Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya Ki, Terasaki T. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21(10): 1232–9.
132. Toth I. A novel chemical approach to drug delivery: lipidic amino acid conjugates. *J Drug Target.* 1994; 2(3): 217–39.
133. Urayama A., Yamada S., Kimura R. et al. Neuroprotective effect and brain receptor binding of taltirelin, a novel thyrotropin-releasing hormone (TRH) analogue, in transient forebrain ischemia of C57BL/6J mice. *Life Sci.* 2002; 72(4–5): 601–7.
134. Urayama A., Yamada S., Ohmori Y. et al. Blood-brain permeability of [3 H]-(3-methyl-His 2)thyrotropin-releasing hormone (MeTRH) in mice: effects of TRH and its analogues. *Drug Metab Pharmacokin.* 2003; 18(5): 310–8.
135. Veber D.F., Saperstein R., Nutt R.F. et al. A super active cyclic hexapeptide analog of somatostatin. *Life Sci.* 1984; 34(14): 1371–8.
136. Veronesi M.C., Kubek D.J., Kubek M.J. Intranasal delivery of a thyrotropin-releasing hormone analog attenuates seizures in the amygdala-kindled rat. *Epilepsia.* 2007; 48(12): 2280–6.
137. Veronesi M.C., Aldouby Y., Domb A.J., Kubek M.J. Thyrotropin-releasing hormone d,l polylactide nanoparticles (TRH-NPs) protect against glutamate toxicity in vitro and kindling development in vivo. *Brain Res.* 2009; 1303: 151–60.
138. Volk H., Potschka H., Löscher W. Immunohistochemical localization of P-glycoprotein in rat brain and detection of its increased expression by seizures are sensitive to fixation and staining variables. *J Histochem Cytochem.* 2005; 53(4): 517–31.
139. Volk H.A., Burkhardt K., Potschka H. et al. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience.* 2004; 123(3): 751–9.
140. Wakayama K., Ohtsuki S., Takanaga H. et al. Localization of norepinephrine and serotonin transporter in mouse brain capillary endothelial cells. *Neurosci Res.* 2002; 44(2): 173–80.
141. Weindl A. The blood-brain barrier and its role in the control of circulatory hormone effects on the brain. In: Ganten D., Pfaff D., eds. *Central Cardiovascular Control: Basic and Clinical Aspects.* Berlin: Springer-Verlag; 1983.
142. Weyermann P., Dallmann R., Magyar J. et al. Orally available selective melanocortin-4 receptor antagonists stimulate food intake and reduce cancer-induced cachexia in mice. *PLoS One.* 2009; 4(3): e4774.
143. Witt K.A., Davis T.P. CNS drug delivery: opioid peptides and the blood-brain barrier. *AAPS J.* 2006; 8(1): E76–88.
144. Wright J.W., Harding J.W. The brain RAS and Alzheimer's disease. *Exp Neurol.* 2010; 223(2): 326–33.
145. Wu D., Pardridge W.M. Central nervous system pharmacologic effect in conscious rats after intravenous injection of a biotinylated vasoactive intestinal peptide analog coupled to a blood-brain barrier drug delivery system. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 279(1): 77–83.
146. Xiang J., Ennis S.R., Abdelkarim G.E. et al. Glutamine transport at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Neurochem Int.* 2003; 43(4–5): 279–88.
147. Yoon S.H., Wu J., Wu W.M. et al. Brain-targeted chemical delivery of [Leu 2 , Pip 3]-TRH: synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem.* 2000; 8(5): 1059–63.
148. Youn Y.S., Jeon J.E., Chae S.Y. et al. PEGylation improves the hypoglycaemic efficacy of intranasally administered glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic db/db mice. *Diabetes Obes Metab.* 2008; 10(4): 343–6.
149. Zelivyanskaya M.L., Nelson J.A., Poluektova L. et al. Tracking superparamagnetic iron oxide labeled monocytes in brain by high-field magnetic resonance imaging. *J Neurosci Res.* 2003; 73(3): 284–95.



150. Zhang Y., Han H., Elmquist W.F., Miller D.W. Expression of various multidrug resistance-associated protein (MRP) homologues in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res.* 2000; 876(1–2): 148–53.
151. Zlokovic B.V. Cerebrovascular permeability to peptides: manipulations of transport systems at the blood-brain barrier. *Pharm Res.* 1995; 12(10): 1395–406.

