

BLOOD-BRAIN BARRIER



ЗНАКОМСТВО С ТЕРМИНОМ

Дословно с английского Blood–brain barrier переводится как «барьер между кровью и мозгом», но если быть точнее, барьер отделяет кровеносную систему от центральной нервной системы (ЦНС). Blood–brain barrier не допускает попадания токсичных компонентов в наш мозг, ведь порой эти попадания могут стать летальными. Проще говоря, Blood–brain barrier для мозга — это своеобразный фейс-контроль химических соединений.

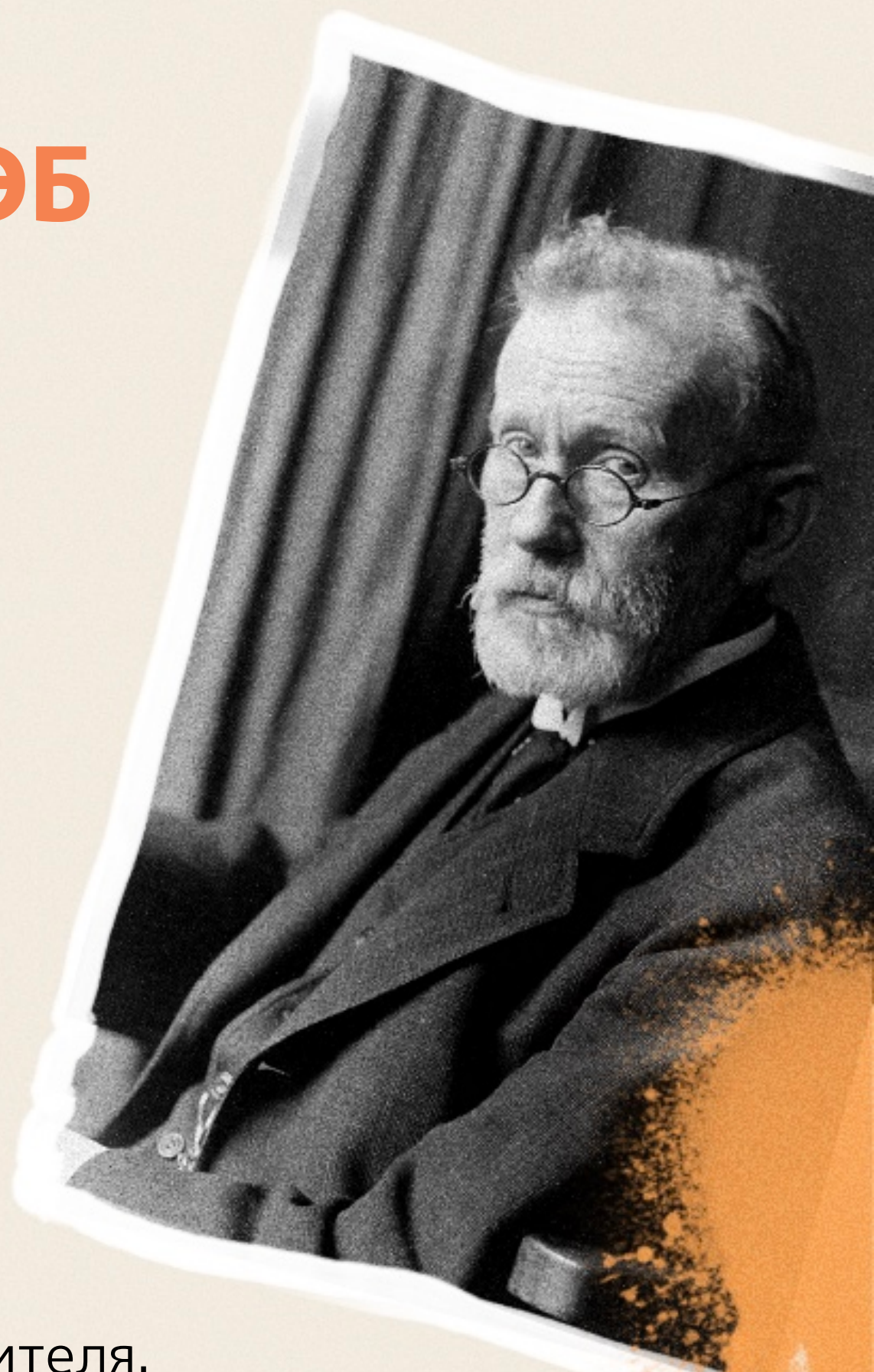


