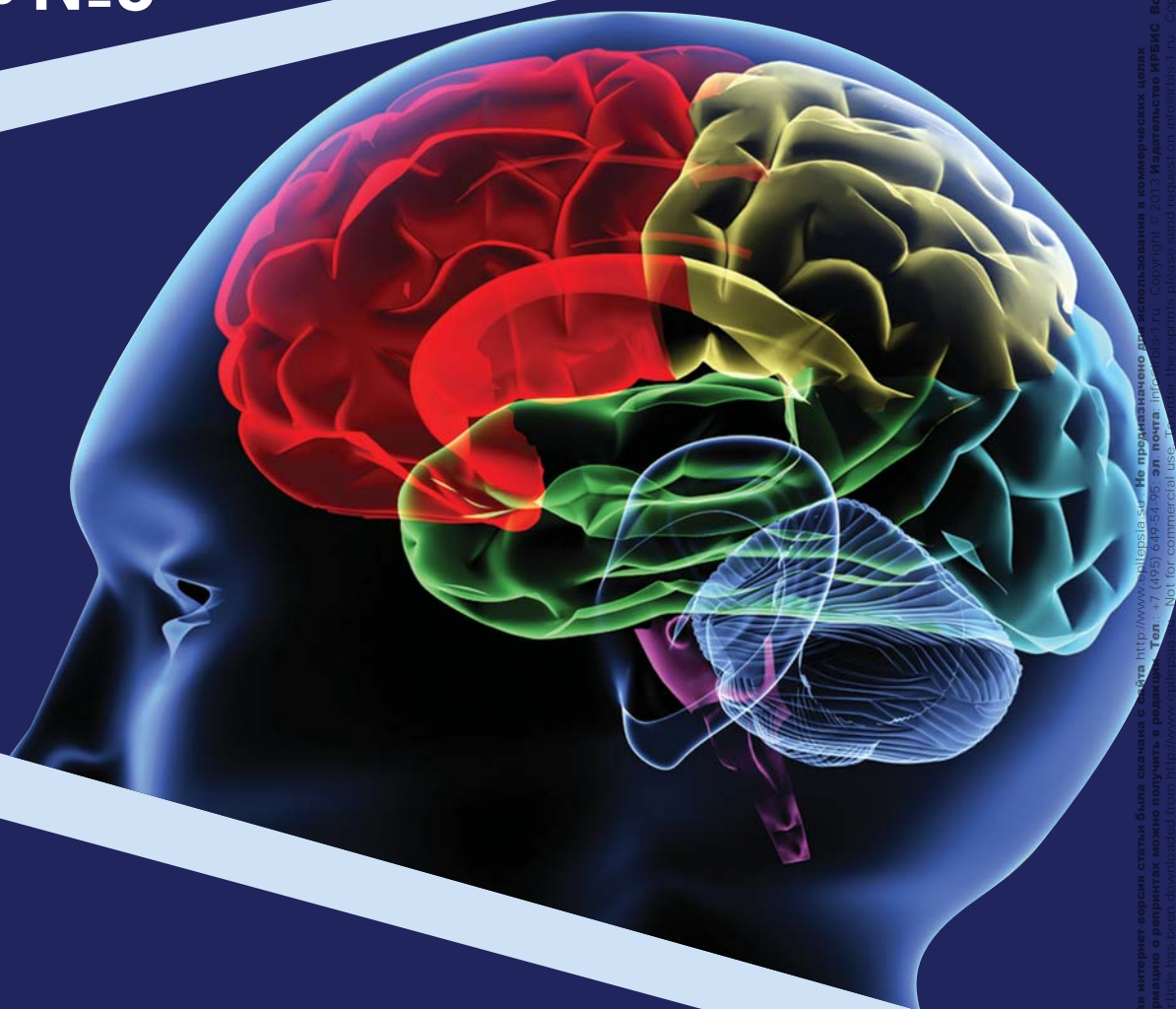


Проблемная комиссия «Эпилепсия. Пароксизмальные состояния» РАМН  
и Министерства здравоохранения Российской Федерации

Российская Противозепилептическая Лига

# ЭПИЛЕПСИЯ и пароксизмальные СОСТОЯНИЯ

2013 Том 5 №3



Включен в перечень ведущих  
рецензируемых журналов  
и изданий ВАК

# СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О РОЛИ НАРУШЕНИЯ РЕЗИСТЕНТНОСТИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА В ПАТОГЕНЕЗЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦНС. Часть 1: Строение и формирование гематоэнцефалического барьера

Блинов Д.В.

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

*Резюме: можно выделить ряд патофизиологических проявлений, характерных как для эпилепсии, так и для иных распространенных сосудистых, демиелинизирующих, дегенеративных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Это следствие способности нервной системы к эндогенизации процесса, определяющей свойство отвечать неспецифическими типовыми патологическими процессами при разных формах патологии и на различных уровнях структурно-функциональной организации. Современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) значительно отличается от ранних представлений: к началу 80-х годов прошлого века сформировалось представление о ГЭБ, как о динамической морфофункциональной структуре, сформированной эндотелиоцитами мозговых капилляров и периэндотелиальными структурами. Это отражает процесс накопления знаний о ГЭБ в ходе пристального внимания научного сообщества, характеризующегося увеличивающимся количеством фундаментальных и прикладных исследований ГЭБ. Для понимания роли ГЭБ в функционировании ЦНС в условиях нормы и патологии необходимо представлять развитие ГЭБ в онтогенезе, а также экзогенные и эндогенные факторы, способные привести к повреждению («прорыву») ГЭБ. Это поможет верифицировать набор маркеров, дающих адекватную оценку состояния ГЭБ и нервной ткани, а также определиться с тактикой и стратегией ведения пациентов с заболеваниями ЦНС.*

*Ключевые слова: ГЭБ, онтогенез, транспортные системы, эпилепсия, астроциты, перициты.*

## Введение

По данным статистики, в последние годы распространенность различных неврологических заболеваний в популяции имеет стойкую тенденцию к росту. Одной из причин этого являются впечатляющие успехи в фармакотерапии и вакцинации, которые выражаются в снижении заболеваемости другими распространенными в прошлом нозологиями, например, такими как инфекционные болезни. В неврологическую практику внедрены эффективные инновационные методы диагностики, профилактики, лечения и реабилитации. Благодаря этому те неврологические пациенты, которые считались безнадежными в прошлом, сейчас получают шанс увеличить продолжительность и качество жизни при условии оказания неотложного и своевременного квалифицированного медицинского пособия, пополняя, однако, статистику заболеваемости. Учащение встречаемости неврологической патологии в абсолютных значениях находится в прямой связи с повышением выживаемости после сосудистых катастроф, травм и увеличением продолжительности ремиссии при онкологических, демиелинизирующих и других тяжелых заболеваниях.

Немаловажно отметить, что ожидаемая продолжительность жизни в РФ увеличится к 2050 г., составив, по различным оценкам, 57,0-74,5 года для мужчин и 71,5-84,5 лет для женщин. Рождаемость при этом, отражая сложившийся тренд в странах Центральной Европы и Северной Америки, не будет расти или будет наблюдаться ее ограниченный рост. Закономерно, что доля лиц старше 54 лет будет неуклонно увеличиваться, достигнув к 2025 г. 26,7-27,6%, а к 2050 – 32,1-36,1% [7,13,16,20]. Оправданно предположить, что вместе с увеличением доли пожи-

лых и общей продолжительности жизни будет расти и распространенность таких тяжелых неврологических расстройств, как инсульты, демиелинизирующие заболевания, эпилептиформные синдромы и др.

Среди патологии ЦНС первое место по встречаемости занимают сосудистые заболевания; второе место – эпилепсия и эпилептиформные синдромы. На третьем месте находятся демиелинизирующие, дегенеративные заболевания и рассеянный склероз, как наиболее распространенная нозология этой группы. Таким образом, подавляющее большинство пациентов, которые попадают на прием к неврологу, имеют минимум одно из перечисленных заболеваний ЦНС [5,53,62]. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), частота сосудистых и демиелинизирующих заболеваний ЦНС неуклонно возрастает во всех странах мира. Летальные исходы вследствие этих заболеваний составляют на сегодняшний день около 12% общей смертности, уступая по частоте только таковым от заболеваний сердечно-сосудистой системы и опухолей. Кроме этого, успехи неонатологов в выхаживании недоношенных и преодолении фатальных осложнений острой и хронической внутриутробной гипоксии плода в части случаев также имеют следствием увеличение встречаемости стойких неврологических расстройств [3,8,19]. Распространенность эпилепсии до настоящего времени в России продолжает оставаться неизвестной: не изучались факторы риска, нозологическая и семиологическая структура, качество диагностики и эффективность терапии. Опубликованы только единичные работы, в которых проанализированы заболеваемость и распространенность, а также нозологическая и семиологическая структура эпилепсии в отдельных регионах [11,25]. В настоящее время национальный регистр больных эпилепсией находится только в процессе создания.

