

## Современные представления о роли гематоэнцефалического барьера в развитии лимфом центральной нервной системы

Е.Н. Воропаева<sup>1</sup>, В.С. Карпова<sup>2</sup>, Т.И. Поспелова<sup>3</sup>, В.Н. Максимов<sup>1</sup>, Е.В. Воронцова<sup>4</sup>

<sup>1</sup>НИИ терапии и профилактической медицины — филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия

<sup>2</sup>ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», Новосибирск, Россия

<sup>3</sup>ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия

<sup>4</sup>ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия

### АННОТАЦИЯ

В обзоре обобщены современные представления о роли гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) в развитии лимфом центральной нервной системы (ЦНС). В настоящее время установлено, что ГЭБ является высокоактивной структурой. С одной стороны, он защищает ткань мозга от химических, физических и иных воздействий, а с другой — уникально приспособлен для передачи сигналов между ЦНС и другими частями организма. Клетки ГЭБ реагируют на сигналы, поступающие из ЦНС или компартментов крови, которые могут стимулировать изменения в их барьерных, транспортных и секреторных функциях. Иммунная привилегированность ЦНС не абсолютна. В норме экстравазация лимфоцитов через ГЭБ имеет решающее значение для иммунного надзора в нервной ткани, хотя и жестко регулируется. Повреждение ГЭБ является одним из центральных звеньев в патогенезе многих заболеваний нервной системы, а неспецифическая проницаемость ГЭБ может существенно возрастать при различной соматической патологии. В целом иммунологическая дисфункция и воспаление — основные факторы в нарушении целостности ГЭБ. Механизмы метастазирования злокачественных лимфом в ЦНС остаются малоизученными, хотя уже сейчас понятно, что для их осуществления необходимы взаимодействия между циркулирующими опухолевыми клетками и компонентами ГЭБ, при этом некоторые цитокины могут действовать как аттрактанты для метастазирующих клеток, а процесс развития опухоли включает в себя несколько этапов от экстравазации до локальной пролиферации и активации неоангиогенеза.

**Ключевые слова:** неходжкинская лимфома, гематоэнцефалический барьер, патогенез, центральная нервная система.

**Образец цитирования:** Воропаева Е.Н., Карпова В.С., Поспелова Т.И., Максимов В.Н., Воронцова Е.В. Современные представления о роли гематоэнцефалического барьера в развитии лимфом центральной нервной системы // Journal of Siberian Medical Sciences. 2022;6(2):131–147. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-131-147

## Current research on the role of the blood-brain barrier in the central nervous system lymphomas development

E.N. Voropaeva<sup>1</sup>, V.S. Karpova<sup>2</sup>, T.I. Pospelova<sup>3</sup>, V.N. Maksimov<sup>1</sup>, E.V. Vorontsova<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup>Private healthcare institution “Clinical Hospital ‘RZD-Medicine’ Novosibirsk”, Novosibirsk, Russia

<sup>3</sup>Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia

<sup>4</sup>Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia

### ABSTRACT

The review summarizes modern researches about the role of the blood-brain barrier (BBB) in the development of lymphomas of the central nervous system (CNS). Currently, it has been established that the BBB is a highly active structure. On the

Поступила в редакцию 24.11.2021  
Прошла рецензирование 23.05.2022  
Принята к публикации 25.05.2022

Автор, ответственный за переписку  
Карпова Виктория Сергеевна: ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск. 630003, г. Новосибирск, Владимирский спуск, 2а.  
E-mail: vicka-34@ngs.ru

Received 24.11.2021  
Revised 23.05.2022  
Accepted 25.05.2022

Corresponding author  
Viktoria S. Karpova: Private healthcare institution “Clinical Hospital ‘RZD-Medicine’ Novosibirsk”, 2a, Vladimirovskiy spusk, Novosibirsk, 630003, Russia.  
E-mail: vicka-34@ngs.ru

one hand, it protects the brain tissue from chemical, physical and other influences, and on the other hand, it is uniquely adapted for transmitting signals between the CNS and other parts of the body. BBB cells respond to signals from the CNS or blood compartments that can stimulate changes in their barrier, transport, and secretory functions. The immune privilege of the CNS is not absolute. Normally, extravasation of lymphocytes through the BBB is crucial for immune surveillance in nervous tissue, although it is tightly regulated.

