

БИОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯХ

П. В. Старченко, В. М. Цыркунов

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь



Актуальность. Состояние гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) зависит от внешних факторов, к которым относятся возбудители нейроинфекций и от внутренней среды организма человека представленной различными структурными компонентами нейроваскулярной системы головного мозга.

Цель – представить структурные и функциональные характеристики компонентов ГЭБ и основные маркеры повреждения ГЭБ при патологических состояниях и нейроинфекциях.

Материал и методы. Информационный поиск проведен на доступных сайтах компьютерных баз данных MEDLINE, e-LIBRARY, Springer Link, Ebsco HOST и PubMed, по ключевым терминам, касающихся заявленных структурных и функциональных характеристик ГЭБ, отражающих повреждение и нарушение проницаемости при нейроинфекциях.

Результаты. В отдельных разделах обзора содержится информация о структурно-функциональной характеристике ГЭБ, его функциях и состоянии при различной патологии центральной нервной системы. Отдельный раздел посвящен механизмам нарушения проницаемости и значению биологических маркеров в диагностике повреждения ГЭБ, среди которых, на взгляд авторов, обозначены наиболее информативные, изучение которых при нейроинфекциях наиболее оправдано.

Вывод. Исследование состояния структурных компонентов нейроваскулярной системы головного мозга при нейроинфекциях является актуальным и направлено на разработку новых биологических маркеров оценки повреждения и нарушения проницаемости ГЭБ у одного пациента одновременно по показателям крови и ликвора.

Ключевые слова: нейроинфекции, гематоэнцефалический барьер, маркеры повреждения

Для цитирования: Старченко, П. В. Биологические маркеры повреждения гематоэнцефалического барьера при нейроинфекциях / П. В. Старченко, В. М. Цыркунов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2026. Т. 24, № 2. С. 125-132. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-2-125-132>

Введение

Функционирование центральной нервной системы (ЦНС) в норме и при патологических процессах обеспечивают различные популяции клеток на трех ключевых взаимодействующих интерфейсах: гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), или blood-brain barrier (BBB); гематоцеребральный барьер (ГЦБ), или blood-CSF barrier (BCB) и паутинный барьер (ПБ), или the arachnoid barrier (AB) [1, 2, 3].

Приоритетным направлением современной инфекционной невропатологии является исследование состояния ГЭБ, напрямую связанное с диагностикой, дифференциальной диагностикой и лечением нейроинфекций различной этиологии [4]. В связи с этим в данном обзоре преимущественное внимание уделено состоянию основных структурных компонентов ГЭБ, как основного барьера, защищающего ЦНС от ряда альтеративных факторов, включая возбудителей нейроинфекций.

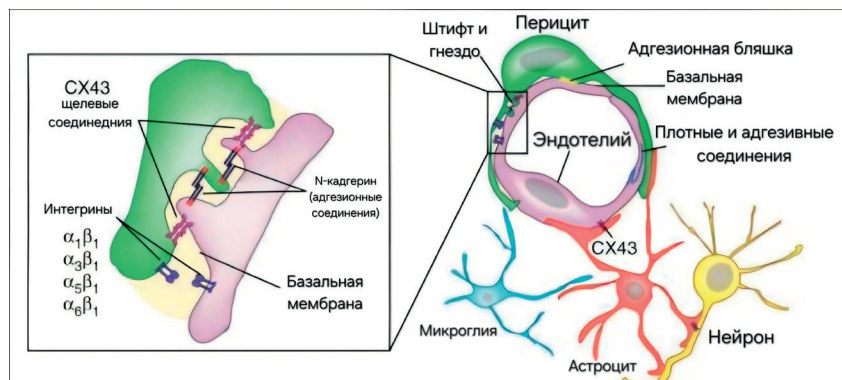
Структурно-функциональная характеристика ГЭБ

ГЭБ является высокоселективной и сложной анатомической структурой, которая контролирует гомеостаз, регулирует транспорт молекул в ЦНС и из нее, предотвращает проникновение клеток крови,

плазменных компонентов и патогенов в мозг, формируя плотную сосудисто-нервную единицу (NeuroVascular Unit, NVU), состоящую из эндотелиальных клеток, перицитов и астроцитов (рис. 1) [5].

Выделением NVU в виде отдельной структурно-функциональной единицы подчеркивается тесное взаимодействие между эндотелием сосудов мозга, астроцитами, перицитами, нейронами, периваскулярной микроглией и базальной пластинкой [6].

Эндотелий сосудов головного мозга одновременно является источником и мишенью для воспалительных белков и активных форм



Обозначения: справа – перициты (зеленые) и эндотелиальные клетки (фиолетовые) соединены с общей базальной мембраной (желтая) молекулами интегринов.

Рисунок 1 – Структурно-молекулярные связи в нейроваскулярной единице [5]
Figure 1 – Structural and molecular connections in the neurovascular unit [5].

кислорода (ROS), которые повреждают ГЭБ ответственный за синаптическое ремоделирование и ангиогенез [7]. Через эндотелий происходит быстрая свободная диффузия O_2 из крови в мозг и диффузия CO_2 в противоположном направлении, что необходимо для регуляции pH в межклеточной жидкости коры мозга или интерстициальной жидкости головного мозга (ISF), нейронов и других клетках NVU. Установлено, что небольшие липофильные молекулы с молекулярной массой (ММ) <400 Да, образующие <8 водородных связей, могут пересекать ГЭБ [8].

Эндотелиальные клетки ЦНС отличаются от эндотелиоцитов периферических сосудов следующими характеристиками: не имеют фенестраций, имеют минимальную активность транскитоza, ограничивая трансклеточное перемещение растворенных соединений через везикулы внутри себя; содержат большее количество митохондрий необходимых для работы АТФ-зависимых транспортных систем, переносящих различные вещества через клеточную мембрану [9]. Эндотелиоциты играют важную роль в формировании трансэндотелиального электрического сопротивления (TEER), представляющего барьерный механизм, препятствующий проникновению полярных веществ и ионов через эндотелий [10].