КАК ОБНАРУЖИЛИ ГЭБ

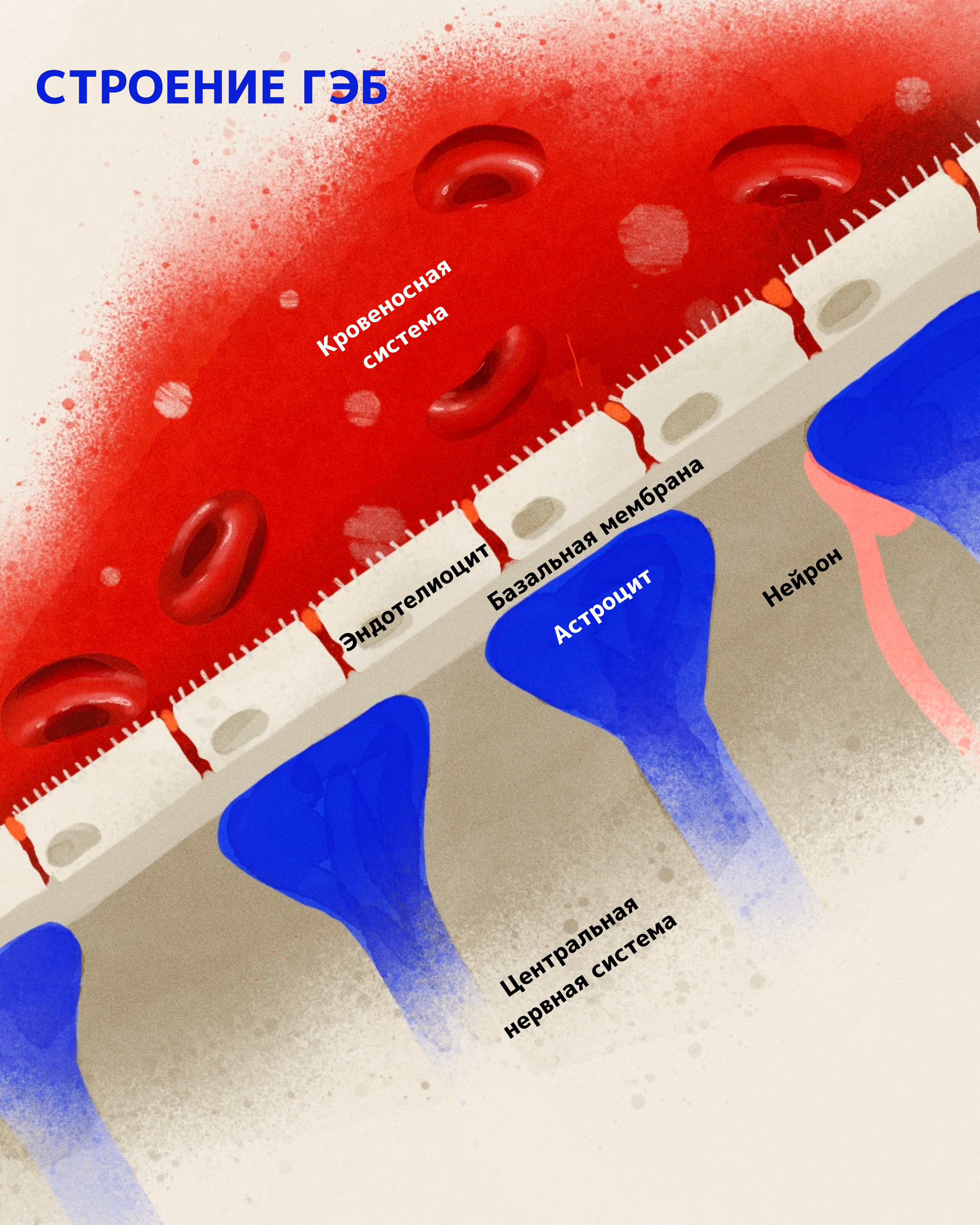
ГЭБ был обнаружен в конце 19-го века Пауэлем Эрлихом — немецким врачом, иммунологом и химиком. В 1885 году он писал диссертацию по теории и практике окрашивания тканей животных (на этом моменте может стать грустно, но увы, фармацевтическую промышленность даже сегодня невозможно представить без этих испытаний) и обнаружил, что окрашиваются все органы, кроме... [головного и спинного мозга \[1\]](#).

