

## ЦИРКУМВЕНТРИКУЛЯРНАЯ СИСТЕМА КАК «ВОРОТА» В ГОЛОВНОЙ МОЗГ

**В. С. Пикалюк, Л. Л. Корсунская, А. О. Роменский, Л. Р. Шаймарданова**

*Кафедра нормальной анатомии человека (зав. – д. мед. н., проф. В. С. Пикалюк); кафедра нервных болезней с курсом неврологии ФПО (зав. – проф. Корсунская Л. Л.), ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского». 95006 Украина, г. Симферополь, бул. Ленина 5/7. E-mail: viklilysam@mail.ru*

### CIRCUMVENTRICULAR SYSTEM AS A «GATEWAY» TO BRAIN

**V. S. Pikalyuk, L. L. Korsunskaya, A. O. Romensky, L. R. Shaymardanova**

#### SUMMARY

Circumventricular organs (CVO), located at the periphery of the ventricular system, are separated from other brain structures through an extensive vascularization and the lack of a typical blood-brain barrier. That allows to establish a closer link between the central nervous system and peripheral blood flow and provide an alternative route for peptides and hormones of the nervous tissue into the blood stream, carrying primarily the neuroimmune and endocrine functions as well as the role of "immune guard" in CNS. In CVO, unlike other parts of the brain, there are fenestrated capillaries that allow to consider CVO as the "gateway" to the brain. There, the substances brought by blood relatively freely leave the lumen of the capillaries and reach the outer boundary of the ventricles of the brain, where they are retained by close contacts of the ependymal cells lining the ventricles. Earlier, that special organization of the CVO barrier was often mistakenly taken for the "defects" in the barrier. In reality, the barrier in these areas is no less effective, and the separation is function of the ventricular ependyma and not of the capillaries endothelium. Thus, the barrier is simply slightly moved away in the brain tissue and is called haematoliquor barrier (HLB). HLB area is 1/5000 of the total area of the bloodbrain barrier (BBB).

### ЦИРКУМВЕНТРИКУЛЯРНА СИСТЕМА ЯК «ВОРОТА» В ГОЛОВНИЙ МОЗОК

**В. С. Пикалюк, Л. Л. Корсунська, А. О. Роменський, Л. Р. Шаймарданова**

#### РЕЗЮМЕ

Циркумвентрикулярні органи (ЦВО), розташовані по периферії шлуночкової системи, відособлені серед інших структур головного мозку завдяки великій васкуляризації і відсутності типового гематоенцефалічного бар'єру. Це дозволяє встановити більш тісні зв'язки між центральною нервовою системою і периферичним кровоотоком і слугує альтернативним маршрутом для пептидів і гормонів нервової тканини в кров'яне русло, здійснюючи насамперед нейроіммуноендокринні функції, а також роль «імунного сторожа» ЦНС. У ЦВО на відміну від інших відділів мозку знаходяться капіляри фенестрованого типу, що дозволяє розглядати ЦВО як «ворота» в мозок. У них переносяться кров'ю речовини відносно вільно покидають просвіт капілярів і доходять до зовнішньої межі шлуночків мозку, де їх затримують щільні контакти, якими сполучені клітини вистилає шлуночки епендими. Раніше цю особливу організацію бар'єру в циркумвентрикулярних органах часто помилково приймали за «дефекти» в бар'єрі. В дійсності, бар'єр у цих областях не менш ефективний, тільки розділову функцію виконує не ендотелій капілярів, а епендима шлуночків мозку. Таким чином, бар'єр тут просто віднесений трохи далі вглиб мозкової тканини і носить назву гематолікворного (ГЛБ). Площа ГЛБ становить 1/5000 загальної площі ГЕБ.