Damage to the BBB is one of the central links in the pathogenesis of many diseases of the nervous system, and the nonspecific permeability of the BBB can increase significantly in various somatic pathologies. In general, immunological dysfunction and inflammation are the main factors in the violation of the BBB integrity. The mechanisms of metastasis of malignant lymphomas in the CNS remain poorly understood, although it is already clear that their implementation requires interactions between circulating tumor cells and BBB components, while some cytokines can act as attractants for metastatic cells, and the process of tumor development includes several stages from extravasation to local proliferation and activation of neoplasia.

**Keywords:** non-Hodgkin's lymphoma, blood-brain barrier, pathogenesis, central nervous system.

**Citation example:** Voropaeva E.N., Karpova V.S., Pospelova T.I., Maksimov V.N., Vorontsova E.V. Current research on the role of the blood-brain barrier in the central nervous system lymphomas development. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2022;6(2):131–147. DOI: 10.31549/2542-1174-2022-6-2-131-147

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ПОРАЖЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ДИФфуЗНОЙ В-КЛЕТОЧНОЙ КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМЕ

Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома (ДВККЛ) является наиболее частым вариантом неходжкинских лимфом (до 30–40 % всех случаев заболевания) и представляет собой биологически гетерогенное заболевание, в котором выделяют различные клинические варианты [1, 2]. Как правило, заболевание возникает в специализированных лимфоидных органах. Однако до трети ДВККЛ могут возникать в экстранодальных участках, чаще всего в желудочно-кишечном тракте, коже и мягких тканях, костях или мочеполовом тракте, а также центральной нервной системе (ЦНС) [3, 4].

Очевидно, что существует неудовлетворенная потребность в диагностических инструментах, новых подходах к стратификации на группы риска и методах профилактики поражения ЦНС у пациентов с ДВККЛ. Вместе с тем редкость ДВККЛ с вовлечением ЦНС, тяжесть больных и ограниченная доступность для биопсии пораженной мозговой ткани препятствуют активному изучению данной опухоли, а наше понимание ее особенностей остается весьма ограниченным [5].

Первичная ДВККЛ ЦНС является самостоятельной формой лимфом, встречается редко (около 5 % новообразований центральной нервной системы и 1–2 % всех случаев неходжкинских лимфом) и в большинстве случаев заканчивается фатально. Медиана жизни больных составляет 3.5–7 мес [6]. Для опухоли характерно поражение головного мозга, спинного мозга, черепно-

## EPIDEMIOLOGY OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM DAMAGE IN DIFFUSE LARGE B-CELL LYMPHOMA

Diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) is the most common variant of non-Hodgkin's lymphomas (up to 30–40% of all cases) and is a biologically heterogeneous disease with various clinical variants [1, 2]. As a rule, the disease occurs in specialized lymphoid organs. However, up to a third of DLBCL can occur in extranodal sites, most commonly in the gastrointestinal tract, skin and soft tissues, bones or genitourinary tract, and the central nervous system (CNS) [3, 4].

Clearly, there is an unmet need for diagnostic tools, new approaches to risk stratification, and methods for the prevention of CNS involvement in patients with DLBCL. At the same time, the rarity of DLBCL involving the CNS, the severity of patients, and the limited availability of the affected brain tissue for biopsy hinder the active study of this tumor, and our understanding of its features remains very limited [5].

Primary DLBCL of the CNS is an independent form of lymphomas, is rare (about 5% of neoplasms of the central nervous system and 1–2% of all cases of non-Hodgkin's lymphomas) and in most cases ends fatally. The median life of patients is 3.5–7 months [6]. The tumor is characterized by lesions in the brain, spinal cord, cranial nerves, eyes, and meninges in the absence of tumor foci outside the CNS [6, 7]. According to the type of involvement of parts of the nervous system, it can be classified into leptomeningeal, parenchymal, ocular, or combined lesions [8]. At the same time, spinal cord lesions are extremely rare in primary DLBCL of the CNS [9].

мозговых нервов, глаз и мозговых оболочек в отсутствие очагов опухоли вне ЦНС [6, 7]. По типу вовлечения отделов нервной системы она может быть классифицирована на лептоменингеальные, паренхиматозные, глазные или комбинированные поражения [8]. При этом поражения спинного мозга крайне редко встречаются при первичной ДВККЛ ЦНС [9].

