Дата публикации: 01.03.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_14
УДК 612.1/.8; 612.824

Publication date: 01.03.2024
DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_14
UDC 612.1/.8; 612.824

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР – ОСНОВНЫЕ СТРУКТУРЫ И ФУНКЦИИ

Т.И. Оконенко, А.П. Новикова, Е.Е. Румянцев
Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого», г. Великий Новгород, Россия

Аннотация. Статья посвящена обзору современных исследований основных структурных и функциональных свойств гематоэнцефалического барьера у человека, а также описанию известных моделей функционирования и способов воздействия на него. Во введении описаны основные компоненты гематоэнцефалического барьера, далее описываются детали его клеточного и молекулярного строения. Далее приводится обзор известных механизмов пассивного и активного транспорта веществ, обладающих различными физико-химическими свойствами. В заключающей главе описаны известные модели, позволяющие изучать свойства и функционирование гематоэнцефалического барьера, приводится обзор перспективных способов воздействия на его проницаемость и способов увеличить эффективность транспорта лекарственных веществ сквозь барьер.
Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, эндотелиоциты, перициты, плотные контакты, транспортные системы.

BLOOD-BRAIN BARRIER: DEFINING STRUCTURES AND FUNCTIONS

T.I. Okonenko, A.P. Novikova, E.E. Rumyantsev
Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia

Abstract. The article is devoted to the review of modern studies of the basic structural and functional properties of the blood-brain barrier in humans, as well as to the description of known models of its function and ways to influence it. The introduction describes the main components of the blood-brain barrier, further describing the details of its cellular and molecular structure. This is followed by an overview of known mechanisms of passive and active transport of substances with different physicochemical properties. The concluding chapter describes known models for studying the properties, function of the blood-brain barrier and provides an overview of promising ways to influence its permeability and ways to increase the efficiency of drug transport through the barrier.
Keywords: blood-brain barrier, endotheliocytes, pericytes, tight junctions, transport systems.

Введение. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) является неотъемлемым компонентом центральной нервной системы (ЦНС) и необходим для поддержания гомеостаза тканевого микроокружения мозга. ГЭБ играет важнейшую роль в защите паренхимы головного мозга от агентов, передающихся через кровь, и создает значительное препятствие для проникновения лекарств и других экзогенных соединений в центральную нервную систему. В то же время структуры ГЭБ активно транспортируют ионы, нутриенты, продукты обмена и сигнальные вещества, создавая градиенты концентраций по сравнению с кровью для регуляции состава межклеточного вещества мозга.

В составе ГЭБ выделяют несколько характерных образований: собственно гематоэнцефалический барьер головного и спинного мозга, гематоликворный барьер сосудистых сплетений желудочков, барьер паутинной оболочки и гематоретинальный барьер, эффективно отделяющие мозг от остальных компартментов внутренней среды организма и в первую очередь – от крови. Вклад паутинной оболочки в обмен между кровью и ЦНС считается

незначительным из-за бессосудистого характера и относительно небольшой её поверхности [1], аналогично ей гематоретинальный барьер получает малую долю перфузии и влияет в основном на обмен в сетчатке глаза. Существуют области, в которых ГЭБ более проницаем для выполнения особых функций: выделения в кровь гормонов эпифиза, нейрогипофиза, рецепции физических свойств, химического состава крови ядрами гипоталамуса, центрами ромбовидной ямки и т.п. В данном обзоре будет рассматриваться основной вид барьера – собственно гематоэнцефалический.

Новые исследования, направленные на изучение физиологии и патофизиологии ГЭБ, позволяют лучше понять механизмы заболеваний нервной системы, а также разрабатывать более эффективные лекарства и способы доставки.

Цель статьи – изложить современные данные о структуре, свойствах и методах воздействия на ГЭБ, поскольку он является основным барьером, способствующим защите ЦНС и поддержанию гомеостаза головного мозга.