**Ключевые слова:** цереброспинальная жидкость, головной мозг, гематоэнцефалический барьер.

Термин «Циркумвентрикулярная система» тесно связан с развитием учения о структурно-функциональной и молекулярной организации гистогематических барьеров ЦНС, в особенности, головного мозга. Мысль о существовании барьера между кровью и мозгом впервые высказал Пауль Эрлих в 1885 г [12, 13]. К этому времени накопились данные о том, что красители (например, трипановый синий) после введения их в кровь не обнаруживаются в мозге. В 1913 г. Э. Гольдманн показал, что если краситель вводит не в вену, а в ликвор, то мозг окрашивается [3]. Термин «гистогематические барьеры» предложила наша соотечественница Л. С. Штерн в 1929 г [6]. В 1933 г. Вальтер и Шпац ввели понятие «гематоэнцефалический барьер» [11].

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – сложная гетерогенная система головного мозга с многокон-

турными уровнями селективного транспорта, регуляции и защиты, способная поддерживать гомеостаз нервной системы. В ЦНС существует несколько барьерных образований с характерными структурно-функциональными особенностями. К ним относятся гематонейрональный (или гематоцеребральный), гематоликворный и ликвороэнцефалический (или нейроликворный) барьеры [1,3].

Как известно, гематонейрональный барьер представляет собой сложную структуру, состоящую из капилляров соматического типа, для которого характерно наличие обилия плотных соединений при отсутствии эндцитоза, трехслойная базальная мембрана, периваскулярная глиальная пограничная мембрана, формируемая отростками астроцитов. Однако, эти отростки, охватывающие наружную поверхность мозговых капилляров, не составляют

значительного механического препятствия проникновению веществ в мозг, но они секретируют некие, пока недостаточно изученные вещества, повышающие плотность контактов между

эндотелиоцитами. В середине 60-х годов было открыто существование «энзимного барьера», т. е. ферментов в тканях, лежащих между просветом капилляров и нейронами мозга. Эти ферменты расщепляют вещества, которые в противном случае могли бы проникнуть из крови в мозг. Примерами таких «барьерных» энзимов могут служить катехол-О-метилтрансфераза (КОМТ), моноаминоксидаза (МАО), тирозингидроксилаза и аминопептидаза. Энзимный барьер в большей степени препятствует проникновению в мозг моноаминов (потенциальных нейротрансмиттеров), чем их непосредственных предшественников [3, 4].

Итак, ГЭБ состоит, по меньшей мере, из трех главных компонентов: плотных контактов в эндотелии капилляров; веществ, секретируемых отростками астроцитов и поддерживающих функцию плотных контактов; «барьерных энзимов» [1, 3, 6].

В 1902 г. Пауль Эрлих заметил, что красители, поглощаемые мозгом, поглощаются и жировой тканью тоже [11]. Как выяснилось, для жирорастворимых веществ ГЭБ барьером вообще не является: они простой диффузией легко проходят сквозь эндотелиоциты – сначала растворяются в липофильных участках люминальной (т. е. обращенной в сторону просвета сосуда) мембраны, затем диффундируют через всю толщу цитоплазмы и, наконец, растворяясь в аблюминальной (расположенной с другой, наружной по отношению к просвету сосуда стороны) мембране, выходят из эндотелиоцита в ткань мозга [4, 6]. Головной мозг нуждается в некоторых веществах, не обладающих способностью растворяться в жирах, например, в глюкозе – для обеспечения своих энергетических потребностей, в аминокислотах – для синтеза белков. Поскольку гидрофильные вещества простой диффузией пройти в мозг не могут, для их доставки существуют транспортные системы со специфическими белками – переносчиками. Сейчас известны транспортные системы для: D – глюкозы; крупных нейтральных аминокислот; основных и кислых аминокислот; электролитов (K<sup>+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, I<sup>-</sup> и др.); водорастворимых витаминов; нуклеозидов и др. Все эти системы обладают общими свойствами: селективностью, стереоспецифичностью, конкурентным ингибированием и насыщаемостью [5].

Однако, в головном мозге есть области, в которые, в отличие от основной его массы, краситель трипановый синий, введенный мышам внутривенно, проникал в нейрогипофиз. Впервые это обнаружил Шульманн в 1912 г [6]. Количество областей, обладающих такими особенностями, постепенно росло. Поскольку все эти структуры расположены по пе-

риферии желудочковой системы, было предложено называть их циркумвентрикулярными органами.