### Экзогенные и эндогенные факторы повреждения ЦНС

Несмотря на множество отличий в этиопатогенезе и клинической картине травм головного мозга, сосудистых, демиелинизирующих, дегенеративных заболеваний ЦНС и эпилепсии, можно выделить ряд патофизиологических проявлений, характерных для всех этих состояний. По мнению акад. РАМН Г.Н. Крыжановского, уникальное свойство нервной системы отвечать неспецифическими типовыми патологическими процессами при разных формах патологии и на различных уровнях структурно-функциональной организации обусловлено способностью к так называемой эндогенизации [11]. Суть эндогенизации в том, что само повреждение нервной системы является лишь причиной и необходимым условием развития патологического процесса. Дальнейший каскад патологических реакций уже осуществляется механизмами, присущими самой поврежденной нервной системе. Примерами эндогенизации на нейрональном уровне служат отсроченная гибель нейронов после

прекращения ишемии, запрограммированная смерть нейрона (апоптоз) [1,9,46,53].

Как известно, повреждение ЦНС может инициироваться воздействием ряда первичных экзо- и эндогенных патогенных факторов. К первичным экзогенным факторам относятся различные физические и химические агенты внешней среды (микроорганизмы, токсины, фармакологические препараты и др.). К первичным эндогенным факторам относят изменения гомеостаза при нарушениях деятельности внутренних органов и систем, гипоксически-ишемическое поражение ЦНС, поражение нервной системы при диабете, гипо- и гипертиреозе и других эндокринных заболеваниях, опухоли и воспалительные процессы, эпилепсию, генетически-опосредованные формы патологии нервной системы или предрасположенности к ней (болезнь Дауна, болезнь Альцгеймера, фенилкетонурия, психозы, неврозы) [11,28,29,39,50,51,67,87].

Те факторы, которые возникают в самой нервной системе в ходе развития патологического процесса после воздействия первичных агентов, относятся к группе вторичных эндогенных патогенных факторов. К их числу относят уже упоминавшийся ранее апоптоз, нарушение секреции медиаторов и работы нейротрансмиттерных систем, межнейрональных и системных отношений [11,28,30].

Одним из важнейших вторичных эндогенных патогенных факторов, играющим центральную роль в запуске множества механизмов повреждения ЦНС, является наступающий на той или иной стадии патологического процесса «прорыв» гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). «Прорыв» (а точнее, повышение проницаемости) ГЭБ можно наблюдать при острой ишемии головного мозга, при генерализованных судорожных приступах, при травмах, в месте формирования очага демиелинизации и при ряде других расстройств ЦНС [2,17,18,38]. В практике детского невролога нарушение резистентности ГЭБ сопровождается перинатальное гипоксически-ишемическое поражение ЦНС с соответствующими исходами [2,4,5,10,24].

Следует отметить, что повышение проницаемости ГЭБ может являться одним из факторов хронизации нейродегенеративных процессов вследствие выхода в периферический кровоток забарьерных антигенов с последующим запуском механизмов иммунного ответа, развитием вторичной нейродегенерации и нарушением функции нейротрансмиттерных систем [2,11,15,24]. В частности, важную роль вторичного эндогенного патогенного фактора играют антитела к нервной ткани, образующиеся на более поздних стадиях патологического процесса.

Исходя из вышесказанного, не менее важной задачей, чем сохранение жизни пациента, является и задача его реабилитации до определенного уровня социальной и профессиональной адаптации, если невозможно добиться полного восстановления функций ЦНС. Для назначения адекватной терапии

необходимо обладать возможно более полной информацией о течении нейродегенеративного процесса и состоянии ГЭБ, так как повышение проницаемости ГЭБ является одним из ключевых моментов в развитии патологических процессов в ЦНС после воздействия первичных повреждающих факторов. Понимание роли барьера в функционировании ЦНС в условиях нормы и патологии поможет определить набор маркеров, дающих адекватную оценку состояния ГЭБ и нервной ткани.

### Развитие концепции ГЭБ

Существование ГЭБ является необходимым и наиболее важным условием для нормального функционирования центральной нервной системы [32]. Первые упоминания о наличии барьера «мозг – кровь» встречаются в работах Эрлиха (1885), где он описывал феномен отсутствия окраски ткани мозга после введения прижизненных красителей в периферический кровоток крыс. Заслуживают внимания эксперименты G.V. Wislocki по введению связанных с белками красителей или других маркеров эмбрионам и взрослым животным. При введении в системный кровоток эмбриона маркеры проникали в головной мозг, а при введении взрослому животному – нет [110]. Сам термин «гематоэнцефалический барьер» (ГЭБ) впервые упоминается в исследованиях Л.С. Штерна, относящихся к 20-х годам прошлого века. Тогда же была сформулирована и первая концепция гистогематических барьеров [25,27,103,104]. Со времени первых научных работ теория гематоэнцефалического барьера значительно упрочила свои позиции. К началу 80-х годов прошлого века сформировалось представление о ГЭБ, как о динамической морфофункциональной структуре, сформированной эндотелиоцитами мозговых капилляров и периэндотелиальными структурами (перициты, астроциты, базальная мембрана) [6,21,40,54,60,64,65,70,76]. Эти положения актуальны и сегодня, хотя постоянно появляются новые данные о структурной организации ГЭБ, причем среди ученых пока не достигнуто единства даже в таком, казалось бы, очевидном вопросе, как взаиморасположение нейронов и других образований ГЭБ. Это еще раз подтверждает, что теория переживает очередной этап развития, проходящий под воздействием передовых методов визуализации и иммуногистохимического анализа.

### Современная концепция структурно-функциональной организации ГЭБ

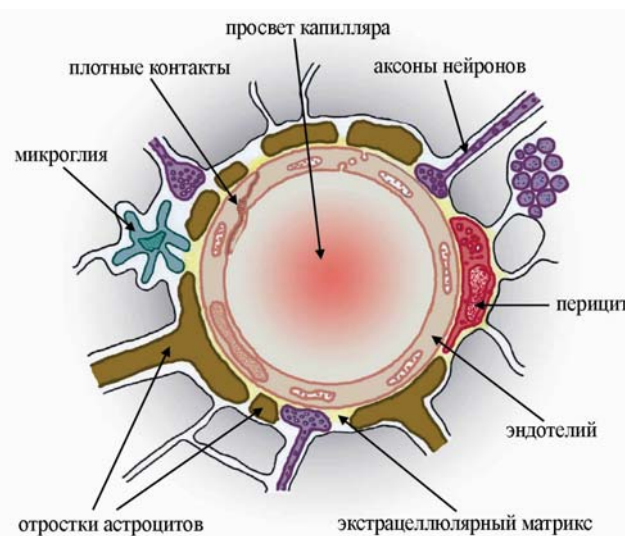
ГЭБ образован эндотелиоцитами капилляров и базальной мембраной, к которой со стороны ткани мозга прилежат перициты и астроциты. В последнее время появились сообщения, что аксоны нейронов, содержащие вазоактивные нейротрансмиттеры и пептиды, также могут вплотную граничить с эндотелиальными клетками [3,37,38,43]. Однако эти взгляды разделяются не всеми исследователями (см. рис. 1).

**Эндотелиоциты.** Эндотелиоциты капилляров мозга отличаются от эндотелиальных клеток других органов и тканей. Они обладают уникальными характеристиками. По сравнению с эндотелиальными клетками других органов в эндотелиоцитах мозга содержится в 5-6 раз больше митохондрий. Это необходимо для осуществления процессов активного транспорта нутриентов. Coomber и Stewart (1985) выполнили сравнительный морфометрический анализ эндотелиальных клеток мозговых и мышечных капилляров и выявили, что толщина стенок мозговых капилляров меньше на 39%. Кроме этого, количество пиноцитозных пузырьков в эндотелиоцитах мозга оказалось в семь раз меньше, чем в периферических эндотелиальных клетках [6,14,18,22,84]. Между эндотелиоцитами капилляров головного мозга отсутствуют щели (фенестры), снижен обмен посредством пиноцитоза.

