

БАРЬЕРНЫЕ СТРУКТУРЫ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

ЧАСТЬ 1: ФУНКЦИИ И ПРОНИЦАЕМОСТЬ

C. В. Виноградов



Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

В первой части обзора обсуждается физиология гематоэнцефалического барьера, его проницаемость в норме и при воспалении. Цитируются источники, описывающие методы воздействия на проницаемость гематоэнцефалического барьера.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, гематоликворный барьер, вентрикулярный барьер, нейроваскулярная единица

Для цитирования: Виноградов, С. В. Барьерные структуры центральной нервной системы. Часть 1: Функции и проницаемость / С. В. Виноградов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2025. Т. 23, № 6. С. 559-564. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-6-559-564>.

Нейроваскулярная единица и защитные барьеры центральной нервной системы

Первое предположение о существовании некой структуры, защищающей центральную нервную систему (ЦНС) от воздействия веществ, циркулирующих в крови, высказал Р. Ehrlich в восьмидесятые годы XIX века, когда отметил, что после внутривенного введения трипановый синий краситель обнаруживался в различных тканях, кроме мозга [1].

В 90-е годы прошлого века в литературе появилось понятие нейроваскулярной единицы (НВЕ), которая включает в себя эндотелий микрососудов мозга, перициты, периваскулярные астроциты, другие глиальные клетки, нейроны и внеклеточный матрикс. Сложная функциональная взаимосвязь между структурами НВЕ обеспечивает непрерывное, строго зависящее от метаболической

активности, поступление к мозгу энергетического субстрата (глюкозы), кислорода и выведение продуктов метаболизма. На уровне НВЕ происходят все межклеточные взаимодействия в мозге. Например, активированные нейроны выделяют глутамат и калий, которые поглощаются астроцитами, они вырабатывают лактат, который используется нейрональными клетками в качестве энергетического субстрата или эндотелиальными клетками для контроля кровотока и целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [2, 3, 4]. Таким образом, НВЕ можно рассматривать как саморегулирующийся компартмент в мозговой ткани, способный поддерживать собственный гомеостаз, и в котором реализуются почти все основные нейробиологические и пластические процессы: нейрональная возбудимость, метаболическое взаимодействие нейронов и астроцитов, глиоваскулярный контроль, иммунное распознавание, нейрогенез / глиогенез. Схематично НВЕ представлена на рисунке 1.

Зачастую, обсуждая структуру отвечающую за гомеостаз ЦНС, говорят о ГЭБ, который является лишь частью барьерных структур, поддерживающих постоянство внутренней среды ЦНС. В поддержании гомеостаза ЦНС также участвуют гематоликворный (ГЛБ) и вентрикулярный барьеры (ВБ).

Гематоэнцефалический барьер

Основными структурными единицами ГЭБ являются клетки эндотелия микрососудов и контактирующие клетки (перициты и астроциты). Клетки эндотелия микрососудов связаны между собой посредством плотных контактов, представленных адгезионными белками клаудином и окcludином, контролирующими межклеточный транспорт ионизированных веществ. Наряду с межклеточным существует также трансцеллюлярный транспорт веществ, который происходит посредством:

- диффузии по градиенту концентрации (H_2O , CO_2 , O_2);

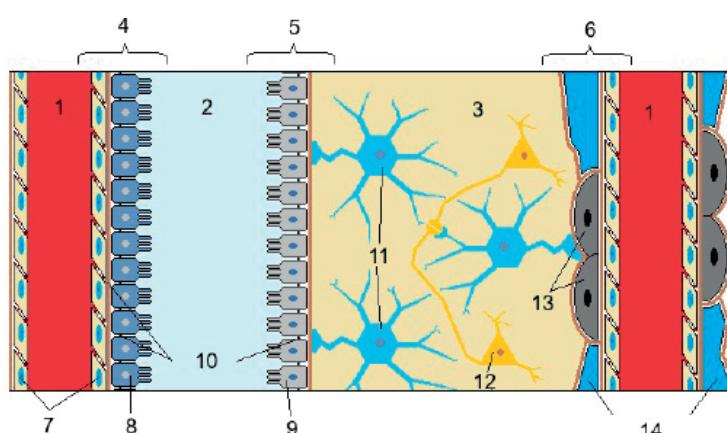


Рисунок 1 – Нейроваскулярная единица (адаптировано из [5])

Примечания – 1 – кровь, 2 – спинномозговая жидкость, 3 – паренхима мозга, 4 – гематоликворный барьер, 5 – вентрикулярный барьер, 6 – гематоэнцефалический барьер, 7 – эндотелиоциты капилляров, 8 – клетки хориоидного сплетения, 9 – эпендимальные клетки, 10 – плотные контакты, 11 – астроциты, 12 – нейрон, 13 – подоциты, 14 – пространства Вирхова-Робина

