

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13599-108>

Обзорная статья

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР: ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЙ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЛИОБЛАСТОМой

© С.С. Скляр^{1,2}, А.П. Трашков^{2,3}, М.В. Мацко⁴⁻⁶, А.Л. Коневега^{2,3}, М.Ю. Копаева³,
А.Б. Черепов³, Н.В. Цыган^{7,2}, Б.И. Сафаров¹, Н.Е. Воинов¹, А.Г. Васильев⁸

¹ Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал Национального медицинского исследовательского центра им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург, Россия;

² Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская область, Россия;

³ Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;

⁴ Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург, Россия;

⁵ Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия;

⁶ Санкт-Петербургский медико-социальный институт, Санкт-Петербург, Россия;

⁷ Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург, Россия;

⁸ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

Для цитирования: Скляр С.С., Трашков А.П., Мацко М.В., Коневега А.Л., Копаева М.Ю., Черепов А.Б., Цыган Н.В., Сафаров Б.И., Воинов Н.Е., Васильев А.Г. Гематоэнцефалический барьер: особенности изменений структурно-функциональной организации у пациентов с глиобластомой // Педиатр. – 2022. – Т. 13. – № 5. – С. 99–108. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13599-108>

Изучение гематоэнцефалического барьера началось на рубеже XVIII–XIX вв. На сегодняшний день благодаря большому количеству проведенных исследований очевидно, что данная система имеет невероятно сложную структуру на органном, тканевом и молекулярно-генетическом уровне. Возрастает научный интерес к изменениям в гематоэнцефалическом барьере, которые происходят при патологических неопластических процессах. Как оказалось, перестройка этой системы является важным и неотъемлемым этапом патогенеза глиобластомы, опухоли центральной нервной системы с самым неблагоприятным прогнозом. Гетерогенная структура с формированием участков измененного клеточного состава, неравномерная и неконтролируемая проницаемость, обеспечиваемая большим количеством транспортных везикул и разрушением плотных контактов между эндотелиоцитами, активный отток молекул из паренхимы благодаря непрерывному синтезу новых порций ABC-белков переносчиков, создание незрелой сосудистой сети под действием высокой экспрессии VEGF-клетками опухоли – главные характеристики гематоопухолевого барьера, формирующегося при глиобластоме и поддерживающего ее выживаемость. Дальнейшее изучение особенностей строения и механизмов функционирования данной системы у пациентов с глиобластомой – новая и перспективная задача в современной нейроонкологии, решение которой не только расширит представление о биологии и понимании патогенеза самой распространенной и злокачественной опухоли головного мозга, но и позволит повысить эффективность лечения пациентов и улучшить прогноз.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер; глиобластома; гематоопухолевый барьер; головной мозг; нейро-онкология.

Поступила: 18.08.2022

Одобрена: 14.09.2022

Принята к печати: 28.10.2022

DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13599-108>

Review Article

BLOOD-BRAIN BARRIER: PECULIARITIES OF STRUCTURAL AND FUNCTIONAL ORGANIZATION IN PATIENTS WITH GLIOBLASTOMA

© Sofia S. Sklyar^{1,2}, Alexander P. Trashkov^{2,3}, Marina V. Matsko⁴⁻⁶, Andrey L. Konevega^{2,3}, Marina Yu. Kopaeva³, Anton B. Cherepov³, Nikolai V. Tsygan^{7,2}, Bobir I. Safarov¹, Nikita E. Voinov¹, Andrei G. Vasiliev⁸

¹ Polenov Russian Neurosurgical Institute – the Branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia;

² B.P. Konstantinov Petersburg Nuclear Physics Institute of National Research Centre “Kurchatov Institute”, Saint Petersburg, Russia;

³ National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia;

⁴ Clinical Scientific-Practical Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia;

⁵ Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia;

⁶ St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia;

⁷ Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia;

⁸ St. Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russia

For citation: Sklyar SS, Trashkov AP, Matsko MV, Konevega AL, Kopaeva MYu, Cherepov AB, Tsygan NV, Safarov BI, Voinov NE, Vasiliev AG. Blood-brain barrier: peculiarities of structural and functional organization in patients with glioblastoma. *Pediatrician (St. Petersburg)*. 2022;13(5):99-108. DOI: <https://doi.org/10.17816/PED13599-108>

The research of the blood-brain barrier began at the turn of the 18th–19th centuries. To date due to the large number of studies conducted, it is obvious that this system has an impossibly complex structure at the organ, tissue and molecular genetic levels. Scientific interest in the changes in the blood-brain barrier that occur during pathological neoplastic processes is increasing. As it turned out, the restructuring of this system is an important and integral stage in the pathogenesis of glioblastoma, a tumor of the central nervous system with the most unfavorable prognosis. Heterogeneous structure with the formation of areas of altered cellular composition, uneven and uncontrolled permeability, provided by a large number of transport vesicles and the destruction of tight contacts between endotheliocytes, active outflow of molecules from the parenchyma due to the continuous synthesis of new portions of ABC-carrier proteins, the creation of an immature vascular network under the influence of high expression of VEGF by tumor cells – the main characteristics of the hematopoietic barrier, formed in glioblastoma and supporting its survival. The further research of the features of the structure and mechanisms of functioning of the blood-brain barrier in glioblastoma is a new and promising task in modern neuro-oncology, the solution of which will not only expand the understanding of the biology of the most common and malignant brain tumor but will also improve the effectiveness of treatment of patients and improve the prognosis.