REFERENCES

1. Bakharev V.D., Maryanovich A.T., Slyusar I.B. i soavt. Vliyaniye neuropeptida arginin-vazopressina na perenosimost' chelovekom zharkoy sukhoy sredy. [Effect of the neuropeptide arginine-vasopressin on human tolerance to hot dry environments]. *Fiziol. cheloveka.* 1983. 9(5): 819–27. (in Russian)
2. Bredberi M. Kontseptsiya gematoentsefalicheskogo bar'yera. [The concept of the blood-brain barrier]. *Per. s angl. Moskva: Meditsina Publ.*; 1983. (in Russian)
3. Maryanovich A.T. Obshchaya teoriya peptidnoy regulatsii fiziologicheskikh funktsiy. Gematoentsefalicheskiy bar'yer i evolyutsiya svyazey mezhdu periferiyey i mozgom. [General theory of peptide regulation of physiological functions. The blood-brain barrier and the evolution of connections between the periphery and the brain]. *Sankt-Peterburg: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova*; 2014. (in Russian)
4. Maryanovich A.T., Polyakov Ye.L. Neuropeptidy i gematoentsefalicheskiy bar'yer. [Neuropeptides and the blood-brain barrier]. *Uspekhi fiziol. nauk.* 1991; 22(2): 33–51. (in Russian)
5. Nikiforovich G.V., Galaktionov S.G., Chipens G.I. Konformatsiya peptidnykh bioregulyatorov. [Conformation of peptide bioregulators]. *Moskva: Meditsina Publ.*; 1983. (in Russian)
6. Rozenberg O.A. Perspektivy sozdaniya organotropnykh liposom. [Prospects for the creation of organotropic liposomes]. *Zhurn. Vses. khimich. obshchestva.* 1987; 32(5): 514–21. (in Russian)
7. Saatov T.S., Isayev E.I., Burkhanov S.A. Transport autologichnykh liposom v organizme. [Transport of autologous liposomes in the body]. *Zhurn. Vsesoyuz. khimich. obshchestva.* 1987; 32(5): 522–7. (in Russian)
8. Abbott N.J., Khan E.U., Rollinson C.M. et al. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 38–47.
9. Agha-Mir-Salim S., Baumgarten C., Jahnke V. et al. Presence of vasoactive intestinal peptide receptors in nasal mucosa. *Skin Pharmacol.* 1991; 4(3): 213–9.
10. Ali M., Gawin A.Z., Baraniuk J.N. Effects of bombesin family peptides and antagonists on guinea pig nasal mucosal secretion. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996; 276(3): 1266–71.
11. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview: structure, regulation, and clinical implications. *Neurobiol Dis.* 2004; 16(1): 1–13.
12. Banks W.A., Kastin A.J. Peptides and the blood-brain barrier: lipophilicity as a predictor of permeability. *Brain Res Bull.* 1985; 15(3): 287–92.
13. Banks W.A., Kastin A.J., Huang W. et al. Leptin enters the brain by a saturable system independent of insulin. *Peptides.* 1996; 17(2): 305–11.
14. Banks W.A., Uchida D., Arimura A. et al. Transport of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide across the blood-brain barrier and the prevention of ischemia-induced death of hippocampal neurons. *Ann N Y Acad Sci.* 1996; 805: 270–7.
15. Banks W.A., Jaspan J.B., Huang W., Kastin A.J. Transport of insulin across the blood-brain barrier: saturability at euglycemic doses of insulin. *Peptides.* 1997; 18(9): 1423–9.
16. Banks W.A. Anorectic effects of circulating cytokines: role of the vascular blood-brain barrier. *Nutrition.* 2001; 17(5): 434–7. PMID: 11377145.
17. Banks W.A., McMillian C.L., Iyengar S. Saturable transport of the neurokinin-1 non-peptide antagonist LY303870 across the rat blood-brain barrier after intravenous administration. *Life Sci.* 2001; 69(14): 1683–9.
18. Banks W.A., Tschöp M., Robinson S.M., Heiman M.L. Extent and direction of ghrelin transport across the blood-brain barrier is determined by its unique primary structure. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 302(2): 822–7.
19. Banks W.A. The blood-brain barrier: connecting the gut and the brain. *Regul Pept.* 2008; 149(1–3): 11–4.
20. Baraniuk J.N., Lundgren J.D., Goff J. et al. Gastrin-releasing peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest.* 1990; 85(4): 998–1005.