Поражение ЦНС может возникать и вторично при ДВККЛ, обычно в течение первого года после диагностики системной опухоли [10, 11]. Вторичное поражение ЦНС при системных вариантах ДВККЛ регистрируется приблизительно в 5 % случаев и может возникать на различных этапах прогрессии опухоли [12]. Оно редко обнаруживается в дебюте системного заболевания, может манифестировать в течение нескольких месяцев после верификации диагноза, что может свидетельствовать о существовании нераспознанного очага уже на момент постановки диагноза. Также вовлечение в опухолевый процесс ЦНС при ДВККЛ может выявляться в момент рецидива заболевания, что всегда характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом для жизни пациента [5, 13]. Так, медиана общей выживаемости пациентов, имеющих рецидив ДВККЛ с поражением ЦНС, составляет всего несколько месяцев [10].

По сроку возникновения и характеру вовлечения нервной системы вторичное вовлечение ЦНС при ДВККЛ можно разделить на три варианта: системная лимфома, сочетающаяся с поражением ЦНС в дебюте заболевания; поражение ЦНС в момент системного рецидива или прогрессирования и изолированный рецидив в ЦНС (отсутствие поражения других органов и систем) [14, 15].

Согласно литературным данным, на момент обнаружения очагов опухоли в ЦНС при рецидиве заболевания примерно половина пациентов имеют прогрессирующую системную лимфому [3]. У больных же с изолированным рецидивом опухоли в ЦНС системное заболевание часто развивается позже, в течение нескольких месяцев. Таким образом, системные проявления лимфомы обычно сопровождают обнаружение паренхиматозного или лептоменингеального поражения нервной ткани [16].

По данным статистики на лептоменингеальную лимфому приходится две трети случаев вторичных лимфом ЦНС, остальная часть представлена паренхиматозным поражением мозга [17]. При этом вовлечение мозговых оболочек может быть результатом прямого распространения опухоли с соседних костных очагов, гематогенной

CNS involvement can also occur secondary to DLBCL, usually within the first year after the diagnosis of a systemic tumor [10, 11]. Secondary CNS involvement in systemic DLBCL is recorded in approximately 5% of cases and may occur at various stages of tumor progression [12]. It is rarely detected at the onset of a systemic disease, it can manifest itself within several months after the verification of the diagnosis, which may indicate the existence of an unrecognized focus already at the time of diagnosis. Also, the involvement of the CNS in the tumor process in DLBCL can be detected at the time of disease recurrence, which is always characterized by an extremely unfavorable prognosis for the patient's life [5, 13]. Thus, the median overall survival of patients with recurrent DLBCL with CNS involvement is only a few months [10].

According to the time of occurrence and the nature of the involvement of the nervous system, the secondary CNS involvement in DLBCL can be divided into three variants: systemic lymphoma, combined with CNS lesions at the onset of the disease; the CNS lesions at the time of systemic relapse or progression and isolated recurrence in the CNS (absence of lesions in other organs and systems) [14, 15].

According to the literature data, at the time of detection of tumor foci in the CNS with a relapse of the disease, approximately half of the patients have progressive systemic lymphoma [3]. In patients with isolated tumor recurrence in the CNS, systemic disease often develops later, within a few months. Thus, systemic manifestations of lymphoma usually accompany the detection of parenchymal or leptomeningeal lesions of the nervous tissue [16].

According to statistics, leptomeningeal lymphoma accounts for two thirds of cases of secondary CNS lymphomas, the rest is represented by parenchymal lesion of the brain [17]. At the same time, the involvement of the meninges can be the result of direct spread of the tumor from neighboring bone foci, hematogenous dissemination, or spread along the neurovascular bundles [11].

Parenchymal lesion of the CNS in lymphoma can be manifested by single or multiple foci, have a periventricular and/or superficial location [9]. Based on neuroimaging data, it is impossible to differentiate secondary CNS lesions in DLBCL and primary CNS lymphoma [18], although there is evidence that secondary brain damage in DLBCL is mainly manifested by multiple supratentorially located foci, while single foci are characteristic of primary CNS lymphoma [16].

The addition of rituximab, a targeted drug of monoclonal antibodies to CD20, to standard chemo-

диссеминации или распространения по сосудисто-нервным пучкам [11].

Паренхиматозное поражение ЦНС при лимфоме может проявляться единичным или множественными очагами, иметь перивентрикулярное и/или поверхностное расположение [9]. На основе данных нейровизуализации невозможно дифференцировать вторичные поражения ЦНС при ДВККЛ и первичную лимфому ЦНС [18], хотя имеются данные, что вторичное поражение мозга при ДВККЛ в основном проявляется множественными супратенториально расположенными очагами, тогда как для первичной лимфомы ЦНС характерны единичные очаги [16].

