
ОТ РЕДАКТОРА
СПЕЦИАЛЬНОГО ВЫПУСКА

**ЭНДОТЕЛИЙ ЦЕРЕБРАЛЬНЫХ СОСУДОВ:
СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИИ
И ПЕРСПЕКТИВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ В НЕЙРОНАУКАХ**

DOI: 10.31857/S0869813922050132

Специальный номер Российского физиологического журнала им. И.М. Сеченова посвящен вопросам физиологии и метаболизма клеток церебрального эндотелия в норме и при патологии головного мозга. Выбор этого направления для представления обзорных и оригинальных статей российских ученых обусловлен все возрастающим интересом к изучению клеточно-молекулярных механизмов функционирования эндотелия сосудов головного мозга, актуальных в контексте патогенеза хронической нейродегенерации, нарушений развития, ишемического, инфекционного и травматического повреждения головного мозга [1–5].

Церебральный эндотелий обладает рядом свойств, отличающих его от эндотелия сосудов других органов и тканей. Клетки эндотелия микрососудов головного мозга имеют высокую экспрессию белков плотных и адгезионных контактов, а потому – низкую парацеллюлярную проницаемость, проявляют селективную трансцеллюлярную проницаемость, содержат большое количество митохондрий, экспрессируют ферменты, метаболизирующие ксенобиотики и эндогенные гидрофобные молекулы. Эти клетки являются объектом регуляции для иных клеток-компонентов нейроваскулярной единицы головного мозга (перициты, периваскулярные астроциты, нейроны) [6, 7] и участвуют в реализации механизмов глиоваскулярного контроля микроциркуляции, метаболического сопряжения клеток, нейропластичности, поддержания реологических свойств крови, регуляции локального иммунного ответа [8]. Кроме того, велика роль церебрального эндотелия в обеспечении процессов ангиогенеза и нейрогенеза как в эмбриональном периоде развития, так и на протяжении всего онтогенеза [9].

Будучи компонентами гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), клетки эндотелия обеспечивают его структурно-функциональную целостность, что важно для поддержания химического гомеостаза в ткани головного мозга. Преодоление ГЭБ и управляемое обратимое открытие барьера – важная задача современной нейрофармакологии [10]. Вместе с тем, при ряде патологических состояний проницаемость барьера аномально повышена, что сопровождается развитием нейровоспаления, и это актуализирует поиск новых способов восстановления целостности ГЭБ [11]. Менее изученным является участие клеток эндотелия в формировании и функционировании гематоликворного барьера (ГЛБ), однако очевидно, что такие механизмы существенны для транспорта соединений между периферической кровью и спинномозговой жидкостью, обеспечения функциональной активности сосудистого сплетения и регуляции работы нейрогенных ниш [12].

Прогресс в изучении физиологии и метаболизма клеток эндотелия церебральных микрососудов в последние годы во многом связан с созданием и развитием моделей ГЭБ и ГЛБ *in vitro*. В настоящее время в исследовательской практике используется широкий спектр статических и динамических моделей, которые позволяют воспроизвести многие механизмы межклеточных взаимодействий, обеспечи-

вающих функционирование клеток церебрального эндотелия в тесной связи с активностью нейронов, астроцитов, перицитов, иммунокомпетентных клеток, а также с компонентами внеклеточного матрикса [1, 3, 13, 14].

Вместе с тем, по-прежнему актуальна задача разработки и внедрения новых клеточных моделей гистогематических барьеров головного мозга, максимально полно учитывающих функциональные и биохимические характеристики клеток церебрального эндотелия. Такие модели должны быть воспроизводимыми, стандартизованными и удобными как для изучения механизмов работы барьерных тканей в (пато)физиологических условиях, так и для тестирования лекарств-кандидатов с потенциальным нейротропным эффектом. Одновременно эти модели могут выступать в качестве универсальной платформы для моделирования сложных мультиклеточных ансамблей, например, нейроваскулярной единицы, нейрогенной ниши и, в перспективе – ткани головного мозга в формате “орган-на-чипе” либо в составе микрофизиологических систем [15, 16]. Очевидно, что продвижение исследований и разработок в этом направлении невозможно без понимания фундаментальных механизмов функционирования клеток эндотелия сосудов головного мозга.

