

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: ЗАЩИТНАЯ ФУНКЦИЯ

© Александр Тимурович Марьянович, Марина Владиленовна Андреевская

Северо-Западный Государственный Медицинский Университет имени И.И.Мечникова. 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д.41. 195067, Санкт-Петербург, Пискаревский пр., д. 47

Контактная информация: Александр Тимурович Марьянович — к.м.н., д.б.н., проф., зав. кафедрой нормальной физиологии. E-mail: atm52@mail.ru

Резюме: В миниобзоре представлены данные о главных структурных и функциональных компонентах гематоэнцефалического барьера, обеспечивающих защиту мозга от проникновения в него из крови веществ, способных нарушить его работу.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, плотные контакты.

BLOOD-BRAIN BARRIER: THE PROTECTIVE FUNCTION

© Alexander T. Maryanovich, Marina V. Andreevskaya

North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov. 191015, St. Petersburg, Kirochnaya, 41. 195067, St. Petersburg, Piskarevsky, 47

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

Summary: The mini-review presents data on the main structural and functional components of the blood-brain barrier, which protect the brain from the penetration of substances from the blood that can disrupt its functioning.

Keywords: blood-brain barrier, tight junctions.

Идея о существовании барьера между кровью и мозгом (*Blut-Hirn-Schranke*) впервые была высказана Паулем Эрлихом (Paul Ehrlich, 1854–1915) в 1885 году и уже через год была подтверждена им экспериментально: метиленовый синий, введенный в кровоток лабораторного животного, окрашивал все ткани, кроме головного и спинного мозга. Идея значительно опережала тогдашний уровень развития науки и принята не была. Данные, представленные Эрлихом, специалисты — неврологи и морфологи — трактовали в том смысле, что нейроны в мозге прилежат друг к другу настолько плотно, что просто не оставляют места для какой-либо посторонней жидкости, поэтому и окрашивания мозга не происходит. Эрлих с критиками не согласился, но и искать новые доказательства не стал, хотя и постоянно передавал эту мысль своим ученикам. Один из них — Макс Левандовский (Max Lewandowski, 1876–1916) упомянул о барьере в работе, опубликованной в 1900 году. В 1913 году был поставлен решающий эксперимент: ученик Эрлиха Эдвин Гольдман (Edwin Ellen Goldmann, 1862–1913) инъецировал тот же краситель с другой стороны барьера — в желудочки мозга животного и получил окрашивание мозга, периферические ткани при этом не окрасились. Начавшаяся вскоре Мировая война помешала популяризации этих данных.

В статье 1921 года Лина Соломоновна Штерн (Lina Stern, 1878–1968), работавшая тогда в Женевском университете, экспериментируя с кураре, убедилась в существовании барьера между мозгом и кровью [35]: «Между мозгом, с одной стороны, и спинномозговой жидкостью, с другой, есть особый аппарат или механизм, способный просеивать вещества, обыкновенно присутствующие в крови или случайно проникшие в нее. Мы предлагаем называть этот гипотетический механизм, пропускающий одни вещества и замедляющий или останавливающий проникновение других веществ, гематоэнцефалическим барьером».

В 1925 году Штерн переехала в СССР и создала здесь школу исследователей, разрабатывавших проблему гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). Наиболее известным ее учеником был Яков Ананьевич Росин (1898–1990) [4].

ГЛАВНЫЕ КОМПОНЕНТЫ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Отсутствие в стенке мозговых капилляров каких-либо водных каналов, пор и фенестр неоднократно подтверждено данными электронной микроскопии [40]. Несмотря на, казалось бы, неопровержимые доказательства, идея ГЭБ необъясни-

мым образом находила все новых критиков до 1970-х годов. Главное их возражение состояло в том, что не было известно устройство барьера: какая именно *структура* может обеспечить столь строгое разграничение пространств — периферического (кровоток) и центрального (паренхима мозга)? По мере накопления данных о плотных контактах (англ.: *tight junctions* — TJ) между эндотелиоцитами мозговых капилляров [7, 18, 28] во второй половине прошлого века определился *главный* компонент барьера, а существование ГЭБ стало неоспоримым фактом [34].

В зоне ГЭБ были обнаружены *ферменты*, ускоряющие расщепление ацетилхолина, моноаминов, в частности катехоламинов, нуклеозидов и гамма-аминомасляной кислоты. Так сложилось представление о *втором* по значимости компоненте ГЭБ, который называют «энзимным барьером» [3].