Добавление таргетного препарата моноклональных антител к CD20 ритуксимаба к стандартной химиотерапии заболевания, к сожалению, не снизило частоту рецидивов данной опухоли с поражением нервной ткани в связи с малым проникновением его через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Медиана интервала от постановки диагноза ДВККЛ до вовлечения ЦНС также практически не изменилась и составляет от 6.5 до 7 мес.

### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О СТРОЕНИИ И ФУНКЦИИ ГЕМАТО- ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА

Гематоэнцефалический барьер представляет собой анатомическую структуру, отграничивающую нервную ткань от кровеносной системы организма, которая включает в себя специализированные сосудистые барьеры: гематоретинальный, гематонервный, гематолабиринтный и гематоспинномозговой. Эпителиальные клетки сосудистого сплетения гематоликворного барьера и танициты, расположенные вдоль границ желудочков и околожелудочковых органов, могут считаться отделами ГЭБ, поскольку они также предотвращают нерегулируемое попадание компонентов крови в спинномозговую жидкость и интерстициальную жидкость головного мозга [19].

Отсутствует ГЭБ в шести анатомических зонах ЦНС, большинство из которых участвуют в процессах нейрогуморальной регуляции: ромбовидная ямка, шишковидное тело, нейрогипофиз, прикрепленная пластинка, субфорикулярный и субкоммиссуральный органы [19].

На клеточном уровне ГЭБ состоит из эндотелиальных клеток, астроцитов, перицитов, нейронов, макрофагов микроглии, а также внеклеточного матрикса и гликокаликса, которые входят в состав нейроваскулярной единицы [20] (рис. 1).

therapy of the disease, unfortunately, did not reduce the recurrence rate of this tumor with damage to the nervous tissue due to its low penetration through the blood-brain barrier (BBB). The median interval from the diagnosis of DLBCL to CNS involvement also remained virtually unchanged and ranged from 6.5 to 7 months.

### MODERN IDEAS ABOUT THE STRUCTURE AND FUNCTION OF THE BLOOD-BRAIN BARRIER

The blood-brain barrier is an anatomical structure that separates the nervous tissue from the circulatory system of the body, which includes specialized vascular barriers: blood-retinal, blood-nerve, blood-labyrinth and blood-spinal cord. Epithelial cells of the choroid plexus of the blood-cerebrospinal fluid barrier and tanocytes located along the borders of the ventricles and periventricular organs can be considered as components of the BBB, since they also prevent the unregulated entry of blood components into the cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the brain [19].

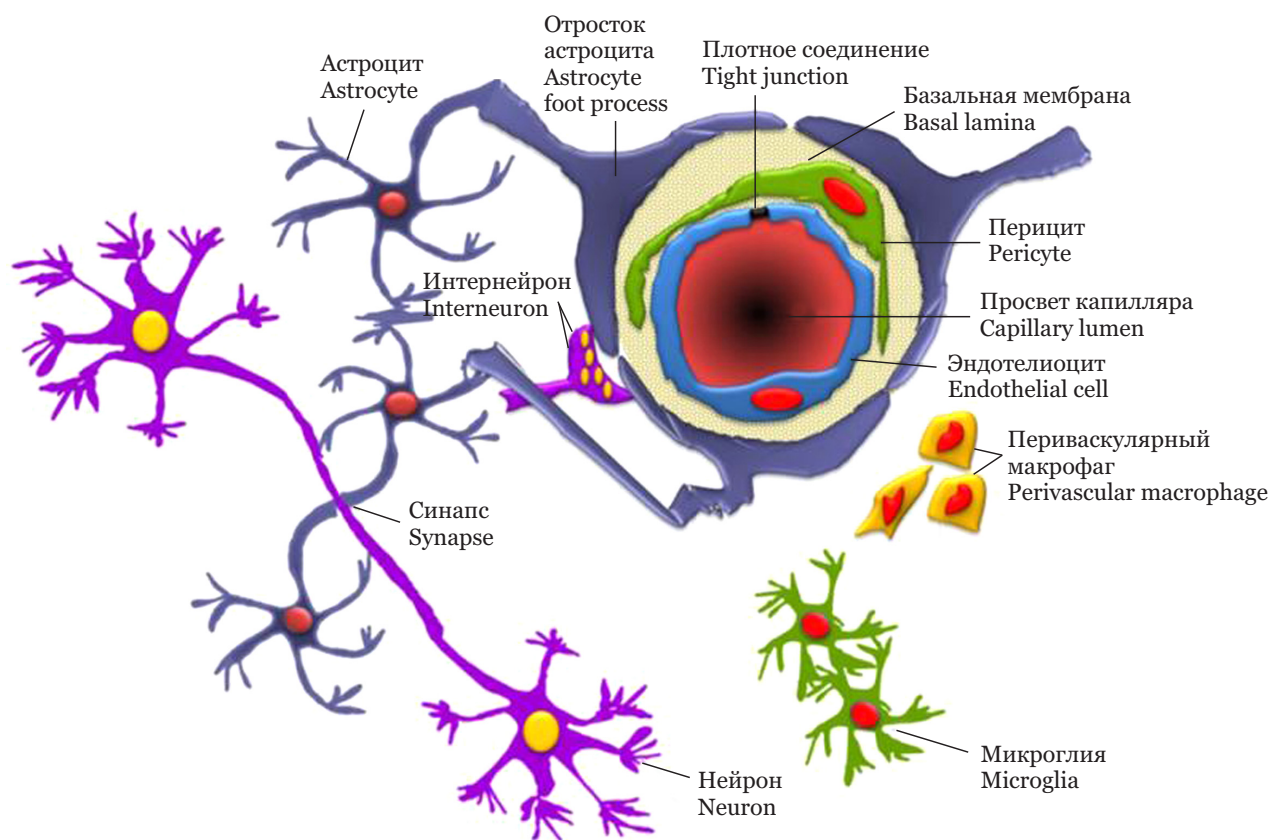
There is no BBB in six anatomical zones of the CNS, most of which are involved in the processes of neurohumoral regulation: rhomboid fossa, pineal body, neurohypophysis, lamina affixa, subfornical and subcommissural organs [19].