Keywords: blood-brain barrier; glioblastoma; blood-tumour barrier; brain; neurooncology.

Received: 18.08.2022

Revised: 14.09.2022

Accepted: 28.10.2022

Термин «гематоэнцефалический барьер» (ГЭБ) был введен в 1921 г. Линой Соломоновной Штерн [24]. В то время под данным понятием подразумевался особый защитный аппарат, способный «просеивать» в паренхиму мозга вещества, присутствующие в крови. Благодаря большому количеству проведенных исследований за последние 100 лет сформировалось четкое представление, что ГЭБ — это сложно организованная динамическая система, выполняющая не только защитную функцию, но и поддерживающая гомеостаз, обеспечивая необходимым питанием структуры головного мозга.

Детальные и тщательные электромикроскопические исследования позволили подробно изучить структурную организацию ГЭБ. Анатомическими элементами, из которых складывается данная система, служат морфологически и функционально связанные между собой эндотелиоциты капилляров, перициты и астроциты, объединенные понятием «нейроваскулярная единица» [1–3, 23].

Следует отметить, что эндотелиоциты ГЭБ отличаются от аналогичных клеток других органов и систем [14, 19]. Для эндотелиальных клеток ГЭБ при отсутствии патологического процесса характерно весьма ограниченное количество адгезивных молекул для лимфоцитов [14, 23]. Эндотелиоциты

ГЭБ также характеризуются низким содержанием трансцитозных везикул и наличием плотных контактов, полностью герметизирующих межклеточные пространства и создающих высокое трансэндотелиальное электрическое сопротивление, что значительно ограничивает парацеллюлярную диффузию [12] (рис. 1, часть А). Основными строительными элементами плотных контактов являются клаудин-5 и окклюдины [17]. Данные белки имеют внутриклеточные домены, связанные с каркасным белком ZO1 (зонулаокклюдин-1), тем самым регулируя цитоскелет.

Эндотелиоцитам отведена главная роль контроля проницаемости ГЭБ [3, 11] (рис. 1, часть В). За счет наличия плотных контактов между эндотелиальными клетками парацеллюлярный транспорт возможен лишь для малых гидрофильных молекул (ионы, вода). Трансцеллюлярная диффузия в ГЭБ допустима, однако тоже имеет жесткие ограничения: отсутствие заряда, липофильность и низкая молекулярная масса (менее 400 Да). Для транспорта более сложных веществ эндотелиальные клетки ГЭБ экспрессируют SLC (транспортные белки растворенных веществ) и ряд рецепторов, регулирующих рецептор-опосредованный эндоцитоз, часть которых приведена ниже.

Транспортные системы гематоэнцефалического барьера

Транспортная система	Транспортер	Субстрат	Направление транспорта
Транспорт, опосредованный переносчиками растворенных веществ (Solute carrier, SLC)	GLUT-1 (транспортёр глюкозы-1)	Глюкоза, сахара	В паренхиму мозга
	SMIT (котранспортер натрия/мио-инозитола)	Мио-инозитол	В паренхиму мозга
	CAT-1, CAT-3 (катионный переносчик аминокислот)	Лизин, аргинин	В паренхиму мозга
	LAT1–2 (транспортёр больших нейтральных аминокислот)	Глутамат, гистидин, триптофан, тирозин, аспарагин и др.	В паренхиму мозга
	GLYT-1 (транспортёр глицина)	Глицин	В паренхиму мозга
	MCT-1 (транспортёр монокарбоксилата)	Лактат, кетоновые тела	В паренхиму мозга
	FATP-1, FATP-4, MSFD2A/NLS-1 (транспортёры жирных кислот)	Незаменимые жирные кислоты	В паренхиму мозга
	ENT1–2, CNT1–3 (нуклеозидные транспортёры)	Нуклеозиды, нуклеиновые кислоты	В паренхиму мозга
	MCT-8, OATP1C1 (транспортёры гормонов)	Тиреоглобулины (Т3 и Т4)	В паренхиму мозга
	SMVT (натрий-зависимый мультивитаминный транспортёр)	Витамины	В паренхиму мозга
	OAT2-3, OCT1-3, OCTN-2 (переносчики органических анионов и катионов)	Анионы и катионы	В паренхиму мозга
	SNAT2-3, SNAT-5 (натрий связанный переносчик нейтральных аминокислот)	Аланин, пролин, серин, глицин, глутамин	Из паренхимы мозга
	ASCT-1 (переносчик аланина, серина, цистеина)	Аланин, серин, цистеин, глицин, изолейцин, лейцин	Из паренхимы мозга
	TAUT (переносчик таурина)	Таурин	Из паренхимы мозга
Транспорт, опосредованный рецепторами	TfR (рецептор трансферрина)	Трансферрин	В паренхиму мозга
	IR (инсулиновый рецептор)	Инсулин	В паренхиму мозга
	LEP-R (рецептор лептина)	Лептин	В паренхиму мозга
	VI (рецептор вазопрессина)	Вазопрессин	Двунаправленный
	LRP-1 (липопротеиновый рецептор)	Липопротеины	Из паренхимы мозга
Транспорт, опосредованный АТФ-связывающими кассетными транспортерами	P-gp, MDR1 (P-гликопротеин)	Токсины и ксенобиотики, в том числе лекарственные препараты	Из паренхимы мозга
	MRP (другие белки мультилекарственной устойчивости)		
	BCRP (белок устойчивости к раку молочной железы)		