Определился и *третий* из числа главных компонентов ГЭБ — низкомолекулярные вещества (с молекулярной массой около 4 кДа), синтезируемые *астроцитами* и высвобождаемые их отростками в зону ГЭБ; они необходимы для поддержания плотных контактов. Отростки астроцитов окончаниями охватывают большую часть поверхности мозговых капилляров, но эти окончания не соединены между собой и механического препятствия транспорту молекул не представляют (см. [2]).

Существуют и мало пока изученные регуляторы плотных контактов, действующие на них со стороны крови [3].

Определенную роль в сосуществовании барьерных функций играют также перициты и периваскулярные макрофаги [43].

Барьера для гидрофобных веществ не существует. По общему правилу, для веществ с выраженной гидрофобностью (липофильностью) барьеров в организме не существует: они растворяются в наружной мембране с одной стороны клетки, по градиенту концентрации диффундируют к противоположной и, растворяясь в ней, проходят на противоположную сторону. Таким образом, проблему ГЭБ можно обсуждать только в отношении транспорта гидрофобных (водорастворимых) субстанций, к которым относится большая часть гуморальных регуляторов, способных изменить состояние центральной нервной системы в случае их проникновения из крови в мозг.

Отсутствие пиноцитоза в клетках барьера. Гидрофильное вещество, в небольших количествах все же проникшее в цитоплазму эндотелиоцита мозгового капилляра, может быть инокулировано в везикулу, которая, перемещаясь по клетке, «добирается» до ближайшей лизосомы и там ее содержимое расщепляется десятками энзимов. Присутствие (немногочисленных) везикул в цитоплазме эндотелиоцитов мозговых капилляров подтолкнуло некоторых исследователей к попыткам доказать возможность пиноцитоза (транскоцитоза) гидрофильных веществ в этих структурах. В кровоток животного вводят раствор гидрофильного вещества, меченого радиоактивным изотопом. Мозг животного извлекают и определяют его радиоактивность, которая оказывается существенно выше фоновой. Очевидна методическая ошибка

таких экспериментов: метка находится внутри эндотелиоцита мозгового капилляра, но не в паренхиме мозга. В ГЭБ может иметь место эндоцитоз, но не транскоцитоз [3].

Количество митохондрий в эндотелиоцитах мозговых капилляров больше, чем в клетках кровеносных сосудов других органов; так структуры ГЭБ получают энергию, необходимую для работы заложенных в него систем активного транспорта гидрофильных веществ [1].

Электрическое сопротивление плотных контактов достигает значительной величины в 1,5–2,0 кОм·см² [12] и служит количественным критерием для оценки состояния ГЭБ в эксперименте.

БЕЛКИ ПЛОТНЫХ КОНТАКТОВ

Изолирующая способность межклеточных (плотных) контактов в эндотелии капилляров головного мозга на два порядка выше, чем в капиллярах других органов [5]. Это свойство обеспечивается особыми сложными белками (фосфопротеинами). Часть их называется периферическими, и они находятся полностью в цитоплазме эндотелиальной клетки, соединяя трансмембранные белки с актином цитоскелета. Трансмембранные протеины одним концом соединены с периферическим белком внутри эндотелиоцита, другой прободает латеральную клеточную мембрану, выходит в межклеточную щель и там соединяется с таким же свободным концом одноименной белковой молекулы, выходящим из соседнего эндотелиоцита [41].

Трансмембранные белки плотных контактов. Среди более чем 40 белков, идентифицированных в структурах ГЭБ [9], наиболее функционально значимыми считаются клаудины (англ.: *claudin 1/3* и *claudin 5* — от лат.: *claudere* — закрывать). Клаудинов идентифицировано более 20. Эти молекулы массой 22 кДа рассматривают как первичный материал для создания плотных контактов: состоящая из четырех трансмембранных доменов, молекула клаудина одним концом прикрепляется к ZO-протеину, другим — к молекуле клаудина, выходящей из соседнего эндотелиоцита [13].

Более крупный, чем клаудины, фосфопротеин окклюдин (англ.: *occludin* — *OCLN*, от лат.: *occlusio* — закрытие) имеет молекулярную массу около 60 кДа, также состоит из четырех трансмембранных доменов [11] и прикреплен к молекуле ZO. Полагают, что он участвует в создании водных каналов и регуляции парацеллюлярного транспорта и что на его долю приходится значительная часть электрического сопротивления плотных контактов [39].

Молекулы контактной адгезии (англ.: *junctional adhesion molecules*) JAM-1, JAM-2 и JAM-3 имеют молекулярную массу около 40 кДа и относятся к классу иммуноглобулинов. Некоторые из них способствуют проникновению лейкоцитов сквозь барьер [10, 31].