21. Baraniuk J.N., Ali M., Yuta A., Fang S.Y., Naranch K. Hypertonic saline nasal provocation stimulates nociceptive nerves, substance P release, and glandular mucous exocytosis in normal humans. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(2): 655–62.
22. Begley D.J., Zlokovic B.V. Neuropeptides and the blood-brain barrier. In: Suckling A.J., Rumsby M.G., Bradbury M.W., eds. *The Blood-Brain Barrier in Health and Disease.* Chichester: Horwood; 1986.
23. Begley D.J., Squires L.K., Zlokovic B.V. et al. Permeability of the blood-brain barrier to the immunosuppressive cyclic peptide cyclosporin A. *J Neurochem.* 1990; 55(4): 1222–30.
24. Begley D.J. The blood-brain barrier: principles for targeting peptides and drugs to the central nervous system. *J Pharm Pharmacol.* 1996; 48(2): 136–46.
25. Begley D.J. ABC transporters and the blood-brain barrier. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(12): 1295–312.
26. Belova I., Jonsson G. Blood-brain barrier permeability and immobilization stress. *Acta Physiol Scand.* 1982; 116(1): 21–9.
27. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwińska K., Malecki A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(5): 600–22.
28. Bickel U., Yoshikawa T., Landaw E.M. et al. Pharmacologic effects in vivo in brain by vector-mediated peptide drug delivery. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993; 90(7): 2618–22.
29. Bickel U., Yoshikawa T., Pardridge W.M. Delivery of peptides and proteins through the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 2001; 46(1–3): 247–79.
30. Boado R.J., Zhang Y., Wang Y., Pardridge W.M. Engineering and expression of a chimeric transferrin receptor monoclonal antibody for blood-brain barrier delivery in the mouse. *Biotechnol Bioeng.* 2009; 102(4): 1251–8.
31. Bodor N., Prokai L., Wu W.M., et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science.* 1992; 257(5077): 1698–700.

32. Borges-Walmsley M.I., McKeegan K.S., Walmsley A.R. Structure and function of efflux pumps that confer resistance to drugs. *Biochem J.* 2003; 376(Pt 2): 313–38.
33. Borst P., Evers R., Kool M., Wijnholds J. A family of drug transporters: the multidrug resistance-associated proteins. *J Natl Cancer Inst.* 2000; 92(16): 1295–302.
34. Brinkmann U. Functional polymorphisms of the human multidrug resistance (MDR1) gene: correlation with P glycoprotein expression and activity in vivo. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 207–10.
35. Broadwell R.D., Balin B.J., Salzman M., Kaplan R.S. Brain-blood barrier? Yes and no. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1983; 80(23): 7352–6.
36. Broughton Pipkin F., Symonds E.M., Turner S.R. The effect of captopril (SQ14,225) upon mother and fetus in the chronically cannulated ewe and in the pregnant rabbit. *J Physiol.* 1982; 323: 415–22.
37. Brown M.R. Bombesin, somatostatin, and related peptides: actions on thermoregulation. *Fed Proc.* 1981; 40(13): 2765–8.0007
38. Campbell M., Kiang A.S., Kenna P.F. et al. RNAi-mediated reversible opening of the blood-brain barrier. *J Gene Med.* 2008; 10(8): 930–47.
39. Chen D., Li Q.T., Lee K.H. Antinociceptive activity of liposome-entrapped calcitonin by systemic administration in mice. *Brain Res.* 1993; 603(1): 139–42.
40. Chen D., Lee K.H. Biodistribution of calcitonin encapsulated in liposomes in mice with particular reference to the central nervous system. *Biochim Biophys Acta.* 1993; 1158(3): 244–50.
41. Chen P., Bodor N., Wu W.M., Prokai L. Strategies to target kyotorphin analogues to the brain. *J Med Chem.* 1998; 41(20): 3773–81.
42. Cornford E.M., Braun L.D., Crane P.D., Oldendorf W.H. Blood-brain barrier restriction of peptides and the low uptake of enkephalins. *Endocrinology.* 1978; 103(4): 1297–303.
43. Dallas S., Zhu X., Baruchel S. et al. Functional expression of the multidrug resistance protein 1 in microglia. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 307(1): 282–90.
44. Deli M.A. Potential use of tight junction modulators to reversibly open membranous barriers and improve drug delivery. *Biochim Biophys Acta.* 2009; 1788(4): 892–910.
45. Dogrukol-Ak D., Tore F., Tuncel N. Passage of VIP/PACAP/secretin family across the blood-brain barrier: therapeutic effects. *Curr Pharm Des.* 2004; 10(12): 1325–40.