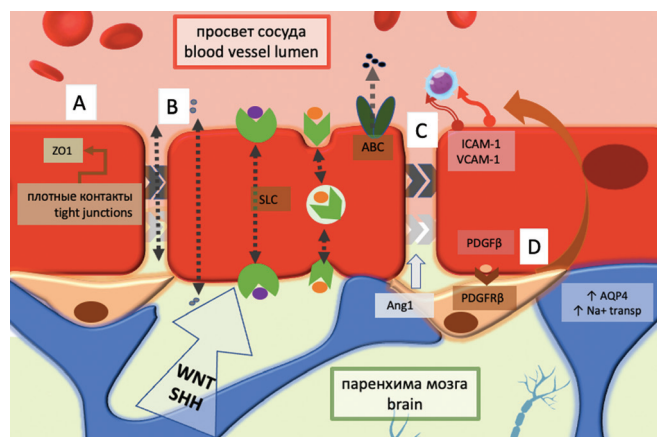


Рис. 1. Строение и функционирование гематоэнцефалического барьера в физиологических условиях. А — эндотелиоциты соединены между собой плотными контактами, состоящими из белков клаудина-5 и окклюдина. У данных соединений имеется внутриклеточный домен, регулирующий цитоскелет через зонулаокклюдин-1 (ZO1); В — показаны основные транспортные механизмы в эндотелии (трансцеллюлярный, парацеллюлярный, с помощью транспортных белков растворенных веществ (SLC) и белка рецептор-опосредованного эндоцитоза (РОЭ) и эффлюкс-путь через белки ABC (АТФ-связывающие кассетные транспортеры). Регуляция экспрессии данных переносчиков контролируется астроцитами и перицитами посредством WNT- β -катенинового и SHH-сигнального путей; С — перициты и астроциты совместно экспрессируют ангиотензин-1 (Ang1), отвечающий за формирование плотных контактов между эндотелиоцитами. Перициты контролируют экспрессию адгезивных молекул на эндотелиоцитах (ICAM-1, VCAM-1); D — фиксация перицитов на базальной мембране обеспечивается благодаря экспрессии им рецептора тромбоцитарного фактора роста β (PDGFR β) и синтеза эндотелиоцитами тромбоцитарного фактора роста β (PDGF β)

Fig. 1. The structure and functioning of the blood-brain barrier in physiological conditions. A. Endotheliocytes are connected by tight contacts consisting of proteins claudin-5 and occludin. These compounds have an intracellular domain that regulates the cytoskeleton through ZO1. B. The main transport mechanisms in the endothelium (transcellular, paracellular, by SLC and receptor-mediated endocytosis, and the efflux pathway through ABC proteins are shown. The regulation of the expression of these carriers is controlled by astrocytes and pericytes via the WNT-catenin and SHH signaling pathways. C. Pericytes and astrocytes express Ang1, which is responsible for the formation of tight contacts between endotheliocytes. Pericytes control the expression of adhesive molecules on endotheliocytes (ICAM-1, VCAM-1). D. Fixation of pericytes on the basement membrane is ensured by their expression of PDGFR β and synthesis by endotheliocytes of PDGF β

Главным эффлюксным механизмом ГЭБ считается транспорт, опосредованный АТФ-связывающими кассетными переносчиками, белками ABC, экспрессируемыми на апикальной мембране эндотелиоцитов [11]. Присутствие этих белков способствует быстрому выведению из паренхимы мозга токсических веществ и продуктов обмена.

При том что проницаемость ГЭБ определяется в первую очередь свойствами эндотелиоцитов, регулирование этого процесса происходит посредством перицитов и астроцитов (рис. 1, часть В). Проведенные генетические исследования ГЭБ продемонстрировали активность WNT- β -катенинового (Wingless) и SHH-сигнального (SonicHedgehog) путей [5, 8, 14]. Через данные сигнальные пути перициты и астроциты регулируют функциональное состояние и экспрессию соединительных и транспортных белков в эндотелии, тем самым корректируя трансклеточный и парацеллюлярный транспорт, поддерживая гомеостаз центральной нервной системы.

Перициты — периваскулярные клетки, встроенные в базальную мембрану, — прикрепляются к эндотелиальным клеткам благодаря синтезу последними PDGF β (тромбоцитарного фактора роста β), действующего как аттрактант для перицитов, экспрессирующих PDGFR β (рецептор к тромбоцитарному фактору роста β) [4, 8] (рис. 1, часть D). На экспериментальной модели было показано, что дефицит перицитов приводит к нарушению транспорта через ГЭБ омега-3 жирных кислот, необходимых для нормального функционирования нейронов [7]. Как оказалось, регуляция данного процесса происходит через индукцию перицитами белка-переносчика MSFD2A/NLS1. Помимо этого, перициты играют важную роль в поддержании каркасной структуры ГЭБ, синтезируя компоненты внеклеточного матрикса (протеогликан, коллаген, эластин) и сократительные белки (актин, тропомиозин, миозин), тем самым моделируя диаметр капилляров и регулируя мозговой кровоток [13]. Стоит отметить и роль перицитов в реализации работы иммунной системы. Перициты контролируют экспрессию молекулы межклеточной адгезии лимфоцитов (ICAM-1) и молекулу адгезии сосудистого эндотелия (VCAM-1) (рис. 1, часть C), а также синтезируют ИЛ-1 β и ИЛ-6 [23].