Методы и организация исследования. Проведен контент-анализ доступной отечественной и зарубежной научной литературы в таких базах данных, как e-Library, Elsevier, Web of Science, PubMed. Поиск проводили по разделу «физиология» и ключевым словам. Проанализировано 115 источников литературы, в обзор включено 28, наиболее полно соответствующих заявленной теме.

Результаты исследования и их обсуждение. Функционально ГЭБ:

1) Контролирует движение молекул, например пропускает к нервной системе питательные вещества, защищает мозг от токсических агентов и патогенов, что приводит к минимизации апоптоза нейронов;

2) Способствует гомеостазу ионов для оптимальной передачи сигналов нейронами;

3) Обеспечивает низкобелковую среду в ЦНС, ограничивая пролиферацию и сохраняя связь нейронов;

4) Разделяет центральный и периферический пулы нейротрансмиттеров, уменьшает перекрестные помехи и обеспечивает несинаптическую передачу сигналов в ЦНС;

5) Обеспечивает иммунный надзор и реакцию с минимальным воспалением и повреждением клеток.

Структурными единицами ГЭБ являются эндотелиоциты (ЭЦ) капилляров головного мозга, перициты, астроциты, которые описывают как «нейроваскулярную единицу». Эндотелиоциты и перициты задействованы в синтезе макромолекул, их транспорте через ГЭБ (трансцитоз) [2]. Эндотелиоцитам, обеспечивающим его высокую селективность, отводят главную роль в работе ГЭБ, однако связь ЭЦ с перицитами, гладкомышечными клетками, а также взаимодействия с иммунными клетками, нейронами и глиальными клетками также влияют на барьерную и транспортную функции [3].

Эндотелиоциты в составе ГЭБ в большинстве происходят из мезодермы, как и большинство ЭЦ кровеносных сосудов. Эндотелиоциты играют главную роль в регуляции проницаемости ГЭБ. В отличие от других эндотелиальных клеток сосудов, выстилающих периферические кровеносные сосуды, эндотелиальные клетки микрососудов головного мозга обладают отличительными морфологическими, структурными и функциональными характеристиками, которые отличают их от эндотелия других сосудов. К ним относятся следующие: (1) они образуют между собой плотные контакты, герметизирующие парацеллюлярные пути между соседними эндотелиальными клетками, таким образом предотвращая нерегулируемый переход полярных (водорастворимых) молекул между кровью и мозгом; Эндотелиоциты также формируют трансэндотелиальное электрическое сопротивление – барьер для полярных веществ и ионов [4], (2) отсутствие фенестраций капилляров; (3) отсутствие пиноцитарной активности и экспрессия активных транспортных механизмов для регуляции прохождения незаменимых молекул (включая питательные вещества и

незаменимые аминокислоты) при блокировании прохождения потенциально нежелательных веществ (как эндогенных, так и ксенобиотиков) [1]. Обилие плотных соединений также ограничивает подвижность и изменчивость формы ЭЦ, вследствие чего образуются две стороны с разным составом мембран: люминальная (обращенная к просвету сосуда) и аблюминальная (обращенная к ткани мозга).