Можно сказать, что трансмембранные белки плотных контактов «сшивают» латеральные поверхности эндотелиоцитов мозговых капилляров, полностью устраняя парацеллюлярные

водные каналы, по которым водорастворимые вещества могли бы проходить из крови в мозг и из мозга в кровь. Эта способность плотных контактов сохраняется в течение нескольких часов после смерти организма: перфузия раствором красителя сосудов мозга не приводит к окрашиванию его паренхимы [1].

Периферические белки плотных контактов. ZO-протеины — ассоциированные с мембраной гуанилкиназа-подобные белки (англ.: *membrane-associated guanylate kinase-like proteins* — *MAGUK*) состоят из доменов *PDZ1*, *PDZ2* и *PDZ3*, *SH3*-домена и гуанилкиназа-подобного домена (*GUK*). Эти домены известны своей ролью в упорядочении структуры белковых молекул и в поддержании целостности плазматических мембран [13].

Цингулин (англ.: *cingulin* — *CGN* от лат.: *cingere* — окружать, опоясывать) имеет молекулярную массу примерно 150 кДа и связывает ZO-протеины с белками цитоплазмы, в частности с миозином, обеспечивая тем самым связь плотных контактов с цитоскелетом [15].

7H6 — столь же крупный фосфопротеин (155 кДа) — отвечает за непроницаемость плотных контактов и участвует в поддержании их электрического сопротивления (англ.: *transendothelial electrical resistance* — *TER*). Когда содержание АТФ в зоне плотного контакта падает, *7H6* отсоединяется от контакта и увеличивает проницаемость ГЭБ [13].

Ассоциированный с контактом спирально извитой белок (англ.: *junction-associated coiled-coil protein* — *JACOP*) участвует в организации комплекса с цитоскелетом [6].

БЕЛКИ СЦЕПНЫХ КОНТАКТОВ

За отсутствием в русскоязычной литературе эквивалента английскому термину *adherens junctions* предложим свой вариант — «сцепные контакты». Эти контакты ближе, чем плотные, расположены к базальной мембране.

Трансмембранные белки сцепных контактов. Кадгерины (англ.: *cadherins*, от *Ca*lcium-*D*ependent *a*dHesion — кальций-зависимая адгезия) широко представлены в сцепных контактах. Свободные концы кадгеринов двух соседних клеток взаимодействуют друг с другом в присутствии ионов Ca^{2+} [37]. Внутри эндотелиоцита кадгерин связан с катенином, и через него — с актином цитоскелета.

Тромбоцитарная молекула эндотелиальной клеточной адгезии-1 (англ.: *platelet endothelial cell adhesion molecule-1* — *PECAM-1*) имеет массу 13 кДа. *PECAM-1* считается иммуноглобулином, он вместе с катенином (см. ниже) участвует во взаимодействии лейкоцитов с клетками эндотелия мозговых капилляров [13].

Периферические белки сцепных контактов. Катенины (англ.: *catenins* от лат.: *catena* — цепь), а именно катенины α и β (син.: плактоглобин — *plactoglobulin*), γ и *p120* (син.: δ -катенин, δ -катенин) [3] обеспечивают сцепление с цитоскелетом. Возможно, α -катенин через β - и γ -катенины связывается с кадгерином, а тот соединяет весь комплекс с цитоскелетом [30].

Катенин *p120* связывается с кадгерином сосудистого эндотелия *VE*-кадгерином (англ.: *vascular endothelial cadherin* — *VE-cadherin*) [8].

ФЕРМЕНТАТИВНЫЙ БАРЬЕР

Барьерные функции выполняют не только структуры, но и активно действующие вещества. Например, катехоламины, циркулирующие с кровью, в случае прохождения в мозг могли бы существенно изменить его работу. Проникновение предупреждают присутствующие в зоне ГЭБ ферменты катехол-О-метилтрансфераза (англ.: *COMT*) и моноаминоксидаза (англ.: *MAO*), разрушающие катехоламины. В области барьера обнаружены и другие ферменты: тирозингидроксилаза (англ.: *tyrosine hydroxylase*), аминопептидаза (англ.: *aminopeptidase*), ариламидаза (англ.: *arylamidase*) и энкефалиназа (англ.: *enkephalinase*). В целом эту совокупность веществ именуют «ферментативным барьером» (англ.: *enzymatic barrier*) [14].

