

УДК 611.8:611.1.018.74

## РЕГУЛЯТОРНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ КАПИЛЛЯРОВ МОЗГА

*В.М. Черток, А.Г. Черток*

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690650, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** микроциркуляция, нейроны, сосудистый эндотелий, газотрансмиттеры.

### REGULATORY CAPACITY OF THE BRAIN CAPILLARIES

V.M. Chertok, A.G. Chertok

*Pacific State Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)*

**Summary.** The review provides the material evidence of the active role of capillaries in the circulatory regulation. The endothelium plays an important role in the blood-brain barrier permeability primarily by the release of chemical messengers that influence both on endothelial cells, pericytes and astroglia, and noncellular components on capillaries. The mechanisms that regulate the dynamic balance between these components are diverse, complex and not fully understood, but it is already clear that they all have the potential to participate in the management functions of the capillaries.

**Keywords:** microcirculation, neurons, vascular endothelium, gas-transmitters.

Pacific Medical Journal, 2016, No. 2, p. 72–81.

За последние 10–15 лет взгляды на функциональные свойства сосудистого эндотелия кардинально изменились. По современным представлениям, этот монослой клеток играет ведущую роль в управлении вазомоторикой [9, 10, 29, 48]. Он участвует в регуляции тонуса и проницаемости сосудов, модулирует гемостаз и контролирует рост во многом за счет освобождения сильных вазоактивных веществ, включая синтезируемые эндотелием релаксирующие факторы (простациклин, оксид азота, адrenomодулин, С-пептид) и факторы констрикции (эндотелин, эндопероксиды, тромбосан А2, простагландин F2a и др.), которые действуют аутокринно и/или паракринно на эндотелиальные клетки и миоциты. Иначе говоря, выдвинутая нами около трех десятков лет назад гипотеза о решающем вкладе эндотелиального (интимального) механизма в регуляцию функций сосудов, получает новые доказательства [9, 29].

Эндотелий сосудов постоянно приспособляется к меняющимся условиям гемодинамики, обновляется. Пока эндотелий не поврежден, он синтезирует главным образом факторы противосвертывания, являющиеся также вазодилататорами [4, 12]. Эти биологически активные вещества препятствуют росту гладких мышц, поэтому стенка сосуда не утолщается, и его диаметр не увеличивается. Сочетание в эндотелии антикоагулянтов и вазодилататоров в физиологических условиях способствует поддержанию адекватного кровотока, особенно в микроциркуляторном русле. Отжившие фрагменты эндотелия вместе с биологически активными веществами попадают в кровь, разносятся по всему организму и могут воздействовать на системный кровоток.

Черток Виктор Михайлович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой анатомии человека ТГМУ; e-mail: chertokv@mail.ru

Сосудистый эндотелий разных органов неоднороден ни по своей структуре, ни по генной или биохимической организации. Эндотелиальное древо церебральных, коронарных, почечных, яичниковых или маточных сосудов, хотя и схоже анатомически, но отличается набором ферментов, белков-предшественников, типами рецепторов, транзиттеров [11, 16, 23, 30], что объясняет различную чувствительность этих сосудов к одним и тем же воздействиям [4, 17, 31–33, 35, 36].

### Организация капиллярной сети мозга

Строение цереброваскулярной системы максимально приспособлено для своевременной доставки питательных веществ к нейронам и удалению продуктов их обмена [3, 9, 10, 19]. Однако значение эндотелия резистивных, обменных и емкостных сосудов в обеспечении трофического гомеостаза мозга неодинаково. Безусловно, центральное место в реализации этой функции занимают капилляры, поскольку итогом адекватной работы сосудистой системы любого органа является нормальный обмен веществ. Тем не менее капиллярное русло мозга оказалось исследованным слабее всего, что, вероятно, связано с труднодоступностью данного объекта и ограниченностью применяемых для его изучения методик.

Впервые капиллярную сеть мозга в 30-х годах прошлого века выявил А. Пфайфер с помощью инъекционного метода. Он отверг существовавшее ранее представление о конечных артериях для мозга, продемонстрировав наличие непрерывной сосудистой сети. Не были обнаружены в мозге и артерио-венозные анастомозы, поэтому единственным связующим звеном между артериальной и венозной системами признаны капилляры. В связи с этим особенно важное значение для мозга приобретает еще одна функция капилляров – микроциркуляторная, связанная с транспортировкой крови из артериального русла в венозное [9, 35, 38]. Кроме того, в мозге не выявлены закрытые капилляры, а основным видом нефункционирующих микрососудов признаются их плазматические формы. Это объясняется тем, что при работе мозга всегда может возникнуть необходимость внезапного увеличения локального кровотока, а раскрытие нефункционирующих капилляров замедлило бы этот процесс.

Капилляры теснее, чем сосуды другого типа, связаны с работой мозга, что выражается в различном устройстве капиллярных сетей не только в белом и сером веществе, но и в отдельных слоях коры полушарий большого мозга [8, 9, 23]. Во многом неравномерностью кровотока объясняется многообразие сосудистого

рисунка даже в небольших, зачастую расположенных рядом, участках мозга. Чем интенсивнее обмен в ткани, тем гуще располагаются капилляры, что выражается в высокой плотности сосудистой сети и малых размерах ее петель [9, 42]. Локальные изменения мозговой гемодинамики могут быть вызваны местным воздействием некоторых химических веществ, фотостимуляцией, двигательной нагрузкой, различными видами психической деятельности [3, 9, 23, 35]. И во всех случаях специфическая работа нейронов сопровождается соответствующими перестройками сосудистой сети и нейро-капиллярных отношений, что гарантирует единство трофики и функции.

Размеры капиллярных петель, рассчитанные по средней площади, дают интересную информацию о преобразованиях капиллярного русла мозга в онтогенезе: наиболее мелкие ячейки соответствуют возрасту 20–40 лет, широкие – плодам и людям после 60 лет [9]. В капиллярных петлях располагается разное количество нейронов. У плодов и стариков один капилляр обеспечивает трофику 5–7 нервных клеток, близких по микроанатомической структуре, у взрослых людей замкнутые петли капилляров обычно включают от одного до трех нейронов. В перинеурональном пространстве одной клетки IV слоя зрительной коры человека нередко находятся 2–3 капилляра, а в ее I и VI слоях один капилляр обслуживает до 3–5 нейронов [6, 42]. Чем ближе к нервной клетке расположен капилляр, тем лучше условия обмена. Наибольшее расстояние от нервной клетки до кровоснабжающих их капилляров не превышает 25 мкм. Экспериментально установлено, что капилляры, находящиеся за пределами этого расстояния, к васкуляризации данной клетки отношения не имеют [9, 23]. Интересно, что именно в пределах этой зоны отмечается эффективное кровоснабжение структурных элементов и в таких, казалось бы, далеких от мозга по строению и функции органах, как сердце, яичник, матка и скелетные мышцы [4, 7, 31, 36, 37, 40].

#### Ультраструктура стенки капилляров мозга

В литературе неоднократно обсуждался вопрос об органной специализации кровеносных капилляров [4, 7, 16, 17, 36]. По ультраструктурным признакам капилляры большинства отделов мозга относят к типу IАВ [44], т.е. их эндотелий не имеет фенестр, окружен перидитами, заключенными в непрерывную и довольно толстую (40–80 нм) трехслойную базальную мембрану (рис. 1, а, б). Для эндотелиоцитов характерно наличие немногочисленных оргanelл, за исключением митохондрий, которые в этих клетках встречаются чаще других внутриклеточных мембранных структур. Митохондрии относительно крупные (0,2–0,6 мкм) с умеренно плотным гомогенным матриксом и короткими кристами. Пиноцитозные пузырьки, вакуоли и микровыросты на поверхности клеток встречаются редко. Небольшая подвижность эндотелиальных клеток в составе пласта находит отражение и в организации межклеточных соединений (рис. 1, в, г). Они не отличаются разнообразием:

контактируют в основном своими боковыми поверхностями или способом наложения периферических отростков клеток друг на друга, на которых формируются специализированные структуры типа *zonula occludens* (ZO). Отличительной особенностью таких соединений служит наличие протяженных участков слияний наружных слоев цитомембран смежных клеток, которые в эндотелии капилляров мозга, как правило, проходят через всю область контакта [8, 19, 22].