Плотные соединения. Функция ГЭБ во многом зависит от специфических белков плотного соединения (TJ-белки между эндотелиальными клетками и периваскулярным микроокружением). К белкам плотных соединений ГЭБ относятся клаудины, TJ-ассоциированные белки marvel, окклюдин, трицеллюлин и липолиз-стимулируемый липопротеиновый рецептор. Клаудин и окклюдин расположены в двухклеточных контактах, Клаудины выполняют важную барьерную функцию, а окклюдины обеспечивают герметичность плотных соединений. Клаудин-5 является доминирующим белком плотных соединений в эндотелиальных клетках головного мозга. Он ограничивает параклеточную проницаемость молекул, превышающих 400 Да, через ГЭБ. Его экспрессия в физиологических условиях препятствует прохождению лекарств через ГЭБ, а длительное подавление его регуляции приводит к возникновению неврологических заболеваний [5]. Трицеллулин локализуется в трехклеточных контактах и участвует в усилении барьера для больших молекул [6]. Трицеллулин может компенсировать в качестве окислительно-восстановительного медиатора потерю окклюдина при 2-клеточных контактах in vivo и in vitro. То есть трицеллулин является окислительно-восстановительным регулятором изменений, связанных с ишемией [7]. Трицеллулин распространен повсеместно. Белок ангулин-1 (липолиз-стимулируемый липопротеиновый рецептор) локализуется в эндотелиальных клетках головного мозга. Он выборочно может регулировать проницаемость ГЭБ в зависимости от размера молекулы. В экспериментальных моделях с нарушением ГЭБ экспрессия ангулина-1 при воспалительных изменениях и поражениях сосудов была значительно снижена, что подтверждает важность ангулина-1 в барьерной функции ГЭБ. Уровни трицеллюлина и ангулина-1 повышены в эндотелиальных клетках ЦНС по сравнению с таковыми в периферических эндотелиальных клетках. Ангулин-1 специфически экспрессируется в трехклеточных плотных контактах эндотелиальных клеток сосудов, формирующих ГЭБ, поэтому ангулин-1 является перспективной мишенью при доставке лекарств в ЦНС [8].

Перициты, которые не полностью соприкасаются с аблюминальными поверхностями ЭЦ, также играют роль в формировании и проницаемости ГЭБ. Отростки перицитов содержат сократительные белки, позволяющие им сокращаться и контролировать диаметр капилляров, изменяя объём кровотока в мозге [9]. Перициты в периферических тканях образуются из мезодермы, но перициты ЦНС происходят из нервного гребня. Это критическое различие придает перицитам ЦНС уникальные свойства, делающие их важными для регуляции и формирования ГЭБ и мозга в целом в процессе развития. Они также поддерживают функционирование ГЭБ в зрелом возрасте и играют важную роль в процессах старения [10].

Из всех капилляров в организме перициты наиболее многочисленны в ЦНС. Они имеют общую базальную мембрану с эндотелиальными клетками и образуют прямые фокальные контакты с эндотелием через трансмембранные белки N-кадгерины, первоначально изученные как молекулы клеточной адгезии, и коннексины, формирующие межклеточные щелевидные контакты, которые позволяют обмениваться соседним клеткам маленькими молекулами и ионами. Кроме того, контакты указанных клеток осуществляются многочисленными сигнальными путями. Тесная связь перицитов с эндотелием капилляров позволяет им обмениваться также различными

метаболитами и рибонуклеиновыми кислотами. Перициты также играют важную роль в поддержании целостности ГЭБ, способствуя ангиогенезу и стабильности микрососудов. Перициты, обладающие сократительными характеристиками, подобно гладкомышечным клеткам, могут регулировать (в некоторой степени) диаметр капилляров и мозговой кровоток. Дисфункция перицитов приводит к нарушению локальной передачи сигналов VEGF/ VEGFR между перицитами и эндотелиальными клетками [11]. Сообщалось также, что они участвуют в пролиферации ЭЦ и воспалительных реакциях [12].

Астроциты (астроглия), являются наиболее многочисленными глиальными клетками, имеющими сложную морфологию. Традиционно их делят на две категории: протоплазматические и фиброзные. Протоплазматические астроциты локализуются в хорошо васкуляризированном сером веществе. Они имеют несколько крупных отростков, от которых отходит большое количество тонких ветвящихся отростков. Фиброзные астроциты – клетки с длинными малоразветвлёнными отростками, находящиеся в менее васкуляризированном белом веществе. Отростки астроцитов достигают базальных мембран капилляров, формируя периваскулярные пограничные мембраны. Сама базальная мембрана капилляров связана с концевыми ножками астроцитов с помощью определенных белков (аквапорин IV и комплекс дистрофин-дистрогликан) с протеогликаном агрином. [13]. Аквапорин-4 экспрессируется астроцитами и локализуется, главным образом, в участках плазматической мембраны астроцитов, обращенной к базальной мембране эндотелиальных клеток. Агрин связывается с дистрофин-дистрогликановым комплексом, связанным с аквапорином-4. Потеря агрина ведет к перераспределению аквопорина-4 и нарушению направленности транспорта воды из клетки и возникновению цитотоксического отека. Это, в свою очередь, приводит к нарушению плотных соединений в ГЭБ и к развитию вазогенного отека. То есть аквапорин-4 необходим для параваскулярного обмена между цереброспинальной и интерстициальной жидкостями, в случае развития вазогенного или интерстициального отека способствует устранению воды из мозга [14-15]. В ЦНС они играют важную роль в динамической передаче сигналов, таких как выведение отходов, настройка мозгового кровотока, обеспечение энергетического баланса и метаболизма нейронов регуляция сосудистой функции, ионный гемостаз и уравновешивание нейроиммунных реакций. [16].