Figure 1. Neurovascular unit (adapted from [5])

1. Blood
2. Cerebrospinal fluid
3. Brain parenchyma
4. Blood-cerebrospinal fluid barrier
5. Ventricular barrier
6. Blood-brain barrier
7. Capillary endothelial cells
8. Choroid plexus cells
9. Ependymal cells
10. Tight junctions
11. Astrocytes
12. Neuron
13. Podocytes
14. Virchow-Robin spaces

- транспорта с помощью белков-переносчиков (глюкоза, аминокислоты, глутатион, белки малого размера);
- рецептор-опосредованного эндоцитоза (крупные белковые молекулы в том числе транспортные белки, инсулин), который является АТФ-зависимым;
- эффлюксных АТФ-зависимых насосов, которые представляют собой фиксированные на мембране нейронов АВС-транспортеры (ATP-Binding Cassette), которые выводят из клеток ЦНС продукты метаболизма, лекарственные препараты и обуславливают неспецифическую лекарственную устойчивость, в том числе антибиотикорезистентность [6].

Целостность ГЭБ определяется функциональной активностью клеток эндотелия микрососудов. Перициты и периваскулярные астроциты покрывают слой эндотелиальных клеток и обеспечивают регуляцию их проницаемости [3, 4, 7, 8].

Гематоликворный барьер

Существование зон головного мозга с повышенной проницаемостью для экзогенных веществ впервые установил Шульман в 1912 году, когда обнаружил окрашивание нейрогипофиза лабораторных мышей трипановым синим, введенным внутривенно [9]. Вследствие того, что окрашенные зоны локализуются вокруг боковых желудочков мозга, они были названы циркумвентрикулярной системой. Данную систему также называют «воротами в мозг» [10]. Повышенная проницаемость циркумвентрикулярной системы обусловлена особенностями строения сосудистого сплетения (choroid plexus), а также образующих его эндотелиальных клеток мозговых капилляров и клеток эпендимы. Стенка мозговых капилляров в данной зоне значительно фенестрирована. Вещества из кровотока выходят через фенестры и контактируют с эпендимальными клетками, выстилающими желудочки мозга, соединенными между собой посредством плотных контактов. Кроме того, клетки сосудистого сплетения содержат на своей поверхности множество специфических рецепторов, транспортеров, ионных каналов, позволяющих передавать гуморальные сигналы, транспортировать биологически активные молекулы, ионы, метаболиты, токсины между кровью и цереброспинальной жидкостью [11]. Сосудистое сплетение взрослого человека продуцирует до 500 мл ликвора в сутки [12]. Благодаря ресничкам на поверхности эпендимальных клеток происходит циркуляция ликвора по желудочковой системе [13]. Цилиарный гипокинез под воздействием токсических веществ, например алкоголя, ведет к гидроцефалии [14]. При нейровоспалении из поврежденных клеток выделяется большое количество АТФ, который, воздействуя на рецепторы A2B, стимулирует частоту колебаний ресничек и тем самым влияет на динамику ликвора. По площади ГЛБ в 5000 раз меньше ГЭБ [15].

Вентрикулярный барьер

Функцию ВБ выполняют эпендимальные клетки, связанные между собой посредством

плотных контактов. Поэтому ВБ обладает высокой межклеточной проницаемостью [5].

Совокупность данных барьераных структур защищает ЦНС от проникновения в нее нейротоксических веществ из крови. К таким веществам относятся хемо- и цитокины. Однако в барьерах структурах ЦНС присутствуют транспортные механизмы для дозированного поступления определенных цитокинов в ЦНС. Вероятно, это необходимо для оперативного обмена информацией между иммунной и нервной системами. Так, Yarlagadda A. и соавт. указывают на повышенную проницаемость барьераных структур вокруг циркумвентрикулярной системы для TNF- α и других цитокинов [16].

Проницаемость барьераных структур центральной нервной системы

Проницаемость барьераных структур ЦНС не является постоянной величиной. Она различна во время сна и бодрствования, зависит от степени мозговой активности, возраста. Так в ходе постнатального развития барьераные механизмы динамически модулируются для обеспечения необходимой микросреды для развивающегося мозга [17]. Поглощение аминокислот мозгом высоко у новорожденных, чтобы удовлетворить более высокие потребности в питании развивающегося мозга, а затем снижается к взрослому возрасту [18].