Плотные контакты (*tight junction*) обеспечивают высокую прочность соединения клеток в составе пласта и высокие барьерные свойства эндотелия. На криофрактограммах области плотных контактов видны внутримембранные глобулы, имеющие вид «гребешков» диаметром около 10 нм, расположенные в виде цепочки на А-поверхности плазмалеммы, тогда как на В-поверхности находятся комплементарные им бороздки [7, 16].

Согласно последним данным, в состав плотных контактов входят белки семейства окклюдина и клаудина 3, 5 и 11 [54, 59, 61]. При этом наибольшая экспрессия окклюдина отмечена в эндотелии мозговых капилляров и сетчатки, что предполагает их участие в реализации барьерной функции [54, 55, 58]. При патологических состояниях (гипоксия, гипер- и гипогликемия), которые сопровождаются повышенной проницаемостью эндотелия, экспрессия окклюдина снижена [53, 55, 63]. При повышении проницаемости гематоэнцефалического барьера отмечен дефицит клаудина-5 [60, 68]. Окклюдина и клаудина имеют четыре трансмембранных участка, а их внеклеточные домены образуют две петли, соединяющие соседние эндотелиоциты [41, 57]. Окклюдина и клаудина являются трансмембранными белками, которые пронизывают плазматическую мембрану эндотелиоцитов и присутствуют как на внешней, так и на внутренней ее сторонах. Внеклеточные домены этих белков взаимодействуют с такими же доменами на другой эндотелиальной клетке, обеспечивая плотное соединение плазматических мембран, а внутриклеточные домены взаимодействуют с белками семейства ZO. Белки ZO имеют участки для ряда сигнальных и актин-связывающих белков. Они служат центром сборки мультибелковых комплексов на цитоплазматической стороне плотных контактов, посредством которых они соединяются с актиновыми филаментами и интегрируются с цитоскелетом [59, 61].

С люминальной поверхностью эндотелия тесно связан тонкий слой макромолекул, получивший название гликокаликс. Он выполняет функцию молекулярного фильтра и хорошо различим при использовании специальных методов окраски для электронной микроскопии [4, 7, 16, 65]. Толщина слоя непосредственно закрепленных на мембране компонентов гликокаликса составляет около 70 нм. Однако его размеры непостоянны и во многом зависят от функционального состояния сосудов. Гликокаликс довольно устойчив к реологическим сдвигам, но разрушается под действием некоторых энзимов и цитокинов, циркулирующих в крови при воспалении [59, 62, 65].

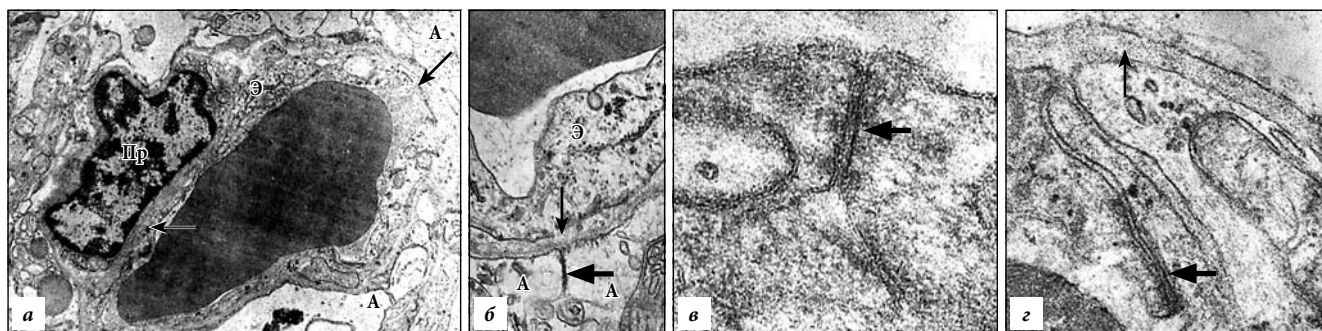


Рис. 1. Ультраструктура стенки капилляра:

*а* – эндотелиоцит с подстилающей его базальной мембраной, в дубликатуру которой располагается перицит и ножки астроцитов; *б, в* – межэндотелиальные соединения, *д* – соединение астроцитов; *А* – астроцит, *Пр* – перицит, *Э* – эндотелиоцит, тонкие стрелки – базальные мембраны, толстые стрелки – соединения клеток. Электроннограммы; *а* –  $\times 30\,000$ , *б, з* –  $\times 80\,000$ , *в* –  $\times 120\,000$ .

Помимо гликокаликса с эндотелием функционально связан так называемый «эндотелиальный поверхностный слой», состоящий из адсорбированных компонентов плазмы – протеинов, гликозаминогликанов гликопротеидов и гиалуроновой кислоты [61]. Эндотелиальный поверхностный слой очень лабилен и может быть смыт различными плазмозамещающими жидкостями. Наличие этого слоя существенно влияет на гемокрит и гидравлическое сопротивление микрососудов, а также защищает эритроциты от чрезмерных деформаций при прохождении их через наиболее узкие участки капиллярной сети [4, 61].

Снаружи от базальной мембраны капилляров располагается сплошной футляр из астроцитов (рис. 1, а, г). Их отростки лежат довольно плотно друг к другу, нередко образуя плотные или адгезивные соединения. В цитоплазме астроцитов обнаружены микровезикулы и некоторые ферменты, связанные с массопереносом, что указывает на участие этих клеток в транспорте веществ между капиллярами и нейронами. Отмеченные выше особенности строения капилляры мозга приобретают к концу второй половины беременности и окончательно формируются в первые годы после рождения [8, 19, 21]. На ранних этапах развития эндотелий содержит большое количество органелл, пиноцитозных пузырьков и вакуолей. На люминальной и базальной поверхностях клеток постоянно встречаются микровыросты, а в образовании межэндотелиальных соединений нередко принимают участие щелевые контакты, которые в отличие от ZO, осуществляют в эндотелиальном пласте в основном коммуникативную функцию [7, 48, 57].

Базальная мембрана у плодов первой половины беременности образована узким слоем тончайших фибрилл, расположенных в осмиофильном матриксе. Часто базальная мембрана прерывается, и тогда перициты, плотно прилегая к эндотелию капилляров, формируют вокруг них подобие муфт. Перикапиллярные ножки астроцитов, напротив, в этот период отделены друг от друга и сплошного слоя не образуют.

#### Топохимия транспортных ферментов капилляров мозга

Углубленное понимание механизмов обменной и барьерной функций капиллярной стенки стало возможным

во многом благодаря успешному применению энзимологических методов, связанных с визуализацией ферментов, обеспечивающих трансмембранный транспорт молекул (рис. 2).

Хорошо известно, что активный транспорт требует значительных энергетических затрат, и это объясняет наличие в клетке большого количества активных митохондрий и окислительных ферментов. В эндотелии капилляров мозга выявлена обширная группа ферментов, однако лишь часть из них напрямую связана с обеспечением функций энзимологических барьеров. Например, ацетилхолинэстераза, локализованная в стенке этих сосудов, не относится к числу транспортных энзимов. Она способствует быстрому распространению трансмембранного потенциала вдоль эндотелиального пласта, обеспечивая координированные реакции входящим в его состав клеткам [47], тогда как L-DOPA не может попасть в мозг, поскольку ферменты, участвующие в его метаболизме, имеются в эндотелии капилляров [9, 45]. Щелочная фосфатаза способствует транспортировке фосфора через эндотелий, а также обеспечивает фосфорно-кальциевый гомеостаз в капиллярах [66]. Гистохимическими методами этот фермент определяется в микрососудах многих областей мозга, а неодинаковая плотность выпавшего осадка на отрезках сосудистого русла, свидетельствует о различной интенсивности перемещения через эндотелий соответствующих молекул (рис. 2, а). Имеются данные о локальных, видовых и возрастных особенностях распределения щелочной фосфатазы в капиллярной сети мозга [9, 21–23, 35], сердца, яичников, матки в норме и при экспериментальных воздействиях [17, 30, 31, 36, 37, 40]. Надежный и неприхотливый, этот метод селективно выявляет капилляры и дает их контрастное изображение, что позволяет проводить морфометрические измерения автоматизированными системами анализа изображений [1].