Микроглия – это разновидность нейроглии, которая может быть обнаружена по всему головному и спинному мозгу. В ткани головного мозга они составляют около 5-20% от общей популяции глиальных клеток. Она обеспечивает иммунитет, поглощая опасные инородные частицы, восстанавливает поврежденную ткань мозга, участвует во внеклеточной передаче сигналов [62]. Кроме того, появляется все больше доказательств того, что экспрессия плотных контактов может регулироваться возбужденной микроглией, что улучшает целостность и эффективность ГЭБ [17].

Базальная мембрана эндотелия сосудов ЦНС в основном состоит из белков внеклеточного матрикса. В ее составе выделяют четыре основных типа белка: коллаген IV, ламинин, нидоген (также называемый энтактином) и гепарансульфатные протеогликаны (HSPG), которые включают перлекан и агрин. Коллагены представляют собой белки с характерной тройной спиралью из трех α-цепей. Идентифицировано шесть различных α-цепей коллагена IV. Коллаген IV может связываться с интегринами α1β1 и α3β1, которые экспрессируются эндотелиальными клетками микрососудов головного мозга и астроцитами. Ламинины представляют собой тримерные белки, состоящие из цепей α, β, γ. Нидоген имеет две изоформы: нидоген-1 и нидоген-2. Оба могут сшивать коллаген IV и ламинин. Перлекан может взаимодействовать с другими компонентами базальной мембраны и

гепарин-связывающими факторами роста. И нидогены, и перлекан синтезируются эндотелиальными клетками микрососудов головного мозга и перицитами. Агрин может взаимодействовать с ламинином и продуцируется эндотелиальными клетками микрососудов головного мозга, перицитами и астроцитами. Механизмы и действия нидогена и агрина на сегодняшний день не ясны. Предполагается, что перлекан поддерживает и восстанавливает ГЭБ посредством рекрутирования перицитов после ишемического инсульта [18].

Избирательная проницаемость ГЭБ и известные транспортные механизмы. Эндотелиальные клетки ГЭБ экспрессируют специфические поляризованные транспортные системы для жесткого контроля движения растворенных веществ, ионов и воды в парацеллюлярном пространстве. Более 98% низкомолекулярных препаратов не проникают в мозг. Жирорастворимые вещества легко проникают через плазматическую мембрану эндотелиальных клеток [19]. К ним относятся стероидные гормоны, морфин. В дальнейшем было показано, что небольшие молекулы лекарственных веществ, соответствующие «Правилу пяти» Липинского, включающему молекулярную массу, липофильность, площадь полярной поверхности, водородные связи и заряд, легко проникают через ГЭБ. В целом ГЭБ сочетает свойства физического барьера и специфические транспортные системы, обеспечивающие доставку необходимых веществ, что позволяет жестко регулировать гомеостаз внеклеточной среды ЦНС. Кроме того, специализированные молекулы обратного транспорта (например Р-гликопротеин) выводят лекарства сквозь ГЭБ и таким образом являются препятствиями для их проникновения в мозг [8].