46. Dufes C., Gaillard F., Uchegbu I.F. et al. Glucose-targeted niosomes deliver vasoactive intestinal peptide (VIP) to the brain. *Int J Pharm.* 2004; 285(1–2): 77–85.
47. Dyck B., Grigoriadis D.E., Gross R.S. et al. Potent, orally active corticotropin-releasing factor receptor-1 antagonists containing a tricyclic pyrrolopyridine or pyrazolopyridine core. *J Med Chem.* 2005; 48(12): 4100–10.
48. Elias C.F., Aschkenasi C., Lee C. et al. Leptin differentially regulates NPY and POMC neurons projecting to the lateral hypothalamic area. *Neuron.* 1999; 23(4): 775–86.
49. Ermisch A., Rühle H.J., Landgraf R., Hess J. Blood-brain barrier and peptides. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1985; 5(3): 350–7.
50. Ermisch A., Rühle H.J., Kretzschmar R., Baethmann A. On the blood-brain barrier to peptides: specific binding of atrial natriuretic peptide in vivo and in vitro. *Brain Res.* 1991; 554(1–2): 209–16.
51. Fisher D.A., Brown M.R. Somatostatin analog: plasma catecholamine suppression mediated by the central nervous system. *Endocrinology.* 1980; 107(3): 714–8.
52. Fleegal-DeMotta M.A., Doghu S., Banks W.A. Angiotensin II modulates BBB permeability via activation of the AT(1) receptor in brain endothelial cells. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29(3): 640–7.
53. Frederickson RCA., Smithwick E.L. Evidence for tonic activity of enkephalins in brain and development of systemically active analogues with clinical potential. In: William E Jr., Bunney WE, Usdin E, Kline N, eds. *Endorphins in Mental Health Research.* London: Macmillan Publ.; 1979.
54. Frey I.M., Rubio-Aliaga I., Klempt M. et al. Phenotype analysis of mice deficient in the peptide transporter PEPT2 in response to alterations in dietary protein intake. *Pflugers Arch.* 2006; 452(3): 300–6.
55. Fry M., Ferguson A.V. Ghrelin: central nervous system sites of action in regulation of energy balance. *Int J Pept.* 2010; 2010: 616757.
56. Ganapathy V., Miyauchi S. Transport systems for opioid peptides in mammalian tissues. *AAPS J.* 2005; 7(4): E852–6.
57. Gao X.P., Noda Y., Rubinstein I., Paul S. Vasoactive intestinal peptide encapsulated in liposomes: effects on systemic arterial blood pressure. *Life Sci.* 1994; 54(15): PL247–52.
58. Guérin C.J., Nolan C.C., Mavroudis G. et al. The dynamics of blood-brain barrier breakdown in an experimental model of glial cell degeneration. *Neuroscience.* 2001; 103(4): 873–83.
59. Habgood M.D., Begley D.J., Abbott N.J. Determinants of passive drug entry into the central nervous system. *Cell Mol Neurobiol.* 2000; 20(2): 231–53.
60. Hagenbuch B., Gao B., Meier P.J. Transport of xenobiotics across the blood-brain barrier. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 231–4.
61. Hallschmid M., Benedict C., Schultes B. et al. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul Pept.* 2008; 149(1–3): 79–83.
62. Hannan C.J., Kettler T.M., Artru A.A., Aronstam R. Blood-brain barrier permeability during hypocapnia in halothane-anesthetized monkeys. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 529: 172–4.
63. Hardebo J.E. Barrier mechanisms for intertransmitter monoamines and their precursors at the blood-brain interphase. *Lund (Sweden);* 1978.
64. Hardebo J.E., Owman C., Wiklund L. Influence of neurotransmitter monoamines neurotoxic analogues on morphologic blood-brain barrier function. In: Cervós-Navarro J, Fritschka E. *Cerebral Microcirculation and Metabolism.* New York: Raven Press; 1981.
65. Hardebo J.E., Kährström J. Endothelial negative surface charge areas and blood-brain barrier function. *Acta Physiol Scand.* 1985; 125(3): 495–9.
66. Hawkins R.A., O'Kane R.L., Simpson I.A., Viña J.R. Structure of the blood-brain barrier and its role in the transport of amino acids. *J Nutr.* 2006; 136(1 Suppl): 218S–26S.
