ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР

[1,2]Лебедев А.Р., [1,3]Жибанов П.В., [1,2]Чоботько Д.В., [3]Зотова Д.Р.

[1]Международный медицинский научно-образовательный центр (Владивосток, Россия) avers2@yandex.ru

[2]Дальневосточный федеральный университет (Владивосток, Россия) korobkinanatolij81@gmail.com

[3]Тихоокеанский государственный медицинский университет, Владивосток, Россия, e-mail: porvaks@gmail.com

Научные руководители д.м.н., профессор Рева Г.В., д.т.н., профессор Гульков А.Н.

Аннотация. Исследование посвящено анализу современных данных с учетом новых достижений в изучении гематоэнцефалического барьера, включая все его структурные компоненты и ансамбли взаимодействующих клеток. Показано изменение механизмов регуляции гематоэнцефалического барьера в процессе физиологического развития и старения, а также в результате возрастных нейродегенеративных расстройств. На основании анализа собственных и литературных данных сделан вывод о контролирующей проницаемость нервной системы, решающей роли гематоэнцефалического барьера в точном регулировании нервных процессов.

Ключевые слова: малигнизация, гематотканевой барьер, эндотелий, висцеральные системы, нейрон, нейроглия, микроорганизмы, контаминация

HEMATOENCEPHALIC BARRIER

[1,3]Lebedev A.R., [1,2]Zhibanov P.V., [1,2] Chobotko D.V., [3]Zotova D.R.

[1]International Medical Research and Education Center (Vladivostok, Russia) e-mail: avers2@yandex.ru

[2]Far Eastern Federal University (Vladivostok, Russia) e-mail:chobotko.dv@students.dvfu.ru

[3]Pacific State Medical University, Vladivostok, Russia, e-mail: porvaks@gmail.com

Scientific adviser - MD, professor Reva G.V.; D.T.S., professor Gulkov A.N.

Annotation. The study is devoted to the analysis of modern data, taking into account new advances in the study of the blood-brain barrier, including all structural components and ensembles of interacting cells. Changes in the mechanisms of regulation of the blood-brain barrier in the process of physiological development and aging, as well as as a result of age-related neurodegenerative disorders, have been shown. Based on the analysis of our own and published data, it was concluded that the decisive role of the blood-brain barrier in the precise regulation of nervous processes controlling the permeability of the nervous system.

Keywords: malignancy, hemato-tissue barrier, endothelium, visceral systems, neuron, neuroglia, microorganisms, contamination

---

Актуальность. Возрастное снижение неврологических и когнитивных функций становится все более серьезной проблемой для развитых стран в связи с увеличением числа пожилых людей. Морфологические и биохимические изменения в стареющем мозге уже долгое время являются предметом многих расширенных исследовательских проектов по всему миру. Однако решение вопроса о роли нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в патологических процессах при возрастных нейродегенеративных расстройствах остается нерешенным. Основные элементы гематоэнцефалического барьера и его

поддерживающие механизмы, как и их изменения в процессе физиологического процесса развития и старения, а также возрастных нейродегенеративных расстройств (болезнь Альцгеймера, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, фармакорезистентная эпилепсия) изучены недостаточно. Требуют пересмотра в свете новых данных морфологические изменения клеточных элементов, таких, как эндотелиальные клетки, астроциты, перициты, микроглия, нейронные элементы) ГЭБ и нервно-сосудистые элементы, а также изменения барьера на молекулярном уровне, включая белки плотных контактов, адгезивные соединительные белки, мембранные транспортеры, базальные мембраны и внеклеточный матрикс.

Цель исследования. Изучить особенности гематоэнцефалического барьера мозга.

Материал и методы. В работе использованы наиболее показательные работы по динамике совершенствования представлений о гематоэнцефалическом барьере мозга и его особенностях в возрастном аспекте, а также микробной контаминации и малигнизации.

Результаты собственных исследований и их обсуждение.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – это эволюционно законсервированное структурное и функциональное разделение между циркулирующей кровью и центральной нервной системой (ЦНС). Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) предотвращает попадание нейротоксичных компонентов плазмы, клеток крови и патогенов в мозг. В то же время ГЭБ регулирует транспорт молекул в центральную нервную систему (ЦНС) и из нее, что поддерживает строго контролируемый химический состав нейрональной среды, необходимый для правильного функционирования нейронов. Контролируя проницаемость нервной системы и из нее, ГЭБ играет решающую роль в точном регулировании нервных процессов. Однако очень мало известно о том, как регулируется гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Последние публикации и соответствующая литература позволили нам суммировать возрастные изменения ГЭБ по основным показателям: проникновение веществ, участвующих в регуляции трофического обеспечения нейронов; циркадный ритм функции ГЭБ; влияние и последствия дисфункции ГЭБ, вызванной нейродегенерацией и аутоиммунными заболеваниями ЦНС. Молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе функционирования ГЭБ, влияют на физиологию транспорта через ГЭБ, эндотелий и перициты, а также регулируют периваскулярный и параваскулярный транспорт. Неврологические расстройства с первичным генетическим дефектом в клетках, ассоциированных с ГЭБ, являются яркой демонстрацией связи между распадом ГЭБ и нейродегенерацией. Многие авторы указывают на влияние генов, лежащих в основе наследования и / или повышенной восприимчивости к болезни Альцгеймера (AD), болезни