Нормально функционирующий эндотелиальный слой предотвращает прилипание лейкоцитов и тромбоцитов к сосудистой стенке и активирует факторы свертывания крови, благодаря чему мозг оказывается изолированным от прямого контроля иммунной системы и функционирует относительно автономно [11].

В нормальных физиологических условиях мононуклеарные клетки попадают в мозг путем диапедеза непосредственно через цитоплазму эндотелиальных клеток, а не парацеллюлярным путем, включающим перестройку и открытие комплексов плотных контактов, как предполагалось ранее [12, 13]. Однако при воспалительных патологических состояниях трансдермальные соединения между эндотелиальными клетками могут быть нарушены под действием цитокинов и других провоспалительных агентов. В результате мононуклеарные лейкоциты, моноциты и макрофаги могут попадать в ЦНС трансцеллюлярным и парацеллюлярным путями [14].

Белки плотных контактов/соединений (ТЖР) образуют сложную сеть белков, связанных с актиновым цитоскелетом, где клаудины и окклюдины скрепляют соседние эндотелиальные клетки. Эти белки связаны с цитоскелетом через вспомогательные белки – zona occludens (ZO)-1, ZO-2, AF6, 7Н6, цингулин и другие. Семейство молекул адгезии соединений (JAM) участвует в прикреплении клеточных мембран посредством гомофильных взаимодействий, являясь частью ТЖР. Важными компонентами JAM являются сосудистый эндотелиальный кадгерин (VE-кадгерин), молекула адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов-1 (PECAM-1) и катенины, обеспечивающие соединение между эндоте-

лиальными клетками за счет плотных соединений (ТЖ) [15].

Клаудины – это интегральные мембранные белки, формирующие ТЖ между эндотелиальными клетками (рис. 1). ТЖ и адгезивные соединения (AJ) поддерживают структурную целостность ГЭБ. ТЖ контролируют парацеллюлярное перемещение ионов и растворенных веществ, тогда как AJ обеспечивают структурную стабильность за счет клеточной адгезии. Формирование AJ обычно предшествует и способствует образованию ТЖ, что подчеркивает их тесную функциональную взаимосвязь. Эти два типа соединений работают в синергии, обеспечивая эффективную защиту ЦНС и поддержание гомеостаза мозговой ткани [16]. Клаудины взаимодействуют с белками зональных окклюдина (ZO-1, ZO-2, ZO-3), что позволяет регулировать проницаемость ГЭБ. Нарушение функций клаудинов приводит к повышенной инфильтрации моноцитов при воспалительных процессах.

Окклюдины, более крупные по размеру белки, дополняющие клаудины и совместно с ними регулирующие параклеточную проницаемость в составе плотных контактов. JAM способствуют усилению адгезии между клетками, хотя их конкретная роль в процессе миграции моноцитов до сих пор не полностью изучена.

Исследования показали, что снижение уровня белков ТЖ, клаудина-5 и окклюдина приводит к снижению плотности барьера и усилению миграции моноцитов через ГЭБ во время энцефалита, вызванного вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [17].

Астроциты. Периваскулярная мембрана, сформированная отростками астроцитов, участвует в поддержании целостности ГЭБ, при нарушении которого могут развиваться нейровоспалительные процессы (рис. 1). Хотя астроциты непосредственно не участвуют в формировании ГЭБ, они играют важную роль в его стабилизации и регуляции ТЖР посредством секреции фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и модуляции экспрессии ангиотензин-превращающего фермента 1 (ACE-1), связанного с окислительным стрессом, метаболизмом и воспалением. Активация микроглии и астроцитов приводит к усилению воспалительных медиаторов, включая NO и ROS, вызывая гибель клеток и приводя к значительному повреждению ГЭБ [18].

Перициты также играют важную роль в поддержании целостности ГЭБ (рис. 1). Основная функция перицитов заключается в передаче нервных импульсов от нейронов к эндотелиоцитам, что вызывает изменение водного баланса в клетках, влияя на просвет сосудов [19].

Перициты обладают выраженной фагоцитарной активностью, удаляя вредные чужеродные вещества из мозговой ткани, выполняют важную роль в регуляции проницаемости ГЭБ и контроле мозгового кровотока [6].

Установлено, что эндотелиальная дисфункция (ЭД) и нарушение ГЭБ приводят к нейровоспалению и окислительному стрессу, составляющих основу патогенеза патологии ЦНС [20].

Нарушение ГЭБ при различных патологических состояниях и маркеры оценки целостности ГЭБ

В настоящее время многие аспекты патогенеза нарушения ГЭБ, его роли в развитии, прогрессировании и восстановлении при различных заболеваниях остаются недостаточно изученными [6].

Возросший интерес к изучению ГЭБ обуславливает необходимость использования точных и репрезентативных маркеров для подтверждения целостности барьеров между кровью, мозгом и спинномозговой жидкостью (СМЖ) [21]. К сожалению, на сегодняшний день не существует единого доступного маркера, отвечающего всем перечисленным критериям. Количественное определение декстрана, меченого биотином или флуоресцентной меткой, затруднительно. Радиоактивно меченые маркеры, соответствующие диапазону молекулярных размеров, легко учитываются, однако имеют множество других ограничений [22]. В связи с этим считают, что наиболее надежным подходом оценки целостности ГЭБ может быть комбинация различных маркеров, среди которых необходимо выбрать наиболее подходящий для решения конкретной диагностической или лечебной задачи.