67. Hickey W.F. Basic principles of immunological surveillance of the normal central nervous system. *Glia* 2001; 36(2): 118–24.
68. Hiramoto R.N., Hsueh C.M., Rogers C.F. et al. Conditioning of the allogeneic cytotoxic lymphocyte response. *Pharmacol Biochem Behav.* 1993; 44(2): 275–80.(9)

69. Holmes A., Heilig M., Rupniak N.M. et al. Neuropeptide systems as novel therapeutic targets for depression and anxiety disorders. *Trends Pharmacol Sci.* 2003; 24(11): 580–8.
70. Holsboer F., Ising M. Central CRH system in depression and anxiety-evidence from clinical studies with CRH1 receptor antagonists. *Eur J Pharmacol.* 2008; 583(2–3): 350–7.
71. Holzer P. Opioid receptors in the gastrointestinal tract. *Regul Pept.* 2009; 155(1–3): 11–7.
72. Ilbay G., Sahin D., Ates N. Changes in blood-brain barrier permeability during hot water-induced seizures in rats. *Neurol Sci.* 2003; 24(4): 232–5.
73. Ising M., Holsboer F. CR0857H-sub-1 receptor antagonists for the treatment of depression and anxiety. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2007; 15(6): 519–28.
74. Jaeger L.B., Banks W.A. Antisense therapeutics and the treatment of CNS disease. *Front Biosci.* 2004; 9: 1720–7.
75. Johansson B.B. Blood-brain barrier, entry of cells and pyrogens. In: Bartfai T., Ottoson D., eds. *Neuro-Immunology of Fever*. Oxford: Pergamon Press; 1992.
76. Kastin A.J., Nissen C., Coy D.H. Permeability of blood-brain barrier to DSIP peptides. *Pharmacol Biochem Behav.* 1981; 15(6): 955–9.
77. Kastin A.J., Akerstrom V., Pan W. Activation of urocortin transport into brain by leptin. *Peptides.* 2000; 21(12): 1811–7.0231
78. Kastin A.J., Akerstrom V. Differential interactions of ur0007ocortin/corticotropin-releasing hormone peptides with the blood-brain barrier. *Neuroendocrinology.* 2002; 75(6): 367–74.
79. Kastin A.J., Pan W. Brain influx of endogenous peptides affecting food intake. In: Sharma H.S., Westman J., eds. *Blood — Spinal Cord and Brain Barriers in the Health and Disease*. Amsterdam: Elsevier; 2004.
80. Kern W., Schiefer B., Schwarzenburg J. et al. Evidence for central nervous effects of corticotropin-releasing hormone on gastric acid secretion in humans. *Neuroendocrinology.* 1997; 65(4): 291–8.
81. Kim D.H., Park I.H., Cho J.S. et al. Alterations of vasoactive intestinal polypeptide receptors in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011; 25(1): e44–7.
82. Koziara J.M., Lockman P.R., Allen D.D., Mumper R.J. In situ blood-brain barrier transport of nanoparticles. *Pharm Res.* 2003; 20(11): 1772–8.
83. Kraft M.D. Emerging pharmacologic options for treating postoperative ileus. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(20 Suppl 13): S13–20.
84. Kreuter J., Ramge P., Petrov V. et al. Direct evidence that polysorbate-80-coated poly(butylcyanoacrylate) nanoparticles deliver drugs to the CNS via specific mechanisms requiring prior binding of drug to the nanoparticles. *Pharm Res.* 2003; 20(3): 409–16.
85. Kubek M.J., Domb A.J., Veronesi M.C. Attenuation of kindled seizures by intranasal delivery of neuropeptide-loaded nanoparticles. *Neurotherapeutics.* 2009; 6(2): 359–71.
86. Kurz A., Sessler D.I. Opioid-induced bowel dysfunction: pathophysiology and potential new therapies. *Drugs.* 2003; 63(7): 649–71.
87. Le Mével J.C., Lancien F., Mimassi N., Conlon J.M. Ventilatory and cardiovascular actions of centrally administered trout tachykinins in the unanesthetized trout. *J Exp Biol.* 2007; 210 (Pt 18): 3301–10.
88. Leger J.P., Mathieson W.B. Effects of bombesin on behavioral thermoregulation in the bullfrog. *Brain Behav Evol.* 1997; 50(5): 304–12.
89. Lenz H.J., Forquignon I., Drüge G., Greten H. Effects of neuropeptides on gastric acid and duodenal bicarbonate secretions in freely moving rats. *Regul Pept.* 1989; 24(3): 293–300.