Повышение проницаемости ГЭБ может происходить несколькими, зачастую независимыми друг от друга путями: посредством пара-трансцеллюлярного транспорта, вследствие активизации кавеолярного переноса в небольших артериолах головного мозга. В микрокапиллярах же головного мозга кавеолярный перенос отсутствует [19]. Определенный вклад в изменение проницаемости ГЭБ вносят перициты – клетки, располагающиеся по оси мозговых капилляров, непосредственно контактирующие с эндотелиальными клетками. Перициты влияют на сосудистый тонус, передавая нервный импульс с нейрона на эндотелиоцит [20]. Управление проницаемостью барьераных структур ЦНС осуществляют также астроциты, влияющие на формирование плотных контактов между эндотелиоцитами и их пропускную способность [21]. Помимо этого, воздействуя на аквапорины AQP4, астроциты влияют на степень гидратации мозга [22]. Астроциты выполняют нейрон-астроглиальное метаболическое сопряжение, влияя на экспрессию транспортеров глюкозы [23]. Нейроны, входящие в состав НВЕ, иннервируя мозговые капилляры, влияют на их тонус и проницаемость барьераных структур ЦНС [24].

Критерием степени проницаемости барьераных структур ЦНС может быть общий белок (ОБ) спинномозговой жидкости (ЦСЖ). В норме концентрация общего белка в ликворе минимальна и составляет 0,1–0,2% от концентрации в плазме крови. Уровень ОБ в ЦСЖ более 1,5 г/л специфичен для бактериального менингита и свидетельствует о повышении проницаемости барьеров ЦНС. Менее значительное повышение ОБ ликво-

ра наблюдается при вирусных менингоэнцефалитах, субарахноидальных кровоизлияниях, опухолях головного мозга. Степень нарушения целостности барьеров ЦНС можно оценить по альбуминовому индексу, который в норме составляет менее 9 единиц: АльбуминЦСЖ/Альбуминплазмы×100 [6].

Поиск способов и путей доставки лекарственных препаратов в ЦНС, минуя барьерные структуры, является темой многих исследований. Так, А. Е. Шариф и соавторы отмечают повышение проницаемости ГЭБ под воздействием громкого звука [25].

Ученые из Пенсильванского университета обнаружили, что проницаемость ГЭБ для ксенобиотиков выше ночью. Моделируя эпилепсию у мухок дрозофил, было получено более быстрое купирование приступов при введении противоэпилептического препарата в ночное время [26].

В эксперименте С. В. Воробьева показано значимое повышение проницаемости ГЭБ для антибактериальных препаратов после внутрисосудистого лазерного облучения крови. Причем коэффициент проницаемости рос значительно больше у препаратов, исходно практически не проникавших через ГЭБ или проникавших в незначительной степени. Наиболее значительный прирост концентрации в ткани мозга после сеанса внутривенного лазерного облучения крови показали цефазолин, цефотаксим, меропенем [27].

Согласно опубликованным А. М. Sonabend и соавторами результатам первой фазы клинического исследования кратковременно повысить проницаемость ГЭБ можно с помощью имплантированного излучателя ультразвука (рис. 2). После удаления глиобластомы пациентам внутривенно вводился цитостатический препарат паклитаксел в комбинации с внутривенными микровезикулами (LIPU/MB). В результате воздействия на кровь пациентов импульсным ультразвуком низкой интенсивности микровезикулы схлопываются и, по предположению

авторов, выделяется большое количество энергии. Это ведет к повышению проницаемости ГЭБ для паклитаксела. Достигнутый в клиническом испытании эффект повышения проницаемости ГЭБ был максимальен сразу после ультразвукового воздействия и снижался в течение часа. В исследовании на лабораторных животных длительность эффекта составляла 6 часов [28].

Как показало исследование [29], после однократного интракаротидного введения озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 0,7 мг/л крысам линии Wistar наблюдалось преходящее повышение проницаемости ГЭБ, которое нормализовалось к 30-м суткам. При применении же озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 3,5 мг/л восстановления защитных свойств ГЭБ к 30-м суткам не наблюдалось.

В литературных источниках широко обсуждается способность канабидиола – непсилоактивного соединения, входящего в состав канабиса, влиять на проницаемость ГЭБ [30]. Так канабидиол может применяться в качестве «тroyянского коня», повышая проницаемость ГЭБ для лекарственных препаратов [31].

В психиатрической практике отмечено влияние электросудорожной терапии на проницаемость ГЭБ у пациентов с шизофренией [32].