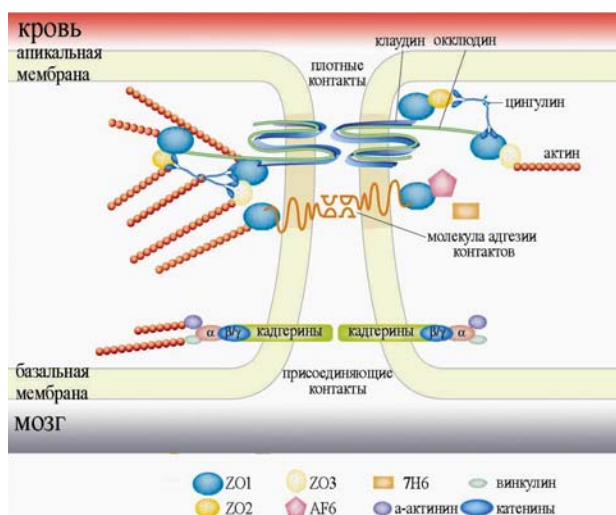
В некоторых публикациях встречается понятие «контактный комплекс», или «комплекс контактов» в структуре ГЭБ, в работах других авторов – определение «межклеточные контакты». Данные термины являются обобщающими для двух разновидностей контактов между эндотелиоцитами: это «плотные контакты» (tight junctions; TJs) и «присоединяющие контакты» (adherens junction, AJ).

«Плотные контакты» представляют собой участки видимой интеграции внешних частей клеточных мембран смежных эндотелиальных клеток. При электронной микроскопии «плотные контакты» выглядят в качестве вытянутых анастомозов с интрамембранными выступающими фибриллами и углублениями в соответствующих местах на противоположной мембране (см. рис. 2).

Количество фибрилл, также как и число их ветвей, вариабельно [108]. «Плотные контакты» имеют достаточно высокое трансэндотелиальное электрическое сопротивление ( $1500-2000 \Omega \times \text{cm}^2$  по сравнению с  $3-33 \Omega \times \text{cm}^2$  в других тканях) [14,18]. В морфо-



**Рисунок 1.** Структурная организация гематоэнцефалического барьера.



**Рисунок 2.** Строение «плотных контактов» между эндотелиоцитами мозговых капилляров.

логии плотных контактов различают *zonula adhaerens*, где ширина межклеточной щели около 200А, и *zonula occludens*, которая по- существу полностью закрыта [6,18]. С научной и практической точек зрения, более интересна *zonula occludens*, и большинство работ в последние годы посвящены исследованиям именно этой зоны «плотных контактов».

С биохимической точки зрения, «плотные контакты» образованы тремя мембранными белками — клаудином, окклюдинам и так называемой молекулой адгезии контактов (*junctional adhesion molecule (JAM)*), а также большим количеством вспомогательных цитоплазматических белков, таких, как цингулин, ZO-1, ZO-2, ZO-3 (название группе протеинов дала *zonula occludens*, в которой были верифицированы данные протеины). Цитоплазматические белки связывают актином мембранные протеины, которые образуют первичный цитоскелет, поддерживающий структурную и функциональную целостность эндотелия [28,37,108]. Окклюдинам был идентифицирован в 1993 г. Furuse с соавт. [58]. Той же группой ученых позднее была открыта группа цитоплазматических протеинов и клаудина (Morita с соавт., 1999) [88]. Однако понимание их роли в структурной организации ГЭБ и диагностической ценности развивается и в настоящее время. Функциональное значение данных белков связывают с образованием внеклеточных компонентов «плотных контактов». Гетерополимеры окклюдина и клаудина формируют каналы между эндотелиоцитами, способные открываться и закрываться, регулируя, таким образом, селективную диффузию ионов и гидрофильных молекул (Matter с соавт., 2003) [83]. На сегодня известно 11 белков группы клаудина. Ряд исследователей считает диагностически значимым определение в периферическом кровотоке клаудина-1 (но не клаудина-5), который высвобождается при воспалении, инсульте и опухолях ЦНС [78,79,80]. Функция молекулы адгезии, принадлежащей се-

мейству иммуноглобулинов, еще не ясна. Имеются лишь отдельные экспериментальные исследования данного антигена, показавшие вовлеченность его в механизмы соединения клеток друг с другом и миграции моноцитов через ГЭБ. Исследование экспрессии молекулы адгезии в мозге человека не проводилось [32,71].

«Присоединяющие контакты» образованы мембранными белками кадгеринами, соединяющимися с актиновым цитоскелетом при помощи промежуточного белка, катенина. Посредством кальцийзависимого гомофильного взаимодействия внеклеточной части кадгерина с аналогичным доменом кадгерина на поверхности мембраны соседнего эндотелиоцита образуется прочное соединение. В то же время внутриклеточный, цитоплазматический домен кадгерина связан с катенинами, которые, в свою очередь, связаны с актиновым цитоскелетом [28,37,108]. Таким образом, эндотелиоциты оказываются в прочном контакте друг с другом.

По-видимому, «присоединяющие контакты» и «плотные контакты», складываясь в контактный комплекс, оказывают взаимное влияние друг на друга и имеют общие звенья биохимических взаимодействий. В частности, показано, что катенины и группа белков ZO играют роль в построении обоих типов контактов [32,36,83]. Известно, что «плотные контакты» ограничивают парацеллюлярный транспорт гидрофильных молекул через ГЭБ. Липофильные субстанции малого размера, такие, как кислород, углекислый газ и этанол, наоборот, легко диффундируют через клеточную мембрану по градиенту концентрации [28,32].

**Базальная мембрана.** Эндотелиальные клетки окружает и поддерживает экстрацеллюлярный матрикс, отделяющий их от периваскулярных структур. Другое название данной структуры — базальная мембрана. Отростки астроцитов, окружающих капилляры, а также перициты внедрены в базальную мембрану. Экстрацеллюлярный матрикс является неклеточным компонентом ГЭБ. В состав матрикса входят ламинин, фибронектин, различные типы коллагенов, тенасцин и протеогликаны, экспрессируемые перицитами и эндотелиоцитами [1,6]. Базальная мембрана обеспечивает механическую поддержку окруженных ею клеток, отделяя эндотелиоциты капилляров от клеток ткани мозга [6,18,22]. Кроме этого, она обеспечивает субстрат для миграции клеток, а также выступает в роли барьера для макромолекул. Адгезия клеток к базальной мембране определяется интегринами — трансмембранными рецепторами, которые соединяют элементы цитоскелета клетки с экстрацеллюлярным матриксом [1,6,18,22]. Базальная мембрана, окружая эндотелиоциты сплошным слоем, является последней физической преградой транспорту крупномолекулярных веществ в составе ГЭБ [14,23,32].

**Астроциты.** Астроциты, нейроглиальные клетки

звёздчатой формы, выстилают своими отростками базальную мембрану со стороны ткани мозга. Отростки астроцитов покрывают базальную мембрану не сплошным слоем, а формируют своеобразные розеткообразные структуры на поверхности. Такой порядок обеспечивает оптимальную двустороннюю коммуникацию между астроцитами и эндотелием без формирования физического барьера [28,32]. Отростки астроцитов окружают порядка 95% аблюминальной поверхности базальной мембраны. Поэтому, несмотря на то что, по приведенным выше данным, аксоны нейронов также могут доходить до базальной мембраны, нейроны, в отличие от астроцитов, не являются частью ГЭБ. Питание нейронов и удаление продуктов метаболизма происходит именно с участием астроцитов: в то время как одни отростки астроцитов подходят к эндотелиоцитам, другие направляются к нейронам [45,56]. Благодаря такой морфологической организации они снабжают метаболически оптимизированными нутриентами нейроны, их дендриты и синапсы, нуждающиеся в больших количествах энергии, удаляют воду и продукты метаболизма, а также поддерживают ионное равновесие в межклеточном пространстве.