Тем не менее одним из основных энзимов активного транспорта признается аденозинтрифосфатаза (АТФаза). Выделено несколько видов АТФаз:  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$ ,  $Na^{+}$ ,  $H^{+}$ ,  $K^{+}$  и т.д. Они работают как симпортные или антипортные молекулярные транспортеры, обеспечивая перемещение соответствующих ионов через мембрану клеток против градиента концентрации

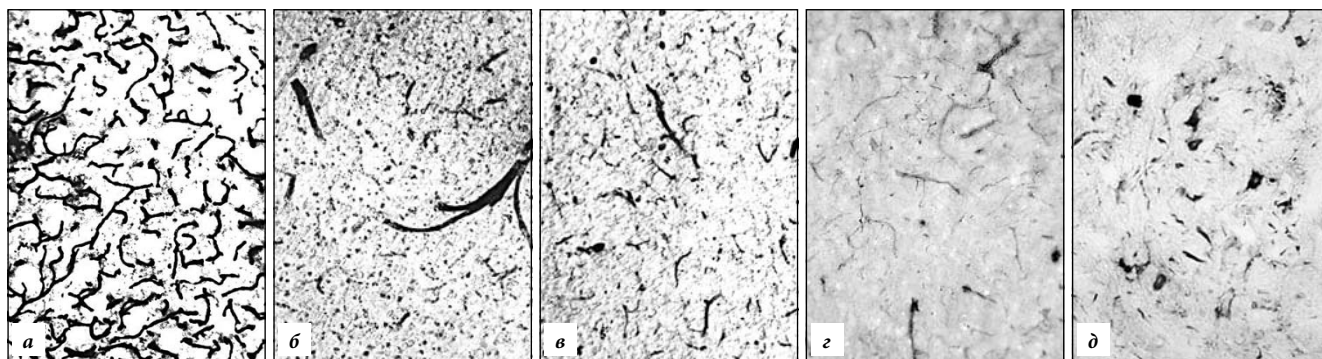


Рис. 2. Капиллярное русло мозга при разных методах выявления:

*а* – щелочная фосфатаза, *б* –  $Mg^{2+}$ -АТФаза, *в* –  $Na^+,K^+$ -АТФаза, *г* – нитроксидсинтаза, *д* – цистатионин- $\beta$ -синтаза;  $\times 140$ .

[18, 20, 38]. Немаловажная роль в этих процессах отводится потенциал-зависимым ( $K^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) и рецептор-управляемым ионным каналам мембраны, которые обеспечивают селективное поступление в цитозоль определенных типов ионов. Несмотря на то, что транспортные АТФазы имеют разную специализацию, все они встроены в мембрану клеток, являются представителями гетеродимерных АТФаз L- и P-типов и схожи между собой строением и механизмом действия.

Модифицируя известные прописи биохимических методов определения  $Mg^{2+}$ -,  $Ca^{2+}$ - и  $Na^+,K^+$ -АТФаз, нам удалось визуализировать соответствующие типы энзимопозитивных капилляров мозга у человека и нескольких видов лабораторных животных [9, 18, 20]. Во всех этих случаях капилляры выявлялись в виде коротких, порой разветвленных трубочек с весьма четкими контурами (рис. 2, б, в). Однако количественные исследования доказали наличие выраженных отличий в значениях суммарной длины, площади обменной поверхности, активности ферментов в капиллярах, выявленных каждым из указанных выше методов. Исследованные ферменты имеют собственную шкалу возрастных, локальных и видовых изменений капиллярного русла мозга, что предполагает наличие в этих случаях определенных особенностей ионных транслокаций [20, 21, 38].

Электронноцитохимические исследования демонстрируют разную локализацию маркеров АТФаз в стенке капилляра [9]. Гранулы преципитата при реакции на  $Ca^{2+}$ -АТФазу откладываются преимущественно в пиноцитозных пузырьках люминальной, реже базальной поверхности, и в цитоплазме эндотелиоцитов, а также в гранулярной эндоплазматической сети и митохондриях.  $Mg^{2+}$ -АТФаза имеет более разнообразную локализацию: люминальная и, в большей степени, базальная поверхность клеток, гранулярная эндоплазматическая сеть, пластинчатый комплекс, митохондрии, ядро и ядрышко, пиноцитозные пузырьки и вакуоли. Электронноплотные свидетели активности обоих ферментов также обильно представлены в базальной мембране и в виде мелких гранул – в перипицитах и перикапиллярных ножках астроцитов.

Маркеры  $Na^+,K^+$ -АТФазы выявляются в основном на базальной поверхности плазмалеммы эндотелиоцитов и в мембранных структурах отростков астроцитов,

контактирующих с базальной мембраной капилляров. По современным представлениям, этот фермент участвует в организации ионного натрий-калиевого насоса, разнося по разным поверхностям цитомембраны  $Na^+$  и  $K^+$ , т.е. является типичным антипортным транспортером, который использует встречный транспорт двух веществ с разной потенциальной энергией диффузии. Специфика функциональной активности этого фермента в поддержании ионного гомеостаза позволяет рассматривать  $Na^+,K^+$ -АТФазу в качестве истинного маркера проницаемости гематоэнцефалического барьера. При этом  $Na^+,K^+$ -АТФаза, как и всякая другая, для своей транспортной активности получает энергию путем расщепления аденозинтрифосфата.

Несомненное достижение последних лет – выявление в структурах мозга нового класса биологических посредников – газотрансмиттеров ( $NO$ ,  $CO$ ,  $H_2S$ ) – и расшифровка механизмов их вазоактивного действия. Несмотря на существующие различия химической природы, мишеней и механизмов действия, все они присутствуют в сосудах и активизируются при увеличении внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$  (за исключением индуцибельной формы нитроксидсинтазы). Газотрансмиттеры свободно проникают в соседние клетки через плазматические и внутриклеточные мембраны, диффундируют к гладким миоцитам по градиенту парциального давления, вызывая их расслабление и вазодилатацию [29, 32, 46].

Неоднократно отмечалось, что наиболее выраженное действие газотрансмиттеры оказывают на пиллярные артерии [29, 32, 33]. Однако визуализация ферментов, участвующих в образовании этих веществ, связана с серьезными трудностями, поэтому топохимия газотрансмиттеров в сосудах разного типа изучена весьма слабо, а в отношении капилляров мозга такие данные единичны [27, 28, 34]. Иммулокализация ферментов, участвующих в обмене  $NO$ ,  $H_2S$  и  $CO$ , установлена нами в пиллярных и внутримозговых сосудах различного типа, включая капилляры (рис. 2, г, д). Принадлежность к тому или иному газотрансмиттеру определяет интенсивность ферментативной реакции в стенке сосудов. При повышении функциональной нагрузки нейронов и при сосудистой патологии эти различия особенно очевидны [26, 28, 29]. Изменения  $NO$ -синтезирующих