Статьи, вошедшие в специальный номер Российского физиологического журнала им. И.М. Сеченова, посвящены различным аспектам физиологии и патофизиологии клеток эндотелия церебральных сосудов, регуляции их метаболизма и экспрессионного профиля, оценке влияния на них повреждающих факторов, их способности к пролиферации и восстановлению, а также вопросам мониторинга состояния эндотелия, поиска маркеров эндотелиальной дисфункции для решения задач фундаментальных, трансляционных и клинических нейронаук.

География и методический уровень работ свидетельствуют о все возрастающем интересе и новых направлениях в изучении механизмов регуляции функциональной активности клеток церебрального эндотелия в норме и при патологии головного мозга, перспективах последующей трансляции этих результатов в клиническую практику. Так, несомненно, большой интерес читателей, все зависимость от степени их погруженности в вопросы физиологии и биохимии эндотелия сосудов головного мозга, вызовут результаты работы исследовательских групп из Санкт-Петербурга о механизмах поддержания структурно-функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, определяемых эффектами полиненасыщенных жирных кислот [17], о механизмах нарушения мозгового кровотока при дисрегуляции активности калиевых каналов [18], об особенностях экспрессии белков плотных контактов при модуляции состава липидных рафт в мембранах [19], из Москвы – об особенностях строения эндотелия микрососудов головного мозга [20], о механизмах повреждения эндотелия микрососудов головного мозга при сочетанном действии гиперкапнии и гипоксии [21], об особенностях формирования атеросклеротических бляшек в каротидном синусе в контексте aberrантного ангиогенеза [22], о механизмах повреждения клеток-компонентов нейроваскулярной единицы головного мозга в модели нейровоспаления [23], из Красноярска – о роли церебрального эндотелия в регуляции нейрогенеза и эффективности оптогенетических протоколов для управления активностью клеток в составе нейрогенных ниш [24], из Владикавказа – о токсическом действии тяжелых металлов на клетки эндотелия [25], из Самары – о биологических эффектах лактата как метаболита с сигнальными функциями, в том числе применительно к клеткам эндотелия [26], из Кемерово – о новых подходах к оценке функции эндотелия, в том числе при моделировании гематоэнцефалического барьера [27]. Кроме того, в развитие этой проблематики в портфеле редакции находятся интересные работы о новых возможностях модуляции пролиферативной активности клеток эндотелия микрососудов головного мозга и о механизмах метаболического контроля церебрального

ангиогенеза (Красноярск), а также о новых взглядах на работу лимфатической системы головного мозга (Саратов), с которыми можно будет познакомиться в ближайших номерах Российского физиологического журнала им. И.М. Сеченова.

В целом, редакция журнала полагает, что результаты работ, выполненных различными научными группами, простимулируют читателей к новым идеям и междисциплинарным проектам, ориентированным на изучение вклада клеток эндотелия церебральных сосудов в механизмы пластичности головного мозга в норме и при патологии.

А.Б. Салмина
доктор медицинских наук, профессор
Научный центр неврологии (Москва),
Красноярский государственный медицинский университет
им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск)



Алла Борисова Салмина – доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и заведующий лабораторией нейробиологии и тканевой инженерии Института мозга Научного центра неврологии (Москва), главный научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск). Лауреат Золотой медали и Премии РАН для молодых ученых в номинации “физиология” (1999), лауреат Премии Правительства РФ в области науки и техники для молодых ученых за 2010 г., руководитель ведущей научной школы РФ в области медицины, поддержанной грантами Президента РФ (2014–2021), лауреат премии Scopus Award Russia (2016). Специалист в области нейробиологии и нейрохимии, клеточной и тканевой инженерии, патофизиологии, молекулярной медицины, биофизики. Сфера научных интересов: механизмы нейропластичности и развития головного мозга, молекулярные механизмы хронической нейродегенерации, (пато)физиология гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров, моделирование ткани головного мозга *in vitro*. Автор более 800 научных работ, опубликованных в ведущих россий-