Еще одним важным компонентом нейроваскулярной единицы является астроцит — глиальная клетка с большим количеством длинных ветвящихся отростков, с помощью которых астроцит контактирует с нейронами и эндотелием, таким образом обеспечивая связь между нейронной и сосудистой сетью. Важной функцией астроцитов слу-

жит сохранение постоянства водно-электролитного баланса головного мозга. На их отростках в зонах контакта с эндотелием находится большое количество аквапорина-4 (AQP4), способствующего выведению интерстициальных растворенных веществ из субарахноидального пространства, транспортеров для таких нейромедиаторов, как глутамат, гамма-аминомасляная кислота и глицин, а также Na^+/H^+ -обменников, бикарбонатных транспортеров, калиевых каналов, Na^+/K^+ -АТФазы и $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ -котранспортеров, с помощью которых регулируется гомеостаз ионов [2]. Помимо этого, астроциты могут повышать экспрессию Р-гликопротеина (Р-gp), обеспечивая быстрое выведение токсических веществ. Совместно астроциты и перициты синтезируют ангиотензин-1 (Ang-1), который связывается с рецептором на эндотелиоцитах, что приводит к снижению проницаемости ГЭБ (через усиление плотных контактов) и ингибированию трансцеллюлярной диффузии [23] (рис. 1, часть С).

Таким образом, анатомические структуры, из которых складывается ГЭБ, функционируя совместно и зависимо друг от друга, не только защищают паренхиму головного мозга, но и регулируют его функционирование и метаболизм. Изучение механизмов работы ГЭБ имеет не только фундаментальное, но и прикладное клиническое значение. Исследование особенностей функционирования ГЭБ при патологических процессах можно рассматривать как перспективные с целью повышения эффективности лекарственной терапии и продления резистентности.

Гематоопухолевый барьер

Изменение ГЭБ — неотъемлемый компонент патогенеза глиобластомы. Быстрый диффузный рост данного новообразования, потребность в большом количестве питательных веществ и необходимость формирования защитного иммуносупрессивного окружения приводят к разрушению как анатомической, так и функциональной структуры ГЭБ и формированию гематоопухолевого барьера (ГОб) [6, 8, 11, 20].

Инфильтративный рост глиобластомы смещает и разрушает отростки астроцитов, нарушая водно-электролитный гомеостаз, вызывая задержку воды и метаболитов, что влечет за собой отек вещества головного мозга (рис. 2, часть А). Кроме того, реактивные астроциты экспрессируют сфингозин-1-фосфатный рецептор-3 (S1PR-3), что приводит к повышенной проницаемости ГОб для иммунных клеток [13, 15].

Перициты в глиобластоме могут дифференцироваться из опухолевых стволовых клеток [4, 26] (рис. 2, часть В). Для ГОб характерно неравномерное

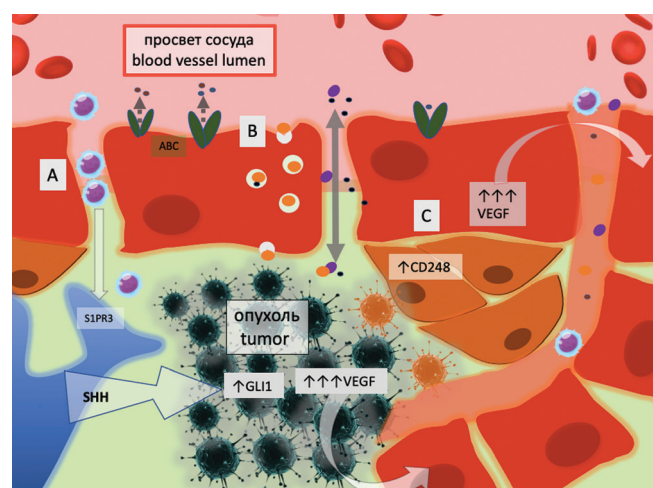


Рис. 2. Строение и функционирование гематоопухолевого барьера. А — разрушение плотных контактов из клаудина-5 и окклюдина приводит к повышенной неконтролируемой парацеллюлярной диффузии и нарушению цитоскелета эндотелиоцита. Инфильтративный рост глиобластомы вызывает смещение и разрушение отростков астроцитов. Реактивные астроциты экспрессируют сфингозин-1-фосфатный рецептор-3 (S1PR-3), что усиливает инфильтрацию Т-лимфоцитами; В — эндотелиоциты гематоопухолевого барьера характеризуются потерей многих переносчиков и наличием большого количества транспортных везикул и белков ABC; С — распределение перицитов гематоопухолевого барьера неравномерное с чередованием зон их отсутствия и областей со слоистой структурой. Дифференцирующиеся из стволовых опухолевых клеток перициты экспрессируют в большом количестве эндосиалин (CD248). Формирование новых сосудов в глиобластоме происходит посредством синтеза опухолевыми клетками и эндотелиоцитами VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). GLI-1 — белок цинкового пальца-1