Существенное влияние на проницаемость ГЭБ оказывает воспаление и, в частности, повышение концентрации провоспалительных цитокинов. Так, по данным [33], IL-1 β угнетает экспрессию окклюдина, а полифункциональный цитокин TGF- β 1 подавляет экспрессию клаудина-5 – белков плотных контактов эндотелиальных клеток, что приводит к повышению параклеточной проницаемости ГЭБ. Парацеллюлярный транспорт через ГЭБ повышается также брадикинином, серотонином, гистамином, арахидоновой кислотой [34]. Липополисахарид, воздействуя на белки плотных контактов, вызывает их дисфункцию и даже апоптоз [35].

При развитии бактериального менингита, менингоэнцефалита весьма значимым фактором излечения становится создание адекватной концентрации антибиотика в ЦСЖ. При системном назначении антибиотика далеко не всегда удается достичь эффективной подавляющей концентрации препарата в ЦСЖ, особенно в случаях, вызванных мульти- и панрезистентной микрофлорой. Повышение дозы внутривенно вводимого антибиотика до максимальной не всегда возможно ввиду развития токсических реакций. В 2-й части обзора обсуждается проницаемость барьерных структур ЦНС для отдельных групп антибактериальных препаратов, факторы ее определяющие, цитируются данные систематических обзоров и описания отдельных случаев интравентрикулярного (IVT) интратекального (ITT) применения антибиотиков.

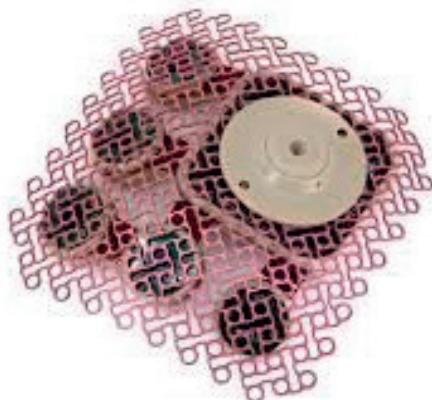


Рисунок 2 – Имплантируемое ультразвуковое устройство (фото: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10256454/>)