ВЕЩЕСТВА, ПОДДЕРЖИВАЮЩИЕ ЦЕЛОСТНОСТЬ БАРЬЕРА

Вещества, продуцируемые эндотелием. Часть веществ, необходимых для поддержания целостности ГЭБ, продуцируется клетками эндотелия мозговых капилляров. К их числу относятся ферменты: аденилатциклаза (англ.: *adenylate cyclase*), фосфолипаза C (англ.: *phospholipase C*), тирозинкиназа (англ.: *tyrosine kinase*), протеинкиназа C (англ.: *protein kinase C* — *PKC*), Ca^{2+} -зависимая серинпротеинкиназа (англ.: *Ca^{2+}*-dependent serine protein kinase — *CASK*), семейство малых ГТФаз (англ.: *small GTPases*) и ассоциированная с мембраной гуанилаткиназа с обратной ориентацией доменов межбелкового взаимодействия (англ.: *membrane-associated guanylate kinase with inverted orientation of protein-protein interaction domains* — *MAGI-1*, *MAGI-2* и *MAGI-3*). Другая группа представлена белками-неферментами: G-белки (англ.: *G proteins*), регулятор передачи сигнала G-белками-5 (англ.: *regulator of G-protein signaling 5* — *RGS5*), множественный PDZ-белок-1 (англ.: *multi-PDZ-protein 1* — *MUPP1*), ассоциированный с ZO-1 белок, связывающий нуклеиновые кислоты (англ.: *ZO-1-associated nucleic acid-binding protein* — *ZONAB*), кальмодулин (англ.: *calmodulin* — *CaM*) и разделительные дефектные белки (англ.: *partitioning defective proteins* — *PAR3*, *PAR6*). Третью группу составляют вторичные посредники: циклический аденозинмонофосфат — цАМФ (англ.: *cyclic adenosine monophosphate* — *cAMP*) и ионы Ca^{2+} [13, 32]. Все эти вещества необходимы для сохранения гематозенцефалическим барьером своих изолирующих свойств, и механизмы действия некоторых заслуживают отдельного рассмотрения.

Часть клеток почечного эпителия соединена между собой плотными контактами. Тирозинкиназа участвует в восстановлении почечного барьера, нарушенного, например, недостатком аденозинтрифосфата АТФ [38]. В области плотных кон-

тактов присутствуют также необходимые для поддержания барьера протеинкиназы *PKCζ* и *PKCλ*, они вместе с другими белками вносят вклад в поляризацию барьера — разность потенциалов по две стороны барьера препятствует прохождению заряженных веществ сквозь барьер [24]. *PKCζ* помогает молекуле межклеточной адгезии-1 (англ.: *intercellular adhesion molecule 1* — *ICAM* — 1), которая при необходимости облегчает лейкоцитам путь сквозь ГЭБ в мозг [17]. В поддержании упомянутой разницы потенциалов участвует также фосфолипаза C [3].

Для соединения концов молекул кадгеринов необходим высокий уровень внеклеточного Ca^{2+} [37].

В поддержании целостности ГЭБ участвуют синтезируемые клетками эндотелия мозговых капилляров адреномедуллин (англ.: *adrenomedullin* — *ADM*), ангиотензин (англ.: *angiotensin* — *AT*) и эндотелин (англ.: *endothelin* — *ET*) [26].

Клетки глии управляют дифференцировкой перицитов и эндотелиоцитов мозговых капилляров [33]. Дифференцировка астроцитов, в свою очередь, регулируется веществами, вырабатываемыми клетками эндотелия. В частности, эту функцию выполняет фактор подавления лейкемии (англ.: *leukemia inhibitory factor* — *LIF*) [29].

Вещества, поддерживающие целостность барьера, тем не менее не вызывают изменений в плотных контактах, которые можно было бы заметить при электронной микроскопии [21].

Протеогликан агрин (англ.: *agrin*), синтезируемый клетками глии, необходим для возникновения ГЭБ в растущем организме [27], и, кроме того, он участвует в дифференцировке эндотелиоцитов.

Астроциты синтезируют ангиотензиноген (англ.: *angiotensinogen* — *AGT*), фрагмент (октапептид) которого ангиотензин II (*ATII*), соединяясь с AT_1 -рецепторами на мембранах клеток эндотелия усиливает их барьерные функции. Отсутствие гена *AGT* нарушает целостность ГЭБ. Воспаление подавляет синтез ангиотензиногена, и проницаемость барьера растет [42]. Экспрессия AT_2 -рецепторов в астроцитах, наоборот, способствует повышению проницаемости ГЭБ [19].

