

РАЗРАБОТКА ТЕХНОЛОГИИ УПРАВЛЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТЬЮ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА (ГЭБ) ПУТЕМ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЕРИЦИТЫ В СФЕРОИДНОЙ МУЛЬТИКЛЕТОЧНОЙ МОДЕЛИ ГЭБ *IN VITRO*

Мосягина А.И.*, Хилажева Е.Д., Медиевский А.В., Тепляшина Е.А., Моргун А.В.

г. Красноярск, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации

*e-mail: angelina.mosiagina@gmail.com

Актуальность

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) это гистогематический барьер, состоящий из высокоспециализированных клеток и внеклеточного матрикса. Особенности строения ГЭБ, обеспечивающие его основную функцию, одновременно с этим представляют собой проблему для адресной доставки лекарств в головной мозг, что делает практически невозможным лечение большинства заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Основным субстратом в изучении механизмов изменения проницаемости ГЭБ являются различные клеточные модели ГЭБ *in vitro*. Среди существующих моделей наибольший интерес представляет трехмерная сфероидная модель, поскольку она является одновременно и экономически доступной, и приближенной к условиям *in vivo*. Ряд авторов выдвинул гипотезу о том, что перициты выполняют роль клеток-посредников между астроцитами и эндотелиальными клетками и участвуют в регуляции проницаемости ГЭБ (Ulrich et al., 2013), однако точные механизмы этого процесса изучены недостаточно. CD147 является мембранным белком, экспрессируемым на поверхности перицитов и регулирующим экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMPs), которые способны вызывать протеолиз белков плотных контактов эндотелиальных клеток, что нарушает компетентность барьерной функции ГЭБ (Pan et al., 2020). Исходя из этого, CD147 можно рассматривать как потенциальную мишень для создания новых способов доставки лекарственных веществ в ЦНС.

Цель

Разработка технологии управления проницаемостью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) путем воздействия на молекулу-мишень CD147 перицитов в сфероидной мультиклеточной модели ГЭБ *in vitro*.

Методы



Результаты

На текущем этапе отработаны методы выделения и культивирования клеток головного мозга (эндотелиальных клеток микрососудов головного мозга, перицитов, астроцитов, нейронов), отработана методика получения сфероидной модели ГЭБ *in vitro*. Ожидается, что модуляция экспрессии CD147 будет приводить к изменению самоорганизации клеток ГЭБ в сфероиды и к изменению процентного соотношения типов клеток внутри сфероидов. Также ожидается, что подавление экспрессии CD147 путем воздействия siRNA CD147 на перициты будет приводить к снижению проницаемости сфероидов для FITC-меченых декстранов, к увеличению количества ZO1- и JAM1-иммунопозитивных эндотелиоцитов и к снижению количества MMP9-иммунопозитивных клеток в составе сфероидов. Предполагается, что активация экспрессии CD147 путем воздействия Циклофилина А на перициты будет обладать противоположным действием.

Выводы

В результате выполнения представленного проекта будет дана оценка роли перицитов и их регуляторного белка CD147 в управлении проницаемостью ГЭБ и в сопряжении клеток, входящих в состав нейроваскулярной единицы головного мозга. Полученные данные позволят разработать новые подходы при создании современных алгоритмов адресной доставки лекарственных веществ в головной мозг, а также позволят оценить возможность использования сфероидной модели ГЭБ *in vitro* в качестве эффективной тест-системы при разработке лекарственных препаратов для лечения заболеваний ЦНС.