Сначала это связали с особенностями красителя. Но позже заметили, что при обычном введении лекарственное средство эффекта на ЦНС не оказывает, а если ввести его внутрижелудочковым путем (то есть, в мозг), то наблюдается изменение цвета мозга.

Это было важной предпосылкой, но вызвало лишь догадки. Окончательно подтвердили наличие ГЭБ только с помощью электронного микроскопа.



СТРОЕНИЕ ГЭБ



Кровеносная система

Эндотелиоцит

Базальная мембрана

Астроцит

Нейрон

Центральная нервная система

ЛИПОФИЛЬНОСТЬ И ЛИПОФОБНОСТЬ

Кто внимательно читал, помнит, что краситель Эрлиха не тронул мозг и спинной мозг крысы. Почему? Придётся сейчас немного вспомнить химию.

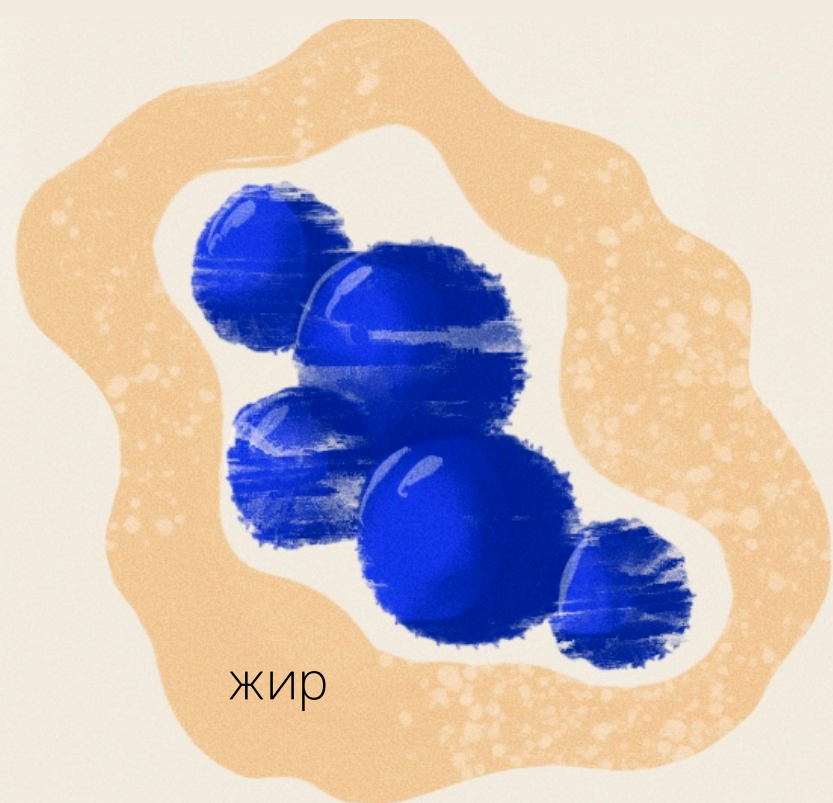
Химические соединения бывают липофильные и липофобные.