Астроциты подавляют пролиферацию *T*-хелперов, если они проникают сквозь барьер в мозг [20].

Происходящие из мезодермы перициты покрывают примерно четверть наружной поверхности мозговых капилляров [13]. В этих клетках выражена экспрессия сократительных протеинов, следовательно, они участвуют в регуляции мозговых сосудов [36]. Перициты также поддерживают уровень трансэндотелиального электрического сопротивления (*TER*) и тем усиливают изолирующие свойства барьера. В период дифференцировки сосудов мозга перициты способствуют их созреванию [33]. Они стимулируют экспрессию окклюдина [22] и подавляют экспрессию тканевого активатора плазминогена (англ.: *tissue plasminogen activator* — *tPA*) [27].

Нейтрофильные лейкоциты крови также участвуют в регуляции проницаемости барьера [23].

ЛИТЕРАТУРА

1. Бредбери М. Концепция гематоэнцефалического барьера. Пер. с англ. М.: Медицина; 1983.
2. Майзелис М.Я. Гемато-энцефалический барьер и его регуляция. М.: Медицина; 1973.
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. Росин Я.А. История учения о гемато-энцефалическом барьере и терминология. Физиология гисто-гематических барьеров. Серия «Руководство по физиологии». М.: Наука; 1977: 119–26.
5. Abbott N.J., Khan E.U., Rollinson C.M., Reichel A., Janigro D., Dombrowski S.M., et al. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 38–47.
6. Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(1): 41–53.
7. Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E., Yusof S.R., Begley D.J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010; 37(1): 13–25.
8. Anastasiadis P.Z., Reynolds A.B. The p120 catenin family: complex roles in adhesion, signaling and cancer. *J Cell Sci.* 2000; 113(Pt 8): 1319–34.
9. Anderson J.M., Van Itallie C.M. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(2): a002584.
10. Aurand-Lions M, Johnson-Leger C, Lamagna C, Ozaki H, Kita T, Imhof B.A. Junctional adhesion molecules and interendothelial junctions. *Cells Tissues Organs.* 2002; 172(3): 152–60.
11. Balda M.S., Flores-Maldonado C., Cereijido M., Matter K. Multiple domains of occludin are involved in the regulation of paracellular permeability. *J Cell Biochem.* 2000; 78(1): 85–96.
12. Begley D.J. Peptides and the blood-brain barrier: The status of our understanding. *Ann N Y Acad Sci.* 1994; 739: 89–100.
13. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwińska K., Malecki A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(5): 600–22.
14. Bodor N., Prokai L., Wu W.M., Farag H., Jonalagadda S., Kawamura M., et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science.* 1992; 257(5077): 1698–700.
15. Cordenonsi M., D'Atri F., Hammar E., Parry D.A., Kendrick-Jones J., Shore D., et al. Cingulin contains globular and coiled-coil domains and interacts with ZO-1, ZO-2, ZO-3, and myosin. *J Cell Biol.* 1999; 147(7): 1569–82.
16. Dente C.J., Steffes C.P., Speyer C., Tyburski J.G. Pericytes augment the capillary barrier in in vitro cocultures. *J Surg Res.* 2001; 97(1): 85–91.
17. Dietrich J.B. The adhesion molecule ICAM-1 and its regulation in relation with the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* 2002; 128(1-2): 58–68.
18. Donahue S. A relationship between fine structure and function of blood vessels in the central nervous system of rabbit fetuses. *Am J Anat.* 1964; 115: 17–26.