Помимо трофической функции астроциты также исполняют регуляторные функции для «плотных контактов» эндотелиальных клеток, играя, таким образом, значимую роль в формировании ГЭБ. Ранее во множестве исследований постулировалась основополагающая роль глиальных клеток в формировании эндотелиоцитами капилляров ГЭБ. В частности, пересадка периферических капилляров в мезенхиму эмбрионального мозга и наоборот, подсадка астроцитов к периферическим капиллярам в экспериментах *in vitro* приводила к исчезновению фенестр и приобретению ими морфологических свойств мозговых капилляров [32,74]. Однако трансплантация *in vivo* не привела к аналогичным результатам. Ряд ученых подвергают критике методологию культуральных исследований и не согласны с тем, что астроциты исполняют главную роль в начальном формировании ГЭБ. Более того, имеются работы, показывающие, что для поддержания эндотелиоцитами свойств ГЭБ нет необходимости в наличии неповрежденных нервных или глиальных клеток. В частности, токсическое повреждение нейронов и астроглии путем введения токсина в стриатум крысы не привело к повреждению сети капилляров, верифицируемому иммуногистохимическими методами, по крайней мере, на 3-28-й день после манипуляции [77]. По-видимому, данные противоречия в оценке регуляторной роли астроцитов могут быть преодолены после проведения дополнительных экспериментальных исследований с использованием стандартной техники и на животных различного возраста [28,32].

Еще одним типом влияния астроцитов на эндотелиоциты является способность продуцировать факторы, облегчающие адгезию лимфоцитов к сосуди-

стым эндотелиальным клеткам [135,89]. Считается, что этот механизм может играть вспомогательную роль в проникновении Т-клеток не только в поврежденный, но также и в нормальный мозг [6,18].

Нужно отметить, что в последние годы появились сообщения и о модулирующем влиянии эндотелиоцитов на астроциты и нейроны. В частности, содержащийся в эндотелиоцитах фактор LIF играет роль в дифференциации астроцитов [86]. Кластеры делющихся нейрональных клеток были найдены по соседству с капиллярами, причем 37% данных клеток были иммунореактивны для эндотелиальных маркеров. В недавнем исследовании регуляции тестостероном выработки васкулоэндотелиального сосудистого фактора (vascular endothelial growth factor, VEGF) показано, что тестостерон влияет на эндотелиальный рецептор VEGF и на экспрессию этого антигена. Высвобождение данного фактора привело к усилению ангиогенеза, что, в свою очередь, вызвало увеличение синтеза нейротропного фактора головного мозга (brain-derived growth factor, BDNF). Последний стимулировал нейрогенез [81]. Таким образом, правильнее говорить о том, что астроциты и эндотелиоциты взаимно влияют и регулируют функцию друг друга, а также оказывают определенное влияние и на нейрогенез. В любом случае, понимание роли астроцитов в структурной организации ГЭБ представляет большой интерес и может иметь терапевтическое значение.

*Перициты.* Другим очень важным элементом ГЭБ являются перициты («peri-» – вокруг; «cyto» – клетка). Другое название перицитов, распространенное в прошлом – клетки Руже, названные по имени первооткрывателя Шарля Мари Бенджамина Руже (S.M. Roget, 1824-1904) [47]. Слой базальной мембраны отделяет перициты как от эндотелиоцитов, так и от отростков астроцитов. Однако выступы, имеющиеся на периците, могут проходить сквозь базальную мембрану. Перициты окружают микрососуды головного мозга, включая капилляры, вены и мелкие артерии. Один перицит, как правило, окружает значительную часть мозгового капилляра (20-30%) [31]. Перициты, в отличие от астроцитов, промежуток между смежными клетками у которых составляет около 20 нм, могут образовывать контакты с эндотелиальными клетками, аналогичные эндотелио-эндотелиальным «плотным контактам» [6,14,18]. Контакт с перицитом имеет каждая 2-4-я эндотелиальная клетка [90]. Перициты связываются с эндотелиоцитами посредством трёх типов контактов: щелевые соединения, фокальная адгезия и инвагинации мембраны одной клетки в полость другой [95]. Щелевые соединения непосредственно связывают цитоплазму перицита и эндотелиоцита, являясь проницаемыми для ионов и небольших молекул [57]. С помощью фокальной адгезии реализуется прочная механическая связь перицитов и эндотелиоцитов [49]. Инвагинации участков цитоплазмы одной клетки в другую обеспечивают как механическое связывание, так и обмен

веществ между данными клетками [95]. Благодаря этим контактам перициты и эндотелиоциты опосредованно влияют на митотическую активность, экспрессию генов и, соответственно, фенотип друг друга [102].

Морфологически перициты – это округлые клетки с выступающим ядром, их цитоплазма богата первичными и вторичными лизосомами, что указывает на большое количество различных процессов, происходящих в клетке. Перициты экспрессируют некоторое количество маркеров, по которым их можно отличить от других типов клеток. Так, от 1 до 10% перицитов в условиях *in vivo* и от 60 до 80% – в *in vitro* экспрессируют альфа-специфический актин гладкой мускулатуры,  $\alpha$ -smooth muscle actin. Однако специфичного на 100% маркера перицитов до настоящего времени не идентифицировано, что затрудняет научные изыскания. Так, однозначная идентификация перицита в мультиклеточной системе в настоящее время не представляется возможной. Между тем, определить факторы регуляции функционального фенотипа перицитов, их роль в гомеостазе и при повреждении мозга, возможно только выделив чистую культуру перицитов в условиях *in vitro* [28,32,38,82].

Основная функция перицитов заключается в обеспечении структурной поддержки и участии в вазодинамике. Многочисленными исследованиями была доказана ключевая роль перицитов в структурной стабильности сосудистой стенки. Так, перициты содержат большое количество способного к сокращению белка актина. Благодаря этому они в состоянии изменять просвет капилляров и, таким образом, принимать участие в регуляции местного кровяного давления [69,73]. В частности, известно, что гибель перицитов приводит к формированию эндотелиальной гиперплазии, микроаневризм и микрокровоизлияний в паренхиму мозга [18,31,37].

Перициты имеют значительное количество рецепторов различным нейротрансмиттерам: катехоламинам, ангиотензину-2, эндотелину-1, вазопрессину и др. Это указывает на то, что перициты также могут участвовать и в саморегуляции головного мозга. Имеются данные об участии перицитов в регуляции гомеостаза, коагуляции в условиях ишемического поражения головного мозга [31].

Перициты играют определенную роль в ангиогенезе: за счет селективного ингибирования они регулируют пролиферацию, развитие, перемещение и дифференцировку эндотелиальных клеток. Перициты, в частности, могут участвовать в трех стадиях формирования новых сосудов: 1) инициация; 2) развитие и миграция; 3) созревание и остановка роста. В фазу инициации перицит получает большое число стимулов ангиогенеза. В результате он активируется, разрушает базальную мембрану и отходит от капилляра. Перициты являются проводниками для эндотелиоцитов, регулируют их пролиферацию, а также их соеди-

нение друг с другом в новой формации (прямые контакты вида «выступ-гнездо» или «плотные контакты»). Эти функции опосредованы выделением TGF $\beta$ -1, VEGF и другими факторами. По прекращению ангиогенеза перициты занимают соответствующие места во вновь сформированных сосудах и участвуют в синтезе новой базальной мембраны [31].

Наконец, перицитам свойственна фагоцитарная активность и, следовательно, они могут вовлекаться в нейроиммунные процессы. Способность к фагоцитозу была подтверждена на множестве моделей повреждения: радиационного, холодового, травматического, ишемического повреждения и других. Перициты активно вовлечены в процессы регуляции миграции лейкоцитов, представления антигена и активации Т-клеток. Кроме этого, перициты продуцируют большое количество иммунорегуляторных цитокинов, таких, как интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6, колониестимулирующий фактор гранулоцитов и макрофагов (granulocyte-macrophage colony stimulatory factor, GM-CSF). В качестве эндогенного иммунорегулятора ГЭБ может выступать и экспрессируемый перицитами TGF $\beta$ -1.

Хотя перициты были открыты более века назад, приходится констатировать, что сегодня мы обладаем лишь « мозаичными » знаниями о роли перицитов в структурной организации ГЭБ. Известно, что перициты влияют практически на все процессы, протекающие в ГЭБ, но механизм их регуляторной активности еще не известен. Комплекс взаимосвязей между перицитами и другими клетками и структурами, формирующими ГЭБ, еще только предстоит расшифровать [28,32,38,82].