Figure 2 – Implantable ultrasound device

Литература

1. Ehrlich, P. Über die Beziehungen von chemischer Constitution, Vertheilung und pharmakologischer Wirkung / P. Ehrlich // The Collected Papers of Paul Ehrlich / ed. F. Himmelweit. – Pergamon, 2013. – P. 570-595.
2. Muoio, V. The neurovascular unit - concept review / V. Muoio, P. B. Persson, M. M. Sendeski // Acta Physiol. – 2014. – Vol. 210, iss. 4. – P. 790-798. – doi: 10.1111/apha.12250.
3. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function / A. B. Salmina, N. V. Kuvacheva, A. Morgun [et al.] // Int J Biochem Cell Biol. – 2015. – Vol. 64. – P. 174-184. – doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.005.
4. Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability / E. D. Osipova, O. V. Semyachkina-Glushkovskaya, A. V. Morgun [et al.] // Rev Neurosci. – 2018. – Vol. 29, iss. 5. – P. 567-591. – doi: 10.1515/revneuro-2017-0092.
5. Current progress and challenges in the development of brain tissue models: How to grow up the changeable brain in vitro? / A. B. Salmina, O. P. Alexandrova, A. S. Averchuk [et al.] // J Tissue Eng. – 2024. – Vol. 15. – Art. 204173142412355271. – doi: 10.1177/20417314241235527.
6. Горбачев, В. И. Гематоэнцефалический барьер с позиций анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1 / В. И. Горбачев, Н. В. Брагина // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2020. – № 3. – С. 35-45. – doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-35-45. – edn: SAMXKY.
7. Pericytes in Alzheimer's disease: novel clues to cerebral amyloid angiopathy pathogenesis / A. B. Salmina, Y. K. Komleva, O. L. Lopatina, A. Birbrair // Adv Exp Med Biol. – 2019. – Vol. 1147. – P. 147-166. – doi: 10.1007/978-3-030-16908-4_7.
8. Neurogenic Potential of Implanted Neurospheres Is Regulated by Optogenetic Stimulation of Hippocampal Astrocytes Ex Vivo / A. V. Morgun, E. D. Osipova, E. B. Boitsova [et al.] // Bull Exp Biol Med. – 2021. – Vol. 170, No. 6. – P. 693-698. – doi: 10.1007/s10517-021-05135-1. – edn: GBYOMA.
9. Проблемы гисто-гематических барьеров / под ред. Л. С. Штерн. – Москва : Наука, 1963. – 331 с.
10. Ferguson, A. V. Electrophysiology of the circumventricular organs / A. V. Ferguson, J. S. Bains // Front Neuroendocrinol. – 1996. – Vol. 17, № 4. – P. 440-475. – doi: 10.1006/frne.1996.0012.
11. Altered clearance of beta-amyloid from the cerebrospinal fluid following subchronic lead exposure in rats: roles of RAGE and LRP1 in the choroid plexus / X. Shen, L. Xia, L. Liu [et al.] // J Trace Elem Med Biol. – 2020. – Vol. 61. – Art. 126520. – doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126520.
12. Pellegrini, L. Breaking the barrier: in vitro models to study choroid plexus development / L. Pellegrini, M. A. Lancaster // Curr Opin Cell Biol. – 2021. – Vol. 73. – P. 41-49. – doi: 10.1016/j.ceb.2021.05.005.
13. Worthington, W. C. Ependymal cilia: distribution and activity in the adult human brain / W. C. Worthington, R. S. Cathcart // Science. – 1963. – Vol. 139, № 3551. – P. 221-222. – doi: 10.1126/science.139.3551.221.
14. Alcohol consumption impairs the ependymal cilia motility in the brain ventricles / A. J. A. Omran, H. C. Saternos, Y. S. Althobaiti [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – Art. 13652. – doi: 10.1038/s41598-017-13947-3.
15. Activation of adenosine A2B receptors enhances cilia beat frequency in mouse lateral ventricle ependymal cells / J. R. Genzen, D. Yang, K. Ravid, A. Bordey // Cerebrospinal Fluid Res. – 2009. – Vol. 6. – Art. 15. – doi: 10.1186/1743-8454-6-15.
16. Yarlagadda, A. The Blood Brain Barrier and the Role of Cytokines in Neuropsychiatry / A. Yarlagadda, E. Alfson, A. H. Clayton // Psychiatry (Edgmont). – 2009. – Vol. 6, № 11. – P. 18-22.
17. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species / B. D. Semple, K. Blomgren, K. Gimlin [et al.] // Prog Neurobiol. – 2013. – Vol. 106-107. – P. 1-16. – doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.001.
18. Hagan, N. The molecular, cellular, and morphological components of blood-brain barrier development during embryogenesis / N. Hagan, A. Ben-Zvi // Semin Cell Dev Biol. – 2015. – Vol. 38. – P. 7-15. – doi: 10.1016/j.semcdb.2014.12.006.
19. Caveolae in CNS arterioles mediate neurovascular coupling / B.W. Chow, V. Nuñez, L. Kaplan [et al.] // Nature. – 2020. – Vol. 579, № 7797. – P. 106-110. – doi: 10.1038/s41586-020-2026-1.
20. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes / C. M. Peppiatt, C. Howarth, P. Mobbs, D. Attwell // Nature. – 2006. – Vol. 443, № 7112. – P. 700-704. – doi: 10.1038/nature05193.
21. Abbott, N. J. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability / N. J. Abbott // J Anat. – 2002. – Vol. 200, № 6. – P. 629-638. – doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00064.x.
22. Investigating the genetic role of aquaporin4 gene in migraine / E. Rubino, I. Rainero, G. Vaula [et al.] // J Headache Pain. – 2009. – Vol. 10, iss. 2. – P. 111-114. – doi: 10.1007/s10194-009-0100-z.
23. Astrocyte-mediated control of cerebral blood flow / T. Takano, G. F. Tian, W. Peng [et al.] // Nat Neurosci. – 2006. – Vol. 9, № 2. – P. 260-267. – doi: 10.1038/nn1623.
24. Tontsch, U. Glial cells and neurons induce blood-brain barrier related enzymes in cultured cerebral endothelial cells / U. Tontsch, H. C. Bauer // Brain Res. – 1991. – Vol. 539, № 2. – P. 247-253. – doi: 10.1016/0006-8993(91)91628-e.
25. Изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера под воздействием громкого звука / А. Е. Шариф, А. С. Абдурашитов, А. А. Намыкин [и др.] // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. – 2019. – Т. 19, № 3. – С. 312-321. – doi: 10.18500/1816-9775-2019-19-3-312-321. – edn: RHKTDN.
26. A Circadian Clock in the Blood-Brain Barrier Regulates Xenobiotic Efflux / S. L. Zhang, Z. Yue, D. M. Arnold [et al.] // Cell. – 2018. – Vol. 173, iss. 1. – P. 130-139.e10. – doi: 10.1016/j.cell.2018.02.017.
27. Проницаемость гематоэнцефалического барьера для антибиотиков при нейроинфекциях и способы ее коррекции : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.13 / Воробьев Сергей Владимирович ; Воен.-мед. акад. – СПб., 2003. – 31 с.
28. Repeated opening of the blood-brain barrier with the skull-implantable SonoCloud-9 (SC9) device: Phase 1 trial of nab-paclitaxel and SC9 in recurrent glioblastoma / A. M. Sonabend, A. Gould, C. Amidei [et al.] // Lancet Oncol. – 2023. – Vol. 24, № 5. – P. 509-522. – doi: 10.1016/S1470-2045(23)00112-2.
29. Транзиторное повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера путем интракаротидного введения озонированного физиологического раствора / И. А. Медяник,