Fig. 2. The structure and functioning of BTB. A — the destruction of tight junctions (claudin-5 and occluding) leads to increased uncontrolled paracellular diffusion and disruption of the endotheliocyte cytoskeleton. Infiltrative growth of glioblastoma causes displacement and destruction of astrocyte processes. Reactive astrocytes express S1PR-3, which enhances infiltration by T-lymphocytes; B — endotheliocytes are characterized by the loss of many carriers and the presence of a large number of transport vesicles and ABC proteins; C — the distribution of pericytes is uneven with alternating zones of their absence and areas with a layered structure. Differentiating from stem tumor cells, pericytes express a large amount of CD248. The formation of new vessels in glioblastoma occurs through the synthesis of VEGF by tumor cells and endotheliocytes

распределение перицитов на эндотелии с формированием зон отсутствия данных клеток и областей с большой их концентрацией. Такая структура ГОБ необходима, с одной стороны, для улучшения проницаемости для питательных веществ, учитывая выраженную пролиферацию клеток глиобластомы, а с другой — для формирования зон дополнительного защитного барьера. На сегодняшний день уже установлена обратная корреляция между концентрацией перицитов в ГОБ при глиобластоме и эффективностью химиотерапии [26]. Перициты глиобластом активно синтезируют эндосиалин (CD248), который играет важную роль в поддержании микроциркуляторного русла опухоли [18]. Стоит отметить, что экспрессия данного белка наблюдается только в злокачественных опухолях.

Значительные изменения наблюдаются и в эндотелиальном слое (рис. 2, часть С). Разрушение плотных контактов между эндотелиоцитами приводит к повышенной парацеллюлярной диффузии через ГОБ, а снижение синтеза таких переносчиков-транспортеров, как GLU-1 (транспортер глюкозы-1) и MSFD2A/NLS1, увеличивает количество транцитозных везикул [8, 22]. Для эндотелиоцитов ГОБ характерна повышенная экспрессия белков ABC, элиминирующих токсические вещества, в том числе лекарственные препараты, тем самым снижая эффективность противоопухолевой терапии. Помимо этого, эндотелиальные клетки глиобластом и сама опухоль экспрессируют большое количество VEGF (фактор роста эндотелия сосудов), стимулирующего формирование новых незрелых сосудов, что приводит к еще большему разрушению эндотелия [11].

Стоит отметить, что в глиобластоме существуют зоны и с интактным ГЭБ с сохранением всех физиологических свойств [11, 16, 21, 25]. Сохранение областей с интактным ГЭБ служит защитным механизмом глиобластомы от действия различных токсических, в том числе противоопухолевых, веществ.

В настоящее время ведется активное изучение молекулярно-генетического взаимодействия между глиобластомой и ГОБ. В ряде научных работ, посвященных данному вопросу, была обнаружена высокая экспрессия в опухоли белка цинкового пальца-1 (GLI-1), белка-стимулятора SHH-сигнального пути [7, 9, 10] (рис. 2, часть С). Гиперактивация данного каскада приводит к быстрой пролиферации, высокой миграционной активности, поддержанию стволовых опухолевых клеток и синтезу дополнительных порций ABC-белков. На экспериментальной модели было показано, что стимуляция экспрессии GLI1 происходит посредством синтеза

белка SHH астроцитами и эндотелиальными клетками, окружающими глиобластому [10].

В заключение можно сказать, что исследования патофизиологических процессов, определяющих взаимодействие между глиобластомой и ГЭБ/ГОБ, продолжаются. В значительной степени от разрешения сложных, интимных вопросов патогенеза и патоморфоза этого онкологического заболевания зависит прогноз и тактика лечения опухоли. На сегодняшний день сформировалось четкое понимание, что эффективность противоопухолевой терапии зависит не только от молекулярно-морфологических характеристик опухоли, но и от функционального состояния ГЭБ и ГОБ, определяющих возможность как прямого взаимодействия лекарственного препарата с опухолевыми клетками, так и выживаемость клеток глиобластомы при экстремальных воздействиях. Дальнейшее изучение структурно-функциональных особенностей этих барьеров приведет к более глубокому пониманию биологического поведения глиобластомы и определит специфические «терапевтические окна», что повысит эффективность и безопасность лечения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Работа проводилась при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (проект № 075-15-2021-1360).

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. Research was supported by the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (project No. 075-15-2021-1360).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бережанская С.Б., Лукьянова Е.А., Жаворонкова Т.Э., и др. Современная концепция структурно-функциональной организации гематоэнцефалического барьера и основные механизмы нарушения его резистентности // Педиатрия. Журнал