Периферические маркеры повреждения ГЭБ. В физиологических условиях продукция СМЖ из плазмы включает процесс фильтрации в сосудистом сплетении, приводящий к минимальному содержанию белков в СМЖ [23]. При нейропатологии уровень белков в СМЖ увеличивается [24].

Целостность ГЭБ также можно оценить с помощью контрастной компьютерной томографии (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ) [25].

Биологические маркеры повреждения ГЭБ, основанные на диагностике механизмов повреждения отдельных структурных компонентов ГЭБ, имеют преимущества перед прямыми методами, применяемыми для визуализации и количественного определения из-за их непереносимости, сложности учета конечного результата, высокой стоимости [2].

S100B – это связывающий кальций белок, секретируется астроцитами и в физиологических условиях остается ограниченным в ЦНС. Однако при нарушении ГЭБ S100B, попадая в кровоток, может служить периферическим маркером повреждения ЦНС. Повышенные уровни S100B в сыворотке отмечены при бактериальном менингите и вирусном энцефалите. Его концентрация коррелирует со степенью разрушения ГЭБ и тяжестью патологии [26].

GFAP – фибриллярный кислый белок плазмы крови является маркером астроцитарной активации и повреждения сосудистой глии. Более высокие уровни GFAP связаны с тяжестью нарушения целостности ГЭБ [27].

Провоспалительные цитокины. Среди основных медиаторов, участвующих в нарушении ГЭБ – IL 6, IL 8, TGF β , GFAP и JAM, увеличивающие проникновение моноцитов и тромбоцитов через ГЭБ [28].

TNF α и IL 1 β активируют эндотелий, повышают экспрессию SAM, когда клетки экспрессируют (вырабатывают) матриксные металлопротеиназы (MMP), стимулируют транспарентную миграцию лейкоцитов через ГЭБ, поддерживая порочный круг воспаления во время нейроинфекций [29].

MMP, особенно MMP-2 и MMP-9, участвуют в ремоделировании внеклеточного матрикса и деградация TJР. Во время нейроинфекций ЦНС повышенные уровни MMP позволяют патогенам и иммунным клеткам проникать в паренхиму мозга. MMP-9 считается ключевым маркером бактериального менингита и вирусного энцефалита и предлагается в качестве мишени для фармакологического ингибирования [30].

TJР, такие как клаудин-5, окклюдин и белок ZO-1 имеют решающее значение для целостности ГЭБ. При воспалительных процессах в ЦНС эти белки подавляются или расщепляются, высвобождая обнаруживаемые фрагменты в СМЖ, что служит индикатором повреждения TJ и нарушения ГЭБ [31].

Липополисахариды (LPS) негативно воздействуют на структуры ГЭБ, вызывая разрушение TJ между эндотелиальными клетками, приводя к повышению проницаемости ГЭБ [32].

Фактор роста эндотелия сосудов (VEGFA) является сигнальным белком, индуцирующим пролиферацию и миграцию сосудистых эндотелиальных клеток в процессе физиологического и в условиях патологического ангиогенеза [33].

Установлено, что ключевым событием в патогенезе поражения ЦНС, предрасполагающего к развитию отека, эксайтотоксичности и проникновению белков плазмы и воспалительных клеток в СМЖ является открытие ГЭБ посредством реактивных астроцитов, вырабатывающих VEGFA [34].

Как указано выше, реактивные астроциты играют ключевую роль в нарушении целостности ГЭБ за счет секреции VEGFA. Была идентифицирована тимидинфосфорилаза (TYMP), как второй основной астроцитарный фактор, индуцирующий проницаемость сосудов мозга через взаимодействие с VEGFA, синергически усиливая повреждение ГЭБ.

Таким образом, TYMP и VEGFA действуют совместно, способствуя дестабилизации ГЭБ при воспалительных поражениях ЦНС. Это открывает перспективы для комбинированной терапевтической стратегии, направленной на защиту ГЭБ при нейровоспалительных заболеваниях [35].

Нейропелины (NRP-1, NRP-2). Эндотелиальные клетки экспрессируют трансмембранные рецепторы – NRP1 и NRP2, которые регулируют нейрогенез и ангиогенез путем образования комплекса с рецепторами плексина / лигандами семифорина класса 3 и рецепторами VEGF / лигандами VEGF соответственно. NRP1 присутствует в культурах клеток эндотелия артериального происхождения, а NRP2 – на эндотелиальных клетках венозного происхождения и эндотелиальных клетках лимфатических сосудов [36].

Доказано, что SARS-CoV-2 способен поражать не только дыхательную систему, но и ЦНС. Проведенное недавно вскрытие умерших пациентов с COVID-19 показало, что вирус обнаруживается в кортикальных (поверхностных) нейронах головного мозга, что подтверждает его способность проникать в ЦНС и вызывать патологические изменения [37]. Установлено, что NRP1 является корецептором для проникновения SARS-CoV-2 в мозг через обонятельный эпителий [38].

Показано, что SARS-CoV-2 проникает через ГЭБ, вызывая разрушение базальной мембраны эндотелия, не влияя на TJ. Вирус обходит TJ между эндотелиальными клетками и вызывает их разрушение [39].

У пациентов с COVID-19, страдающих от симптома «мозгового тумана» (brain fog), наблюдаются выраженные нарушения ГЭБ, зафиксированные на диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии (DCE-MRI) [40].

NRP1 как корецептор VEGFA. Трансмембранный NRP1 действует как корецептор VEGF-A и как рецептор семафорина-3A. Связывание семафорина-3A с NRP1 действует как конкурентный ингибитор VEGF-A, который замедляет ангиогенез, образование трубочек из эндотелиальных клеток, а также индуцирует апоптоз в тех же клетках в более высоких концентрациях [41]. В частности, баланс между VEGF-A и семафорин-3A, определяющий уровень ангиогенеза, был установлен при менингиомах [42].