Итак, несмотря на то, что функции отдельных клеточных компонентов ГЭБ во многом еще находятся в стадии активного изучения, в целом исследователи достигли единства взглядов на то, какие же структуры собственно формируют барьер. Это эндотелиоциты, экстрацеллюлярный матрикс, астроциты и перициты. Нейроны не входят в состав ГЭБ, однако еще нет единого понимания в отношении того, могут ли ограничить аксоны непосредственно с эндотелиоцитами и экстрацеллюлярным матриксом [3,43]. Соответственно, для оценки состояния ГЭБ оправданно будет исследовать функцию формирующих его клеток, состоятельность межэндотелиальных контактов, а также нейронального компонента нервной ткани. Однако для понимания роли ГЭБ в деятельности ЦНС и развитии ряда патологических процессов важны не только детальные данные о структурах, его образующих, но и возможно более полные представления о сроках его формирования и начале должного функционирования.

### Развитие ГЭБ в онтогенезе

Исследуя эмбрионы грызунов, Bauer с соавт. [35] показали, что структуры, относящиеся к ГЭБ, впервые обнаруживаются на 10-й (мыши) и 11-й (крысы)

день эмбрионального развития. На данном сроке гестации первые капилляры внедряются во внешнюю поверхность нервной трубки. Однако в них еще имеется большое количество везикул, что нехарактерно для зрелого ГЭБ. Определяя трансэндотелиальное электрическое сопротивление капилляров мягкой мозговой оболочки эмбриона крысы на 20-й день гестации, Butt с соавт. оценили его как низкое, что является одним из признаков незрелости структур ГЭБ на этом сроке [43]. Интересен подход Schuize и Firth, которые судили о степени зрелости ГЭБ у крыс по увеличению отношения «узкой зоны» к «широкой зоне» в межэндотелиальной щели [100]. Однако необходимо отметить, что в одной группе сосудов мягкой мозговой оболочки мембраны эндотелиальных клеток оставались разделенными промежутками в 2,8 нм, а в другой группе эти «щели» уже отсутствовали. В различных отделах мозга созревание ГЭБ происходит, по-видимому, неравномерно.

Нейрогенез в развивающейся коре головного мозга мыши происходит на 11-17-м дне гестации, у крыс – до 21-го дня [60]. Глиогенез при этом у грызунов начинается с 17-го дня гестации и продолжается в постнатальном периоде. Исходя из этого, внедрение кровеносных сосудов в развивающуюся нервную ткань в первую очередь связано с нейрогенезом, нежели с глиогенезом [91]. Формирование ГЭБ начинается сразу вскоре после васкуляризации, и нейральное микроокружение играет ключевую роль в стимулировании формирования функций ГЭБ эндотелиоцитами мозговых капилляров. Risau с соавт. [93], а также Stewart и Науакава [105], использовавшие болюсное внутрисердечное введение HRP эмбрионам мыши, показали наличие функционально активного ГЭБ на 13-16-й день эмбрионального развития. Vaier с соавт. [34,35] показали, что морфологические признаки ГЭБ и связанные с ним характеристики эндотелиальных клеток капилляров мозга у эмбрионов мыши появляются одновременно с формированием мозговых капилляров на 11-й день эмбрионального развития, что, на их взгляд, позволяет судить о более раннем начале функционирования ГЭБ по сравнению с утверждениями Risau с соавт. Delorme с соавт. [48] наблюдали наличие функциональных признаков ГЭБ у цыпленка на 4-5-й день эмбрионального развития, в то время как в других работах сроки появления барьерных функций были выявлены в период между 6-м и 12-м днями [94,109]. Фенестрация в капиллярах паренхимы мозга, выраженная на 11-м дне гестации, быстро исчезает и уже отсутствует к 17-му дню эмбрионального развития [105]. Это является доказательством в пользу того, что ГЭБ развивается у грызунов между 11-м и 17-м днем гестации. Кроме этого, развитие «плотных контактов» между эндотелиоцитами может предшествовать развитию отростков астроцитов.

Единого мнения о сроках завершения формирования ГЭБ у млекопитающих, в том числе даже у животных одного и того же вида, до настоящего времени не

сложилось [33,48,94,105,109]. Ряд исследователей считает, что у грызунов перед рождением ГЭБ еще не полностью сформирован, и формирование полноценного ГЭБ завершается только к 15-му дню после рождения [98,107]. Критики этой концепции указывают на недостатки проводившихся экспериментов, включающих введение маркеров ГЭБ эмбрионам и взрослым животным. Они полагают, что в ходе экспериментов, как правило, допускается ряд методических ошибок, таких как использование чрезмерного объема вводимого вещества и чрезмерное повышение осмотического давления, вследствие чего может иметь место частичное повреждение сосудистой стенки, через которое маркер и попадает в ткань мозга [91,93]. При контроле объема и давления в ходе экспериментов проникновения маркера в направлении «мозг – кровь» не отмечалось [99,103,104].

В крови плода в значительном количестве содержатся такие крупномолекулярные соединения как альбумин,  $\alpha$ 1-фетопротеин и трансферрин. Они при этом отсутствуют в межклеточном пространстве ткани мозга [97]. В эмбриональном эндотелии обнаружен белок-транспортёр Р-гликопротеин [101]. Данные факты свидетельствуют в пользу наличия действующего ГЭБ уже в пренатальном периоде.

Как уже отмечалось ранее, созревание ГЭБ происходит неравномерно. Имеются свидетельства, что позже всех по срокам формирование ГЭБ происходит в так называемом герминальном матриксе. Полушарие головного мозга эмбриона включает вентрикулярную, субвентрикулярную, промежуточную, корковую и краевую зоны. Герминальный матрикс – это ограниченное утолщение, расположенное медиальнее базальных ганглиев субвентрикулярной зоны и выступающее в стенке бокового желудочка мозга. У эмбрионов человека данная структура, расположенная субэпендимально в области таламостриарного углубления, содержит значительное количество нейробластов и глиобластов, а также обеспечена богатым кровоснабжением. Герминальный матрикс уменьшается в размерах с 2,5 мм на 23-24-й неделях до 1,4 мм на 32-й неделе эмбрионального развития. Инволюция заканчивается приблизительно на 36-й неделе развития [32,68,106]. Основные исследования морфоэмбриогенеза ГЭБ в герминальном матриксе проводились на плодах экспериментальных животных, находящихся на стадии развития, соответствующей времени возникновения кровоизлияний в герминальном матриксе у недоношенных новорожденных. Для удобства сравнения гестационный возраст приводится не в абсолютных (у различных животных он неодинаков), а в относительных величинах – процентах к нормальному сроку вынашивания. В капиллярах герминального матрикса обезьяны методом электронной микроскопии уже на 54% гестационного возраста было показано наличие плотного слоя эндотелиоцитов, формирующих «плотные контакты», сформировавшуюся сплошную базальную мем-



брану и ясно различимые ножки астроцитов [33]. У собак в той же области на 95% срока гестации (по сравнению с 79%) происходит значительное утолщение и увеличение площади базальной мембраны, протяженности «плотных контактов» и степени охвата капилляра астроцитами [32,85]. Экспрессия окклюдина в эндотелиоцитах мозговых капилляров крысы 8-й день постнатального развития находится на низком уровне и увеличивается к 70-му дню развития [72]. Исследований динамики экспрессии других антигенов «плотных контактов» в доступной литературе не обнаружено. Более того, системных исследований развития «плотных контактов», развития отростков астроцитов, перицитов в развивающемся мозге человека не проводилось.

В микрососудах, расположенных в белом веществе, при этом не наблюдалось значительных изменений. Это показывает, что капилляры белого вещества созревают на более ранних сроках гестации, чем капилляры герминального матрикса. Более поздние исследования кровоснабжения коркового вещества у эмбриона человека на 12-18-й неделях развития показали результаты, схожие с экспериментальными данными. В частности, у 18-недельных эмбрионов степень охвата капилляров астроцитами и глиальными клетками оказалась выше, чем на 12 неделях гестации [32]. Маркер астроцитов глиофибрилярный кислый протеин (GFAP) у грызунов обнаруживается, начиная с 16-го дня гестации [2,23]. У человека GFAP-положительные клетки начинают различать на 9 неделях развития в спинном мозге и 15 неделях – в головном мозге [96]. Радиальные отростки таницитов, отходящие в субвентрикулярную область, обретают GFAP-положительную окраску на 19-й неделе. Однако дифференцированные GFAP-положительные астроциты в герминальном матриксе наблюдались только на 28-й неделе гестации [32,59].