- им. Г.Н. Сперанского. 2017. Т. 96, № 1. С. 135–141. DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-135-141
2. Горбачева Л.Р., Помыткин И.А., Сурин А.М., и др. Астроциты и их роль в патологии центральной нервной системы // Российский педиатрический журнал. 2018. Т. 21, № 1. С. 46–53. DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53
 3. Кувачева Н.В., Салмина А.Б., Комлева Ю.К., и др. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т. 113, № 4. С. 80–85.
 4. Сушков С.А., Лебедева Е.И., Мяделец О.Д. Перicyты как потенциальный источник неоангиогенеза // Новости хирургии. 2019. Т. 27, № 2. С. 212–221. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.2.212
 5. Черепанов С.А., Баклаушев В.П., Габашвили А.Н., и др. Hedgehog-сигналинг и его роль в патогенезе нейроонкологических заболеваний // Биомедицинская химия. 2015. Т. 61, № 3. С. 332–342. DOI: 10.18097/PBMC20156103332
 6. Хачатрян В.А., Ким А.В., Самочерных К.А., и др. Злокачественные опухоли головного мозга, сочетающиеся с гидроцефалией // Нейрохирургия и неврология Казахстана. 2009. № 4. С. 3–20.
 7. Armulik A., Genové G., Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises // *Dev Cell*. 2011. Vol. 21, No. 2. P. 193–215. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.07.001
 8. Arvanitis C.D., Ferraro G.B., Jain R.K. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases // *Nat Rev Cancer*. 2020. Vol. 20, No. 1. P. 26–41. DOI: 10.1038/s41568-019-0205-x
 9. Bar E.E., Chaudhry A., Lin A., et al. Cycloamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma // *Stem Cells*. 2007. Vol. 25, No. 10. P. 2524–2533. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0166
 10. Becher O.J., Hambardzumyan D., Fomchenko E.I., et al. Gli activity correlates with tumor grade in platelet-derived growth factor-induced gliomas // *Cancer Res*. 2008. Vol. 68, No. 7. P. 2241–2249. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6350
 11. Belykh E., Shaffer K.V., Lin C., et al. Blood-brain barrier, blood-brain tumor barrier, and fluorescence-guided neurosurgical oncology: delivering optical labels to brain tumors // *Front Oncol*. 2020. Vol. 10. ID 739. DOI: 10.3389/fonc.2020.00739
 12. De Bock M., Van Haver V., Vandenbroucke R.E., et al. Into rather unexplored terrain-transcellular transport across the blood-brain barrier // *Glia*. 2016. Vol. 64, No. 7. P. 1097–1123. DOI: 10.1002/glia.22960
 13. Brown L.S., Foster C.G., Courtney J.-M., et al. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain // *Front Cell Neurosci*. 2019. Vol. 13. ID282. DOI: 10.3389/fncel.2019.00282
 14. Daneman R., Prat A. The blood-brain barrier // *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015. Vol. 7. ID a020412. DOI: 10.1101/cshperspect.a020412
 15. Gril B., Paranjape A.N., Woditschka S., et al. Reactive astrocytic S1P3 signaling modulates the blood-tumor barrier in brain metastases // *Nat Commun*. 2018. Vol. 9, No. 1. ID2705. DOI: 10.1038/s41467-018-05030-w
 16. Groothuis D.R., Molnar P., Blasberg R.G. Regional blood flow and blood-to-tissue transport in five brain tumor models. Implications for chemotherapy // *Prog Tumor Res*. 1984. Vol. 27. P. 132–153. DOI: 10.1159/000408227
 17. Haseloff R.F., Dithmer S., Winkler L., et al. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects // *Semin Cell Dev Biol*. 2015. Vol. 38. P. 16–25. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.11.004
 18. Jackson S., El Ali A., Virginito D., Gilberg M.R. Blood-brain barrier pericyte importance in malignant gliomas: what we can learn from stroke and Alzheimer's disease // *Neuro Oncol*. 2017. Vol. 19, No. 9. P. 1173–1182. DOI: 10.1093/neuonc/nox058
 19. Mastorakos P., McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system // *Sci Immunol*. 2019. Vol. 4, No. 37. P. 1–29. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav0492
 20. Mo F., Pellerino A., Soffietti R., Rudà R. Blood-brain barrier in brain tumors: biology and clinical relevance // *Int J Mol Sci*. 2021. Vol. 22, No. 23. ID 12654. DOI: 10.3390/ijms222312654
 21. Nduom E.K., Yang C., Merrill M.J., et al. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms // *J Neurosurg*. 2013. Vol. 119, No. 2. P. 427–433. DOI: 10.3171/2013.3.JNS122226
 22. Da Ros M., De Gregorio V., Iorio A.L., et al. Glioblastoma chemoresistance: the double play by microenvironment and blood-brain barrier // *Int J Mol Sci*. 2018. Vol. 19, No. 10. ID2879. DOI: 10.3390/ijms19102879
 23. Pandit R., Chen L., Gotz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery // *Adv Drug Deliv Rev*. 2020. Vol. 165–166. P. 1–14. DOI: 10.1016/j.addr.2019.11.009
 24. Stern L., Gautier R. Recherches sur le liquide céphalo-rachidien. I. Les rapports entre le liquide céphalo-rachidien et la circulation sanguine // *Arch Int Physiol*. 1921. Vol. 17, No. 2. P. 138–192. DOI: 10.3109/13813452109146211
 25. Wesseling P., van der Laak J.A., de Leeuw H., et al. Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme // *J Neurosurg*. 1994. Vol. 81, No. 6. P. 902–909. DOI: 10.3171/jns.1994.81.6.0902

26. Zhou W., Chen C., Shi Y., et al. Targeting glioma stem cell-derived pericytes disrupts the blood–tumor barrier and improves chemotherapeutic efficacy // *Cell Stem Cell*. 2017. Vol. 21, No. 5. P. 591–603.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.10.002