Липофильные (гидрофобные) – соединения, похожие на жиры. ГЭБ такие пропускает.

Липофобные (гидрофильные), наоборот, тяготеют к водным растворам. ГЭБ такие не пропускает.

Пауль Эрлих для своих экспериментов использовал анилиновые красители, а это — липофобные молекулы. Вот и ответ [1].

После Эрлиха эксперименты продолжил его последователь Гольдман. При введении красителя прямо в мозг окрашивались только ткани мозга и спинного мозга, остальные ткани — не окрашивались [1].



Липофильная молекула



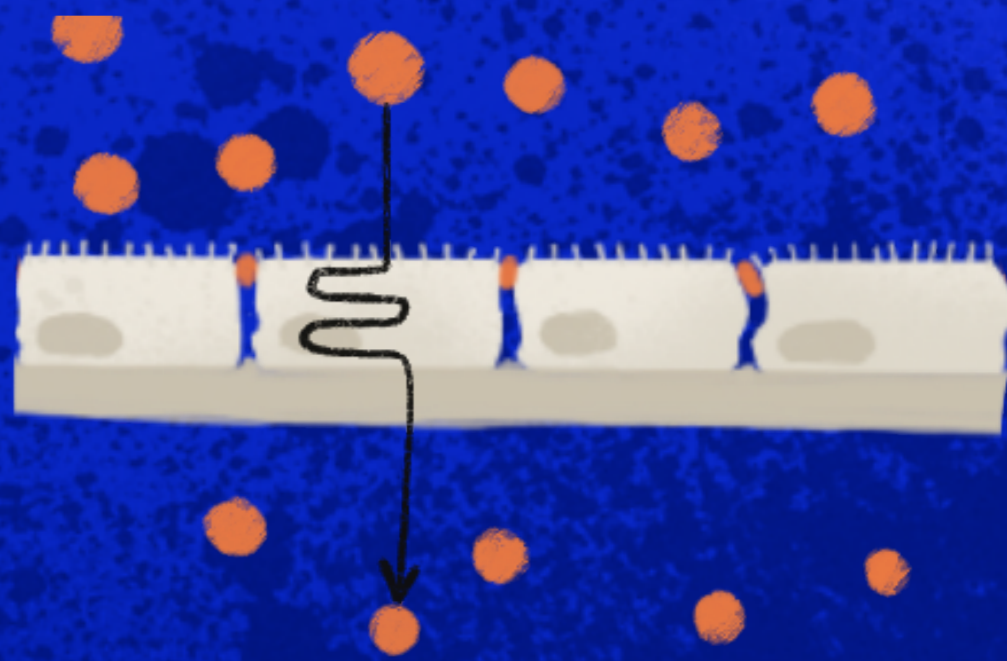
Липофобная молекула

СПОСОБЫ ТРАНСПОРТА

Лекарства бывают разные: органические и неорганические; липофильные и липофобные.