Имеются свидетельства различия в функции ГЭБ развивающегося и зрелого мозга. Так, для небольших полярисованных молекул, например, для ионов, инулина и сахарозы, проницаемость ГЭБ эмбриона и новорожденного значительно выше, чем у взрослых [52,55,63,66]. Транспорт аминокислот и инсулина через ГЭБ также значительно ускорен. Данный феномен, по-видимому, связан с большой потребностью развивающегося мозга в этих соединениях [41,42]. В ходе онтогенеза происходит дальнейшее совершенствование структуры ГЭБ [97].

Исходя из этого, оправданно предположить, что формирование ГЭБ, в частности, завершение охвата капилляров отростками астроцитов, увеличение длины «плотных контактов» и площади базальной мембраны до должных значений в области герминального матрикса отстает от такового в белом веществе и завершается уже в постнатальном периоде [32].

## Заключение

Итак, формирование структур ГЭБ происходит постепенно и его завершение не всегда может совпадать со временем рождения [98]. Результаты гистохимических и физиологических исследований свидетельствуют о том, что начало формирования и функционирования ГЭБ совпадает по времени с васкуляризацией и во многом регулируется нейральным окружением [34]. К сожалению, большинство исследований, посвященных развитию ГЭБ, относятся к 80-90 годам прошлого века и проводились в основном на животных. Большинство исследователей полагают, что к рождению формирование ГЭБ в основном завершено, в то же время другие исследователи сообщают о продолжении развития структур ГЭБ, по крайней мере, в некоторых структурах мозга, например, в герминальном матриксе и после рождения. Причина таких различий, по-видимому, объясняется различием в методологии исследования проницаемости ГЭБ. У эмбрионов или новорожденных животных уже само введение маркеров может повреждать ГЭБ вследствие увеличения объема циркулирующей крови или повышения онкотического давления [2,23,32]. Кроме этого, различия в днях гестации, на которых начинает обнаруживаться определенная структура ГЭБ в головном мозге, возможно, обусловлены различиями в специфичности тех или иных маркеров клеток и проницаемости ГЭБ (ионы металлов, красители, липиды, сахара, белки), используемых исследователями.

Рассмотрев структурно-функциональную организацию ГЭБ и сроки его формирования, необходимо подробно выяснить механизмы исполнения основной функции ГЭБ – транспорта биологических соединений в обоих направлениях. Это поможет пониманию того, каким образом с использованием периферических маркеров глиального и нейронального компонентов нервной ткани можно охарактеризовать состояние ГЭБ при эпилепсии и других распространенных заболеваниях ЦНС.

## Литература:

1. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. 2001; 640 с.
2. Блинов Д.В. Иммуноферментный анализ нейроспецифических антигенов в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС (клинико-экспериментальное исследование): дисс. канд. мед. наук. М. 2004; 153 с.
3. Блинов Д.В. Общность ряда нейробиологических процессов при расстройствах деятельности ЦНС. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011; 2: 28-33.
4. Блинов Д.В. Объективные методы определения тяжести и прогноза перинатального гипоксически-ишемического поражения ЦНС. Акушерство, гинекология и репродукция. 2011; 2: 5-12.
5. Блинов Д.В., Сандуковская С.И. Статистико-эпидемиологическое исследование заболеваемости неврологического профиля на примере детского стационара.

- нара. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 4: 12-22.
6. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. М. 1983; 480 с.
  7. Вишневецкий А.Г., Андреев Е.М., Трейвиш А.И.. Перспективы развития России: роль демографического фактора. ИЭПП. М. 2003; 61 с.
  8. Володин Н.Н., Рогаткин С.О. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных. Фарматека. 2004; 1.
  9. Ганнушкина И.В. Патопфизиология нарушений мозгового кровообращения. В кн. Мозг: теоретические и клинические аспекты (под ред. В.И. Покровского). М. 2003; с. 463-489.
  10. Гурина О.И. Клинико-иммунохимическая оценка нарушений функций гематоэнцефалического барьера у новорожденных детей с перинатальными поражениями ЦНС. ): дисс. ...канд. мед. наук. 1996; 142 с.
  11. Крицкая Ю.А., Шнайдер Н.А., Ширшов Ю.А. Клинико-эпидемиологическая характеристика эпилепсии в Забайкалье. Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2012; 1: 23-28.
  12. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М. 1997.
  13. Лайкам К.Э., Антонова О.И., Белокопная Л.А., Бурденкова Е.С., Мельник Т.А., Муханова О.А., Ржаницына Л.С., З.А. Рыжикова. Женщины и мужчины России: сб. ст. М., 2010. 283 с.
  14. Майзелис М.Я. Гематоэнцефалический барьер и его регуляция. 1973; 288 с.
  15. Петров С.В., Лебедев С.В., Блинов Д.В., Гурина О.И., Чехонин В.П. Иммуноферментный анализ нейроспецифических белков в СМЖ и сыворотке крови у крыс при моделировании ишемии головного мозга. Матер. XIV съезда психиатров России. М. 2005; 494.
  16. Предположительная численность населения Российской Федерации до 2030 года. Статистический бюллетень. М. 2009; 235 с.
  17. Рябухин И.А. Иммуноферментный анализ антител к нейроспецифическим белкам в оценке проницаемости гематоэнцефалического барьера при патологии, сопровождающейся его прорывом. дисс. ...канд. мед. наук. М. 1993.
  18. Рябухин И. А., Дмитриева Т.Б., Чехонин В.П. Гематоэнцефалический барьер (ч. I). Эмбриоморфогенез, клеточная и субклеточная биология плотных контактов эндотелиоцитов. Нейрохимия. 2003; 20: 12-23.
  19. Савельева Г. М. Пути снижения перинатальной заболеваемости и смертности. Вестник РОАГ. 1998; 2.
  20. Суринов А.Е., Збарская И.А., Антонова О.И., Воробьева О.Д., Гончаров А.Н., Денисенко М.Б., Елизаров В.В., Иванова А.Е., Ионцев В.А., Никитина С.Ю., Орехина И.Н., Рахманинова М.В., Рязанцев С.В., Харькова Т.Л., Чудиновских О.С., Эченик В.Х. Демографический ежегодник России – 2009. Сб. ст. М. 2009; 557 с.
  21. Федоров В.П., Ушаков И.Б., Корденко А.Н. Структурно-функциональная организация гематоэнцефалического барьера. Изв. АН России. Сер. биол. 1989; 1: 24 с.
  22. Хохлов А.П., Фетисова И.Г., Подлесный А.М. Защитная реакция клеток мозга при изменении проницаемости гематоэнцефалического барьера. Вопросы мед. химии. 1993; 39 (4): 25-27.
  23. Чехонин В.П., Дмитриева Т.Б., Жирков Ю.А. Иммунохимический анализ нейроспецифических антигенов. М. 2000; 416 с.
  24. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Дмитриева Т.Б., Блинов Д.В., Гурина О.И., Семенова А.В., Володин Н.Н. Иммуноферментный анализ NSE и GFAP, как критерий динамической оценки проницаемости гематоэнцефалического барьера крыс при перинатальном гипоксически-ишемическом поражении ЦНС. Бюлл. эксп. биол. мед. 2003; 136 (9): 299-303.
  25. Шнайдер Н.А., Пилюгина М.С., Дмитренко Д.В., Шматова Е.Н., Ерыкалова С.А. Частота встречаемости фармакорезистентной эпилепсии в Красноярском Крае (по данным неврологического центра университетской клиники). Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2010; 4: 32-36.
  26. Штерн Л. С. Гемато-энцефалический барьер. М. Биомедгиз. 1935.
  27. Штерн Л.С. Непосредственная питательная среда органов и тканей. М. 1960; 224 с.
  28. Abbott N.J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. Cell. Mol. Neurobiol. 2000; 20: 131-147.
  29. Abbruscato T.J., Lopez S.P., Mark K.S., Hawkins B.T., Davis T.P. Nicotine and cotinine modulate cerebral microvascular permeability and protein expression of ZO-1 through nicotinic acetylcholine receptors expressed on brain endothelial cells. J. Pharm. Sci. 2002; 91: 2525-2538.
  30. Abraham C.S., Harada N., Deli M.A., Niwa M. Transient forebrain ischemia increases the blood-brain barrier permeability for albumin in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Cell. Mol. Neurobiol. 2002; 22 (4): 455-62.
  31. Balabanov R., Dore-Duffy P. Role of the CNS microvascular pericyte in the blood-brain barrier. Journal of Neurosci. Res. 1998; 53: 637-644.
  32. Ballabh P., Braun A., Nedergaard M. The blood-brain barrier: an overview structure, regulation and clinical implications. Neurobiology of Disease. 2004; 16: 1-13.
  33. Bass T., Singer G., Slusser J., Liuzzi F.J. Radial glial interaction with cerebral germinal matrix capillaries in the fetal baboon. Exp. Neurol. 1992; 118: 126-132.
  34. Bauer H.C., Sonnleitner U., Bauer H. et al. Dev. Brain Res. 1995; 86: 317-325.
  35. Bauer H.C., Bauer H. Cell. Mol. Neurobiol. 1999; 20: 13-28.
  36. Bazzoni G., Dejana E. Endothelial Cell-to-Cell Junctions: Molecular Organization and Role in Vascular Homeostasis. Physiol. Rev. 2004; 84: 869-901.
  37. Begley D.J. Delivery of therapeutic agents to the central nervous system: the problems and the possibilities. Pharmacology & Therapeutics. 2004; 104; 29-45.
  38. Begley D.J., Bradbery M.W., Kreuter J. The Blood-brain Barrier and Drug Delivery to the CNS. Marcel Dekker, Inc. New York. 2000.
  39. Berkovic S.F.; Scheffer I.E. Febrile seizures: genetics and relationship to other epilepsy syndromes. CuiT-Opin-Neurol. 1998; 11 (2): 129-134.
  40. Bradbery M.W., Deane R. Permeability of the blood-brain barrier to lead. Neurotoxicology. 1993; 3: 1-6.
  41. Braun L.D., Cornford E.M., Oldendorf W.H. Newborn rabbit blood-brain barrier is selectively permeable and differs substantially from the adult. J. Neurochem. 1980; 34: 147-152.
  42. Brenton D.P., Gardiner R.M. Transport of L-phenylalanine and related amino acids at the ovine blood-brain barrier. J. Physiol. 1988; 402: 497-514.
  43. Butt A.M., Jones H., Abbott N.J. J. Physiol. 1990; 429: 47-62.
  44. Cardoso F.L., Brites D., Brito M.A. Looking at the blood-brain barrier: Molecular anatomy and possible investigation approaches. Brain Res. Review. 2010; 64: 328-363.
  45. Chen Y., Swanson R.A. Astrocytes and brain injury. J. Cereb. Blood. Flow. Metab. 2003; 23 (2): 137-49.
  46. Del Zoppo G.J., Hallenbeck J.M. Advances in the vascular pathophysiology of ischemic stroke. Thromb. Res. 2000; 98: 73-81.
  47. Dore-Duffy P. Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier. Curr Pharm Des. 2008; 14: 1581-1593.
  48. Delorme P., Gayet J., Grignon G. Ultrastructural study on transcapillary exchanges in the developing telencephalon of the chicken. Brain Res. 1970; 22 (3): 269-83.
  49. Díaz-Flores L., Gutiérrez R., Varela H., Rancel N., Valladares F. Microvascular pericytes: A review of their morphological and functional characteristics. Histol Histopath. 1991; 6: 269-286.
  50. Dittman L., Axelsen N.H., Norgaard-Pedersen B., Bock E. Antigens in human glioblastomas and meningiomas: search for tumor and onco-foetal antigens. Estimation of S100 and GFA protein. Br. J. Cancer. 1977; 35: 135-144.
  51. Dvorak H.F. Tumors: wounds that do not heal. Similarity between tumor stroma generation and wound healing. N. Engl. J. Med. 1986; 315: 1650.-1658.
  52. Dziegielewska K.M., Evans C.A., Malinowska D.H., Møllgård K., Reynolds J.M., Reynolds M.L., Saunders N.R. Studies of the development of brain barrier systems to lipid insoluble molecules in fetal sheep. J. Physiol. 1979; 292: 207-231.
  53. Eliasziw M., Kennedy J., Hill M.D., Buchan A.M., Barnett H.J.M. Early risk of stroke after a transient ischemic attack in patients with internal carotid artery disease. CMAJ. 2004 March 30; 170 (7): 1105-1109.
  54. Farrell C.Z., Risan W. Normal and abnormal development of the blood-brain barrier. Micrisc. Res. Tech. 1994; 27 (6): 495-506.
  55. Ferguson R.K., Woodbury D.M. Penetration of 14C-inulin and 14C-sucrose into brain, cerebrospinal fluid and skeletal muscle of developing rats. Exp Brain Res. 1969; 7: 181-194.
  56. Fern R. Ischemia: astrocytes show their sensitive side. Progress in Brain Res. 2001; 132: 405-411.