90. Li Y., Wu X., Yao H., Owyang C. Secretin activates vagal primary afferent neurons in the rat: evidence from electrophysiological and immunohistochemical studies. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005; 289(4): G745–52.
91. Li Y.Q., Chen P., Haimovitz-Friedman A. et al. Endothelial apoptosis initiates acute blood-brain barrier disruption after ionizing radiation. *Cancer Res.* 2003; 63(18): 5950–6.
92. Lin L., Bray G., York D.A. Enterostatin suppresses food intake in rats after near-celiac and intracarotid arterial injection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2000; 278(5): R1346–51.
93. Lockman P.R., Mumper R.J., Khan M.A., Allen D.D. Nanoparticle technology for drug delivery across the blood-brain barrier. *Drug Dev Ind Pharm* 2002; 28(1): 1–13.
94. Löscher W., Potschka H. Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs. *J Pharmacol Exp Ther.* 2002; 301(1): 7–14.
95. Löscher W., Potschka H. Blood-brain barrier active efflux transporters: ATP-binding cassette gene family. *NeuroRx.* 2005; 2(1): 86–98.
96. Macova M., Pavel J., Saavedra J.M. A peripherally administered, centrally acting angiotensin II AT₂ antagonist selectively increases brain AT₁ receptors and decreases brain tyrosine hydroxylase transcription, pituitary vasopressin and ACTH. *Brain Res.* 2009; 1250: 130–40.
97. Maksymowych W.P. Managing acute osteoporotic vertebral fractures with calcitonin. *Can Fam Physician.* 1998; 44: 2160–6.
98. Maresh G.A., Kastin A.J., Brown T.T. et al. Peptide transport system-1 (PTS-1) for Tyr-MIF-1 and Met-enkephalin differs from the receptors for either. *Brain Res.* 1999; 839(2): 336–40.
99. McCulloch J., Edvinsson L. Cerebral circulatory and metabolic effects of vasoactive intestinal polypeptide. *Am J Physiol.* 1980; 238(4): H449–56.
100. Mesiwala A.H., Farrell L., Wenzel H.J. et al. High-intensity focused ultrasound selectively disrupts the blood-brain barrier in vivo. *Ultrasound Med Biol.* 2002; 28(3): 389–400.
101. Million M., Grigoriadis D.E., Sullivan S. et al. A novel water-soluble selective CRF₁ receptor antagonist, NBI 35965, blunts stress-induced visceral hyperalgesia and colonic motor function in rats. *Brain Res.* 2003; 985(1): 32–42.
102. Muranishi S. Absorption enhancers. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 1990; 7(1): 1–33.
103. Nonaka N., Shioda S., Niehoff M.L., Banks W.A. Characterization of blood-brain barrier permeability to PYY3–36 in the mouse. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003; 306(3): 948–53.
104. O’Kane R.L., Hawkins R.A. Na⁺-dependent transport of large neutral amino acids occurs at the abluminal membrane of the blood-brain barrier. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003; 285(6): E1167–73.
105. Ohtsuki S. New aspects of the blood-brain barrier transporters; its physiological roles in the central nervous system. *Biol Pharm Bull.* 2004; 27(10): 1489–96.

106. Pan W., Kastin A.J. Polypeptide delivery across the blood-brain barrier. *Curr Drug Targets CNS Neurol Disord.* 2004; 3(2): 131–6.
107. Pan W., Tu H., Kastin A.J. Differential BBB interactions of three ingestive peptides: obestatin, ghrelin, and adiponectin. *Peptides.* 2006; 27(4): 911–6.
108. Pan W., Kastin A.J. Urocortin and the brain. *Prog Neurobiol.* 2008; 84(2): 148–56.
109. Pardridge W.M. Receptor-mediated peptide transport through the blood-brain barrier. *Endocr Rev.* 1986; 7(3): 314–30.
110. Pardridge W.M. Opioid peptide drug development: transport of opioid chimeric peptides through the blood-brain barrier. *NIDA Res Monogr.* 1992; 120: 153–68.
111. Pardridge W.M. Blood-brain barrier genomics and the use of endogenous transporters to cause drug penetration into the brain. *Curr Opin Drug Discov Devel.* 2003; 6(5): 683–91.
112. Pavel J., Benicky J., Murakami Y. et al. Peripherally administered angiotensin II AT₁ receptor antagonists are anti-stress compounds in vivo. *Ann N Y Acad Sci.* 2008; 1148: 360–6.