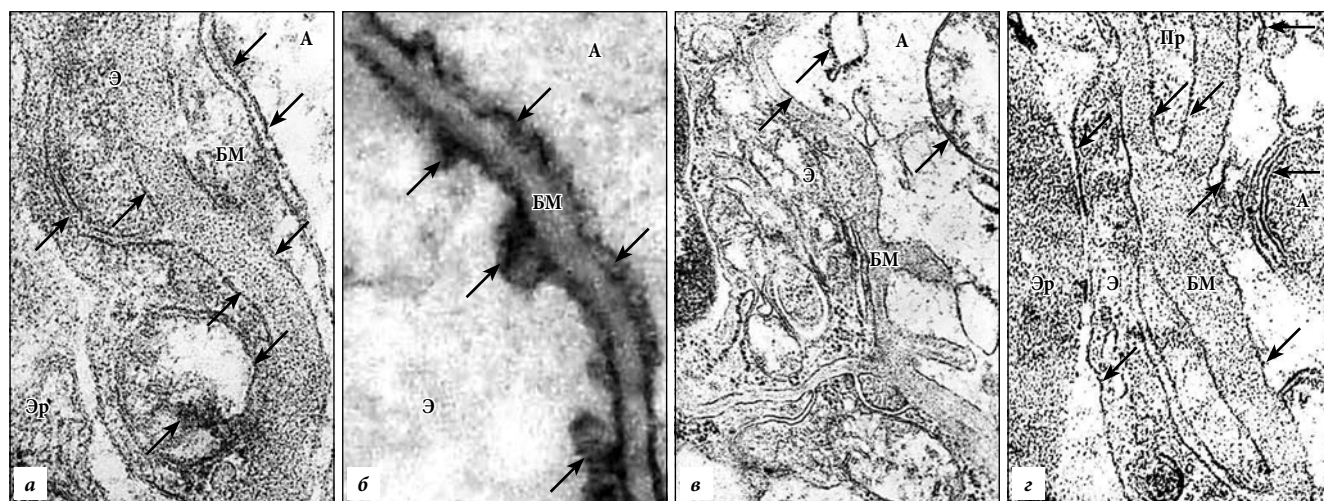


Рис. 3. Ультраструктурная локализация маркеров (стрелки) эндотелиальной нитрооксидсинтазы (а), цистатионин-β-синтазы (б), гемоксигеназы-2 (в, г) в стенке капилляров:

А – астроглия, БМ – базальная мембрана, Пр – перицит, Э – эндотелиоцит, Эр – эритроцит. Электронная цитохимия с дополнительным контрастированием уранилацетатом (а, в, г) и без дополнительного контрастирования (б); а, в, г –  $\times 60\,000$ , б –  $\times 100\,000$ .

ферментов в сосудистой стенке обычно наступают раньше и проявляются в большей степени, чем энзимов, участвующих в обмене CO и H<sub>2</sub>S. Заметим, что из двух цитозольных пиридоксаль-5'-фосфат-зависимых ферментов, с помощью которых происходит ферментативный синтез сероводорода в клетках, в капиллярах мозга нами выявлена только цистатионин-β-синтаза. Ранее она была описана в нейронах и макроглии, тогда как цистатионин-γ-лиаза, деятельность которой обычно связывают с миоцитами сосудов [27, 28, 29, 46], в капиллярах мозга нами не обнаружена.

С помощью электронноцитохимических исследований установлены особенности локализации в стенке капилляров мозга маркеров эндотелиальной нитрооксидсинтазы, цистатионин-β-синтазы и гемоксигеназы-2, участвующих в образовании соответственно: NO, H<sub>2</sub>S и CO (рис. 3, а–в).

При реакции на нитрооксидсинтазу гранулы преципитата откладываются в эндотелиальных клетках и астроцитах на поверхности плазмалеммы, в прикрепленных к ней пиноцитозных пузырьках, а также в митохондриальной мембране и эндоплазматической сети (рис. 3, а, б). Имеются данные, что в плазматической мембране эндотелиоцитов эта синтаза ассоциирована с кавеолином [64]. В таком состоянии ее активность очень низка, но под влиянием ряда рецептор-зависимых стимулов (ацетилхолин, брадикинин, гистамин и др.), способствующих вытеснению энзима из комплекса кавеолин-нитрооксидсинтаза и повышающих концентрацию кальция в эндотелиоцитах, происходит высвобождение эндотелиальной нитрооксидсинтазы из плазматической мембраны, ее активация кальций-кальмодулином, окисление L-аргинина и синтез небольших количеств оксида азота.

Маркеры цистатионин-β-синтазы откладываются преимущественно во внутриклеточных мембранных структурах – эндоплазматической сети и митохондриях эндотелиоцитов и астроцитов (рис. 3, в). Известно,

что H<sub>2</sub>S быстро окисляется до тиосульфата, главным образом в митохондриях, который далее преобразуется в сульфит и сульфат. Основной путь окисления H<sub>2</sub>S до тиосульфата происходит неферментативно и связан с электрон-транспортной цепью в митохондриях [46].

При реакции на гемоксигеназу гранулы локализуются на поверхности плазмалеммы клеток, в эндоплазматической сети, митохондриях, ядре эндотелиоцитов и астроцитов (рис. 3, г). Известно, что в интактных сосудах мозга увеличение внутриклеточной концентрации свободного Ca<sup>2+</sup> иономицином или активация протеинкиназы С форболовыми эфирами усиливает CO-сигнал за счет повышения доступности гема [29, 46].

#### Молекулярные механизмы регуляции избирательного обмена гематоэнцефалического барьера

Еще не так давно господствовало представление, что функции капилляров обеспечиваются регуляторными механизмами пияльных или внутримозговых артерий, а через них путем изменения гемодинамических условий, оказывается влияние на капиллярное русло, приводя его в соответствие с работой мозга. Наличие активного эндотелия, мышечных клеток, развитой системы афферентной и эфферентной иннервации, способных регулировать тонус церебральных артерий при изменении функциональной активности мозга, создавало необходимый фундамент для признания состоятельности данной концепции [3, 5, 24, 25, 39, 48, 49].

В последние годы появляется все больше фактов, позволяющих считать, что капилляр – относительно «самостоятельная фигура», способная обеспечить регуляцию одной наиболее важной своей функции – избирательного обмена. Несомненно, главную роль в этом процессе играет эндотелий, однако нельзя исключать регуляторный потенциал других элементов стенки капилляра, также участвующих в формировании гематоэнцефалического барьера: базальной мембраны, перицитов, перикапиллярной глии.

Эндотелий капилляров мозга в обычных условиях непроницаем ни для белков плазмы крови, ни для молекул диаметром больше 2 нм и относительной молекулярной массы выше 2000 кДа [16, 52, 60]. Для эндотелия характерно наличие ограниченного числа пиноцитозных везикул (кавеол) и многочисленных плотных контактов, что подтверждает представление о нем, как о структуре мало приспособленной для реализации активного трансэндотелиального обмена. Регуляция эндотелием барьерной функции действительно важный фактор поддержания тканевого гомеостаза. Нарушение этой функции является важным патогенетическим звеном многих заболеваний и патологических состояний, приводящих к ишемии и отеку мозга [53, 54, 55]. Тем не менее эндотелий церебральных капилляров представляет собой полупроницаемый барьер, регулирующий двусторонний избирательный обмен веществ между просветом сосуда и его окружением – нейронами и глией [2, 12, 56]. Барьерные свойства эндотелия, безусловно, имеют решающее значение для трофики мозга, однако считать, что регуляторный потенциал эндотелиоцитов направлен лишь на постоянное поддержание низкой проницаемости и высокой селективности барьера, было бы неверно. Эндотелий капилляров мозга представляет собой физиологически активный, динамичный и пластичный барьер, который позволяет изменять интенсивность прохождения различных веществ через него в зависимости от запросов окружающей ткани [10, 18, 38, 51].

В результате отмеченных выше особенностей организации эндотелиальной выстилки капилляров мозга наибольшее развитие получили альтернативные механизмы трансэндотелиального транспорта: диффузия, облегченная диффузия, активный транспорт [2]. Вода, мочевины и газы ( $O_2$ , NO, CO,  $CO_2$ ,  $H_2S$ ) попадают в мозг путем диффузии. Газы и летучие анестетики проникают в мозг очень быстро. Поступление воды считается активно регулируемым процессом. Селективными каналами для воды являются белки аквапорины, которые встроены в мембрану эндотелиальных клеток. В «протекающих» незрелых капиллярах с большим количеством пиноцитозных пузырьков, вакуолей, «открытых» межэндотелиальных контактов и тонкой неоформленной базальной мембраной, наблюдается высокий уровень экспрессии аквапорина-1 [67]. Аквапоринам придается большое значение в развитии отека мозга. Как и другие мембранные каналы, аквапорины могут регулироваться эндотелием путем: 1) изменения уровня экспрессии их генов; 2) изменения плотности каналов на мембране; 3) воротного механизма, контролирующего открытое/закрытое состояние канала; 4) изменения величины проницаемости открытого канала.