- Е. И. Яковлева, М. В. Галкина [и др.] // Современные технологии в медицине. – 2017. – Т. 9, № 2. – С. 75-84. – doi: 10.17691/stm2017.9.2.09. – edn: ZDNDFZ.
30. Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition / F. Calapai, L. Cardia, E. Sorbara [et al.] // Pharmaceuticals. – 2020. – Vol. 12, № 3. – Art. 265. – doi: 10.3390/pharmaceutics12030265.
 31. Cannabidiol Enhances the Passage of Lipid Nanocapsules across the Blood-Brain Barrier Both in Vitro and in Vivo / J. Aparicio-Blanco, I. A. Romero, D. K. Male [et al.] // Mol Pharm. – 2019. – Vol. 16, № 5. – P. 1999-2010. – doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01344.
 32. Влияние электросудорожной терапии на динамику биомаркеров проницаемости гематоэнцефалического барьера и характеристики электроэнцефалограммы у больной шизофренией / Д. И. Малин, О. В. Павлова, С. П. Байрамова [и др.] // Современная терапия психических расстройств. – 2025. – № 1. – С. 60-66. – doi: 10.48612/psyph/419u-5b3k-6mur. – edn: ETCKGG.
 33. Bolton, S. J. Loss of the tight junction proteins occludin and zonula occludens-1 from cerebral vascular endothelium during neutrophil-induced blood-brain barrier breakdown in vivo / S. J. Bolton, D. C. Anthony, V. H. Perry // Neuroscience. – 1998. – Vol. 86, № 4. – P. 1245-1257. – doi: 10.1016/s0306-4522(98)00058-x.
 34. Abbott, N. J. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability / N. J. Abbott // Cell Mol Neurobiol. – 2000. – Vol. 20, № 2. – P. 131-147. – doi: 10.1023/a:1007074420772.
 35. Exposure to lipopolysaccharide and/or unconjugated bilirubin impair the integrity and function of brain microvascular endothelial cells / F. L. Cardoso, Á. Kittel, S. Veszelka [et al.] // PLoS One. – 2012. – Vol. 7, № 5. – Art. e35919. – doi: 10.1371/journal.pone.0035919.