Паркинсона (PD), болезни Хантингтона и бокового амиотрофического склероза (ALS), на ГЭБ в отношении других патологий и неврологических нарушений. Имеются данные о дисфункции ГЭБ, связанной с неврологическим дефицитом и другими патологиями, как рассеянный склероз, другие нейродегенеративные расстройства и острые расстройства ЦНС, таких как инсульт, черепно-мозговая травма, повреждение спинного мозга и эпилепсия. Следует подчеркнуть, что несмотря на технологические достижения в исследовании функций ГЭБ в живом человеческом мозге, а также на молекулярном и клеточном уровнях, остаются ключевые вопросы, на которые пока нет ответа.

Имеются данные, что сон способствует выведению метаболитов через ГЭБ. Огромную роль ГЭБ играет в метаболизме железа в нервной ткани. Железо необходимо практически для всех типов клеток и организмов. О высоком значении железа для функции мозга свидетельствует наличие рецепторов трансферрина на эндотелиальных клетках капилляров головного мозга. Транспортировка железа в мозг из системы кровообращения регулируется для извлечения железа эндотелиальными клетками капилляров головного мозга в условиях поддержания постоянства его концентрации, особенно в условиях дефицита железа, необходимого особенно во время развития мозга. Установлено, что ретроградный аксональный транспорт в черепно-двигательном нерве зависит от возраста и варьируется от почти незначительного в мозге новорожденного до высокого в мозге взрослого человека. На сегодняшний день отсутствуют данные о том, что пептиды, такие как инсулин, энкефалины проходят через ГЭБ с помощью определенных транспортных систем. Поскольку площадь поверхности ГЭБ в 5000 раз больше, чем площадь поверхности барьера гемато-спинномозговая жидкость, маловероятно, что транспорт через барьер гемато-спинномозговая жидкость обеспечивает быстрое распределение циркулирующих пептидов в интерстициальном пространстве головного мозга. Циркулирующие нейропептиды могут потенциально быстро влиять на активность мозга, не пересекая ГЭБ и не проникая в интерстициальные или синаптические пространства мозга. Понимание механизмов транспорта циркулирующих питательных веществ и гормонов через стенку капилляров головного мозга через ГЭБ важно, поскольку наличие этих веществ в мозге влияет на ряд церебральных метаболических путей. Например, использование мозгом глюкозы, кетоновых тел и аминокислот с разветвленной цепью или производство моноаминов, ацетилхолина, карнозина и нуклеозидов может при определенных условиях зависеть от транспорта через ГЭБ циркулирующих питательных веществ-предшественников. Стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы легко проходят через ГЭБ благодаря липидной связи и посреднической роли носителя, соответственно. Хотя стероидные гормоны и гормоны щитовидной железы прочно связаны белками плазмы, гормон,

связанный с белками, а не свободная (диализируемая) часть, является основной фракцией плазмы, транспортируемой через ГЭБ. Что касается циркулирующих пептидов, имеющиеся данные указывают на то, что пептиды быстро распределяются в интерстициальном пространстве головного мозга околожелудочковых органов головного мозга, то есть примерно в шести небольших областях вокруг желудочков, в которых отсутствует ГЭБ. И наоборот, отсутствие пептидных носителей предотвращает быстрое распределение пептидов в подавляющем большинстве интерстициальных или синаптических пространств мозга.

Однако недавние исследования показывают, что некоторые пептиды, например, инсулин, могут связывать специфические рецепторы на кровяной стороне ГЭБ и, таким образом, влиять на клетки нейральной поверхности ГЭБ, без прохождения пептида через стенку капилляров.