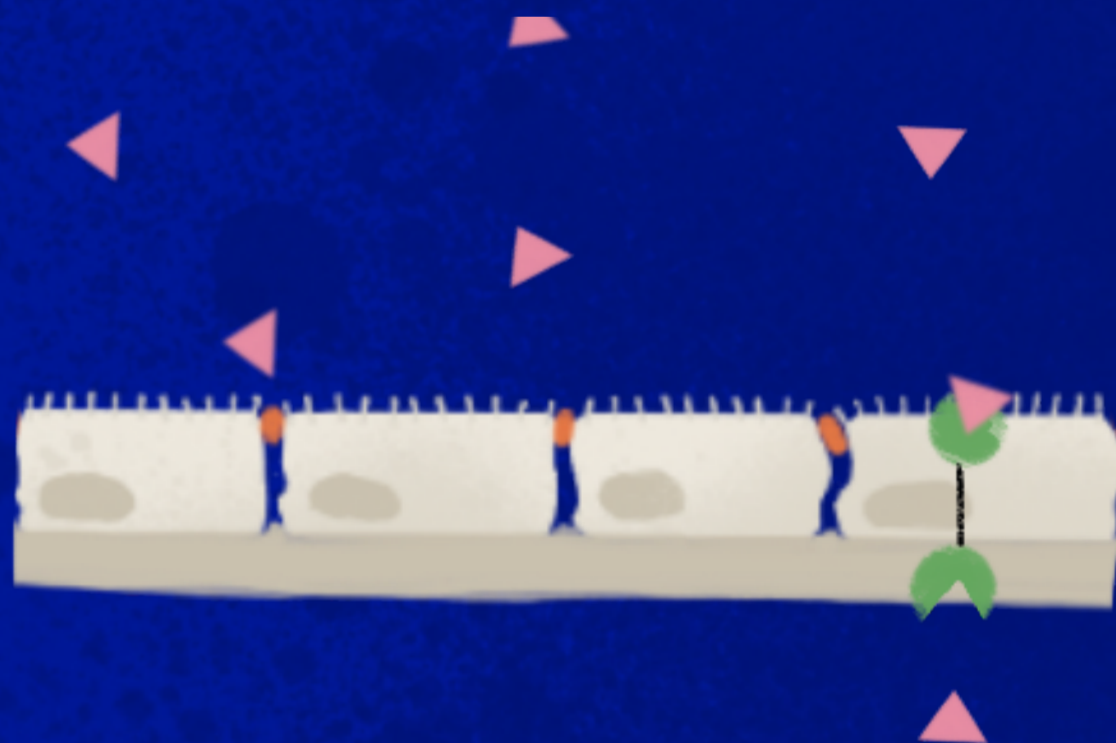
Липофильные вещества вызывают меньше вопросов при лечении заболеваний ЦНС. Они могут пассивно транспортироваться через ГЭБ, если их размер не превышает 400-600 Дальтон). В ходе такого транспорта липофильные вещества пересекают барьер путем диффузии [2].

Представим поток людей на пешеходном переходе в мегаполисе. Как только загорелся зеленый свет, толпа людей перешла на другую сторону. По этой аналогии дорога — это ГЭБ, а толпа — молекулы.



Так же осуществляется транспортировка с переносчиком. Это когда молекула может избирательно связаться с другой и осуществить перенос. Например, транспортные белки для переноса глюкозы [2].

Вернемся к дорожным аналогиям. В толпе людей есть бабушка, которая не в ресурсе самостоятельно перейти дорогу. Под руку её берет молодой человек и переводит через дорогу, как молекула-переносчик.