References

1. Ehrlich P. Über die Beziehungen von chemischer Constitution, Vertheilung und pharmakologischer Wirkung. In: Himmelweit F, editor. The Collected Papers of Paul Ehrlich. Pergamon: Oxford; 2013. p. 570-595. (German).
2. Muoio V, Persson PB, Sendeski MM. The neurovascular unit - concept review. *Acta Physiol*. 2014;210(4):790-798. doi: 10.1111/apha.12250.
3. Salmina AB, Kuvacheva NV, Morgun A, Komleva YK, Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Gorina YV, Tarunushenko TE, Petrova LL. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;64:174-184. doi: 10.1016/j.biocel.2015.04.005.
4. Osipova ED, Semyachkina-Glushkovskaya OV, Morgun AV, Pisareva NV, Malinovskaya NA, Boitsova EB, Pozhilenkova EA, Belova OA, Salmin VV, Tarunushenko TE, Noda M, Salmina AB. Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability. *Rev Neurosci*. 2018;29(5):567-591. doi: 10.1515/revneuro-2017-0092.
5. Salmina AB, Alexandrova OP, Averchuk AS, Korsakova SA, Saridis MR, Illarioshkin SN, Yurchenko SO. Current progress and challenges in the development of brain tissue models: How to grow up the changeable brain in vitro? *J Tissue Eng*. 2024;15:20417314241235527. doi: 10.1177/20417314241235527.
6. Gorbachev VI, Bragina NV. Blood-brain barrier from the point of view of anesthesiologist. Review. Part 1. *Annals of Critical Care*. 2020;3:35-45. doi: 10.21320/1818-474X-2020-3-35-45. edn: SAMXKY. (Russian).
7. Salmina AB, Komleva YK, Lopatina OL, Birbrair A. Pericytes in Alzheimer's disease: novel clues to cerebral amyloid angiopathy pathogenesis. In: Birbrair A, editor. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1147:147-166. doi: 10.1007/978-3-030-16908-4_7.
8. Morgun AV, Osipova ED, Boitsova EB, Shubaev AN, Malinovskaya NA, Mosiagina AI, Salmina AB. Neurogenic Potential of Implanted Neurospheres Is Regulated by Optogenetic Stimulation of Hippocampal Astrocytes Ex Vivo. *Bull Exp Biol Med*. 2021;170(6):693-698. doi: 10.1007/s10517-021-05135-1. edn: GBYOMA.
9. Shtern LS, editor. Problemy gistogemicheskikh baroverov. Moscow: Nauka; 1963. 331 p. (Russian).
10. Ferguson AV, Bains JS. Electrophysiology of the circumventricular organs. *Front Neuroendocrinol*. 1996;17(4):440-475. doi: 10.1006/frne.1996.0012.
11. Shen X, Xia L, Liu L, Jiang H, Shannahan J, Du Y, Zheng W. Altered clearance of beta-amyloid from the cerebrospinal fluid following subchronic lead exposure in rats: roles of RAGE and LRP1 in the choroid plexus. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;61:126520. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126520.
12. Pellegrini L, Lancaster MA. Breaking the barrier: in vitro models to study choroid plexus development. *Curr Opin Cell Biol*. 2021;73:41-49. doi: 10.1016/j.ceb.2021.05.005.
13. Worthington WC, Cathecart RS. Ependymal cilia: distribution and activity in the adult human brain. *Science*. 1963;139(3551):221-222. doi: 10.1126/science.139.3551.221.
14. Omran AJA, Saternos HC, Althobaiti YS, Wisner A, Sari Y, Nauli SM, AbouAlaiwi WA. Alcohol consumption impairs the ependymal cilia motility in the brain ventricles. *Sci Rep*. 2017;7(1):13652. doi: 10.1038/s41598-017-13947-3.
15. Genzen JR, Yang D, Ravid K, Bordey A. Activation of adenosine A2B receptors enhances ciliary beat frequency in mouse lateral ventricle ependymal cells. *Cerebrospinal Fluid Res*. 2009;6:15. doi: 10.1186/1743-8454-6-15.
16. Yarlagadda A, Alfson E, Clayton AH. The Blood Brain Barrier and the Role of Cytokines in Neuropsychiatry. *Psychiatry (Edgmont)*. 2009;6(11):18-22.
17. Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haeusslein LJ. Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol*. 2013;106-107:1-16. doi: 10.1016/j.pneurobio.2013.04.001.
18. Hagan N, Ben-Zvi A. The molecular, cellular, and morphological components of blood-brain barrier development during embryogenesis. *Semin Cell Dev Biol*. 2015;38:7-15. doi: 10.1016/j.semcd.2014.12.006.
19. Chow BW, Nuñez V, Kaplan L, Granger AJ, Bistrong K, Zucker HL, Kumar P, Sabatini BL, Gu Ch. Caveolae in CNS arterioles mediate neurovascular coupling. *Nature*. 2020;579(7797):106-110. doi: 10.1038/s41586-020-2026-1.
20. Peppiatt CM, Howarth C, Mobbs P, Attwell D. Bidirectional control of CNS capillary diameter by pericytes. *Nature*. 2006;443(7112):700-704. doi: 10.1038/nature05193.
21. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat*. 2002;200(6):629-38. doi: 10.1046/j.1469-7580.2002.00064.x.
22. Rubino E, Rainero I, Vaula G, Crasto F, Gravante E, Negro E, Brega F, Gallone S, Pinessi L. Investigating the genetic role of aquaporin4 gene in migraine. *J Headache Pain*. 2009;10(2):111-114. doi: 10.1007/s10194-009-0100-z.
23. Takano T, Tian G.F, Peng W, Lou N, Libionka W, Han X, Nedergaard M. Astrocyte-mediated control of cere-