19. Füchtbauer L., Toft-Hansen H., Khoroshii R., Owens T. Expression of astrocytic type 2 angiotensin receptor in central nervous system inflammation correlates with blood-brain barrier breakdown. *J Mol Neurosci.* 2010; 42(1): 89–98.
20. Gimsa U., Øren A., Pandiyan P., Teichmann D., Bechmann I., Nitsch R., et al. Astrocytes protect the CNS: antigen-specific T helper cell responses are inhibited by astrocyte-induced upregulation of CTLA-4 (CD152). *J Mol Med.* 2004; 82(6): 364–72.
21. Hamm S., Dehouck B., Kraus J., Wolburg-Buchholz K., Wolburg H., Risau W., et al. Astrocyte mediated modulation of blood-brain barrier permeability does not correlate with a loss of tight junction proteins from the cellular contacts. *Cell Tissue Res.* 2004; 315(2): 157–66.
22. Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K., Nakashima E., Terasaki T. A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J Neurochem.* 2004; 89(2): 503–13.
23. Inglis V.I., Jones M.P., Tse A.D., Easton A.S. Neutrophils both reduce and increase permeability in a cell culture model of the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2004; 998(2): 218–29.
24. Izumi Y., Hirose T., Tamai Y., Hirai S., Nagashima Y., Fujimoto T., et al. An atypical PKC directly associates and colocalizes at the epithelial tight junction with ASIP, a mammalian homologue of *Caenorhabditis elegans* polarity protein PAR-3. *J Cell Biol.* 1998; 143(1): 95–106.
25. Kim J.A., Tran N.D., Li Z., Yang F., Zhou W., Fisher M.J. Brain endothelial hemostasis regulation by pericytes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26(2): 209–17.
26. Kis B., Chen L., Ueta Y., Busija D.W. Autocrine peptide mediators of cerebral endothelial cells and their role in the regulation of blood-brain barrier. *Peptides.* 2006; 27(1): 211–22.
27. Kröger S., Schröder J.E. Agrin in the developing CNS: new roles for a synapse organizer. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 207–12.
28. Lampert P., Carpenter S. Electron microscopic studies on the vascular permeability and the mechanism of demyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1965; 24: 11–24.
29. Mi H., Haeberle H., Barres B.A. Induction of astrocyte differentiation by endothelial cells. *J Neurosci.* 2001; 21(5): 1538–47.
30. Nieset J.E., Redfield A.R., Jin F., Knudsen K.A., Johnson K.R., Wheelock M.J. Characterization of the interactions of α -catenin with α -actinin and β -catenin/plakoglobin. *J Cell Sci.* 1997; 110(Pt 8): 1013–22.
31. Palmeri D., van Zante A., Huang C.C., Hemmerich S., Rosen S.D. Vascular endothelial junction-associated molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily, is localized to intercellular boundaries of endothelial cells. *J Biol Chem.* 2000; 275(25): 19139–45.
32. Petty M.A., Lo E.H. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog Neurobiol.* 2002; 68(5): 311–23.
33. Ramsauer M., Krause D., Dermietzel R. Angiogenesis of the blood-brain barrier in vitro and the function of cerebral pericytes. *FASEB J.* 2002; 16(10): 1274–6.
34. Reese T.S., Karnovsky M.J. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol.* 1967; 34(1): 207–17.
35. Stern L. Le liquide céphalo-rachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. *Schweiz Arch Neurol Psychiat.* 1921; 11: 373–8.
36. Takata F., Dohgu S., Nishioku T., Takahashi H., Harada E., Makino I. et al. Adrenomedullin-induced relaxation of rat brain pericytes is related to the reduced phosphorylation of myosin light chain through the cAMP/PKA signaling pathway. *Neurosci Lett.* 2009; 449(1): 71–5.
37. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr Opin Cell Biol.* 1995; 7(5): 619–27.
38. Tsukamoto T., Nigam S.K. Role of tyrosine phosphorylation in the reassembly of occludin and other tight junction proteins. *Am J Physiol.* 1999; 276(5 Pt 2): F737–50.
39. Tsukita S., Furuse M., Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2(4): 285–93.
40. Vernikos-Danellis J. Effects of hormones on the central nervous system. In: Levine S. *Hormones and Behavior.* New York: Academic Press; 1972.
41. Vorbrodt A.W., Dobrogowska D.H. Molecular anatomy of intercellular junctions in brain endothelial and epithelial barriers: electron microscopist's view. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003; 42(3): 221–42.
42. Wosik K., Cayrol R., Dodelet-Devillers A., Berthelet F., Bernard M., Moumdjian R., et al. Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2007; 27(34): 9032–42.
43. Zenker D., Begley D., Bratzke H., Rubsamens-Waigmann H., von Briesen H. Human blood-derived macrophages enhance barrier function of cultured primary bovine and human brain capillary endothelial cells. *J Physiol.* 2003; 551(Pt 3): 1023–32.