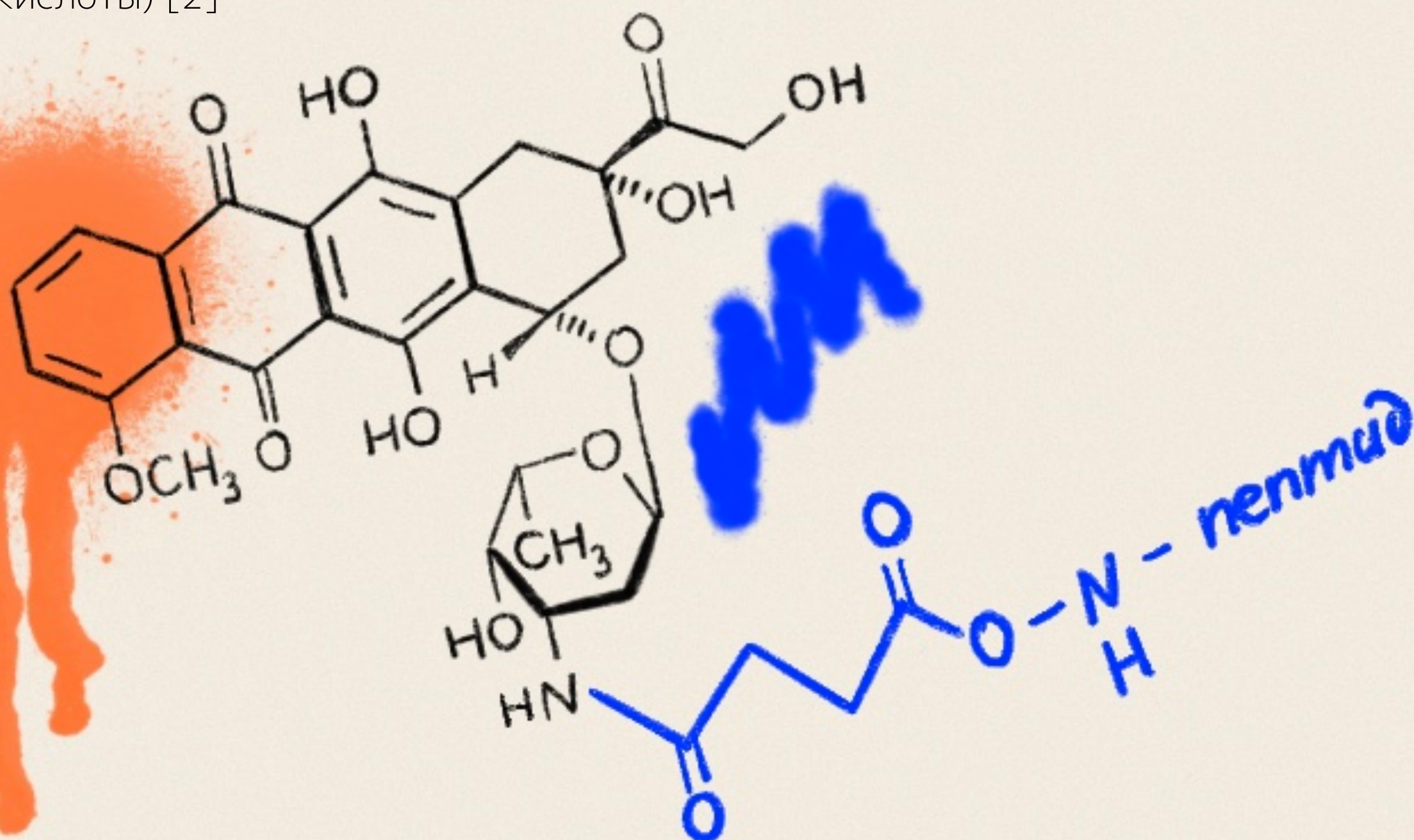


ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ ГЭБ

Если лекарство липофобное — ситуация сложнее, ведь надо решать вопрос доставки через барьер. Есть несколько стратегий транспортировки лекарств в ЦНС. Первый путь – модификация лекарственного вещества.

Например, можно повысить липофильность молекулы: присоединить биоактивную молекулу к липидному вектору (жирная кислота, фосфолипид или глицерид) или пептиду. Здесь важно отметить, что не все пептиды и пептидов обладают липофильными свойствами, поэтому круг выбираемых соединений сужается. Введение такого рода вектора облегчает транспорт через ГЭБ.

Из исследований ученых Национального института здравоохранения и медицинских исследований Франции: например, препарат Доксорубин для лечения нескольких видов рака, векторизуется с помощью пептидов (в состав пептидов входят аминокислоты) [2]



ДОСТАВКА ЛЕКАРСТВ ЧЕРЕЗ ГЭБ

При помощи переносчиков можно внедрить в лекарство группы, которые будут взаимодействовать с этим переносчиком. Например, добавление глюкозы (глюкозирование) приводит к улучшению переноса.