В циркумвентрикулярных органах (ЦВО), в отличие от других отделов головного мозга, находятся капилляры фенестрированного типа, что позволяет рассматривать ЦВО как «ворота» в мозг [16]. В циркумвентрикулярных органах переносимые кровью вещества относительно свободно покидают просвет капилляров и доходят до наружной границы желудочков мозга, где их задерживают плотные контакты, которыми соединены клетки выстилающей желудочки эпендимы. Эту особую организацию барьера в циркумвентрикулярных органах часто ошибочно принимают за «дефекты» в барьере. В действительности, барьер в этих областях не менее эффективен, только разделительную функцию выполняет не эндотелий капилляров, а эпендима желудочков мозга. Таким образом, барьер здесь просто отнесен чуть далее вглубь мозговой ткани и носит название гематоликворного (ГЛБ). Площадь ГЛБ составляет 1/5000 общей площади ГЭБ [9, 16].

Полагают, что некоторая часть молекул веществ, оказавшихся в циркумвентрикулярных органах, может проникнуть в собственно мозг: через нервные окончания и далее внутриаксональным транспортом; сквозь клетки эпендимы – в ликвор, в соответствии с растворимостью данного вещества в липидах; перемещением вдоль наружной границы эпендимы до тех участков, где между ее клетками есть водные каналы, и по ним – в ликвор [25].

Циркумвентрикулярная система представлена структурами головного мозга, которые характеризуются обширной васкуляризацией и отсутствием типичного гематоэнцефалического барьера, что позволяет установить более тесные связи между центральной нервной системой и периферическим кровотоком [15]. Кроме того, они являются неотъемлемой частью нейроиммуноэндокринной функции [2]. Отсутствие типичного гематоэнцефалического барьера позволяет также рассматривать ЦВО в качестве альтернативного маршрута для пептидов и гормонов нервной ткани в кровяное русло, а также в роли «иммунного сторожа» ЦНС, так как именно эти структуры играют ключевую роль для патологических иммунных процессов во время экспериментального аутоиммунного энцефаломиелита, животной модели рассеянного склероза [23]. ЦВО классифицируются на сенсорные и секреторные органы.

К сенсорным органам относят: самое заднее поле (СЗП), субфорникальный орган (СФО) и сосудистый орган терминальной пластинки (СОТП) [7]. Они способны воспринимать изменения концентрации веществ плазмы крови, а затем передавать эту информацию в другие отделы мозга. Благодаря этому, они обеспечивают прямую связь автономной нервной системы с системным кровообращением.

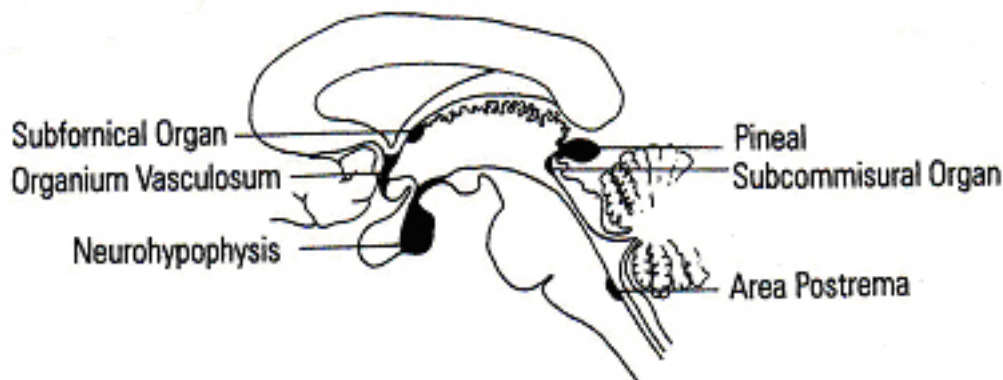


Рис. Схема расположения органов циркумвентрикулярной системы (по Dr. Russell L. Blaylock [7])