Пассивный трансцитоз, также известный как неспецифический перенос, имеет два возможных пути через эндотелиальный слой микрососудов: парацеллюлярный и трансцеллюлярный. Парацеллюлярный путь является основным путем, блокируемым плотными соединениями клеточных промежутков, ограничивающими ионы, полярные растворенные вещества и большинство макромолекул. ГЭБ разрушается при некоторых заболеваниях головного мозга. Одной из терапевтических стратегий использования парацеллюлярного пути является подавление экспрессии белков плотных контактов. Например, модулятор под названием миноксидилсульфат (MS), который закрепляет калиевый канал, улучшает транспортировку путем ослабления белков плотного соединения [13]. В физиологических условиях пассивное перемещение водных растворов по водному пути межклеточной щели между эндотелиальными клетками через мелкие поры в плотных соединениях, т.е. по парацеллюлярному пути, незначительно. Поскольку точная молекулярная природа парацеллюлярного транспорта до сих пор в значительной степени неясна, использование этого пути для транспорта наночастиц, содержащих лекарство, в мозг может быть практически незначительным. В качестве альтернативы исследователи рассматривают транспорт через эндотелиальные клетки, т.е. посредством трансцеллюлярного транспорта [20].

Трансцеллюлярная проницаемость ГЭБ для гидрофильных веществ также невелика, поскольку ЭЦ в составе ГЭБ демонстрируют крайне низкую трансцитотическую активность по сравнению с другими тканями. Таким образом, чтобы попасть в ткань мозга или покинуть её, молекулы должны проникнуть сквозь две мембранные оболочки, имеющие липофильный слой. Транспортные системы, расположенные по обе стороны клеточной мембраны, играют ключевую роль в контроле этого движения. Работа транспортных систем требует энергии, в связи с этим большее количество митохондрий в этих клетках способствует выработке большего количества молекул АТФ для создания ионных градиентов. В трансцеллюлярном переносе участвуют так называемые белки-переносчики растворенных веществ (SLC). В микрососудах

головного мозга обнаружены SLC: slc2a1 (глюкоза), slc16a1 (лактат, пируват), slc7a1 (катионные аминокислоты) и slc7a5 (нейтральные аминокислоты, L-DOPA) и многие другие [21].

Ткань мозга и особенно нейроны в значительной степени зависят от глюкозы, в первую очередь энергетически. Na-зависимые и независимые переносчики, обозначаемые GLUT, считаются основными транспортерами глюкозы в эндотелиоцитах ГЭБ. Исследования показывают в несколько раз большее количество GLUT1 на аблюминальной мембране ЭЦ, чем на люминальной. Такое асимметричное распределение GLUT1, а также более низкая концентрация глюкозы в паренхиме мозга (1-2 мМ) по сравнению с кровью (~5 мМ) обеспечивают быстрый транспорт глюкозы в мозг [22]. Этот механизм транспорта обладает потенциалом для доставки лекарств в центральную нервную систему для лечения неврологических и нейрососудистых заболеваний, а также опухолей мозга. Возможные подходы включают стратегию пролекарств, при которой молекулы конъюгируются с субстратами транспортеров глюкозы или инкапсулируются в наносистемы доставки (например, липосомы, мицеллы, наночастицы), модифицированные для взаимодействия с транспортерами глюкозы [23].

Еще одним механизмом активного переноса является рецептор-опосредованный трансцитоз (RMT), который позволяет избирательно поглощать макромолекулы. В ЭЦ ГЭБ определены рецепторы для захвата специфических молекул, в том числе рецепторы транспорта инсулина, транспорта трансферрина и транспорта липопротеинов. Селективные молекулы связываются со своими рецепторами в ямках, покрытых клатрином – специализированных участках плазматической мембраны. Эти ямки инвагинируют в цитоплазму и отделяются, образуя покрытые везикулы. Лиганд может отделиться от рецептора после завершения окисления эндосомы и перейти на другую сторону мембраны [24].

Клеточно-опосредованный трансцитоз (CMT) известен как механизм проникновения патогенов в мозг по модели «троянского коня», когда для проникновения сквозь ГЭБ микроорганизм использует инфицированные иммунные клетки, такие как макрофаги и моноциты. Например, путем диапедеза через интактный эндотелий в мозг могут проникнуть ВИЧ-инфицированные клетки. Важным отличием является тот факт, что с помощью CMT проникать через ГЭБ могут молекулы любого типа, а не только обладающие определенными свойствами. В последнее время этот путь стал рассматриваться не только в отношении инфекционных агентов, но и как возможный способ доставки лекарственных средств в ткань мозга [25].