113. Pelisch N., Hosomi N., Ueno M. et al. Systemic candesartan reduces brain angiotensin II via downregulation of brain renin-angiotensin system. *Hypertens Res.* 2010; 33(2): 161–4.
114. Peter J.C., Lecourt A.C., Weckering M. et al. A pharmacologically active monoclonal antibody against the human melanocortin-4 receptor: Effectiveness after peripheral and central administration. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010; 333(2): 478–90.
115. Prokai-Tatrai K., Nguyen V., Zharikova A.D. et al. Prodrugs to enhance central nervous system effects of the TRH-like peptide pGlu-Glu-Pro-NH₂. *Bioorg Med Chem Lett.* 2003; 13(6): 1011–4.
116. Rapoport S.I., Hori M., Klatzo I. Testing of a hypothesis for osmotic opening of the blood-brain barrier. *Am J Physiol.* 1972; 223(2): 323–31.
117. Rapoport S.I. Advances in osmotic opening of the blood-brain barrier to enhance CNS chemotherapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2001; 10(10): 1809–18.
118. Reichel A., Begley D.J., Ermisch A. Arginine vasopressin reduces the blood-brain transfer of L-tyrosine and L-valine: further evidence of the effect of the peptide on the L-system transporter at the blood-brain barrier. *Brain Res.* 1996; 713(1–2): 232–9.
119. Reynolds J.C., Ouyang A., Cohen S1820. Evidence for an opiate-mediated pyloric sphincter reflex. *Am J Physiol.* 1984; 246(2 Pt 1): G130–6.
120. Rinder J., Szallasi A., Lundberg J.M. Capsaicin-, resiniferatoxin-, and lactic acid-evoked vascular effects in the pig nasal mucosa in vivo with reference to characterization of the vanilloid receptor. *Pharmacol Toxicol.* 1996; 78(5): 327–35.
121. Rubinstein I., Ikezaki H., Onyüksel H. Intratracheal and subcutaneous liposomal VIP normalizes arterial pressure in spontaneously hypertensive hamsters. *Int J Pharm.* 2006; 316(1–2): 144–7.
122. Russell J., Bass P., Goldberg L.I. et al. Antagonism of gut, but not central effects of morphine with quaternary narcotic antagonists. *Eur J Pharmacol.* 1982; 78(3): 255–61.
123. Sakai Y., Daniel E.E., Jury J., Fox J.E. Neurotensin inhibition of canine intestinal motility in vivo via alpha-adrenoceptors. *Can J Physiol Pharmacol.* 1984; 62(4): 403–11.
124. Saria A., Yan Z., Wolf G. et al. Control of vascular permeability and vascular smooth muscle in the respiratory tract by multiple neuropeptides. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1989; 457: 25–8.
125. Schinkel A.H., Smit J.J., van Tellingen O. et al. Disruption of the mouse *mdr1a* P-glycoprotein gene leads to a deficiency in the blood-brain barrier and to increased sensitivity to drugs. *Cell.* 1994; 77(4): 491–502.
126. Schinkel A.H. P-Glycoprotein, a gatekeeper in the blood-brain barrier. *Adv Drug Deliv Rev.* 1999; 36(2–3): 179–94.
127. Schlachetzki F., Pardridge W.M. P-glycoprotein and caveolin-1 α in endothelium and astrocytes of primate brain. *Neuroreport.* 2003; 14(16): 2041–6.
128. Soloway A.H. Correlation of drug penetration of brain and chemical structure. *Science.* 1958; 128 (3338): 1572–4.
129. Staines D.R., Brenu E.W., Marshall-Gradisnik S. Postulated role of vasoactive neuropeptide-related immunopathology of the blood brain barrier and Virchow-Robin spaces in the aetiology of neurological-related conditions. *Mediators Inflamm.* 2008; 2008: 792428.
130. Stockhorst U., de Fries D., Steingrueber H.J., Scherbaum W.A. Insulin and the CNS: effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal insulin administration in humans. *Physiol Behav.* 2004; 83(1): 47–54.
131. Takanaga H., Ohtsuki S., Hosoya Ki, Terasaki T. GAT2/BGT-1 as a system responsible for the transport of gamma-aminobutyric acid at the mouse blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001; 21(10): 1232–9.
132. Toth I. A novel chemical approach to drug delivery: lipidic amino acid conjugates. *J Drug Target.* 1994; 2(3): 217–39.