Секреторные органы включают: субкоммиссуральный орган (СКО), заднюю долю гипофиза (также известную как нейрогипофиз), шишковидную железу, срединное возвышение (СВ) и промежуточную долю гипофиза [16]. Эти органы отвечают за секрецию гормонов и гликопротеинов в периферическую сосудистую сеть, используя принцип обратной связи при изменении условий работы головного мозга и/или действии внешних раздражителей. Широко обсуждается вопрос о включении сосудистых сплетений в ЦВО. Они также обильно васкуляризованы, содержат капилляры фенестрированного типа, но отсутствие в них нервной ткани и первичная роль в продукции спинномозговой жидкости позволяет исключить сосудистые сплетения желудочков из классификации ЦВО [16]. Из-за того, что гипофиз и шишковидная железа относятся к органам эндокринной системы в данной статье они рассматриваться не будут.

Самое заднее поле (СЗП) имеет структурное сходство с субфорникальным органом и находится на поверхности продолговатого мозга в задней части головного мозга, и вдаётся в нижнезаднюю часть четвертого желудочка, располагаясь по обе стороны от линии, соединяющей продолговатый и спинной мозг [7]. Функционально СЗП является центральной триггерной зоной для рвотного рефлекса. Она функционирует как основной физиологический механизм ЦНС для этой реакции, которая срабатывает при наличии патологических стимулов [18]. Также СЗП имеет интегративную связь с участками головного мозга, участвующих в вегетативном контроле сердечно-сосудистой и дыхательной деятельности. Недавнее исследование показало наличие пролактиновых рецепторов в СЗП [20]. В результате данного исследования была доказана возможность «прямого контакта» пролактина с данным отделом головного мозга. Прولاктин является пептидным гормоном, который у низших животных играет значительную роль в осморегуляции, воздействуя на электролитный баланс. У млекопитающих пролактин также влияет на репродуктивное поведение, стимулирует лактацию. Еще одно недавнее исследование показало, что введение ангиотензина II (АТ-II) вызывает

дозозависимое увеличение артериального давления, не приводя к значительному изменению частоты сердечных сокращений [29]. Площадь СЗП также играет немалую роль в болезни Паркинсона. Лекарственные препараты, которые используют для лечения этого заболевания, оказывают сильное воздействие на область органа, так как эта часть мозга содержит высокую плотность дофаминовых рецепторов. Эти препараты стимулируют дофаминовые рецепторы, в результате чего восстанавливается концентрация дофамина и уменьшаются клинические проявления паркинсонизма. Однако, стимуляция дофаминовых рецепторов в области СЗП активирует центр рвоты головного мозга, поэтому тошнота является одним из наиболее распространенных побочных эффектов противопаркинсонических препаратов [10]. Так как площадь органа действует как точка входа в мозг информации от сенсорных нейронов желудка, кишечника, печени, почек, сердца и других внутренних органов, то он участвует в регуляции важных физиологических рефлексов организма. Поражение области СЗП иногда называют «центральной ваготомией», так как значительно снижается способность мозга контролировать физиологическое состояние организма через блуждающий нерв [30]. Эксперименты, проведенные на крысах показали, что повреждение области СЗП предотвращает обнаружение хлорида лития, который может стать токсичным при высоких концентрациях. В результате этого нарушалась вкусовая чувствительность, задержка опорожнения желудка, возникала гипотермия и отсутствовал рвотный рефлекс. Такой эксперимент подчеркивает значимость СЗП не только в определении токсичных веществ в организме, но и во многих других физиологических ответах на вводимый токсин [29].