REFERENCES

1. Berezhanskaya SB, Lukyanova EA, Zhavoronkova TE, et al. The modern concept of blood-brain barrier structural-functional organization and basic mechanisms of its resistance disorder. *Pediatrics. Journal named after G.N. Speransky*. 2017;96(1):135–141. (In Russ.) DOI: 10.24110/0031-403X-2017-96-1-135-141
2. Gorbacheva LR, Pomytkin IA, Surin AM, et al. Astrocytes and their role in the pathology of the central nervous system. *Russian Pediatric Journal*. 2018;21(1): 46–53. (In Russ.) DOI: 10.18821/1560-9561-2018-21-1-46-53
3. Kuvacheva NV, Salmina AB, Komleva YuK, et al. Permeability of the hematoencephalic barrier in normalcy, brain development pathology and neurodegeneration. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2013;113(4):8085. (In Russ.)
4. Sushkou SA, Lebedeva EI, Myadelets OD. Pericytes as a potential source of neoangiogenesis. *Surgery news*. 2019;27(2):212–221. (In Russ.) DOI: 10.18484/2305-0047.2019.2.212
5. Cherepanov SA, Baklaushev VP, Gabashvili AN, et al. Hedgehog signaling in the pathogenesis of neuro-oncology diseases. *Biomeditsinskaya khimiya*. 2015;61(3): 332–342. (In Russ.) DOI: 10.18097/PBMC20156103332
6. Khachatryan VA, Kim AV, Samochernykh KA, et al. Zlo-kachestvennye opukholi golovnogogo mozga, sochetayushchiesya s gidrotsefaliei. *Neurosurgery and Neurology of Kazakhstan*. 2009. № 4. C. 3–20. (In Russ.)
7. Armulik A, Genové G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell*. 2011;21(2): 193–215. DOI: 10.1016/j.devcel.2011.07.001
8. Arvanitis CD, Ferraro GB, Jain RK. The blood-brain barrier and blood-tumour barrier in brain tumours and metastases. *Nat Rev Cancer*. 2020;20(1):26–41. DOI: 10.1038/s41568-019-0205-x
9. Bar EE, Chaudhry A, Lin A, et al. Cyclopamine-mediated hedgehog pathway inhibition depletes stem-like cancer cells in glioblastoma. *Stem Cells*. 2007;25(10): 2524–2533. DOI: 10.1634/stemcells.2007-0166
10. Becher OJ, Hambardzumyan D, Fomchenko EI, et al. Gli activity correlates with tumor grade in platelet-derived growth factor-induced gliomas. *Cancer Res*. 2008;68(7): 2241–2249. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-07-6350
11. Belykh E, Shaffer KV, Lin C, et al. Blood-brain barrier, blood-brain tumor barrier, and fluorescence-guided neurosurgical oncology: delivering optical labels to brain tumors. *Front Oncol*. 2020;10:739. DOI: 10.3389/fonc.2020.00739
12. De Bock M, Van Haver V, Vandenbroucke RE, et al. Into rather unexplored terrain-transcellular transport across the blood-brain barrier. *Glia*. 2016;64(7): 1097–1123. DOI: 10.1002/glia.22960
13. Brown LS, Foster CG, Courtney J-M, et al. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:282. DOI: 10.3389/fncel.2019.00282
14. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2015;7:a020412. DOI: 10.1101/cshperspect.a020412
15. Gril B, Paranjape AN, Woditschka S, et al. Reactive astrocytic S1P3 signaling modulates the blood-tumor barrier in brain metastases. *Nat Commun*. 2018;9(1):2705. DOI: 10.1038/s41467-018-05030-w
16. Groothuis DR, Molnar P, Blasberg RG. Regional blood flow and blood-to-tissue transport in five brain tumor models. Implications for chemotherapy. *Prog Tumor Res*. 1984;27:132–153. DOI: 10.1159/000408227
17. Haseloff RF, Dithmer S, Winkler L, et al. Transmembrane proteins of the tight junctions at the blood-brain barrier: structural and functional aspects. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;38:16–25. DOI: 10.1016/j.semcdb.2014.11.004
18. Jackson S, El Ali A, Virginito D, Gilberg MR. Blood-brain barrier pericyte importance in malignant gliomas: what we can learn from stroke and Alzheimer's disease. *Neuro Oncol*. 2017;19(9):1173–1182. DOI: 10.1093/neuonc/nox058
19. Mastorakos P, McGavern D. The anatomy and immunology of vasculature in the central nervous system. *Sci Immunol*. 2019;4(37):1–29. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav0492
20. Mo F, Pellerino A, Soffietti R, Rudà R. Blood-brain barrier in brain tumors: biology and clinical relevance. *Int J Mol Sci*. 2021;22(23):12654. DOI: 10.3390/ijms222312654
21. Nduom EK, Yang C, Merrill MJ, et al. Characterization of the blood-brain barrier of metastatic and primary malignant neoplasms. *J Neurosurg*. 2013;119(2): 427–433. DOI: 10.3171/2013.3.JNS122226
22. Da Ros M, De Gregorio V, Iorio AL, et al. Glioblastoma chemoresistance: the double play by micro-environment and blood-brain barrier. *Int J Mol Sci*. 2018;19(10):2879. DOI: 10.3390/ijms19102879
23. Pandit R, Chen L, Gotz J. The blood-brain barrier: Physiology and strategies for drug delivery. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;165–166:1–14. DOI: 10.1016/j.addr.2019.11.009
24. Stern L, Gautier R. Recherches sur le liquide céphalo-rachidien. I. Les rapports entre le liquide céphalo-rachidien et la circulation sanguine. *Arch Int Physiol*. 1921;17(2):138–192. DOI: 10.3109/13813452109146211