REFERENCES

1. Bradbury M. The concept of a blood-brain barrier. New York: John Wiley & Sons, 1979.
2. Mayzelis M.Ya. Gemato-entsefalicheskiy bar'yer i yego regulatsiya. [The blood-brain barrier and its regulation]. M.: Meditsina; 1973. (in Russian).
3. Maryanovich A.T. Obshchaya teoriya peptidnoy regulatsii fiziologicheskikh funktsiy: Gematoentsefalicheskiy bar'yer i evolyutsiya svyazey mezhdu periferiyey i mozgom. [Foundations of Peptide Regulation of the Physiological Functions: Blood-Brain Barrier and Evolution of Viscera-to-Brain Communications]. SPb.: Izd-vo SZGMU im. I.I. Mechnikova; 2014. (in Russian).
4. Rosin YA.A. Istoriya ucheniya o gemato-entsefalicheskom bar'yere i terminologii. Fiziologiya gisto-gematoicheskikh bar'yerov. [History of the doctrine of the blood-brain barrier and terminology. The physiology of histo-hematological barriers]. Seriya «Rukovodstvo po fiziologii». M.: Nauka; 1977: 119–26. (in Russian).
5. Abbott N.J., Khan E.U., Rollinson C.M., Reichel A., Janigro D., Dombrowski S.M., et al. Drug resistance in epilepsy: the role of the blood-brain barrier. *Novartis Found Symp.* 2002; 243: 38–47.



6. Abbott N.J., Rönnbäck L., Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(1): 41–53.
7. Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E., Yusof S.R., Begley D.J. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis.* 2010; 37(1): 13–25.
8. Anastasiadis P.Z., Reynolds A.B. The p120 catenin family: complex roles in adhesion, signaling and cancer. *J Cell Sci.* 2000; 113(Pt 8): 1319–34.
9. Anderson J.M., Van Itallie C.M. Physiology and function of the tight junction. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2009; 1(2): a002584.
10. Aurrand-Lions M., Johnson-Leger C., Lamagna C., Ozaki H., Kita T., Imhof B.A. Junctional adhesion molecules and interendothelial junctions. *Cells Tissues Organs.* 2002; 172(3): 152–60.
11. Balda M.S., Flores-Maldonado C., Cereijido M., Matter K. Multiple domains of occludin are involved in the regulation of paracellular permeability. *J Cell Biochem.* 2000; 78(1): 85–96.
12. Begley D.J. Peptides and the blood-brain barrier: The status of our understanding. *Ann N Y Acad Sci.* 1994; 739: 89–100.
13. Bernacki J., Dobrowolska A., Nierwińska K., Malecki A. Physiology and pharmacological role of the blood-brain barrier. *Pharmacol Rep.* 2008; 60(5): 600–22.
14. Bodor N., Prokai L., Wu W.M., Farag H., Jonalagadda S., Kawamura M., et al. A strategy for delivering peptides into the central nervous system by sequential metabolism. *Science.* 1992; 257(5077): 1698–700.
15. Cordenonsi M., D'Atri F., Hammar E., Parry D.A., Kendrick-Jones J., Shore D., et al. Cingulin contains globular and coiled-coil domains and interacts with ZO-1, ZO-2, ZO-3, and myosin. *J Cell Biol.* 1999; 147(7): 1569–82.
16. Dente C.J., Steffes C.P., Speyer C., Tyburski J.G. Pericytes augment the capillary barrier in in vitro cocultures. *J Surg Res.* 2001; 97(1): 85–91.
17. Dietrich J.B. The adhesion molecule ICAM-1 and its regulation in relation with the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* 2002; 128(1-2): 58–68.
18. Donahue S. A relationship between fine structure and function of blood vessels in the central nervous system of rabbit fetuses. *Am J Anat.* 1964; 115: 17–26.
19. Füchtbauer L., Toft-Hansen H., Khoroshii R., Owens T. Expression of astrocytic type 2 angiotensin receptor in central nervous system inflammation correlates with blood-brain barrier breakdown. *J Mol Neurosci.* 2010; 42(1): 89–98.
20. Gimsa U., Øren A., Pandiyan P., Teichmann D., Bechmann I., Nitsch R., et al. Astrocytes protect the CNS: antigen-specific T helper cell responses are inhibited by astrocyte-induced upregulation of CTLA-4 (CD152). *J Mol Med.* 2004; 82(6): 364–72.
21. Hamm S., Dehouck B., Kraus J., Wolburg-Buchholz K., Wolburg H., Risau W., et al. Astrocyte mediated modulation of blood-brain barrier permeability does not correlate with a loss of tight junction proteins from the cellular contacts. *Cell Tissue Res.* 2004; 315(2): 157–66.