NRP1 участвует в процессе проникновения и повышении инфекционной способности вируса Эпштейна-Барр (EBV) посредством прямого взаимодействия белка гликопротеина В EBV с рецептором NRP-1 [43].

Муцины (MUC). Современная литература не содержит информации о муцинах, как биологических маркерах оценки нарушений ГЭБ.

Известно, что в дыхательных путях муцины подразделяются на три основные группы: секретлируемые, но не образующие гелей (MUC7), секретлируемые и способные к полимеризации, формирующие защитные слизистые гели (MUC5AC и MUC5B), трансмембранные муцины, связанные с поверхностью клеток благодаря наличию трансмембранных доменов (MUC1, MUC4, MUC16 и MUC20) [44].

MUC1 играет роль в регуляции иммунного ответа и воспалительных процессов путем регуляции клеточной пролиферации и миграции

иммунных клеток, влияя на модуляцию их функций и экспрессию цитокинов [45].

По нашему мнению, MUC-1 может иметь большое значение в диагностике нарушений проницаемости ГЭБ, так как внеклеточная альфа-субъединица MUC-1 связывается с молекулой клеточной адгезии (ICAM-1), участвующей в клеточной миграции и присутствующей в низкой концентрации на мембранах лейкоцитов и эндотелиальных клеток. Это положение базируется на данных о том, что при стимуляции цитокинами (IL-1, TNF- α), экспрессия ICAM-1 на цитоплазматической мембране резко увеличивается, а ICAM-1 является лигандом интегринового рецептора LFA-1, обнаруживаемого на лейкоцитах, которые при активации связываются с эндотелием посредством комплекса ICAM-1/LFA-1 и проникают в ткань. Было доказано (in vivo) наличие трансэндотелиальной миграции лейкоцитов (ТЭМ) в местах соединения эндотелиальных клеток (парацеллюлярных) и непорезающихся (трансцеллюлярных), тогда как in vitro ТЭМ в основном парацеллюлярная [46].

Таким образом, ICAM-1 способствует ТЭМ через воспаленный сосудистый эндотелий посредством различных ассоциаций цитоплазматического хвоста. Стабильная адгезия лейкоцитов к эндотелию имеет решающее значение для ТЭМ лейкоцитов, вызванной во время воспалительных реакций, иммунного надзора, хоминга и мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников [47].

Полагаем, что представленные характеристики MUC, обусловленные взаимосвязью с ICAM-1 и ТЭМ, являются основанием для их исследования при нейроинфекциях в качестве новых биологических маркеров повреждения ГЭБ.

Заключение

В планируемых нами исследованиях по проблеме диагностики нарушений ГЭБ у пациентов с нейроинфекциями планируем опираться на исследование трех ключевых интерфейсов: ГЭБ (ВВВ); ГЦБ (ВСВ) и ПБ (АВ), биологические маркеры, повреждения которых будут представлены комплексом лабораторных исследований крови и СМЖ одновременно у одного пациента.

Решение этих задач откроет новые возможности для лучшего понимания патогенетических механизмов повреждения ЦНС при нейроинфекциях различной этиологии и для разработки новых направлений невровазкулярной медицины.

Литература

1. Structure and function of the blood-brain barrier / N. J. Abbott, A. A. Patabendige, D. E. Dolman [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37, № 1. – P. 13-25. – doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
2. Kadry, H. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity / H. Kadry, B. Noorani, L. Cucullo // *Fluids Barriers CNS.* – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 69. – doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.
3. Abbott, N. J. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier / N. J. Abbott, L. Rönnbäck, E. Hansson // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 7, № 1. – P. 41-53. – doi: 10.1038/nrn1824.
4. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases / N. Weiss, F. Miller, S. Cazaubon, P. O. Couraud // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2009. – Vol. 1788, № 4. – P. 842-857. – doi: 10.1016/j.bbame.2008.10.022.