133. Urayama A., Yamada S., Kimura R. et al. Neuroprotective effect and brain receptor binding of taltirelin, a novel thyrotropin-releasing hormone (TRH) analogue, in transient forebrain ischemia of C57BL/6J mice. *Life Sci.* 2002; 72(4–5): 601–7.
134. Urayama A., Yamada S., Ohmori Y. et al. Blood-brain permeability of [³H]-(3-methyl-His²)thyrotropin-releasing hormone (MeTRH) in mice: effects of TRH and its analogues. *Drug Metab Pharmacokin.* 2003; 18(5): 310–8.
135. Veber D.F., Saperstein R., Nutt R.F. et al. A super active cyclic hexapeptide analog of somatostatin. *Life Sci.* 1984; 34(14): 1371–8.
136. Veronesi M.C., Kubek D.J., Kubek M.J. Intranasal delivery of a thyrotropin-releasing hormone analog attenuates seizures in the amygdala-kindled rat. *Epilepsia.* 2007; 48(12): 2280–6.
137. Veronesi M.C., Aldouby Y., Domb A.J., Kubek M.J. Thyrotropin-releasing hormone d,l polylactide nanoparticles (TRH-NPs) protect against glutamate toxicity in vitro and kindling development in vivo. *Brain Res.* 2009; 1303: 151–60.
138. Volk H., Potschka H., Löscher W. Immunohistochemical localization of P-glycoprotein in rat brain and detection of its increased expression by seizures are sensitive to fixation and staining variables. *J Histochem Cytochem.* 2005; 53(4): 517–31.
139. Volk H.A., Burkhardt K., Potschka H. et al. Neuronal expression of the drug efflux transporter P-glycoprotein in the rat hippocampus after limbic seizures. *Neuroscience.* 2004; 123(3): 751–9.
140. Wakayama K., Ohtsuki S., Takanaga H. et al. Localization of norepinephrine and serotonin transporter in mouse brain capillary endothelial cells. *Neurosci Res.* 2002; 44(2): 173–80.



141. Weindl A. The blood-brain barrier and its role in the control of circulatory hormone effects on the brain. In: Ganten D., Pfaff D., eds. *Central Cardiovascular Control: Basic and Clinical Aspects*. Berlin: Springer-Verlag; 1983.
142. Weyermann P., Dallmann R., Magyar J. et al. Orally available selective melanocortin-4 receptor antagonists stimulate food intake and reduce cancer-induced cachexia in mice. *PLoS One*. 2009; 4(3): e4774.
143. Witt K.A., Davis T.P. CNS drug delivery: opioid peptides and the blood-brain barrier. *AAPS J*. 2006; 8(1): E76–88.
144. Wright J.W., Harding J.W. The brain RAS and Alzheimer's disease. *Exp Neurol*. 2010; 223(2): 326–33.
145. Wu D., Pardridge W.M. Central nervous system pharmacologic effect in conscious rats after intravenous injection of a biotinylated vasoactive intestinal peptide analog coupled to a blood-brain barrier drug delivery system. *J Pharmacol Exp Ther*. 1996; 279(1): 77–83.
146. Xiang J., Ennis S.R., Abdelkarim G.E. et al. Glutamine transport at the blood-brain and blood-cerebrospinal fluid barriers. *Neurochem Int*. 2003; 43(4–5): 279–88.
147. Yoon S.H., Wu J., Wu W.M. et al. Brain-targeted chemical delivery of [Leu2, Pip3]-TRH: synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem*. 2000; 8(5): 1059–63.
148. Youn Y.S., Jeon J.E., Chae S.Y. et al. PEGylation improves the hypoglycaemic efficacy of intranasally administered glucagon-like peptide-1 in type 2 diabetic db/db mice. *Diabetes Obes Metab*. 2008; 10(4): 343–6.
149. Zelivyanskaya M.L., Nelson J.A., Poluektova L. et al. Tracking superparamagnetic iron oxide labeled monocytes in brain by high-field magnetic resonance imaging. *J Neurosci Res*. 2003; 73(3): 284–95.
150. Zhang Y., Han H., Elmquist W.F., Miller D.W. Expression of various multidrug resistance-associated protein (MRP) homologues in brain microvessel endothelial cells. *Brain Res*. 2000; 876(1–2): 148–53.
151. Zlokovic B.V. Cerebrovascular permeability to peptides: manipulations of transport systems at the blood-brain barrier. *Pharm Res*. 1995; 12(10): 1395–406.