Облегченная диффузия (опосредованный транспорт) некоторых аминокислот и большинства ионов осуществляется с помощью белков-переносчиков, которые транспортируют их через цитомембрану также без затраты энергии. К этой же группе относятся глюкозные транспортеры (GLUT 1 и 3). Эти белки

образуют гидрофильные трансмембранные каналы, которые обеспечивают постоянный приток глюкозы к нервным и глиальным клеткам [2].

Активный транспорт водорастворимых веществ осуществляется с помощью специальных белковых транспортных структур – транспортеров. В отличие от диффузии, он требует энергетических ресурсов, получаемых в результате использования энергии расщепления аденозинтрифосфата. Разные молекулярные транспортеры АТФазы, расщепляя аденозинтрифосфат, обеспечивают перемещение соответствующих ионов через мембрану против градиента концентрации [18, 20, 59].

Основным механизмом перемещения молекул через стенку капилляра служит трансэндотелиальный транспорт. При его блокаде происходит компенсаторное увеличение транспорта некоторых молекул, в частности воды и газов, через межэндотелиальные контакты, по-видимому, за счет торможения ингибирующего влияния кавеолина на эндотелиальную нитроксидсинтазу [64]. Повышенная продукция оксида азота и пероксинитрита, наблюдаемая в эндотелии при дефиците кавеолина-1, приводит к нарушению структуры контактов. Компонентами цикла оксида азота регулируется система трансцеллюлярного транспорта инсулина. Показано, что введение ингибитора нитроксидсинтазы уменьшает, а доноры оксида азота увеличивают его трансэндотелиальный транспорт [70]. Тем же путем перемещаются CCL2-хемокин и MCP-1 (monocyte chemoattractant protein-1) [52, 68]. Транспорт MCP-1 является кавеолинзависимым и так же как аквапоринзависимый транспорт воды регулируется эндотелием. При связывании специфических рецепторов на поверхности эндотелиальных клеток кавеолинзависимый транспорт активируется. Предполагается, что этот механизм имеет особенно большое значение для транспорта MCP-1 через гематоэнцефалический барьер [68].

Однако первыми компонентами гематоэнцефалического барьера на границе кровь–ткань являются его функциональные составляющие – эндотелиальный поверхностный слой и гликокаликс. При сохранности эндотелиального поверхностного слоя поддерживается биохимическая активность эндотелия, что способствует предотвращению сосудистой дисфункции. Этот слой работает как преобразователь для запуска биохимических реакций в эндотелиоцитах и, кроме того, уменьшает функциональный просвет сосудов [61]. Неисключено, что благодаря ему в мозге нефункционирующие капилляры представлены плазматическими формами, а незакрытыми структурами, свойственными большинству других органов [7, 16, 37].

Гликокаликс эндотелиальных клеток выполняет функцию фильтра, избирательно проницаемого для различных молекул. Удаление его компонентов и уменьшение толщины приводят к выраженному повышению проницаемости сосудистой стенки и накоплению жидкости в тканях [62, 65]. Это подтверждает особую роль гликокаликса в реализации барьерной функции эндотелия. В химическом отношении он представляет собой



сложную многокомпонентную систему, состоящую из гликопротеинов, протеогликанов, гликозаминогликанов и белков, адсорбированных из плазмы [62]. Гликопротеиновый комплекс гликокаликса представлен белками трех структурных семейств – селектинов (Р- и Е-селектины), интегринов ( $\alpha V$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 2$ ) и иммуноглобулинов (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1, PECAM-1). Из гликозаминогликанов наиболее часто в состав гликокаликса эндотелия входят гиалуроновая кислота, гепаринсульфат и хондроитинсульфат. Гиалуроновая кислота – наиболее важный компонент гликокаликса, который не связывается ковалентно с коровыми белками протеогликанов, а фиксируется посредством взаимодействия со специфическими рецепторами, такими как гликопротеин CD44, RHAMM (рецептор опосредованной гиалуронаном подвижности), CD168 и др. [65]. Протеогликановые молекулы могут быть связаны с плазмалеммой эндотелиоцитов или с отрицательно заряженными компонентами гликокаликса через катионные участки своей структуры – растворимые протеогликановые (биглекан, перлекан, декорин, версикан, мимекан и др.), что определяет активность этого слоя в обменных процессах.

Поскольку гликокаликс имеет отрицательный заряд, он непроницаем для нейтральных или отрицательно заряженных декстранов. Это обстоятельство делает гликокаликс селективным барьером, который отталкивает отрицательно заряженные макромолекулы, например альбумин, и сорбирует положительно заряженные соединения [12, 41]. Кроме того, структура гликокаликса оказывает влияние на взаимодействие клеток крови с адгезивными молекулами на мембране эндотелиоцитов, что регулирует процесс адгезии и последующей трансмиграции лейкоцитов. Известен ряд ферментов, обеспечивающих отщепление протеогликанов (синдеканов, глипиканов) и гликозаминогликанов от поверхности эндотелиальных клеток при действии различных стимулов. В частности, расщепление синдеканов и гликозаминогликанов опосредуется матриксными металлопротеазами и гепараназой [50]. В этой связи матриксные металлопротеазы фагоцитов и эндотелия рассматриваются в качестве основных эффекторов дегградации компонентов гликокаликса.

Снижение селективности гликокаликса, нередко связывают с избыточной генерацией оксида азота и пероксинитрита при оксидативном и нитрозативном стрессах, сопровождающих гипоксию, ишемию/реперфузию и ряд других состояний, способствующих дегградации гликозаминогликанов и протеогликанов. Высказывается предположение, что активные формы азота ( $\cdot NO$ ,  $\cdot NO_2$ ) и кислорода ( $\cdot O_2$ ,  $\cdot OH$ -радикал), а также пероксинитриты способны участвовать в деструкции гликокаликса и нарушении проницаемости эндотелиального барьера [13]. Однако взаимосвязь между активными формами азота и кислорода, а также конкретные механизмы, участвующие в процессах активации металлопротеаз, до сих пор не ясны. Выдвинута концепция, согласно которой нарушение циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала может

быть ключевым моментом активации ряда ферментов, способных вызывать повреждения гликокаликса эндотелиальных клеток [13–15]. Эти процессы, по мнению авторов, представляют собой универсальный механизм, и могут быть реализованы не только в эндотелии, но и в нейронах, глиальных и в других клетках мозга.

Заметная роль в процессах проницаемости стенки капилляра принадлежит базальной мембране, что обусловлено наличием в ней трехмерной решетки из фибриллярных белков коллагеноподобного типа и углеводсодержащих биополимеров, способных сорбировать воду, ионы, а также образовывать обратимые связи с другими соединениями [2]. По сравнению с межтканевым веществом соединительной ткани в базальной мембране содержатся более высокие концентрации оксипролина, оксипиперидина и цистеина [7, 16]. Кроме того, в ее составе определяются сиаловые кислоты, липиды и фосфолипиды. Электронноцитохимическими исследованиями в базальной мембране капилляров мозга показано наличие многих транспортеров:  $Mg^{2+}$ ,  $Ca^{2+}$  и  $Na^+$ ,  $K^+$ -АТФазы, а также щелочной фосфатазы [9, 18, 23].