5. Winkler, E. A. Central nervous system pericytes in health and disease / E. A. Winkler, R. D. Bell, B. V. Zlokovic // *Nature Neuroscience*. – 2011. – Vol. 14, № 11. – P. 1398-1405. – doi: 10.1038/nn.2946.
6. Alahmari, A. Blood-Brain Barrier Overview: Structural and Functional Correlation / A. Alahmari // *Neural Plasticity*. – 2021. – Vol. 2021. – P. 6564585. – doi: 10.1155/2021/6564585.
7. Grammas, P. Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases / P. Grammas, J. Martinez, B. Miller // *Expert Review of Molecular Medicine*. – 2011. – Vol. 13. – P. e19. – doi: 10.1017/S1462399411001918.
8. Pardridge, W. M. Bloodbrain barrier endogenous transporters as therapeutic targets: a new model for small molecule CNS drug discovery / W. M. Pardridge // *Expert Opinion on Therapeutic Targets*. – 2015. – Vol. 19, № 8. – P. 1059-1072. – doi: 10.1517/14728222.2015.1042364.
9. Structure and function of the blood-brain barrier / N. J. Abbott, A. A. Patabendige, D. E. Dolman [et al.] // *Neurobiol. Dis.* – 2010. – Vol. 37, № 1. – P. 13-25. – doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
10. 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. – doi: 10.1002/jps.1119.
11. Hafler, D. A. T cells in multiple sclerosis and inflammatory central nervous system diseases / D. A. Hafler, H. L. Weiner // *Immunological Reviews*. – 1987. – Vol. 100. – P. 307-332. – doi: 10.1111/j.1600065x.1987.tb00537.x.
12. Carman, C. V. T Lymphocyte-Endothelial Interactions: Emerging Understanding of Trafficking and Antigen-Specific Immunity / C. V. Carman, R. Martinelli // *Frontiers in Immunology*. – 2015. – Vol. 6. – P. 603. – doi: 10.3389/fimmu.2015.00603.
13. Engelhardt, B. Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or around the side of the house? / B. Engelhardt, H. Wolburg // *European Journal of Immunology*. – 2004. – Vol. 34, № 11. – P. 2955-2963. – doi: 10.1002/eji.200425327.
14. From bone marrow to microglia: barriers and avenues / N. Davoust, C. Vuailat, G. Androdias, S. Nataf // *Trends in Immunology*. – 2008. – Vol. 29, № 5. – P. 227-234. – doi: 10.1016/j.it.2008.01.010.
15. Neuroinflammatory mechanisms of bloodbrain barrier damage in ischemic stroke / C. Yang, K. E. Hawkins, S. Doré, E. Candelario-Jalil // *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. – 2019. – Vol. 316, № 2. – P. 135-153. – doi: 10.1152/ajpcell.00136.2018.
16. Gryka-Marton, M. Breaking the Barrier: The Role of Proinflammatory Cytokines in BBB Dysfunction / M. GrykaMarton, A. D. Grabowska, D. Szukiewicz // *International Journal of Molecular Sciences*. – 2025. – Vol. 26, № 8. – P. 3532. – doi: 10.3390/ijms26083532.
17. Rho-mediated regulation of tight junctions during monocyte migration across the bloodbrain barrier in HIV-1 encephalitis (HIVE) / Y. Persidsky, D. Heilman, J. Haorah, E. Candelario-Jalil // *Blood*. – 2006. – Vol. 107, № 12. – P. 4770-4780. – doi: 10.1182/blood-2005-11-4721.
18. Patabendige, A. The role of the bloodbrain barrier during neurological disease and infection / A. Patabendige, D. Janigro // *Biochemical Society Transactions*. – 2023. – Vol. 51, № 2. – P. 613-626. – doi: 10.1042/BST20220830.
19. 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.
20. Sweeney, M. D. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders / M. D. Sweeney, A. P. Sagare, B. V. Zlokovic // *Nature Reviews Neurology*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 133-150. – doi: 10.1038/nrneuro.2017.188.
21. Markers for blood-brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives? / N. R. Saunders, K. M. Dziegielewska, K. Møllgård [et al.] // *Frontiers in Neuroscience*. – 2015. – Vol. 9. – P. 385. – doi: 10.3389/fnins.2015.00385.
22. LC-MS/MS-based in vitro and in vivo investigation of blood-brain barrier integrity by simultaneous quantitation of mannitol and sucrose / B. Noorani, E. A. Chowdhury, F. Alqahtani [et al.] // *Fluids and Barriers of the CNS*. – 2020. – Vol. 17, № 1. – P. 61. – doi: 10.1186/s12987-020-00224-1.
23. Cerebrovascular Biology and the various neural barriers: challenges and future directions / E. A. Neuwelt, N. J. Abbott, L. Drewes [et al.] // *Neurosurgery*. – 1999. – Vol. 44, № 3. – P. 604-609. – doi: 10.1097/00006123-199903000-00095.
24. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption / M. Kapural, Lj. KrizanacBengez, G. Barnett [et al.] // *Brain Research*. – 2002. – Vol. 940, № 1-2. – P. 102-104. – doi: 10.1016/s0006-8993(02)02586-6.
25. Якушина, Т. И. Острая псевдотуморозная воспалительная демиелинизация у пациентки, перенёсшей COVID-19 / Т. И. Якушина, Д. М. Якушин, И. О. Штанг // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13, № 1S. – С. 57-61. – doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-57-61. – edn: MORRLG.
26. Abboud, T. Current status and perspective of S100B protein as a biomarker in daily clinical practice for diagnosis and prognosticating of clinical outcome in patients with neurological diseases with focus on acute brain injury / T. Abboud, V. Rohde, D. Mielke // *BMC Neuroscience*. – 2023. – Vol. 24, № 38. – P. 1-6. – doi: 10.1186/s12868-023-00807-2.
27. Amalia, L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke / L. Amalia // *Journal of Inflammation Research*. – 2021. – Vol. 14. – P. 7501-7506. – doi: 10.2147/JIR.S342097.
28. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment / C. Greene, R. Connolly, D. Brennan [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2024. – Vol. 27, № 3. – P. 421-432. – doi: 10.1038/s41593-024-01576-9.
29. Patabendige, A. The role of the bloodbrain barrier during neurological disease and infection / A. Patabendige, D. Janigro // *Biochemical Society Transactions*. – 2023. – Vol. 51, № 2. – P. 613-626. – doi: 10.1042/BST20220830.
30. Rempe, R. G. Matrix metalloproteinases in the brain and bloodbrain barrier: Versatile breakers and makers / R. G. Rempe, A. M. S. Hartz, B. Bauer // *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. – 2016. – Vol. 36, № 9. – P. 1481-1507. – doi: 10.1177/0271678X16655551.
31. Louboutin, J. P. Blood-brain barrier abnormalities caused by HIV-1 gp120: mechanistic and therapeutic implications / J. P. Louboutin, D. S. Strayer // *The Scientific World Journal*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 482575. – doi: 10.1100/2012/482575.
32. Blood-Brain Barrier Disruption by Lipopolysaccharide and Sepsis-Associated Encephalopathy / X. Peng, Z. Luo, S. He [et al.] // *Frontiers in Cellular and Infection*