Субфорникальный орган (СФО) находится в терминальной пластинке и слегка выступает в третий желудочек головного мозга. СФО можно разделить на три анатомических зоны: центральная зона, состоящая исключительно из глиальных клеток и тел нейронов, роstralная и каудальная области – в основном из нервных волокон, в то время как нейронов и глиальных клеток содержится лишь незначительное

количество [15]. Функционально, однако, СФО можно рассматривать в двух частях: дорсолатеральной периферической области и вентромедиального ядерного сегмента [17]. Участвуя в важнейших процессах по поддержанию энергетического и осмотического гомеостаза, СФО имеет множество эфферентных проекций. Действительно, нейроны СФО имеют множество эфферентных проекций в отделы головного мозга, участвующих в регуляции сердечно-сосудистой деятельности, включая латеральный гипоталамус с волокнами, заканчивающимися в супраоптическом и паравентрикулярном ядрах и в антеровентральном отделе третьего желудочка с волокнами прекращения в средней преоптической области [21, 27]. В то же время, афферентные проекции СФО считаются менее важными, чем различные эфферентные связи, так как субфornикальный орган получает синаптические волокна от *Zona incerta* (неопределенной зоны) и дугообразного ядра [22]. Изучение анатомии СФО все еще продолжается, но последние данные показали наличие в нем эндотелиновых (мощных сосудосуживающих) рецепторов. Наконец, было установлено, что нейроны в СФО способны поддерживать мембранный потенциал покоя в диапазоне от  $-57$  до  $-65$  мВ [15]. Субфornикальный орган участвует во многих процессах в нашем организме, включая, но не ограничиваясь, осморегуляцию, сердечно-сосудистую деятельность и энергетический гомеостаз [27]. Было доказано, что гипер- и гипотонический стимулы способствовали изменению осмотической регуляции, продемонстрировав тот факт, что СФО участвует в поддержании артериального давления. Благодаря АТ-рецепторам для ангиотензина II, нейроны в СФО способствуют повышению артериального давления при активации АТ-II [15].

Дополнительные исследования показали, что СФО может стать важным посредником, через который действует лептин для поддержания артериального давления в пределах нормальных физиологических ограничений по убыванию вегетативных путей, связанных с сердечно-сосудистой регуляцией [27]. Недавнее исследование было сосредоточено на том, что субфornикальный орган особенно важен в регуляции энергии [21]. Наблюдение показало, что нейроны субфornикального органа получают широкий спектр импульсов, регулирующих энергетический баланс. Кроме того, предполагается, что СФО является структурой головного мозга, способной осуществлять постоянный мониторинг циркулирующей концентрации глюкозы. Этот факт служит еще одним подтверждением ключевой роли СФО в качестве регулятора энергетического гомеостаза.

Сосудистый орган терминальной пластинки (СОТП) расположен в передней стенке третьего желудочка головного мозга. СОТП также характеризуется наличием афферентных проекций от субфornикального органа, средней преоптической ядерной

области, ствола мозга, гипоталамуса [9]. Наоборот, СОТП имеет эфферентные проекции в области мозговых полосок и базальных ганглиев. Являясь одним из важнейших участников поддержания гомеостаза внутренней среды организма, СОТП содержит первичные нейроны, ответственные за регулирование осмотического гомеостаза. Эти нейроны, в свою очередь, имеют ангиотензиновые рецепторы, которые используются циркулирующим ангиотензином II для инициирования потребления воды и натрия [16]. В дополнение к ангиотензиновым рецепторам, нейроны СОТП также характеризуются наличием неселективных катионных каналов, которые считаются переходными потенциальными ваниллоидными первыми рецепторами, или ППВР1, хотя есть и другие рецепторы в семье ППВР. Исследования продемонстрировали, что гипертония возникает при активации ППВР1, но не ППВР4 рецепторов [8]. Как упоминалось ранее, сосудистый орган терминальной пластинки ответственен за гомеостатическое сохранение осмолярности жидкостей организма.