Отметим еще одну важную функцию базальной мембраны – связующую. Соприкасаясь с отдельными компонентами стенки капилляра, она объединяет между собой эндотелий, перициты и перикапиллярную глию. Эндотелиальные клетки взаимодействуют с подлежащей базальной мембраной, формируя с ней множественные соединения в виде небольших бляшек – фокальных контактов [41]. Основными связующими белками этих контактов являются интегрины – гликопротеиновые гетеродимеры из  $\alpha$ - и  $\beta$ -субъединиц, которые в эндотелии представлены в сочетании  $\alpha V$ ,  $\alpha 5$ ,  $\alpha 2$  с  $\beta 1$ -субъединицей. Важное свойство интегринов – способность передавать информацию снаружи внутрь клетки и обратно. Интегрины соединены с актиновым цитоскелетом эндотелиоцитов, в результате чего эндотелий и базальная мембрана физически объединены в единую систему. Следовательно, специализированные фокальные контакты, расположенные по периметру эндотелиальных клеток, могут рассматриваться как еще один тип соединений, которые обеспечивают взаимодействия и селективность капилляров мозга. Сродство интегринов к внеклеточному матриксу и, соответственно, прочность прикрепления эндотелиальных клеток к нему может изменяться при молекулярных перестройках в области цитоплазматического домена белка, а механические силы, действующие на внеклеточный домен интегрин, способны активировать сигнальные белки, связанные с цитоплазматическим доменом, и запускать генерализованные реакции с участием цитоскелета [41, 61]. Нарушение интегрин-матриксных взаимодействий с помощью специфических антител и пептидов, приводит к изменению структуры контактов в эндотелии, повышению его проницаемости и развитию отека.

Эндотелий и перициты также связаны между собой при помощи контактов – плотных или адгезивных, которые чаще образуются апикальными микровыростами перицитов или базальными – эндотелиоцитов [8, 19, 22].

Большая часть перicyтов, так называемые эндотелиоформные клетки, структурно напоминает эндотелиоциты, другие – микроглиоциты (микроглиоцитарные формы). Выделяют также миоформные перicyты, которые содержат миофиламенты, сходные с сократительными нитями гладких миоцитов [69]. Активизацию миозина как в эндотелии, так и, по-видимому, в перicyтах определяет киназа легких цепей миозина, протеинкиназа и их функциональный антагонист – фосфатаза легких цепей миозина [43]. Регуляторами этого процесса могут быть NO, CO и H<sub>2</sub>S, синтез которых, как нами было показано, может проходить в эндотелии капилляров мозга. Затем электротонически через эндотелиоперicyтарные контакты или непосредственно базальную мембрану сигнальные молекулы, достигая перicyтов, могут воздействовать на их сократительный аппарат, по аналогии с теми механизмами, которые описаны в миоцитах артерий [6, 27, 28, 48]. Уместно напомнить, что впервые идея о капиллярно-моторном механизме клеток Руже (перicyтов) была высказана еще в начале прошлого века [56], но затем была отвергнута. В последнее время возможность участия перicyтов в регуляции просвета капилляров вновь обсуждается, хотя прямых доказательств наличия соответствующих механизмов в этих клетках пока не представлено.

Помимо перicyтов базальная мембрана граничит с отростками глиальных клеток. По некоторым данным, астроциты составляют примерно 80–85% периваскулярного окружения [8, 9, 57]. При помощи специализированных контактов перикапиллярная глия объединяется в систему, способную регулировать молекулярный состав ближайшего окружения капилляров. Астроглия в этом случае представляется связующим звеном между нейронами и стенкой капилляров. Роль триггера здесь могут играть газотрансмиттеры, концентрация которых в периваскулярной среде определяется уровнем функциональной активности нейронов. Повышение этого уровня в нейронах, содержащих NO, CO и H<sub>2</sub>S, и/или астроцитах, в которых также может индуцироваться синтез газотрансмиттеров, приводит к увеличению кровотока в области возбуждения [6, 15, 34]. Торможение нейрональной активности сопровождается сокращением кровотока: быстро и локально. В отличие от NO, время полужизни которого в среднем составляет 5 с, а расстояние диффузии – около 100 мкм, CO и H<sub>2</sub>S стимулируют развитие долговременного возбуждения с более широкой зоной воздействия. Высказывается мнение, что NO, CO и H<sub>2</sub>S обеспечивают кальциевый гомеостаз в нейронах, регулируя его поступление в цитозоль через Ca<sup>2+</sup>-каналы L- и P-типов [46]. Нарушение этого процесса сопровождается разнообразными изменениями в работе нервных клеток и, прежде всего, изменениями их сигнальной функции. Сигналы завершаются при снижении концентрации газотрансмиттера, вследствие уменьшения его продукции, а также в результате реакций с внутриклеточными молекулярными компонентами или выхода их из клеток.

## Заключение

Господствующую до недавнего времени концепцию о пассивной роли капилляров в регуляции кровотока, с позиций современных знаний нельзя признать удовлетворительной. Все больше фактов свидетельствует в пользу того, что теория нейронов, как основа для объяснения работы центральной нервной системы, расширяясь и углубляясь, не может обойтись без включения в орбиту своего изучения глии и капилляров. Классический принцип «все нервное только в нейроне», постулированный еще Р. Кахалем, должен уступить такому толкованию нейронной теории, в котором было бы отражено функциональное единство нейронов и глии. Интегрируя капилляры, нейронная теория тем самым вступает в новый этап своего развития, что, несомненно, усиливает синтетическую направленность в поиске структур и механизмов, регулирующих работу мозга.

Эндотелий играет важную роль в регуляции проницаемости гематоэнцефалического барьера, прежде всего, через освобождение химических посредников, которые оказывают влияние, как на эндотелиальные клетки, перicyты, астроглию, так и на не клеточные компоненты капилляров. Механизмы, регулирующие динамическое равновесие между этими компонентами многообразны, сложны и не до конца изучены, но уже сейчас очевидно, что все они обладают потенциальными возможностями для участия в управлении функциями капилляров. Впрочем, насколько реализуемы такие возможности, еще предстоит выяснить.

## Литература

1. Афанасьев А.А., Черток В.М. Использование автоматизированной системы анализа изображений Allegro-МС для количественной биомикроскопии микроциркуляторного русла // Тихоокеанский мед. журнал. 2004. № 2. С. 82–86.
2. Бредбери М. Концепция гемато-энцефалического барьера. М.: Медицина, 1983. 480 с.
3. Калинин С.Г., Матвеева Н.Ю., Мотавкин П.А. Морфофункциональная характеристика нейроваскулярных связей коры мозжечка // Тихоокеанский мед. журнал. 2015. № 1. С. 26–29.
4. Козлов В.И. Капилляроскопия в клинической практике. М.: Практическая медицина, 2015. 232 с.
5. Коцюба А.Е., Черток В.М. Нитроксидсодержащие элементы чувствительной иннервации артерий головного мозга // Тихоокеанский мед. журнал. 2009. № 2. С. 69–72.
6. Коцюба А.Е., Беспалова Е.П., Черток В.М. Влияние оксида азота на реактивность сосудов микроциркуляторного русла при воздействии лазером // Тихоокеанский мед. журнал. 2007. № 4. С. 44–46.
7. Куприянов В.В., Караганов Я.Л., Козлов В.И. Микроциркуляторное русло. М.: Медицина, 1975. 216 с.
8. Ломакин А.В., Черток В.М. Развитие капилляров мозга человека // Журнал неврологии и психиатрии. 1983. Т. 82, № 7. С. 1004–1007.
9. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.М. Капилляры головного мозга. Владивосток: ДВНЦ АН СССР, 1983. 140 с.
10. Мотавкин П.А., Черток В.М., Пиголкин Ю.И. Морфологические исследования регуляторных механизмов внутримозгового кровообращения // Морфология. 1982. Т. 82, № 6. С. 42–48.
11. Немков Ю.К., Черток А.Г., Черток В.М. Изменения капиллярного русла эндометрия матки крыс в течение эстрального цикла (гистохимическое исследование) // Морфология. 1999. Т. 102, № 4. С. 56–59.