22. Hori S., Ohtsuki S., Hosoya K., Nakashima E., Terasaki T. A pericyte-derived angiopoietin-1 multimeric complex induces occludin gene expression in brain capillary endothelial cells through Tie-2 activation in vitro. *J Neurochem.* 2004; 89(2): 503–13.
23. Inglis V.I., Jones M.P., Tse A.D., Easton A.S. Neutrophils both reduce and increase permeability in a cell culture model of the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2004; 998(2): 218–29.
24. Izumi Y., Hirose T., Tamai Y., Hirai S., Nagashima Y., Fujimoto T., et al. An atypical PKC directly associates and colocalizes at the epithelial tight junction with ASIP, a mammalian homologue of *Caenorhabditis elegans* polarity protein PAR-3. *J Cell Biol.* 1998; 143(1): 95–106.
25. Kim J.A., Tran N.D., Li Z., Yang F., Zhou W., Fisher M.J. Brain endothelial hemostasis regulation by pericytes. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2006; 26(2): 209–17.
26. Kis B., Chen L., Ueta Y., Busija D.W. Autocrine peptide mediators of cerebral endothelial cells and their role in the regulation of blood-brain barrier. *Peptides.* 2006; 27(1): 211–22.
27. Kröger S., Schröder J.E. Agrin in the developing CNS: new roles for a synapse organizer. *News Physiol Sci.* 2002; 17: 207–12.
28. Lampert P., Carpenter S. Electron microscopic studies on the vascular permeability and the mechanism of demyelination in experimental allergic encephalomyelitis. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1965; 24: 11–24.
29. Mi H., Haeberle H., Barres B.A. Induction of astrocyte differentiation by endothelial cells. *J Neurosci.* 2001; 21(5): 1538–47.
30. Nieset J.E., Redfield A.R., Jin F., Knudsen K.A., Johnson K.R., Wheelock M.J. Characterization of the interactions of α -catenin with α -actinin and β -catenin/plakoglobin. *J Cell Sci.* 1997; 110(Pt 8): 1013–22.
31. Palmeri D., van Zante A., Huang C.C., Hemmerich S., Rosen S.D. Vascular endothelial junction-associated molecule, a novel member of the immunoglobulin superfamily, is localized to intercellular boundaries of endothelial cells. *J Biol Chem.* 2000; 275(25): 19139–45.
32. Petty M.A., Lo E.H. Junctional complexes of the blood-brain barrier: permeability changes in neuroinflammation. *Prog Neurobiol.* 2002; 68(5): 311–23.
33. Ramsauer M., Krause D., Dermietzel R. Angiogenesis of the blood-brain barrier in vitro and the function of cerebral pericytes. *FASEB J.* 2002; 16(10): 1274–6.
34. Reese T.S., Karnovsky M.J. Fine structural localization of a blood-brain barrier to exogenous peroxidase. *J Cell Biol.* 1967; 34(1): 207–17.
35. Stern L. Le liquide céphalorachidien au point de vue de ses rapports avec la circulation sanguine et avec les éléments nerveux de l'axe cérébrospinal. *Schweiz Arch Neurol Psychiat.* 1921; 11: 373–8.
36. Takata F., Dohgu S., Nishioku T., Takahashi H., Harada E., Makino I. et al. Adrenomedullin-induced relaxation of rat brain pericytes is related to the reduced phosphorylation of myosin light chain through the cAMP/PKA signaling pathway. *Neurosci Lett.* 2009; 449(1): 71–5.
37. Takeichi M. Morphogenetic roles of classic cadherins. *Curr Opin Cell Biol.* 1995; 7(5): 619–27.

38. Tsukamoto T., Nigam S.K. Role of tyrosine phosphorylation in the reassembly of occludin and other tight junction proteins. *Am J Physiol.* 1999; 276(5 Pt 2): F737–50.
39. Tsukita S., Furuse M., Itoh M. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2001; 2(4): 285–93.
40. Vernikos-Danellis J. Effects of hormones on the central nervous system. In: Levine S. *Hormones and Behavior*. New York: Academic Press; 1972.
41. Vorbrodt A.W., Dobrogowska D.H. Molecular anatomy of intercellular junctions in brain endothelial and epithelial barriers: electron microscopist's view. *Brain Res Brain Res Rev.* 2003; 42(3): 221–42.
42. Wosik K., Cayrol R., Dodelet-Devillers A., Berthelet F., Bernard M., Moumdjian R., et al. Angiotensin II controls occludin function and is required for blood brain barrier maintenance: relevance to multiple sclerosis. *J Neurosci.* 2007; 27(34): 9032–42.
43. Zenker D., Begley D., Bratzke H., Rubsamen-Waigmann H., von Briesen H. Human blood-derived macrophages enhance barrier function of cultured primary bovine and human brain capillary endothelial cells. *J Physiol.* 2003; 551(Pt 3): 1023–32.