Чтобы улучшить понимание механизмов транспорта ГЭБ и его реакции на внешние стрессовые события, разрабатываются модели in vivo и in vitro. Лабораторные животные используются для построения эффективных моделей, но полного представления о происходящих в организме человека процессах на них невозможно получить. По сравнению с использованием моделей на животных in vivo модели in vitro предлагают более низкие затраты, более высокую производительность и возможность использования клеточных моделей на основе человека, что снижает количество потенциальных проблем, связанных с видозависимыми различиями между ГЭБ человека и животных. Кроме того, модели in vitro сыграли важную роль в сокращении использования животных для решения этических проблем

В литературе сообщалось о различных статических и динамических моделях ГЭБ in vitro. Эти модели нацелены на повторение морфологических и биохимических характеристик ГЭБ в контролируемых и воспроизводимых условиях. Статические модели создаются из эндотелиальных клеток и не могут воспроизвести

морфологические и физиологические аспекты ГЭБ (например, поток жидкости). В динамических моделях этот недостаток исправляется. В качестве эффективной альтернативы
создаются модели, выращенные в лаборатории из клеток человека.

До недавнего времени создавались 2D-модели ГЭБ in vitro, среди которых выделяли модели на основе монокультуры эндотелиальных клеток и transwell-модели ГЭБ in vitro с применением фильтра для создания непосредственного контакта между клетками. В таких моделях эндотелиальные клетки быстро теряют свои ГЭБ-подобные функции [26-27].

В настоящее время активно разрабатываются 3D-модели in vitro. Исследователи высшей технической школы Цюриха предложили микрофлюидную трехмерную модель ГЭБа, которая в значительной степени устраняет вышеназванные ограничения. Ученые объединили на микрожидкостной платформе эндотелиоциты, перициты и астроциты (т.е. воспроизвели трехмерную клеточную структуру микрососудов ГЭБ). Движение жидкости удалось создать с помощью резервуаров, расположенных на обоих концах платформы в виде качелей. Такая искусственная ГЭБ-платформа позволяет воспроизвести основные барьерные функции реального гематоэнцефалического барьера in vitro [28].

Предлагаются различные способы улучшения доставки препаратов через ГЭБ: использование SLC-адаптированных наночастиц, интраназальное введение с использованием аксонального транспорта вещества в обход ГЭБ, использование модифицированных пептидов, экзосом, псевдонутриентов, физико-химических и сигнальных способов воздействия на проницаемость ГЭБ, использование пролекарств, контролируемого окислительного стресса, стволовых клеток [23].

Заключение. Гематоэнцефалический барьер представляет собой комплексную гетерогенную структуру, в которой происходит множество активных и пассивных процессов, позволяющих изолировать нейральную ткань от непосредственного контакта с кровью, и в то же время обеспечивать активную доставку и эвакуацию веществ в мозг и из мозга. Новые исследования структур, процессов и функций в этой области, а также разработка различных моделей и способов воздействия показывают широкий потенциал для лучшего понимания физиологии работы гематоэнцефалического барьера, патологических процессов, а также способов лекарственного воздействия на свойства самого барьера, создания новых лекарственных форм и способов доставки препаратов к забарьерным тканям.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kadry, H. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity / H. Kadry, B. Noorani, L. Cucullo // Fluids and Barriers of the CNS. – 2020. – Vol. 17. – № 1. – P. 1-24.
2. A new blood–brain barrier model using primary rat brain endothelial cells, pericytes and astrocytes / Nakagawa S., Deli M. A., Kawaguchi H. [et al] // Neurochemistry international. – 2009. – Vol. 54. – №. 3-4. – P. 253-263.
3. Daneman, R. The blood–brain barrier / R. Daneman, A. Prat //Cold Spring Harbor perspectives in biology. – 2015. – Vol. 7. – № 1. – P. a020412.
4. Gumbleton, M. Progress and limitations in the use of in vitro cell cultures to serve as a permeability screen for the blood-brain barrier / M. Gumbleton, K. L. Audus //Journal of pharmaceutical sciences. – 2001. – Vol. 90. – № 11. – P. 1681-1698.
5. Claudin-5: A Pharmacological Target to Modify the Permeability of the Blood-Brain Barrier /