12. Иванов А.Н., Пучиньян Д.М., Норкин И.А. Барьерная функция эндотелия, механизмы ее регуляции и нарушения // Успехи физиол. наук. 2015. Т. 46, № 2. С. 87–111.
13. Реутов В.П. Цикл оксида азота в организме млекопитающих и принцип цикличности // Биохимия. 2002. Т. 67, № 3. С. 353–376.
14. Реутов В.П., Сорокина Е.Г., Косицын Н.С. Проблемы оксида азота и цикличности в биологии и медицине // Успехи современной биологии. 2005. № 1. С. 41–65.
15. Самосудова Н.В., Реутов В.П., Ларионова Н.П. [и др.]. Нейроглиальные контакты, образующиеся в мозжечке при электрической стимуляции в присутствии NO-генерирующего соединения // Морфология. 2007. Т. 131, № 2. С. 53–58.
16. Сосудистый эндотелий / под ред. В.В. Куприянова, И.И. Бобрика, Я.Л. Караганова. Киев: Здоров'я, 1986. 248 с.
17. Черток А.Г., Немков Ю.К., Черток В.М. Функциональная морфология капиллярного русла матки после введения синестрола // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1990. № 6. С. 605–607.
18. Черток В.М. Выявление сосудов твердой мозговой оболочки при помощи АТФ-зы // Морфология. 1981. Т. 81, № 12. С. 45–50.
19. Черток В.М. Ультраструктура клеточных элементов капилляров мозга человека // Цитология. 1982. Т. 24, № 10. С. 1172–1176.
20. Черток В.М. Гистохимическая характеристика транспортной АТФ-азы в капиллярах мозга человека // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1984. Т. 97, № 3. С. 375–377.
21. Черток В.М. Возрастные изменения капилляров головного мозга человека (гистохимическое исследование) // Морфология. 1985. Т. 88, № 2. С. 28–34.
22. Черток В.М. Локальные особенности ультраструктуры внутримозговых артерий плодов человека // Журнал неврологии и психиатрии. 1988. Т. 88, № 10. С. 55–58.
23. Черток В.М., Быков Д.В. Влияние низкоинтенсивного лазерного излучения на капилляры головного мозга крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1993. Т. 115, № 2. С. 219–221.
24. Черток В.М., Коцюба А.Е. Рецепторный аппарат сосудов головного мозга при артериальной гипертензии // Журнал неврологии и психиатрии. 2010. Т. 110, № 10. С. 40–47.
25. Черток В.М., Коцюба А.Е. Оксид азота в механизмах афферентной иннервации артерий головного мозга // Цитология. 2010. Т. 52, № 1. С. 24.
26. Черток В.М., Коцюба А.Е. Изменения индуцибельной NO-синтазы в пияльных артериях разного диаметра у гипертензивных крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2011. Т. 152, № 8. С. 220–223.
27. Черток В.М., Коцюба А.Е. Особенности распределения ферментов синтеза H<sub>2</sub>S в стенке церебральных артерий у крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 2012. Т. 154, № 7. С. 116–120.
28. Черток В.М., Коцюба А.Е. Иммунолокализация цистатионин β-синтазы и цистатионин γ-лиазы в стенке артерий головного мозга у нормо- и гипертензивных крыс // Доклады Академии наук. 2012. Т. 445, № 5. С. 602.
29. Черток В.М., Коцюба А.Е. Эндотелиальный (интимальный) механизм регуляции мозговой гемодинамики: трансформация взглядов // Тихоокеанский мед. журнал. 2012. № 2. С. 17–26.
30. Черток В.М., Момот Л.Н. Микроциркуляторное русло яичника крыс в норме и при лазерном облучении // Морфология. 1998. Т. 114, № 5. С. 74–78.
31. Черток В.М., Зенкина В.Г., Каргалова Е.П. Функциональная морфология яичника. Владивосток: Медицина ДВ, 2015. 152 с.
32. Черток В.М., Коцюба А.Е., Беспалова Е.П. Особенности реакции сосудов микроциркуляторного русла некоторых органов на воздействие гелий-неонового лазера // Тихоокеанский медицинский журнал. 2007. № 3. С. 48–52.
33. Черток В.М., Коцюба А.Е., Беспалова Е.В. Реакция микрососудов некоторых органов на лазерное облучение // Морфология. 2008. Т. 133, № 2. С. 150–151.
34. Черток В.М., Коцюба А.Е., Старцева М.С. Газообразные посредники в регуляции функций сосудов микроциркуляторного русла // Ангиол. и сосудистая хирургия. 2012. Т. 18. С. 58–59.
35. Черток В.М., Мирошниченко Н.В., Воткина М.В. [и др.]. Гистохимическая характеристика капиллярного русла при воздействии низкоинтенсивного лазерного облучения // Журнал неврологии и психиатрии. 1993. Т. 93, № 5. С. 58–60.
36. Черток В.М., Момот Л.Н., Каргалова Е.П. Морфофункциональная характеристика капиллярного русла яичника крыс при воздействии низкоинтенсивного лазерного облучения // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1998. Т. 126, № 7. С. 110–112.
37. Черток В.М., Немков Ю.К., Миронов А.А. Микроциркуляторное русло матки крыс в норме и при воздействии лазерного излучения // Морфология. 1991. Т. 100, № 3. С. 35–40.
38. Черток В.М., Пиголкин Ю.И., Мирошниченко Н.В. Гистохимическая характеристика капиллярного русла головного мозга человека при старении и атеросклерозе // Журнал невропатологии и психиатрии. 1984. Т. 76, № 7. С. 991–993.
39. Черток В.М., Пиголкин Ю.И., Мотавкин П.А. Холинергическая и адренергическая иннервация внутримозговых артерий человека в онтогенезе // Морфология. 1983. Т. 84, № 2. С. 22–29.
40. Черток В.М., Недобылская Ю.П., Немков Ю.К. [и др.]. Влияние лазерного излучения на фоне фолликулина на капилляры матки крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. 1997. Т. 123, № 6. С. 718–720.
41. Ширинский В.П. Молекулярная физиология эндотелия и механизмы проницаемости сосудов // Успехи физиол. наук. 2011. Т. 42, № 1. С. 18–32.
42. Adams D.L., Pischerchia V., Economides J.R. [et al.]. Vascular supply of the cerebral cortex is specialized for cell layers but not columns // Cerebral Cortex. 2015. Vol. 10. P. 3673–3681.
43. Afonso P.V., Ozden S., Prevost M.C. [et al.]. Human blood-brain barrier disruption by retroviral-infected lymphocytes: role of myosin light chain kinase in endothelial tight-junction disorganization // J. Immunol. 2007. Vol. 179, No. 4. P. 2576–2583.
44. Bennett H., Luft J., Hampton J. Morphological classification of vertebrate blood capillaries // Amer. J. Physiol. 1959. Vol. 196, No. 2. P. 381–390.
45. Bertler A., Falck B., Rosengren J. The direct demonstration of a barrier mechanism in the brain capillaries // Acta Pharmacol. Toxicol. 1966. Vol. 20. P. 317–321.
46. Boehning D., Snyder S.H. Novel neural modulators // Ann. Rev. Neurosci. 2003. Vol. 26. P. 105–131.
47. Carter T.D., Ogden D. Acetylcholine-stimulated changes of membrane potential and intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration recorded in endothelial cells in situ in the isolated rat aorta // Pflugers Arch. 1994. Vol. 428. P. 476–484.
48. Chertok V.M., Kotsyuba A.E. Age-associated characteristics of vasomotor regulation of the pia mater arteries in rats // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2010. Vol. 149, No. 3. С. 364–368.
49. Kotsyuba A.E., Chertok V.M., Kotsyuba E.P. Nitrooxidergic nerve fibers of intracerebral vessels // Neuroscience and Behavioral Physiology. 2010. Vol. 40, No. 4. С. 451–455.
50. Feng S., Cen J., Huang Y. [et al.]. Matrix metalloproteinase-2 and -9 secreted by leukemic cells increase the permeability of blood-brain barrier by disrupting tight junction proteins // PLoS One. 2011. Vol. 6, No. 8. P. e20599.
51. Fernandez-Martin L., Marcos-Ramiro B., Bigarella C.L. [et al.]. Crosstalk between reticular adherens junctions and platelet endothelial cell adhesion molecule-1 regulates endothelial barrier function // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2012. Vol. 32, No. 8. P. e90–102.
52. Ge S., Song L., Serwanski D.R. [et al.]. Transcellular transport of CCL2 across brain microvascular endothelial cells // J. Neurochem. 2008. Vol. 104, No. 5. P. 1219–1232.
53. Hyun S.W., Jung Y.S. Hypoxia induces FoxO3a-mediated dysfunction of blood-brain barrier // Biochem. Biophys. Res. Commun. 2014. Vol. 450, No. 4. P. 1638–1642.
54. Jiao H., Wang Z., Liu Y. [et al.]. Specific role of tight junction proteins claudin-5, occludin, and ZO-1 of the blood-brain barrier in a focal cerebral ischemic insult // J. Mol. Neurosci. 2011. Vol. 44, No. 2. P. 130–139.
55. Koto T., Takubo K., Ishida S. [et al.]. Hypoxia disrupts the barrier function of neural blood vessels through changes in the expression of claudin-5 in endothelial cells // Am. J. Pathol. 2007. Vol. 170, No. 4. P. 1389–1397.