57. Fujimoto K. Pericyte-endothelial gap junctions in developing rat cerebral capillaries: a fine structural study. *Anat. Rec.* 1995; 242: 562-565.
58. Furuse M., Hirase T., Itoh M., Nagafuchi A., Yonemura S., Tsukita S. Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *J. Cell. Biol.* 1993; 123: 1777-1788.
59. Gould S.J., Howard S. An immunohistochemical study of the germinal layer I the late gestation human fetal brain. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 1987; 13: 421-437.
60. Jacobson M. *Developmental neurobiology.* New York. 1991.
61. Janzer R.C. The blood-brain barrier: cellular basis. *J. Inher. Metab. Dis.* 1993; 12: 639-647.
62. Joffe R.T. Depression and multiple sclerosis: a potential way to understand the biology of major depressive illness. *J. Psychiatry Neurosci.* 2005; 30 (1): 9-10.
63. Johanson C.E. Ontogeny of the blood-brain barrier. Implications of the Blood-Brain Barrier and Its Manipulation / E.A. Neuwelt. 1989; 157-198.
64. Joo F. Minireview: regulation messenger molecules of the permeability in the cerebral microvessels. *Neurobiology.* 1993; 1: 3-10.
65. Joo F. Insight into the regulation messenger molecules of the permeability of the blood-brain barrier. *Micr. Res. Tech.* 1994; 27: 507-515.
66. Habgood M.D., Knott G.W., Dziegielewska K.M., Saunders N.R. The nature of the decrease in blood-cerebrospinal fluid barrier exchange during postnatal brain development in the rat. *J. Physiol.* 1993; 468: 73-83.
67. Hallenbeck J.M., Mechanisms of secondary brain damage in cerebral ischemia and trauma. New York. 1996; p. 231.
68. Hambleton G., Wigglesworth J.S. Origin of intraventricular haemorrhage in the preterm infant. *Arch. Dis. Child.* 1976; 51: 651-659.
69. Herman I.M., D'Amore P.A. Microvascular pericytes contain muscle and nonmuscle actins. *J. Cell Biol.* 1985; 101: 43-52.
70. Hewicker-Trautwein M., Trautwein G. An immunohistochemical study of the fetal sheep neocortex and cerebellum with antibodies against nervous system-specific proteins. *J. Comp. Pathol.* 1993; 109 (4): 409-421.
71. Hirabayashi S., Tajima M., Yao I., Nishimura W., Mori H., Hata Y. JAM4, a Junctional Cell Adhesion Molecule Interacting with a Tight Junction Protein, MAGI-1. *Molecular and Cellular Biology.* 2003; 23 (12): 4267-4282.
72. Hirase T., Staddon J.M., Saitou M., Ando-Akatsuka Y., Itoh M., Furuse M., Fujimoto K., Tsukita S., Rubin L.L. Occludin as a possible determinant of tight junction permeability in endothelial cells. *J. Cell. Sci.* 1998; 110: 1603-1613.
73. Hirschi K.K., D'Amore P.A. Pericytes in the microvasculature. *Cardiovasc Res.* 1996; 32: 687-698.
74. Holash J.A., Noden D.M., Stewart P.A. Re-evaluating the role of astrocytes in blood-brain barrier induction. *Dev. Dyn.* 1993; 197: 14-25.
75. Kirk J., Plumb J., Mirakhor M., McQuaid S. Tight junctional abnormality in multiple sclerosis white matter affects all calibres of vessel and is associated with blood-brain barrier leakage and active demyelination. *J. Pathol.* 2003; 201: 319-327.
76. Krause D., Kurz I., Dermietzel R. Cerebral pericytes a second line of defence in controlling blood-brain barrier peptide metabolism. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1993; 331: 149-152.
77. Krum J.M., Kenyon K.L., Rosenstein J.M. Expression of blood-brain barrier characteristics following neuronal loss and astroglial damage after administration of anti-Thy-1 immunotoxin. *Exp. Neurol.* 1997; 146: 33-45.
78. Liebner S., Fischmann A., Rascher G., Duffner F., Grote E.H., Kalbacher H., Wolburg H. Claudin-1 and claudin-5 expression and tight junction morphology are altered in blood vessels of human glioblastoma multiforme. *Acta Neuropathol. (Berl.)* 2000; 100: 323-331.
79. Liebner S., Kniessel U., Kalbacher H., Wolburg H. Correlation of tight junction morphology with the expression of tight junction proteins in blood-brain barrier endothelial cells. *Eur. J. Cell Biol.* 2000; 79: 707-717.
80. Lippoldt A., Kniessel U., Liebner S., Kalbacher H., Kirsch T., Wolburg H., Haller H. Structural alterations of tight junctions are associated with loss of polarity in stroke-prone spontaneously hypertensive rat blood-brain barrier endothelial cells. *Brain Res.* 2000; 885: 251-261.
81. Louissaint Jr. A., Rao S., Leventhal C., Goldman S.A. Coordinated interaction of neurogenesis and angiogenesis in the adult songbird brain. *Neuron.* 2002; 34: 945-960.
82. Marchi N., Cavaglia M., Fazio V., Bhudia S., Hallene K., Janigro D. Peripheral markers of blood-brain barrier damage. *Clinica Chimica Acta.* 2004; 342: 1-12. Mark K.S., Burroughs A.R., Brown R.C., Huber J.D., Davis T.P. Nitric oxide mediates hypoxia-induced changes in paracellular permeability of cerebral microvasculature. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 2004; 286: H174-H178.
83. Matter K., Balda M.S. Signalling to and from tight junctions. *Nat. Rev., Mol. Cell Biol.* 2003; 4: 225-236.
84. Meisenberg G., Simmons W.H. Peptides and blood-brain barrier. *Life Sci.* 1993; 32: 2611-2623.
85. Ment L.R., Stewart W.B., Ardito T.A., Madri J.A. Germinal matrix microvascular maturation correlates inversely with the risk period for neonatal intraventricular hemorrhage. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1996; 84: 142-149.
86. Mi H., Haerberle H., Barres B.A. Induction of astrocyte differentiation by endothelial cells. *J. Neurosci.* 2001; 21: 1538-1547.
87. Minagar A., Shapshak P., Fujimura R., Ownby C., Heyes M., Eisdorfer C. The role of macrophage/microglia and astrocytes in the pathogenesis of three neurologic disorders: HIV-associated dementia, Alzheimer disease, and multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences.* 2002; 202 (1-2): 13-23.
88. Morita K., Sasaki H., Fujimoto K., Furuse M., Tsukita S. Claudin-11/OSP-based tight junctions of myelin sheaths in brain and Sertoli cells in testis. *J. Cell Biol.* 1999; 145: 579-588.
89. Pantoni L. Pathophysiology of age-related cerebral white matter changes. *Cerebrovasc. Dis.* 2002; 13 (2): 7-10.
90. Pardridge W.M. Molecular biology of the blood-brain barrier. *Mol. Biotechnol.* 2005; 30 (1): 57-70.
91. Rakic P. Mode of cell migration to the superficial layers of fetal monkey neocortex. *Journal of Comparative Neurology.* 1972; 145 (1): 61-83.
92. Reynolds M.L., Evans C.A., Reynolds E.O., Saunders N.R., Durbin G.M., Wigglesworth J.S. Intracranial haemorrhage in the preterm sheep fetus. *Early Hum Dev.* 1979; 3: 163-186.
93. Risau W., Hallmann R., Albrecht U. Differentiation-dependent expression of proteins in brain endothelium during development of the blood-brain barrier. *Dev. Biol.* 1986; 117: 537-545.
94. Roncali L., Nico B., Ribatti D., Bertossi M., Mancini L. Microscopical and ultrastructural investigations on the development of the blood-brain barrier in the chick embryo optic tectum. *Acta Neuropathol (Berl.)* 1986; 70 (3-4): 193-20.
95. Rucker H.K., Wynder H.J., Thomas W.E. Cellular mechanisms of CNS pericytes. *Brain Res Bull.* 2000; 51: 363-369.
96. Sasaki A., Hirato J., Nakazato Y., Ishida Y. Immunohistochemical study of the early human fetal brain. *Acta Neuropathol.* 1988; 76: 128-134.
97. Saunders N.R. Development of the blood-brain barrier to macromolecules. *The Fluids and Barriers of the Eye and Brain / M.B. Segal.* 1991; 128-155.
98. Saunders N.R. *Handbook of Experimental Pharmacology.* 1992; 103: 328-369.
99. Saunders N.R., Habgood M.D., Dziegielewska K.M. Barrier mechanisms in the brain, II. Immature brain. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1999; 26: 85-91.
100. Schuize C., Firth J.A. *Dev. Brain Res.* 1992; 69: 85-96.
101. Schumacher U., Mollgård K. The multidrug-resistance P-glycoprotein (Pgp, MDR1) is an early marker of blood-brain barrier development in the microvessels of the developing human brain. *Histochem Cell Biol.* 1997; 108: 179-182.
102. Sims D.E. Diversity within pericytes. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2000; 27: 842-846.
103. Stern L., Peyrot R. Le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique aux divers stades de développement chez les diverses espèces animales. *Compte Rendu Soc. Biol.* 1927; 96: 1124-1126.
104. Stern L. et al. Le fonctionnement de la barrière hémato-encéphalique aux divers stades de développement chez les diverses espèces animales. *Compte Rendu Soc. Biol.* 1929; 100: 231-233.
105. Stewart P.A., Hayakawa K. Early ultrastructural changes in blood-brain barrier vessels of the rat embryo. *Brain Res. Dev. Brain Res.* 1994; 78 (1): 25-34.
106. Szymonowicz W., Schafner K., Cussen L.J., Yu V.Y. Ultrasound necropsy study of