Hashimoto Y., Campbell M., Tachibana K. [et al] // Biol. Pharm. Bull. – 2021. – Vol. 44. – № 10. – P. 1380-1390.
6. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood–brain barrier: structural and functional aspects / Haseloff R. F. Dithmer S, Winkler L., [et al] // Seminars in cell & developmental biology. – Academic Press, 2015. – Vol. 38. – P. 16-25.
7. Redox regulation of cell contacts by tricellulin and occludin: redox-sensitive cysteine sites in tricellulin regulate both tri-and bicellular junctions in tissue barriers as shown in hypoxia and ischemia / Cording J. Günther R., Vigolo E. [et al] // Antioxidants & redox signaling. – 2015. – Vol. 23. – № 13. – P. 1035-1049.
8. Tight junction modulating bioprobes for drug delivery system to the brain: a review / Tachibana K., Iwashita Y., Wakayama E. [et al] // Pharmaceutics. – 2020. – Vol. 12. – № 12. – P. 1236.
9. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease / Hall C. N., Reynell C., Gesslein B. [et al] // Nature. – 2014. – Vol. 508. – № 7494. – P. 55-60.
10. Majesky, M. W. Developmental basis of vascular smooth muscle diversity / M. W. Majesky // Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. – 2007. – Vol. 27. – № 6. – P. 1248-1258.
11. Pericytes regulate VEGF-induced endothelial sprouting through VEGFR1 / Eilken H. M., Diéguez-Hurtado R., Schmidt I. [et al] // Nature communications. – 2017. – Vol. 8. – № 1. – P. 1574.
12. Dore-Duffy, P. Pericytes: pluripotent cells of the blood brain barrier / P. Dore-Duffy // Current pharmaceutical design. – 2008. – Vol. 14. – № 16. – P. 1581-1593.
13. The blood–brain barrier: structure, regulation, and drug delivery / Wu D., Chen Q., Chen X. [et al] // Signal Transduction and Targeted Therapy. – 2023. – Vol. 8. – № 1. – P. 217.
14. The disturbed blood-brain barrier in human glioblastoma / Wolburg H., Noell S., Fallier-Becker P. [et al] // Molecular aspects of medicine. – 2012. – Vol. 33. – № 5-6. – P. 579-589.
15. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice / Verkman A. S. Binder D. K., Bloch O. [et al] // Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes. – 2006. – Vol. 1758. – № 8. – P. 1085-1093.
16. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы / Горбачёва Л. Р., Помыткин И. А., Сурин А. М. [и др] // Российский педиатрический журнал. – 2018. – Т. 21. – №. 1. – С. 46-53. [In English] Gorbacheva L.R., Pomytkin I.A., Surin A.M., Abramov E.A., Pinelis V.G. Astrocytes and their role in the pathology of the central nervous system. *Russian Pediatric Journal*, 2018, vol. 21, no. 1, pp. 46-53. (in Russ.)
17. Alahmari, A. Blood-brain barrier overview: structural and functional correlation / A. Alahmari // Neural Plasticity. – 2021. – Vol. 2021.
18. Du, F. Extracellular matrix proteins in construction and function of in vitro blood-brain barrier models / F. Du, E. V. Shusta, S. P. Palecek // Frontiers in Chemical Engineering. – 2023. – Vol. 5. – P. 1130127.
19. Bradbury, M. W. The blood-brain barrier. Transport across the cerebral endothelium / M. W. Bradbury // Circulation research. – 1985. – Vol. 57. – №. 2. – P. 213-222.
20. Georgieva, J. V. Smuggling drugs into the brain: an overview of ligands targeting transcytosis for drug delivery across the blood–brain barrier / J. V. Georgieva, D. Hoekstra, I. S. Zuhorn // Pharmaceutics. – 2014. – Vol. 6. – № 4. – P. 557-583.
21. Zaragozá, R. Transport of amino acids across the blood-brain barrier / R. Zaragozá // Frontiers in physiology. – 2020. – Vol. 11. – P. 973.
22. Patching, S. G. Glucose transporters at the blood-brain barrier: function, regulation and gateways for drug delivery / S. G. Patching // Molecular neurobiology. – 2017. – Vol. 54. – № 2. – P. 1046-1077.
23. Current Update on Transcellular Brain Drug Delivery / Pawar B., Vasdev N., Gupta T. [et al] // Pharmaceutics. – 2022. – Vol. 14. – № 12. – P. 2719.
24. Pulgar V. M. Transcytosis to cross the blood brain barrier, new advancements and challenges / V. M. Pulgar // Frontiers in neuroscience. – 2019. – Vol. 12. – P. 1019.
25. Antibody neutralization of HIV-1 crossing the blood-brain barrier / Lorin V., Danckaert A., Porrot F. [et al] // Mbio. – 2020. – Vol. 11. – № 5. DOI: 10.1128/mbio.02424-20.
26. Мосягина, А. И. Модели ГЭБ in vitro: преимущества и недостатки, текущее положение и перспективы развития / А. И. Мосягина, А. В. Моргун, А. Б. Салмина //Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2021. – Т. 10. – №. 3. – С. 109-120. [In English] Mosyagina A.I., Morgun A.V., Salmina A.B. Overview of existing in vitro BBB models: advantages and disadvantages, current state and future prospects. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*, 2021, vol. 10, no. 3, P. 109-120. (in Russ.)