56. Krogh A. The number and distribution of capillaries in muscles the calculations of the oxygens pressure head necessary for supplying the tissue // *J. Physiol.* 1919. Vol. 52. P. 409.
57. Kroll S., El-Gindi J., Thanabalasundaram G. [et al.]. Control of the blood-brain barrier by glucocorticoids and the cells of the neurovascular unit // *Ann. NY Acad. Sci.* 2009. No. 1165. P. 228–239.
58. McCaffrey G., Staatz W.D., Quigley C.A. [et al.]. Tight junctions contain oligomeric protein assembly critical for maintaining blood-brain barrier integrity in vivo // *J. Neurochem.* 2007. Vol. 103, No. 6. P. 2540–2555.
59. Mehta D., Malik A.B. Signaling mechanisms regulating endothelial permeability // *Physiol. Rev.* 2006. Vol. 86, No. 1 P. 279–367.
60. Nitta T., Hata M., Gotoh S. [et al.]. Size-selective loosening of the blood-brain barrier in claudin-5-deficient mice // *J. Cell. Biol.* 2003. No. 161. P. 653–660.
61. Pries A.R., Kuebler W.M. Normal endothelium // *Handb. Exp. Pharmacol.* 2006. Vol. 176, No. 1. P. 1–40.
62. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H. [et al.]. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization // *Pflugers. Arch.* 2007. Vol. 454, No. 3. P. 345–359.
63. Sajja R.K., Prasad S., Cucullo L. Impact of altered glycaemia on blood-brain barrier endothelium: an in vitro study using the hC-MEC/D3 cell line // *Fluids Barriers CNS.* 2014. Vol. 11, No. 1. P. 8.
64. Siddiqui M.R., Komarova Y.A., Vogel S.M. [et al.]. Caveolin-1-eNOS signaling promotes p190RhoGAP-A nitration and endothelial permeability // *J. Cell. Biol.* 2011. Vol. 193, No. 5. P. 841–850.
65. Speziale S., Sivaloganathan S. Poroelastic theory of transcapillary flow: effects of endothelial glycocalyx deterioration // *Microvasc. Res.* 2009. Vol. 78, No. 3. P. 432–441.
66. Samorajski T., Mc Cloud J. Alkaline phosphomonoesterase and blood-brain permeability // *Lab. Invest.* 1961. No. 10. P. 492–501.
67. Song Y., Fukuda N., Bai C. [et al.]. Role of aquaporins in alveolar fluid clearance in neonatal and adult lung, and in oedema formation following acute lung injury: studies in transgenic aquaporin null mice // *J. Physiol.* 2000. Vol. 525, Pt 3. P. 771–779.
68. Stamatovic S.M., Keep R.F., Wang M.M. [et al.]. Caveolae-mediated internalization of occludin and claudin-5 during CCL2-induced tight junction remodeling in brain endothelial cells // *J. Biol. Chem.* 2009. Vol. 284. No. 28. P. 19053–19066.
69. Stensaas L.J. Pericytes and perivascular microglial cells in the basal forebrain of neonatal rabbit // *Cell a. Tissue Res.* 1975. Vol. 158, No. 4. P. 517–541.
70. Wang H., Wang A.X., Aylor K. [et al.]. Nitric oxide directly promotes vascular endothelial insulin transport // *Diabetes.* 2013. Vol. 62, No. 12. P. 4030–4042.

Поступила в редакцию 03.12.2015.

#### Регуляторный потенциал капилляров мозга

В.М. Черток, А.Г. Черток

Тихоокеанский государственный медицинский университет (690650, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Резюме.** В обзоре представлены материалы, свидетельствующие об активной роли капилляров в регуляции кровообращения. Эндотелий играет важную роль в проницаемости гематоэнцефалического барьера, прежде всего, через освобождение химических посредников, которые оказывают влияние, как на эндотелиальные клетки, перicytes и астроглию, так и на не клеточные компоненты капилляров. Механизмы, регулирующие динамическое равновесие между этими компонентами многообразны, сложны и не до конца изучены, но уже сейчас очевидно, что все они обладают потенциальными возможностями для участия в управлении функциями капилляров.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, нейроны, сосудистый эндотелий, газотрансммиттеры.

УДК 616.831-006.6-092.81

Светлой памяти учителя –  
профессора Павла Александровича Мотавкина – посвящается.

## СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ ГЛИОБЛАСТОМЫ ИНДУЦИРУЮТ МИГРАЦИЮ НОРМАЛЬНЫХ СТЕВОВЫХ КЛЕТОК

И.С. Брюховецкий<sup>1,2</sup>, И.В. Дюйзен<sup>1,2,4</sup>, В.Е. Шевченко<sup>1,3</sup>, Ю.С. Хотимченко<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Дальневосточный федеральный университет (690091, Владивосток, ул. Суханова, 8), <sup>2</sup> Институт биологии моря им. А.В. Жирмунского Дальневосточного отделения Российской академии наук (690059, Владивосток, ул. Пальчевского 17), <sup>3</sup> Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина (115478, Москва, Каширское шоссе, 23), <sup>4</sup> Тихоокеанский государственный медицинский университет (690950, г. Владивосток, пр-т Острякова, 2)

**Ключевые слова:** мультиформная глиобластома, нейральные стволовые клетки, мезенхимальные стволовые клетки, опухольевые стволовые клетки.

### CANCER STEM CELLS OF GLIOBLASTOMA INDUCE THE MIGRATION OF NORMAL STEM CELLS

I.S. Bryukhovetskiy<sup>1,2</sup>, I.V. Duyizen<sup>1,2,4</sup>, V.E. Shevchenko<sup>1,3</sup>, Yu.S. Khotimchenko<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Far Eastern Federal University, School of Biomedicine (8 Sukhanova St. Vladivostok 690091 Russian Federation), <sup>2</sup> A.V. Zhirmunsky Institute of Marine Biology of Far Eastern Branch of the Russian Academy of Sciences (17 Palchevskogo St. Vladivostok 690059 Russian Federation), <sup>3</sup> N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center (23 Kashirskoe HW Moscow 115478 Russian Federation), <sup>4</sup> Pacific States Medical University (2 Ostryakova Ave. Vladivostok 690950 Russian Federation)

**Background.** The research objective is a comparative evaluation of abilities glioblastoma cells to attract various types of tissue-specific

stem cells (SC), as well as identifying the principal similarities and differences between normal and tumor SC.

**Methods.** The study had 3 stages: 1) the study of human SC migration processes to cells of malignant tumors in vitro; 2) comparison of cellular proteomes of some SC including tumor SC; 3) study of SC migration in vivo. It was used modern cellular and post-genomic technologies.

**Results.** Neural SC had a higher mobility as compared to the multipotent mesenchymal SC and fibroblasts. We received the data on a sufficiently high affinity tumor glioblastoma SC and normal SC. Administration of mesenchymal SC labeled with fluorochrome to animals with glioma showed that the maximum number of these cells (57,6±8,9%) was recorded in the brain.

**Conclusions.** The transplantation of SC is the one of the main directions in the treatment of cancer due to high capacity of a cell transplant to find the damage zone. Among all the cells of glioblastoma, tumor SC have the best ability to attract normal SC.

Брюховецкий Игорь Степанович – канд. мед. наук, заведующий лабораторией молекулярной и клеточной нейробиологии Школы биомедицины ДВФУ; e-mail: briukhovetski.iis@dvfu.ru