Обзоры

- bral blood flow. *Nat Neurosci.* 2006;9(2):260-267. doi: 10.1038/nn1623.
24. Tontsch U, Bauer HC. Glial cells and neurons induce blood-brain barrier related enzymes in cultured cerebral endothelial cells. *Brain Res.* 1991;539(2):247-253. doi: 10.1016/0006-8993(91)91628-e.
25. Sharif AE, Abdurashitov AS, Namykin AA, Shirokov AA, Lykova EYu, Sarantseva EI, Iskra TD, Vodovozova EL, Khorovodov AP, Terskov AV, Mamedova AT, Agranovich IM, Klimova MM, Semyachkina-Glushkovskaya OV. Changes in blood-brain barrier permeability under the influence of loud sound. *Izvestiya of Saratov University. New Series. Series: Chemistry. Biology. Ecology.* 2019;19(3):312-321. doi: 10.18500/1816-9775-2019-19-3-312-321. edn: RHKTDN. (Russian).
26. Zhang SL, Yue Z, Arnold DM, Artiushin G, Sehgal A. A Circadian Clock in the Blood-Brain Barrier Regulates Xenobiotic Efflux. *Cell.* 2018;173(1):130-139.e10. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.017.
27. Vorobev SV. Pronicaemost gematojencefalicheskogo bariera dlja antibiotikov pri nejroinfekcijah i sposoby ee korrekci [master's thesis]. Sankt-Peterburg (Russia); 2003. 31 p. (Russian).
28. Sonabend AM, Gould A, Amidei C, Ward R, Schmidt KA, Zhang DY, Gomez C, Bebwaw JF, Liu BP, Bouchoux G, Desseaux C, Helenowski IB, Lukas RV, Dixit K, Kumthekar P, Arrieta VA, Lesniak MS, Carpenter A, Zhang H, Muzzio M, Canney M, Stupp R. Repeated blood-brain barrier opening with an implantable ultrasound device for delivery of albumin-bound paclitaxel in patients with recurrent glioblastoma: a phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2023;24(5):509-522. doi: 10.1016/S1470-2045(23)00112-2.
29. Medyanik IA, Yakovleva EI, Galkina MV, Baskina OS, Frayerman AP, Mukhina IV. Transitory Increase of Hematoencephalic Barrier Permeability by Intracarotid Introduction of Ozonized Saline Solution. *Modern Technologies in Medicine.* 2017;9(2):75-82. doi: 10.17691/stm2017.9.2.09. edn: ZDNDFZ. (Russian).
30. Calapai F, Cardia L, Sorbara E, Navarra M, Gangemi S, Calapai G, Mannucci C. Cannabinoids, Blood-Brain Barrier, and Brain Disposition. *Pharmaceutics.* 2020;12(3):265. doi: 10.3390/pharmaceutics12030265.
31. Aparicio-Blanco J, Romero IA, Male DK, Slowing K, García-García L, Torres-Suárez AI. Cannabidiol Enhances the Passage of Lipid Nanocapsules across the Blood-Brain Barrier Both in Vitro and in Vivo. *Mol Pharm.* 2019;16(5):1999-2010. doi: 10.1021/acs.molpharmaceut.8b01344.
32. Malin DI, Pavlova OV, Bayramova SP, Gurina OI, Mosolov SN. The effect of electroconvulsive therapy on the dynamics of blood-brain barrier permeability biomarkers and electroencephalogram characteristics in patient with schizophrenia (clinical case description). *Current Therapy of Mental Disorders.* 2025;1:60-66. doi: 10.48612/psych/419u-5b3k-6mur. edn: ETCKGG. (Russian).
33. Bolton SJ, Anthony DC, Perry VH. Loss of the tight junction proteins occludin and zonula occludens-1 from cerebral vascular endothelium during neutrophil-induced blood-brain barrier breakdown in vivo. *Neuroscience.* 1998;86(4):1245-1257. doi: 10.1016/s0306-4522(98)00058-x.
34. Abbott NJ. Inflammatory mediators and modulation of blood-brain barrier permeability. *Cell Mol Neurobiol.* 2000;2(20):131-147. doi: 10.1023/a:1007074420772.
35. Cardoso FL, Kittel A, Veszelka S, Palmela I, Tóth A, Brites D, Deli MA, Brito MA. Exposure to lipopolysaccharide and/or unconjugated bilirubin impair the integrity and function of brain microvascular endothelial cells. *PloS One.* 2012;5(7):e35919. doi: 10.1371/journal.pone.0035919.

CENTRAL NERVOUS SYSTEM BARRIER STRUCTURES PART 1: FUNCTIONS AND PERMEABILITY

S. V. Vinogradov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

The first part of the review discusses the physiology of the blood-brain barrier, its permeability under normal conditions and during inflammation. Sources describing methods for affecting the permeability of the blood-brain barrier are cited.

Keywords: blood-brain barrier, blood-cerebrospinal fluid barrier, ventricular barrier, neurovascular unit

For citation: Vinogradov SV. Central nervous system barrier structures. Part 1: Functions and permeability. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2025;23(6):559-564. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2025-23-6-559-564>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Об авторе / About the author

Виноградов Сергей Владимирович / Vinogradov Sergey, e-mail: vinogradsv@rambler.ru

Поступила / Received: 13.06.2025

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2025