- Microbiology. – 2021. – Vol. 11. – P. 768108. – doi: 10.3389/fcimb.2021.768108.
33. Claesson-Welsh, L. VEGFA and tumour angiogenesis / L. Claesson-Welsh, M. Welsh // *Journal of Internal Medicine*. – 2013. – Vol. 273, № 2. – P. 114-127. – doi: 10.1111/joim.12019.
 34. Astrocytic TYMP and VEGFA drive blood-brain barrier opening in inflammatory centralnervous system lesions / C. Chapouly, A. Tadesse Argaw, S. Horng [et al.] // *Brain*. – 2015. – Vol. 138, № 6. – P. 1548-1567. – doi: 10.1093/brain/awv077.
 35. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease / A. T. Argaw, L. Asp, J. Zhang [et al.] // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122, № 7. – P. 2454-2468. – doi: 10.1172/JCI60842.
 36. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis / C. S. Melincovici, A. B. Bosca, S. Susman [et al.] // *Rom J Morphol Embryol*. – 2018. – Vol. 59, № 2. – P. 455-467.
 37. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain / E. Song, C. Zhang, B. Israelow [et al.] // *Journal of Experimental Medicine*. – 2021. – Vol. 218, № 3. – P. e20202135. – doi: 10.1084/jem.20202135.
 38. Li, Z. L. Neuropilin-1 assists SARS-CoV-2 infection by stimulating the separation of Spike protein S1 and S2 / Z. L. Li, M. Buck // *Biophysical Journal*. – 2021. – Vol. 120, № 14. – P. 2828-2837. – doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.026.
 39. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382, № 23. – P. 2268-2270. – doi: 10.1056/NEJMc2008597.
 40. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment / C. Greene, R. Connolly, D. Brennan [et al.] // *Nature Neuroscience*. – 2024. – Vol. 27, № 3. – P. 421-432. – doi: 10.1038/s41593-024-01576-9.
 41. Semaphorin-3A and semaphoring-3F work together to repel endothelial cells and to inhibit their survival by induction of apoptosis / N. Guttman-Raviv, N. Shraga-Heled, A. Varshavsky [et al.] // *Journal of Biological Chemistry*. – 2007. – Vol. 282, № 36. – P. 26294-26305. – doi: 10.1074/jbc.M609711200.
 42. Barresi, V. Angiogenesis in meningiomas / V. Barresi // *Brain Tumor Pathology*. – 2011. – Vol. 28, № 2. – P. 99-106. – doi: 10.1007/s10014-010-0012-2.
 43. Neuropilin 1 is an entry factor that promotes EBV infection of nasopharyngeal epithelial cells / H. B. Wang, H. Zhang, J. P. Zhang [et al.] // *Nature Communications*. – 2015. – Vol. 6. – P. 6240. – doi: 10.1038/ncomms7240.
 44. Ma, J. Mucins, Mucus, and Goblet Cells / J. Ma, B. K. Rubin, J. A. Voynow // *Chest*. – 2018. – Vol. 154, № 1. – P. 169-176. – doi: 10.1016/j.chest.2017.11.008.
 45. Pochampalli, M. R. MUC1 is a novel regulator of ErbB1 receptor trafficking / M. R. Pochampalli, R. M. el Bejjani, J. A. Schroeder // *Oncogene*. – 2007. – Vol. 26, № 12. – P. 1693-1701. – doi: 10.1038/sj.onc.1209976.
 46. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alphaactivated vascular endothelium under flow / L. Yang, R. M. Froio, T. E. Sciuto, A. M. Dvorak [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 106, № 2. – P. 584-592. – doi: 10.1182/blood-2004-12-4942.
 47. Rahman, A. Hug tightly and say goodbye: role of endothelial ICAM-1 in leukocyte transmigration / A. Rahman, F. Fazal // *Antioxidants & Redox Signaling*. – 2009. – Vol. 11, № 4. – P. 823-839. – doi: 10.1089/ars.2008.2204.

References

1. Richie-Halford A, Cieslak M, Ai L, Caffarra S, Covitz S, Franco AR, Karipidis II, Kruper J, Milham M, Avelar-Pereira B, Roy E, Sydnor VJ, Yeatman JD. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 2010;37(1):13-25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
2. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):69. doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.
3. Abbott NJ, Rönnbäck L, Hansson E. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006;7(1):41-53. doi: 10.1038/nrn1824.
4. Weiss N, Miller F, Cazaubon S, Couraud PO. The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological diseases. *Biochim. Biophys. Acta.* 2009;1788(4):842-857. doi: 10.1016/j.bbame.2008.10.022.
5. Winkler EA, Bell RD, Zlokovic BV. Central nervous system pericytes in health and disease. *Nature Neuroscience.* 2011;14(11):1398-1405. doi: 10.1038/nn.2946.
6. Alahmari A. Blood-Brain Barrier Overview: Structural and Functional Correlation. *Neural Plasticity.* 2021;2021:6564585. doi: 10.1155/2021/6564585.
7. Grammas P, Martinez J, Miller B. Cerebral microvascular endothelium and the pathogenesis of neurodegenerative diseases. *Expert Review of Molecular Medicine.* 2011;13:e19. doi: 10.1017/S1462399411001918.
8. Partridge WM. Blood brain barrier endogenous transporters as therapeutic targets: a new model for small molecule CNS drug discovery. *Expert Opinion on Therapeutic Targets.* 2015;19(8):1059-1072. doi: 10.1517/14728222.2015.1042364.
9. Abbott NJ, Patabendige AA, Dolman DE, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol. Dis.* 2010;37(1):13-25. doi: 10.1016/j.nbd.2009.07.030.
10. Gumbleton M, Audus KL. Progress and limitations in the use of in vitro cell cultures to serve as a permeability screen for the blood-brain barrier. *Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2001;90(11):1681-1698. doi: 10.1002/jps.1119.
11. Hafler DA, Weiner HL. T cells in multiple sclerosis and inflammatory central nervous system diseases. *Immunological Reviews.* 1987;100:307-332. doi: 10.1111/j.1600 065x.1987.tb00537.x.
12. Carman CV, Martinelli R. T Lymphocyte-Endothelial Interactions: Emerging Understanding of Trafficking and Antigen-Specific Immunity. *Frontiers in Immunology.* 2015;6:603. doi: 10.3389/fimmu.2015.00603.
13. Engelhardt B, Wolburg H. Mini-review: Transendothelial migration of leukocytes: through the front door or around the side of the house? *European Journal of Immunology.* 2004;34(11):2955-2963. doi: 10.1002/eji.200425327.
14. Davoust N, Vuaillet C, Androdias G, Nataf S. From bone marrow to microglia: barriers and avenues. *Trends in Immunology.* 2008;29(5):227-234. doi: 10.1016/j.it.2008.01.010.
15. Yang C, Hawkins KE, Doré S, Candelario-Jalil E. Neuroinflammatory mechanisms of blood brain barrier damage in ischemic stroke. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2019;316(2):135-153. doi: 10.1152/ajp-cell.00136.2018.
16. Gryka-Marton M, Grabowska AD, Szukiewicz D. Breaking the Barrier: The Role of Proinflammatory Cytokines in