27. Shah, B. Current Status of In Vitro Models of the Blood-Brain Barrier / B. Shah, X. Dong // Current drug delivery. – 2022. – № 19(10). – P. 1034-1046.

28. 3D In Vitro Blood-Brain-Barrier Model for Investigating Barrier Insults / W. Wei, F. Cardes, A. Hierlemann, M. M. Modena // Advanced Science. – 2023. – Vol. 10. – № 11. – P. 2205752.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Татьяна Ивановна Оконенко – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой общей патологии Института медицинского образования Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, e-mail: Tatyana.Okonenko@novsu.ru.

Анастасия Павловна Новикова – кандидат медицинских наук, проректор по внешним связям и международной деятельности, доцент кафедры нормальной физиологии Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, РФ, e-mail: Anastasiya.Novikova@novsu.ru.

Егор Евгеньевич Румянцев – старший преподаватель кафедры общей патологии Новгородского государственного университета имени Ярослава Мудрого, Великий Новгород, РФ, e-mail: Egor.Rumyantsev@novsu.ru.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Tat'yana I. Okonenko – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the General Pathology Department, Institute of Medical Education, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation, e-mail: Tatyana.Okonenko@novsu.ru.

Anastasia P. Novikova – Candidate of Medical Sciences, Vice-Rector for External Relations and International Activities, Associate Professor of the Department of Normal Physiology, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russian Federation, e-mail: Anastasiya.Novikova @novsu.ru.

Egor E. Rumyantsev – Senior Lecturer, General Pathology Department, Yaroslav-the-Wise Novgorod State University, Veliky Novgorod, Russia, e-mail: Egor.Rumyantsev@novsu.ru.

Для цитирования: Оконенко, Т. И. Гематоэнцефалический барьер – основные структуры и функции / Т. И. Оконенко, А. П. Новикова, Е. Е. Румянцев // Современные вопросы биомедицины. – 2023. – Т. 8. – № 1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_14

For citation: Okonenko T.I., Novikova A.P., Rumyantsev E.E. Blood-brain barrier: defining structures and functions. *Modern Issues of Biomedicine*, 2023, vol. 8, no. 1. DOI: 10.24412/2588-0500-2024_08_01_14