ских и международных журналах, оригинальных учебных курсов на русском и английском языках по патофизиологии, биохимии, нейробиологии, молекулярной и трансляционной медицине.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Osipova ED, Komleva YK, Morgun AV, Lopatina OL, Panina YA, Olovyannikova RY, Vais EF, Salmin VV, Salmina AB* (2018) Designing in vitro blood-brain barrier models reproducing alterations in brain aging. *Front Aging Neurosci* 2018 10: 234.
<https://doi.org/10.3389/fnagi.2018.00234>
2. *Chen MB, Yang AC, Yousef H, Lee D, Chen W, Schaum N, Lehallier B, Quake SR, Wyss-Coray T* (2020) Brain endothelial cells are exquisite sensors of age-related circulatory cues. *Cell Reports* 30 (13): 4418–4432.e4.
<https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.03.012>
3. *Malinovskaya NA, Komleva YK, Salmin VV, Morgun AV, Shuvaev AN, Panina YA, Boitsova EB, Salmina AB* (2016) Endothelial progenitor cells physiology and metabolic plasticity in brain angiogenesis and blood-brain barrier modeling. *Front Physiol* 7: 599.
<https://doi.org/10.3389/fphys.2016.00599>
4. *McDonald CJ, Blankenheim ZJ, Drewes LR* (2021) Brain endothelial cells: metabolic flux and energy metabolism. *Handb Exp Pharmacol*.
https://doi.org/10.1007/164_2021_494
5. *Kuznetsova PI, Raskurazhev AA, Kononov RN, Krotchenkova MV, Chechetkin AO, Lagoda OV, Melikhyan AL, Tanashyan MM* (2021) Covert brain infarcts in patients with philadelphia chromosome-negative myeloproliferative disorders. *J Clin Med* 11(1): 13.
<https://doi.org/10.3390/jcm11010013>
6. *Salmina AB, Kuvacheva NV, Morgun AV, Komleva YK, Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Gorina YV, Taranushenko TE, Petrova LL* (2015) Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *The Int J Biochem & Cell Biol* 64: 174–184.
<https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.04.005>
7. *Osipova ED, Semyachkina-Glushkovskaya OV, Morgun AV, Pisareva NV, Malinovskaya NA, Boitsova EB, Pozhilenkova EA, Belova OA, Salmin VV, Taranushenko TE, Noda M, Salmina AB* (2018) Gliotransmitters and cytokines in the control of blood-brain barrier permeability. *Rev Neurosci* 29(5): 567–591.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0092>
8. *Ericksen MA, Banks WA* (2018) Neuroimmune axes of the blood–brain barriers and blood–brain interfaces: bases for physiological regulation, disease states, and pharmacological interventions. *Pharmacol Rev* 70 (2) 278–314.
<https://doi.org/10.1124/pr.117.014647>
9. *Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Komleva YuK, Salmin VV, Salmina AB* (2017) Blood-brain barrier-supported neurogenesis in healthy and diseased brain. *Rev Neurosci* 28(4): 397–415.
<https://doi.org/10.1515/revneuro-2016-0071>
10. *Semyachkina-Glushkovskaya O, Kurths J, Borisova E, Sokolovski S, Mantareva V, Angelov I, Shirokov A, Navolokin N, Shushunova N, Khorovodov A, Ulanova M, Sagatova M, Agranivich I, Sindeeva O, Gekalyuk A, Bodrova A, and Rafailov E* (2017) Photodynamic opening of blood-brain barrier. *Biomed Opt Express* 8: 5040–5048.
<https://doi.org/10.1364/BOE.8.005040>
11. *Takata F, Nakagawa S, Matsumoto J, Dohgu S* (2021) Blood-brain barrier dysfunction amplifies the development of neuroinflammation: understanding of cellular events in brain microvascular endothelial cells for prevention and treatment of BBB dysfunction. *Front Cell Neurosci* 15: 661838.
<https://doi.org/10.3389/fncel.2021.661838>
12. *Johanson C* (2018) Choroid plexus blood-CSF barrier: major player in brain disease modeling and neuromedicine. *J Neurol & Neuromed* 3: 39–58.
<https://doi.org/10.29245/2572.942X/2018/4.1194>
13. *Mosiagina AI, Morgun AV, Salmina AB* (2021) Overview of existing in vitro BBB models: advantages and disadvantages, current state and future prospects. *Complex Issues Cardiovasc Diseases* 10(3): 109–120.
<https://doi.org/10.17802/2306-1278-2021-10-3-109-120>
14. *Salmina AB, Kharitonova EV, Gorina YV, Teplyashina EA, Malinovskaya NA, Khilazheva ED, Mosyagina AI, Morgun AV, Shuvaev AN, Salmin VV, Lopatina OL, Komleva YK* (2021) Blood–brain barrier and neurovascular unit in vitro models for studying mitochondria-driven molecular mechanisms of neurodegeneration. *Int J Mol Sci* 22: 4661.
<https://doi.org/10.3390/ijms22094661>
15. *Salman MM, Marsh G, Kusters I, Delincé M, Di Caprio G, Upadhyayula S, de Nola G, Hunt R, Ohashi KG, Gray T, Shimizu F, Sano Y, Kanda T, Obermeier B and Kirchhausen T* (2020) Design