- BBB Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*. 2025;26(8):3532. doi: 10.3390/ijms26083532.
17. Persidsky Y, Heilman D, Haorah J, Candelario-Jalil E. Rho-mediated regulation of tight junctions during monocyte migration across the blood brain barrier in HIV-1 encephalitis (HIVE). *Blood*. 2006;107(2):4770-4780. doi: 10.1182/blood-2005-11-4721.
 18. Patabendige A, Janigro D. The role of the blood brain barrier during neurological disease and infection. *Biochemical Society Transactions*. 2023;51(2):613-626. doi: 10.1042/BST20220830.
 19. 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.
 20. Sweeney MD, Sagare AP, Zlokovic BV. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders. *Nature Reviews Neurology*. 2018;14(3):133-150. doi: 10.1038/nrn.2017.188.
 21. Saunders NR, Dziegielewska KM, Møllgård K, Habgood MD. Markers for blood-brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives? *Frontiers in Neuroscience*. 2015;9:385. doi: 10.3389/fnins.2015.00385.
 22. Noorani B, Chowdhury EA, Alqahtani F, Ahn Y, Patel D, Al-Ahmad A, Mehvar R, Bickel U. LC-MS/MS-based in vitro and in vivo investigation of blood-brain barrier integrity by simultaneous quantitation of mannitol and sucrose. *Fluids and Barriers of the CNS*. 2020;17(1):61. doi: 10.1186/s12987-020-00224-1.
 23. Neuwelt EA, Abbott NJ, Drewes L, Smith QR, Couraud PO, Chiocca EA, Audus KL, Greig NH, Doolittle ND. Cerebrovascular Biology and the various neural barriers: challenges and future directions. *Neurosurgery*. 1999;44(3):604-609. doi: 10.1097/00006123-199903000-00095.
 24. Kapural M, Krizanac Bengelz Lj, Barnett G, Perl J, Masaryk T, D'Apollo D, Rasmussen P, Mayberg MR, Janigro D. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption. *Brain Research*. 2002;940(1-2):102-104. doi: 10.1016/s0006-8993(02)02586-6.
 25. Yakushina TI, Yakushin DM, Shtang IO. Acute inflammatory demyelinating pseudotumor after COVID-19. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2021;13(1S):57-61. doi: 10.14412/2074-2711-2021-1S-57-61. edn: MORRLG. (Russian).
 26. Abboud T, Rohde V, Mielke D. Current status and perspective of S100B protein as a biomarker in daily clinical practice for diagnosis and prognosticating of clinical outcome in patients with neurological diseases with focus on acute brain injury. *BMC Neuroscience*. 2023;24(38):1-6. doi: 10.1186/s12868-023-00807-2.
 27. Amalia L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke. *Journal of Inflammation Research*. 2021;14:7501-7506. doi: 10.2147/JIR.S342097.
 28. Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O'Keefe E, Zaporozhan L, O'Callaghan J, Thomson B, Connolly E, Argue R, Meaney JFM, Martin-Loeches I, Long A, Cheallaigh CN, Conlon N, Doherty CP, Campbell M. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID associated cognitive impairment. *Nature Neuroscience*. 2024;27(3):421-432. doi: 10.1038/s41593-024-01576-9.
 29. Patabendige A, Janigro D. The role of the blood brain barrier during neurological disease and infection. *Biochemical Society Transactions*. 2023;51(2):613-626. doi: 10.1042/BST20220830.
 30. Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B. Matrix metalloproteinases in the brain and blood brain barrier: Versatile breakers and makers. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 2016;36(9):1481-1507. doi: 10.1177/0271678X16655551.
 31. Louboutin JP, Strayer DS. Blood-brain barrier abnormalities caused by HIV-1 gp120: mechanistic and therapeutic implications. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:482575. doi: 10.1100/2012/482575.
 32. Peng X, Luo Z, He S, Zhang L, Li Y. Blood-Brain Barrier Disruption by Lipopolysaccharide and Sepsis-Associated Encephalopathy. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:768108. doi: 10.3389/fcimb.2021.768108.
 33. Claesson-Welsh L, Welsh M. VEGFA and tumour angiogenesis. *Journal of Internal Medicine*. 2013;273(2):114-127. doi: 10.1111/joim.12019.
 34. Chapouly C, Tadesse Argaw A, Horng S, De Castro K, Zhang J, Asp LE, van Loo HM, Laitman BM, Mariani JN, Straus Farber R, Zaslavsky E, Nudelman G, Raine CS, John GR. Astrocytic TYMP and VEGFA drive blood-brain barrier opening in inflammatory centralnervous system lesions. *Brain*. 2015;138(6):1548-1567. doi: 10.1093/brain/awv077.
 35. Argaw AT, Asp L, Zhang J. Astrocyte-derived VEGF-A drives blood-brain barrier disruption in CNS inflammatory disease. *Journal of Clinical Investigation*. 2012;122(7):2454-2468. doi: 10.1172/JCI60842.
 36. Melincovici CS, Bosca AB, Susman S, Mărginean M, Mihiu CM, Istrate MC, Moldovan IM, Roman AL, Mihiu CM. Vascular endothelial growth factor (VEGF) - key factor in normal and pathological angiogenesis. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(2):455-467.
 37. Song E, Zhang C, Israelow B, Lu-Culligan A, Prado AV, Skriabine S, Lu P, Weizman OE, Liu F, Dai Y, Szigeti-Buck K, Yasumoto Y, Wang G, Castaldi C, Heltke J, Ng E, Wheeler J, Alfajaro MM, Levavasseur E, Fontes B, Ravindra NG, Van Dijk D, Mane S, Gunel M, Ring A, et al. *Journal of Experimental Medicine*. 2021;218(3):e20202135. doi: 10.1084/jem.20202135.
 38. Li ZL, Buck M. Neuropilin-1 assists SARS-CoV-2 infection by stimulating the separation of Spike protein S1 and S2. *Biophysical Journal*. 2021;120(14):2828-2837. doi: 10.1016/j.bpj.2021.05.026.
 39. Helms J, Kremer S, Merdji H, Clere-Jehl R, Schenck M, Kummerlen C, Collange O, Boulay C, Fafi-Kremer S, Ohana M, Anheim M, Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. *New England Journal of Medicine*. 2020;382(23):2268-2270. doi: 10.1056/NEJMc2008597.
 40. Greene C, Connolly R, Brennan D, Laffan A, O'Keefe E, Zaporozhan L, O'Callaghan J, Thomson B, Connolly E, Argue R, Meaney JFM, Martin-Loeches I, Long A, Cheallaigh CN, Conlon N, Doherty CP, Campbell M. Blood-brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment. *Nature Neuroscience*. 2024;27(3):421-432. doi: 10.1038/s41593-024-01576-9.
 41. Guttman-Raviv N, Shraga-Heled N, Varshavsky A, Guimaraes-Sternberg C, Kessler O, Neufeld G. Semaphorin-3A and semaphoring-3F work together to repel endothelial cells and to inhibit their survival by induction of apoptosis. *Journal of Biological Chemistry*. 2007;282(36):26294-26305. doi: 10.1074/jbc.M609711200.