- periventricular haemorrhage in preterm infants. 1984; Arch. Dis. Child. 59: 637-642.
107. Volbrodt A.W., Dobrogowska, D.H. Folia Histochem. Cytobiol. 1994; 32: 63-70.
108. Vorbodt W.A., Dobrogowska D.H. Molecular anatomy of intercellular junctions in brain endothelial and epithelial barriers: electron microscopist's view. Brain Res. Rev. 2003; 42 (3): 221-242.
109. Wakai S., Hirokawa N. Development of blood-cerebrospinal fluid barrier to horseradish peroxidase in the avian choroidal epithelium. Cell Tissue Res. 1981; 214 (2): 271-278.
110. Wislocki G.B. Experimental studies on fetal absorption. I. The vitally stained fetus. Contrib. Embryol. Carnegie Inst. 1920; 5: 45-52.

### CURRENT CONCEPTS OF THE ROLE OF ALTERED BLOOD-BRAIN BARRIER RESISTANCE IN THE PATHOGENESIS OF CNS DISORDERS. PART I: STRUCTURE AND FORMATION OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER

Blinov D.V.

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

**Abstract:** A number of pathophysiologic manifestations can be distinguished that are characteristic of both epilepsy and other common vascular, demyelinating and degenerative central neural system (CNS) diseases. This is a consequence of neural system's endogenizing capacity that determines the possibility of its response with non-specific typical pathologic processes to various pathologies and at different levels of structural and functional organization. The current concept of the blood-brain barrier (BBB) structural and functional organization fundamentally differs from those previously suggested: by early 1980s it became recognized that the BBB represents a dynamic morphofunctional entity, formed by brain capillary endothelial cells and periendothelial structures. This reflects the accumulation of knowledge on this subject that received close attention of scientific and academic communities resulting in an increased number of fundamental and applied BBB studies. In order to realize the role of the BBB in CNS functioning in normal and pathologic settings, it is necessary to clearly understand its development during the ontogeny, as well as exogenous and endogenous factors that can lead to BBB damage ('disrupture'). This will help to verify the number of markers that allow adequate evaluation of the BBB and neural tissue condition, and also to chose a strategy for the management of patients with CNS disorders.

**Key words:** *blood-brain barrier, ontogenesis, transport systems, epilepsy, astrocytes, pericytes.*