Кроме того, наличие хорошей васкуляризации и фенестрированных капилляров позволяет глиальным астроцитам и нейронам СОТП воспринимать широкий спектр молекул плазмы крови, сигналы которых могут быть преобразованы в другие отделы головного мозга, и, следовательно, вызывать вегетативные и воспалительные реакции. В экспериментах на млекопитающих было показано, что нейроны СОТП могут вызывать гипертонию путем активации ППВР1 неселективных катионных каналов [7]. Эти каналы обладают высокой проницаемостью для кальция и несут ответственность за деполяризацию мембраны и увеличение потенциала действия разряда. Иными словами, увеличение осмолярности приводит к обратной деполяризации СОТП нейронов. В этом контексте можно отметить, что нейроны СОТП обычно имеют мембранный потенциал покоя в диапазоне от  $-50$  до  $-67$  мВ с входным сопротивлением в диапазоне от 65 до 360 МОм [16]. Несмотря на твердое понимание роли СОТП в поддержании гомеостаза жидкости, другие функции менее понятны. Например, считается, что СОТП также может играть определенную роль в регуляции секреции лютеинизирующего гормона через механизм отрицательной обратной связи. Также считается, что посредством СОТП происходит инициирование фебрильной реакции в ЦНС. Наконец, его нейроны способны воспринимать и реагировать на изменения температуры окружающей среды, что указывает на ее роль в адаптации к различным климатическим условиям [9].

Субкомиссуральный орган (СКО) представляет собой небольшой секреторный орган, который расположен рядом с передним входом в сильвиев водопровод и срединной линией крыши третьего желудочка, охватывая и проникая в заднюю спайку головного мозга [19]. В отличие от других органов



циркумвентрикулярной системы СКО содержит малое количество капилляров фенестрированного типа, что делает ГЭБ менее проницаемым [16]. С другой стороны, СКО играет большую роль в нейроэндокринной регуляции, так как он выполняет секреторную функцию, частично состоит из эпендимных клеток. Эпендимоциты характеризуются удлинённым телом клетки и покрыты ресничками, которые содержат секреторные гранулы. Основная функция СКО – секреция гликопротеинов SCO-spondin [26]. Когда он выходит из клеток, то проходит в третий желудочек, где используется для создания волокон Рейсснера [14]. Волокнами Рейсснера называют длинные проекционные волокна, которые следуют каудально через силвиев водопровод и могут достигать спинного мозга. Эти волокна способствуют поддержанию проходимости силвиевого водопровода. Если по каким-то причинам имеются нарушения в функционировании СКО, то не происходит синтеза волокон Рейсснера и у человека развивается врожденная гидроцефалия, которая характеризуется избыточным накоплением ликвора в головном мозге. Как правило, болезнь вызвана генетическими мутациями [19]. Также имеются сведения, что СКО принимает участие в секреции альдостерона и процессах детоксикации цереброспинальной жидкости, наряду с осморегуляцией. СКО связан со многими системами, но наиболее тесно – с серотонинергической, влияющей на гомеостаз ионов натрия и воды. При уменьшении количества жидкости происходит заметное снижение производства Рейсснеровских фибрилл. Это открытие означает, что СКО и тесно с ним связанные волокна Рейсснера являются неотъемлемой частью механизма поддержания гомеостаза электролитов и воды [14].

Срединное возвышение (СВ) расположено в нижней части гипоталамуса вентрально к третьему желудочку. Оно содержит множество окончатых капилляров, что позволяет прохождению белков и нейрогормонов между ликвором и периферическим кровотоком [24]. Основной тип клеток, которые составляют срединное возвышение, это специализированные эпендимные клетки, известные как танициты. Клетки линии дна третьего желудочка имеют тесные связи с глубже лежащими структурами гипоталамуса [9]. Они были эволюционно связаны с радиальными глиальными клетками центральной нервной системы. Танициты срединного возвышения часто встречаются вдоль окончатых периферических капилляров, плотно покрывая их и образуя скопления между третьим желудочком и срединным возвышением [31]. Эти скопления могут быть отнесены к плотным контактам, которые наблюдаются между таницитами, дабы ограничить свободный транспорт молекул между срединным возвышением и третьим желудочком [28]. Кроме того, аксоны нейросекреторных ядер гипоталамуса, синтезирующих релизинг

гормоны, образуют аксовазальные синапсы на первичной капиллярной сети в срединном возвышении. Далее эта сеть собирается в портальную систему, которая проникает в аденогипофиз и образует там вторичную капиллярную сеть, доставляя либерины и статины.