42. Barresi V. Angiogenesis in meningiomas. *Brain Tumor Pathology*. 2011;28(2):99-106. doi: 10.1007/s10014-010-0012-2.
43. Wang HB, Zhang H, Zhang JP, Li Y, Zhao B, Feng GK, Du Y, Xiong D, Zhong Q, Liu WL, Du H, Li MZ, Huang WL, Tsao SW, Hutt-Fletcher LM, Zeng YX, Kieff E, Zeng MS. Neuropilin 1 is an entry factor that promotes EBV infection of nasopharyngeal epithelial cells. *Nature Communications*. 2015;6:6240. doi: 10.1038/ncomms7240.
44. Ma J, Rubin BK, Voynow JA. Mucins, Mucus, and Goblet Cells. *Chest*. 2018;154(1):169-176. doi: 10.1016/j.chest.2017.11.008.
45. Pochampalli MR, el Bejjani RM, Schroeder JA. MUC1 is a novel regulator of ErbB1 receptor trafficking. *Oncogene*. 2007;26(12):1693-1701. doi: 10.1038/sj.onc.1209976.
46. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF-alpha activated vascular endothelium under flow. *Blood*. 2005;106(2):584-592. doi: 10.1182/blood-2004-12-4942.
47. Rahman A, Fazal F. Hug tightly and say goodbye: role of endothelial ICAM-1 in leukocyte transmigration. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009;11(4):823-839. doi: 10.1089/ars.2008.2204.

BIOLOGICAL MARKERS OF BLOOD-BRAIN BARRIER DAMAGE IN NEUROINFECTIONS

P. V. Starchenko, V. M. Tsyrukunov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. The state of the blood-brain barrier (BBB) depends on external factors, including neuroinfectious agents, and on the internal environment of the human body, represented by various structural components of the brain's neurovascular system.

Objective: To present the structural and functional characteristics of BBB components and the main markers of BBB damage in pathological conditions and neuroinfections.

Material and Methods. An information search was conducted on accessible websites of the computer databases MEDLINE, e-LIBRARY, SpringerLink, Ebsco HOST, and PubMed, using key terms related to the stated structural and functional characteristics of the BBB, as well as its damage and impaired permeability during neuroinfections.

Results. Separate sections of the review contain information on the structural and functional characteristics of the BBB, its functions and condition in various CNS pathologies. A separate section is devoted to the mechanisms of permeability impairment and the importance of biological markers in diagnosing BBB damage. The authors identify the most informative markers, the study of which in neuroinfections is particularly warranted.

Conclusion. Research into the state of the structural components of the brain's neurovascular system in neuroinfections is relevant and aims to develop new biological markers for assessing BBB damage and permeability impairment in a single patient, using both blood and cerebrospinal fluid parameters.

Keywords: neuroinfections, blood-brain barrier, damage markers.

For citation: Starchenko PV, Tsyrukunov. Biological markers of blood-brain barrier damage in neuroinfections. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2026;24(2):125-132. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2026-24-2-125-132>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Об авторах / About the authors

*Старченко Павел Витальевич / Starchenko Pavel, e-mail: paulstarchenka@gmail.com, ORCID: 0009-0007-0128-4761

Цыркунов Владимир Максимович / Tsyrukunov Vladimir, ORCID: 0000-0002-9366-6789

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 12.01.2026

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.03.2026