Заключение Признание новых участников и инициаторов процесса нейродегенерации на уровне ГЭБ может открыть новые возможности для новых терапевтических подходов к лечению многочисленных хронических нейродегенеративных расстройств, в настоящее время не имеющих патогенетически эффективных лекарств. В то время как роль гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) все больше признается в разработке методов лечения нейродегенеративных расстройств, на сегодняшний день существует несколько стратегий, которые позволяют доставлять лекарства, не пересекающиеся с ГЭБ, непосредственно к месту их действия, мозгу. Подходы к влиянию на ГЭБ глубоко исследуются в связи с патологией: среди основных важных заболеваний ЦНС внимание уделяется применению наномедицинских препаратов для лечения нейродегенеративных расстройств (болезнь Альцгеймера, Паркинсона и Хантингтона) и на другие патологии головного мозга, такие как эпилепсия, инфекционные заболевания, рассеянный склероз, лизосомные нарушения накопления, инсульты. Передача нервных сигналов в центральной нервной системе (ЦНС) требует строго контролируемой микросреды. Клетки на трех ключевых интерфейсах образуют барьеры между кровью и ЦНС: гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), гематоэнцефалический барьер и паутинный барьер. ГЭБ на уровне эндотелия микрососудов головного мозга является основным местом обмена между кровью и ЦНС. На современном этапе обобщены структура и функция ГЭБ, физический барьер, образованный эндотелиальными плотными контактами, и транспортный барьер, являющийся результатом мембранных транспортеров и везикулярных механизмов. Также установлены роли ассоциированных клеток, особенно астроцитарных глиальных клеток, перицитов и микроглии. Имеются данные по эмбриональному развитию ГЭБЮ но его

изменения при патологии изучены недостаточно. ГЭБ подвержен краткосрочному и долгосрочному регулированию, которое может нарушаться при патологии. Любая программа по таргетной доставке лекарств в ЦНС должна учитывать особенности ГЭБ.

Работа выполнена при финансовой поддержке Международного Медицинского Научно-образовательного Центра, (Владивосток, Россия)

Список литературы

1. Cuddapah V.A., Zhang S.L., Sehgal A. Regulation of the Blood-Brain Barrier by Circadian Rhythms and Sleep. Trends Neurosci. 2019.- Jul;42(7):500-510. doi: 10.1016/j.tins.2019.05.001.

2. Mazzei T., Novelli A., Mini E., Periti P. Concentrazioni plasmatiche e tissutali degli antibiotici: qual è il loro valore predittivo? [Plasma and tissue antibiotic concentrations: what is their prognostic value?]. Ann Ital Med Int. 1992.- Jul-Sep;7(3 Suppl):67S-73S.

3. Pan W., Kastin A.J.The Blood-Brain Barrier: Regulatory Roles in Wakefulness and Sleep. Neuroscientist. 2017.- Apr;23(2):124-136. doi: 10.1177/1073858416639005.

4. Grabrucker A.M., Ruozi B., Belletti D., Pederzoli F., Forni F., Vandelli M.A., Tosi G. Nanoparticle transport across the blood brain barrier. Tissue Barriers. 2016.- Feb 25;4(1):e1153568. doi: 10.1080/21688370.2016.1153568.

5. 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 Jan;37(1):13-25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.

6. Miroshkina V.N., Kosmachev A.B., Salova L.S. K voprosu o mekhanizme transorta fosfororganicheskikh soedineniĭ cherez gisto-gematicheskie bar'ery [The mechanism of the transport of organophosphorus compounds across the histo-hematic barriers]. Eksp Klin Farmakol. 1999 Nov-Dec;62(6):48-51.

7. Maĭzelis M.Ia., Zabludovskiĭ A.L. Vliianie vnutriutrobnoĭ gipoksii na sintez belka v raznykh otdelakh mozga i funktsiiu gisto-gematicheskikh bar'erov v pozdnem ontogeneze u krys [Influence of intrauterine hypoxia on protein synthesis in different regions of the brain and on functioning of the histo-hematic barrier during late ontogenesis in rats]. Biull Eksp Biol Med. 1977.- Oct;84(10):416-9.

8. Uvarova T.M. Changes in the incorporation of labeled amino acids into separate protein fractions of the cerebral tissue in rats after intrauterine hypoxia.//Biull Eksp Biol Med.- 1990.- Oct;110(10):351-2.

9. Pardridge W.M. Neuropeptides and the blood-brain barrier.//Annu Rev Physiol. 1983;45:73-82. doi: 10.1146/annurev.ph.45.030183.000445.

10. Pardridge W.M.Transport of nutrients and hormones through the blood-brain barrier.//Diabetologia. 1981.- Mar;20 Suppl:246-54.

11. Sweeney M.D, Zhao Z., Montagne A., Nelson A.R., Zlokovic B.V. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. Physiol Rev. 2019.- Jan 1;99(1):21-78. doi: 10.1152/physrev.00050.2017.

12. Erdő F., Denes L., de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. J Cereb Blood Flow Metab. 2017.- Jan;37(1):4-24. doi: 10.1177/0271678X16679420.