Таким образом, совокупность органов циркумвентрикулярной системы, обладая сенсорной и собственной секреторной функциями, способна обеспечить проникновение биологически активных веществ через гематоэнцефальный барьер, существенно влияя на гомеостаз головного мозга и патогенез многих физиологических реакций живого организма.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Баринев Е. Ф. Гистогематические барьеры мозга: проблемные вопросы и прикладные аспекты// ДонДМУ. – 2006. – Том 2, № 1–2. – С. 28–29.
2. Галоян А. А. Мозг и иммунная система. Нейрохимические аспекты проблемы//Нейрохимия. – 1998. – Т. 12. – Вып. 1. – С. 12–14.
3. Кассиль Г. Н. Внутренняя среда организма. М.: – Наука. – 1983. – 224 с.
4. Коржевский Д. Э., Отеллин В. А. Структурные основы становления гематоликворного барьера у человека. – 2002. – Т. 33, № 4. – с. 43–52.
5. Отеллин В. А., Саульская Н. Б. Межклеточная интеграция в центральной нервной системе//Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2000. – Т. 86, № 7. – С. 810.
6. Штерн Л. С. Проблемы гистогематических барьеров. М.: Наука. – 1965. – 331 с.
7. Blaylock R. L. Excitotoxins, neurodegeneration, neurodevelopment, migraines, seizures//Medical Sentinel Magazine by the Association of American Physicians and Surgeons. – 2000. – V. 7, № 2. – P. 12.
8. Borison, H. L. Area Postrema: Chemoreceptor Circumventricular Organ of the Medulla Oblongata. – 1989. – P. 351–390.
9. Ciura, Sorana, Liedtke, Wolfgang, Borque, Charles. Hypertonicity Sensing in Organum Vasculosum Lamina Terminalis Neurons: A Mechanical Process Involving TRPV1 But Not TRPV4//The Journal of Neuroscience. – 2011. – V. 31, № 41. – P. 14669–14676.
10. Cottrell G. T., Ferguson A. V. Sensory circumventricular organs: Central roles in integrated autonomic regulation. Regulatory Peptides. – V. 117, № 1. – P. 11–23.
11. David E. Golan, Armen H. Tashjian. Principles of Pharmacology: the Pathophysiologic Basis of Drug Therapy. – 2005. – P. 254.
12. Davis T. J. History of the Blood-Brain Barrier// Department of Pharmacology, University of Arizona, Tucson, United States. – 2001. – P. 145–151.
13. Ehrlich P. Das Sauerstoffbedurfnis des Organismus//Fine forbenanalytische studie. Berlin. – 1885. – P. 69–73.