- and validation of a human brain endothelial microvessel-on-a-chip open microfluidic model enabling advanced optical imaging. *Front Bioeng Biotechnol* 8: 573775.
<https://doi.org/10.3389/fbioe.2020.573775>
16. *Ahn SI, Sei YJ, Park HJ, et al.* (2020) Microengineered human blood–brain barrier platform for understanding nanoparticle transport mechanisms. *Nat Commun* 11: 175.
<https://doi.org/10.1038/s41467-019-13896-7>
 17. *Парнова РГ* (2022) Роль эндотелиального транспортера лизофосфатидилхолина Mfsd2a в поддержании целостности гематоэнцефалического барьера и поступления в мозг омега-3 полиненасыщенных жирных кислот. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 547–561.
 18. *Горшкова ОП, Соколова ИБ* (2022) Изменение вклада ИКСа-каналов в поддержание тонуса и дилатацию пиальных артерий у стареющих крыс после ишемии/реперфузии. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 636–648.
 19. *Марков АГ, Бикмурзина АЕ, Федорова АА, Кривой ИИ* (2022) Метил-бета-циклодекстрин изменяет уровень белков плотных контактов в эндотелии сосудов головного мозга. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 677–685.
 20. *Егорова АВ, Баранич ТИ, Брыдун АВ, Глинкина ВВ, Сухоруков ВС* (2022) Морфологические и гистофизиологические особенности эндотелия капилляров головного мозга. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 562–578.
 21. *Трегуб ПП* (2022) Влияние гиперкапнии и гипоксии на физиологию и метаболизм церебрального эндотелия в условиях ишемии. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 579–593.
 22. *Евдокименко АН, Куличенкова КН, Гулевская ТС, Танашия ММ* (2022) Особенности регуляции ангиогенеза в атеросклеротических бляшках каротидного синуса на поздних стадиях развития атеросклероза. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 649–666.
 23. *Стельмашук ЕВ, Капкаева МР, Розанова НА, Александрова ОП, Генрихс ЕЕ, Обмолв ВВ, Новикова СВ, Исаев НК* (2022) Влияние индуктора нейровоспаления на компоненты нейроваскулярной единицы головного мозга *in vitro*. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 686–696.
 24. *Тепляшина ЕА, Горина ЯВ, Хилажева ЕД, Бойцова ЕБ, Мосягина АИ, Малиновская НА, Комлева ЮК, Моргунов АВ, Успенская ЮА, Шуваев АН, Салмина АБ* (2022) Клетки церебрального эндотелия и периваскулярной астроглии в регуляции нейрогенеза. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 530–546.
 25. *Дзукоев СГ, Дзукоева ФС, Маргиева ОИ* (2022) Анализ механизмов токсичности свинца и их патогенетическая коррекция. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 626–635.
 26. *Гильмиярова ФН, Колотьева НА, Гусякова ОА* (2022) Прогнозируемые и экспериментально подтвержденные характеристики лактата: новые возможности для управления метаболизмом клеток эндотелия. *Рос физиол журн им ИМ Сеченова* 108 (5): 667–676.
 27. *Кутихин АГ, Шишкова ДК, Великанова ЕА, Сеницкий МЮ, Сеницкая АВ, Маркова ВЕ* (2022) Патологические подходы к изучению дисфункции эндотелия и методологические аспекты определения ее критериев в контексте моделирования гематоэнцефалического барьера. *Рос физиол журнал им ИМ Сеченова* 108 (5): 594–625.