Лекарства при попадании в наш организм претерпевают ряд превращений в ходе метаболизма. Иногда липофобная молекула может в ходе этого процесса превратиться в липофильную и преодолеть ГЭБ [2,3].

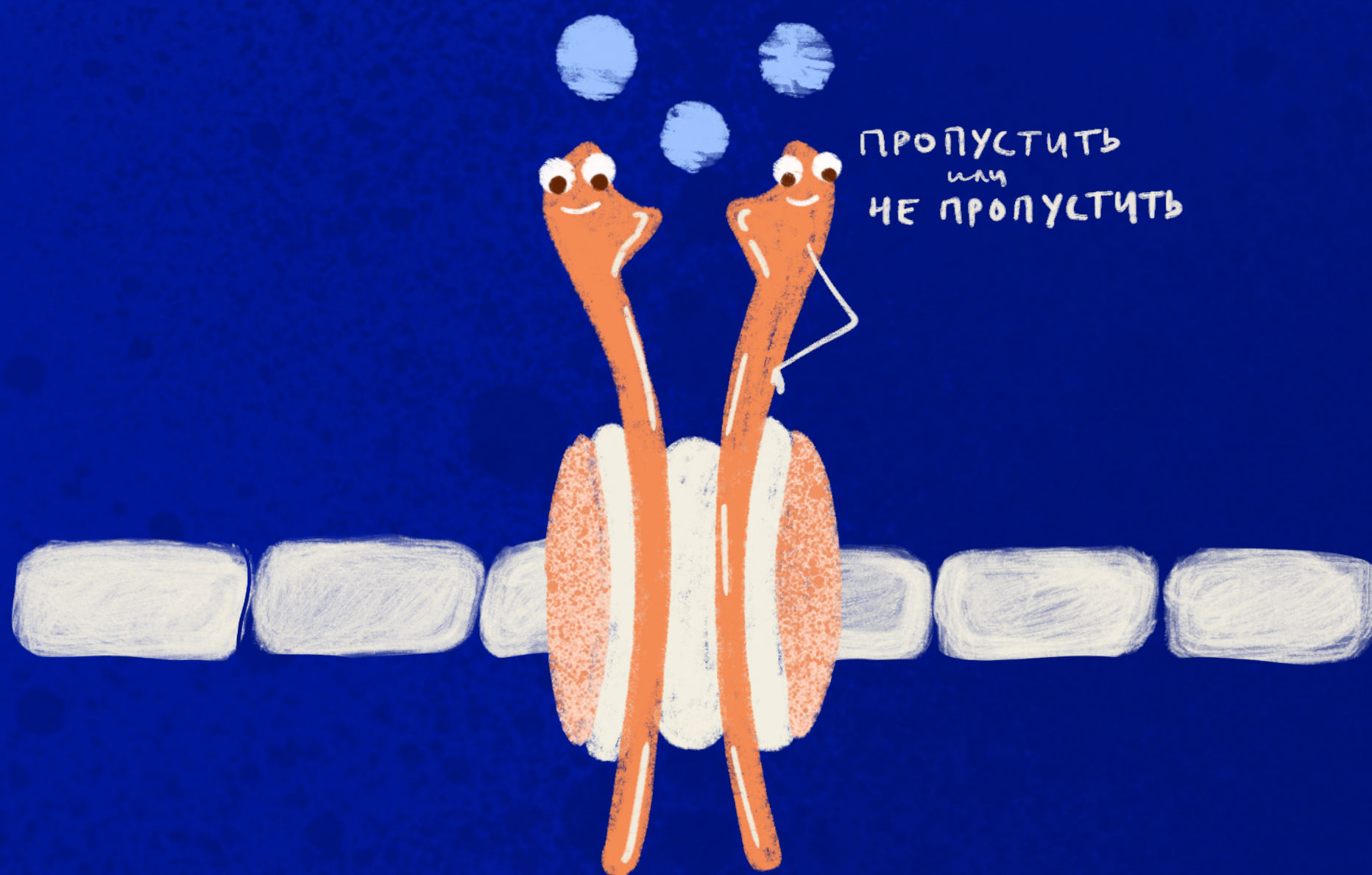


ДВОЯКИЙ Р-ГЛИКОПРОТЕИН

Р-гликопротеин (приставка р обозначает permeability – проницаемость) – важный транспортный белок в организме человека. Впервые он был обнаружен в 1976 году в опухолевых клетках яичников у хомячков [4]. Данный белок базируется в том числе на ГЭБ в эндотеальных клетках и нейронах гематоэнцефалического барьера. Он осуществляет перенос ионов, углеводов, аминокислот, пептидов, токсинов и антибиотиков. Помимо этого р-гликопротеин обладает лекарственной устойчивостью [5].

Еще одной особенностью этого белка является множественная лекарственная устойчивость к некоторым группам лекарственных средств. Р-гликопротеин ограничивает доступ глюкокортикостероидов (гормональных препаратов) в мозг, а также, антидепрессантов, что отдаляет появление необходимой динамики в лечении.

Путем обхода р-гликопротеина может быть перенос с помощью наноносителей, полимеров и стволовых клеток [5,6].



ВОЗМОЖНО ЛИ НАРУШИТЬ ГЭБ?

Многие заболевания могут приводить к нарушению работы ГЭБ. К примеру, болезнь Альцгеймера, Паркинсона и ишемия провоцируют такие нарушения, вследствие чего проницаемость ГЭБ увеличивается, а это значит, что в мозг могут поступать нежелательные компоненты. Так, например, болезнь Паркинсона возникает при токсичном воздействии β -амилоида, а болезнь Паркинсона – результат развития нейровоспаления, где наблюдается трансэндотелеальная миграция лейкоцитов [7].



Береги
ГЭБ

НЕБОЛЬШОЕ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Давайте ещё раз повторим полезные термины из этого поста:

Центральная нервная система у позвоночных животных и у человека представлена спинным и головным мозгом.

Сердце и кровеносные сосуды образуют **кровеносную систему**.

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) — структура, осуществляющая взаимодействие между кровеносной системой и ЦНС. Обеспечивает транспорт питательных веществ к мозгу, при этом ограничивает транспорт токсичных веществ. В основном к мозгу через ГЭБ проникают липофильные вещества.

Липофильные вещества – вещества, хорошо растворимые в органических веществах. Такие вещества также можно назвать гидрофобными.

Липофобные вещества – вещества, хорошо растворимые в воде. Такие вещества также можно назвать гидрофильными.

Диффузия – процесс переноса вещества, движущей силой которого является стремление к выравниванию концентраций.

РЕФЛИСТ

1. Domenico Ribatti et al. Development of the Blood-Brain Barrier: A Historical Point of View // The anatomical record - 2006
2. 4. Deli M. A. et al. Drug Transport and the Blood-Brain Barrier // Delivery and ADME Problems of Drugs and Drug Candidates - 2011
3. N. Joan Abbott et al. Structure and function of the blood-brain barrier // Neurobiology of Disease - 2010
4. R L Juliano, V Ling. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants // Biochim Biophys Acta - 1976
5. The role of multi-drug resistance p-glycoprotein in glucocorticoid function: Studies in animals and relevance in humans // European Journal of Pharmacology – 2008
6. N. Pathan, P. Shende Tailoring of P-glycoprotein for effective transportation of actives across blood-brain-barri// Journal of Controlled Release - 2021
7. Кувачева Н. В. и др. Проницаемость гематоэнцефалического барьера в норме, при нарушении развития головного мозга и нейродегенерации // Журнал неврологии и психиатрии - 2013