14. Ehrlich P. Uber die Methylenblaureaction der lebenden Nervensubstanz//Dtsch. Med. Wochenschr. – 1986. – V. 12, N. 4. – P. 49–52.
15. Elgot A., Ahboucha S., Bouyatas M. M., Fèvre-Montange M., Gamrani H. Water deprivation affects the serotonergic system and glycoprotein secretion in the sub-commissural organ of a desert rodent meriones shawi//Neuroscience Letters. – 2009. – V. 466, №. – P. 10–16.
16. Ferguson A. V., Bains J. S. Electrophysiology of the circumventricular organs. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1996. – V. 17, № 4. – P. 440–475.
17. Fry Mark, Ferguson Alastair V. The sensory circumventricular organs: Brain targets for circulating signals controlling ingestive behavior//*Physiology & Behavior*. – 2007. – V. 91, № 4. – P. 413–423.
18. Issa A. T., Miyata K., Heng V., Mitchell K. D., Derbenev A. V. Increased neuronal activity in the OVLTL of Cyp1a1-Ren2 transgenic rats with inducible Ang II-dependent malignant hypertension//*Neurosci. Lett.* – 2012. – V. 519. – P. 26–30.
19. Lavezzi A. M., Mecchia D., Maturri L.. Neuropathology of the Area Postrema in Sudden Intrauterine and Infant Death Syndromes Related to Tobacco Smoke Exposure//*Autonomic Neuroscience – Basic and Clinical*. – 2012. – V. 166, № 1–2. – P. 29–34.
20. Lee, Kristie, Jacqueline Tan, Michael B. Morris, Karine Rizzoti, James Hughes, Pike See Cheah, Fernando Felquer, Xuan Liu, Sandra Piltz, Robin Lovell-Badge, Paul Q. Thomas. Congenital Hydrocephalus and Abnormal Subcommissural Organ Development in Sox3 Transgenic Mice. [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov). N. p., 26 Jan. 2012. Web. 14 Sept. 2012.
21. Mangurian, Luz P., Abdo R. Jurjus, Raymond J. Walsh. Prolactin Receptor Localization to the Area Postrema//*Brain Research*. – 1999. – V. 836. – P. 218–220.
22. Medeiros N., Dai L., Ferguson A. V. Glucose-responsive neurons in the subfornical organ of the rat – a novel site for direct CNS monitoring of circulating glucose//*Neuroscience*. – 2012. – V. 201. – P. 157–165.
23. Miyahara, N., Ono K., Hitomi S., Hirase M., Inenaga K. Dopamine modulates neuronal excitability pre- and post-synaptically in the rat subfornical organ//*Brain Res.* – 2012. – V. 1447. – P. 44–52.
24. Morita S., Miyata S. Different vascular permeability between the sensory and secretory circumventricular organs of adult mouse brain//*Cell and Tissue Research*. – 2012. – V. 349, № 2. – P. 589–603.
25. Mullier A., Bouret S. G., Prevot V., Dehouck B. Differential distribution of tight junction proteins suggests a role for tanycytes in blood-hypothalamus barrier regulation in the adult mouse brain//*J. Comp. Neurol.* – 2010. – V. 518. – P. 943–962.
26. Rodríguez, Esteban M., Blázquez, Juan L., Guerra, Montserrat. The design of barriers in the hypothalamus allows the median eminence and the arcuate nucleus to enjoy private milieus/The former opens to the portal blood and the latter to the cerebrospinal fluid//*Peptides*. – 2010. – V. 31, № 4. – P. 757–76.
27. Saha S., Subhedar N. Calcitonin-like immunoreactivity in the subcommissural organ–Reissner’s fiber complex of some freshwater and marine teleosts//*Journal of Chemical Neuroanatomy*. – 2011. – V. 41, № 2. – P. 122–128.
28. Smith P. M., Ferguson A. V. Cardiovascular Actions of Leptin in the Subfornical Organ are Abolished by Diet-Induced Obesity//*Journal of Neuroendocrinology*. – 2012. – V. 24. – P. 504–510.
29. Uenoyama Y., Inoue N., Pheng V., Homma T., Takase K., Yamada S., Ajiki K., Ichikawa M., Okamura H., Maeda K.-I., Tsukamura, H. Ultrastructural Evidence of Kisspeptin-Gonadotrophin-Releasing Hormone (GnRH) Interaction in the Median Eminence of Female Rats/Implication of Axo-Axonal Regulation of GnRH Release//*Journal of Neuroendocrinology*. – 2011. – V. 23. – P. 863–870.
30. Veljkovi S., Jovanovi – Mi D., Japund N., Samard R., Beleslin D. B. The Area Postrema and the Hypertensive Effect of Angiotensin/Metabolic Brain Disease. – 1989. – V. 4, № 1. – P. 1573–1585.
31. Winn Ph. *Dictionary of Biological Psychology*. – 2001. – P. 346.
32. Yin W., Mendenhall J. M., Monita M., Gore A. C. Three-dimensional properties of GnRH neuroterminals in the median eminence of young and old rats//*J. Comp. Neurol.* – 2009. – V. 517. – P. 284–295.