25. Wesseling P, van der Laak JA, de Leeuw H, et al. Quantitative immunohistological analysis of the microvasculature in untreated human glioblastoma multiforme. *J Neurosurg.* 1994;81(6):902–909. DOI: 10.3171/jns.1994.81.6.0902
26. Zhou W, Chen C, Shi Y, et al. Targeting glioma stem cell-derived pericytes disrupts the blood–tumor barrier and improves chemotherapeutic efficacy. *Cell Stem Cell.* 2017;21(5):591–603.e4. DOI: 10.1016/j.stem.2017.10.002

◆ Информация об авторах

**Софья Сергеевна Скляр* — канд. мед. наук, мл. научн. сотр. научно-исследовательской лаборатории нейроонкологии, Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия; мл. научн. сотрудник центра доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская область, г. Гатчина, Россия. E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Александр Петрович Трашков — канд. мед. наук, заведующий, центр доклинических и клинических исследований, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», г. Гатчина, Ленинградская область, Россия; руководитель ресурсного центра нейрокогнитивных исследований, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

Марина Витальевна Мацко — д-р мед. наук, вед. научн. сотр., ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия; ассистент кафедры онкологии, ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия; доцент кафедры онкологии, ЧОУ ВО «Санкт-Петербургский медико-социальный институт», Санкт-Петербург, Россия. E-mail: marinamatsko@mail.ru

Андрей Леонидович Коневага — канд. физ.-мат. наук, руководитель отделения молекулярной и радиационной биофизики, ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., г. Гатчина, Россия; заведующий отделом биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: konevega_al@npni.nrcki.ru

Марина Юрьевна Копеева — научн. сотр., Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: m.kopaeva@mail.ru

Антон Борисович Черепов — вед. инженер, Ресурсный центр нейрокогнитивных исследований. ФГБУ «Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия. E-mail: ipmagus@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author

◆ Information about the authors

**Sofia S. Sklyar* — MD, PhD, Junior Research Associate, Laboratory of Neurooncology, Polenov Russian Neurosurgical Institute – the Branch of Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia; Junior Research Associate, Center for Preclinical and Clinical research, St. Petersburg B.P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Gatchina, Russia. E-mail: s.sklyar2017@yandex.ru

Alexander P. Trashkov — Head, Center of Preclinical and Clinical Research, St. Petersburg B.P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Gatchina, Russia; Head of the Neurocognitive Research Resource Center, National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: alexander.trashkov@gmail.com

Marina V. Matsko — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Leading Research Associate, Clinical Scientific-Practical Center of Oncology, Saint Petersburg, Russia; Assistant Professor, Department of Oncology, Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia; Associate Professor, Department of Oncology, St. Petersburg Medico-Social Institute, Saint Petersburg, Russia. E-mail: marinamatsko@mail.ru

Andrey L. Konevega — MD, PhD, Head, Department of Molecular and Radiation Biophysics, St. Petersburg B.P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Gatchina, Russia; Head of the Department of Biomedical Technologies, National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: konevega_al@npni.nrcki.ru

Marina Yu. Kopaeva — Research Associate, Laboratory of Neuroscience National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: m.kopaeva@mail.ru

Anton B. Cherepov — Lead Engineer, Center for Neurocognitive Research. National Research Center Kurchatov Institute, Moscow, Russia. E-mail: ipmagus@mail.ru

◆ Информация об авторах

Николай Васильевич Цыган — д-р мед. наук, вед. научн. сотр., ФГБУ «Петербургский институт ядерной физики им. Б.П. Константинова Национального исследовательского центра «Курчатовский институт», Ленинградская обл., Гатчина, Россия; доцент, кафедра нервных болезней, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: 77th77@gmail.com

Бобир Ибрагимович Сафаров — канд. мед. наук, заведующий 4-м отделением. ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: safarobob@mail.ru

Никита Евгеньевич Воинов — врач-нейрохирург. ФГБУ «Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: nik_voin@mail.ru

Андрей Глебович Васильев — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической физиологии с курсом иммунопатологии. ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия. E-mail: avas7@mail.ru

◆ Information about the authors

Nikolai V. Tsygan — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department Neurology, Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia; Leading Research Associate, St. Petersburg B.P. Konstantinov Institute of Nuclear Physics, Gatchina, Russia. E-mail: 77th77@gmail.com

Bobir I. Safarov — MD, PhD, Head, 4th Department. Polenov Russian Neurosurgical Institute — the Branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: safarobob@mail.ru

Nikita E. Voinov — Neurosurgeon. Polenov Russian Neurosurgical Institute — the Branch of Almazov National Medical Research Centre, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: safarobob@mail.ru

Andrei G. Vasiliev — MD, PhD, Dr. Sci. (Med.), Head, Pathophysiology Department. Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Saint Petersburg, Russia. E-mail: avas7@mail.ru