At the cellular level, the BBB consists of endothelial cells, astrocytes, pericytes, neurons, microglia macrophages, as well as extracellular matrix and glycocalyx, which are part of the neurovascular unit [20] (Fig. 1).

The most apical structures in endothelial cells are the tight junctions. Their main transmembrane components are claudins, occludin, and adhesion molecules. Below the tight junctions, there are adherens junctions formed by transmembrane proteins – cadherins and nectins [21].

The luminal surface of endothelial cells is lined with glycocalyx. It prevents the direct effect of plasma components on the endothelial luminal membrane, and also functions as a mechanosensor and signal transmitter to the endothelium [22].

Endothelial cells perform barrier, transport, metabolic functions, as well as induce the differentiation of astrocytes and support the functions of pericytes. The latter ones form the second cell layer in capillaries and postcapillaries [23]. They are very closely attached to endothelial cells and share a basement membrane with them. The basement membrane of microvessels is composed of laminins, collagen IV, fibronectin, glycosaminoglycans, and glycoproteins.



**Рис. 1.** Строение гематоэнцефалического барьера, нейроваскулярная единица (по [20])  
**Fig. 1.** Structure of the blood-brain barrier, neurovascular unit (according to [20])

Наиболее апикальными структурами в эндотелиальных клетках являются плотные соединения. Их основные трансмембранные компоненты – клаудины, окклюдин и молекулы адгезии. Ниже плотных контактов расположены присоединяющие контакты, образованные трансмембранными белками – кадгеринами и нектинами [21].

Просветную поверхность эндотелиальных клеток выстилает гликокаликс. Он предотвращает прямое воздействие компонентов плазмы на эндотелиальную просветную мембрану, а также выполняет функции механосенсора и передачи сигналов в эндотелий [22].

Эндотелиальные клетки выполняют барьерную, транспортную, обменную функции, а также индуцируют дифференцировку астроцитов и поддерживают функции перицитов. Последние образуют второй клеточный слой в капиллярах и посткапиллярах [23]. Они очень тесно прикреплены к эндотелиальным клеткам и имеют общую с ними базальную мембрану. Базальная мембрана микрососудов состоит из ламининов, коллагена IV, фибронектина, гликозаминогликанов и гликопротеинов. Она функционирует как каркас, прикрепление эндотелия на который

It functions as a scaffold, the attachment of the endothelium to which is mediated by integrins, and, along with other components of the neurovascular unit, contributes to the impermeability of the CNS microvasculature [24].

Astrocytes are the most common type of brain cells. Astrocyte processes surround cerebral capillaries, arterioles and venules and regulate a number of physiological processes in the CNS, such as neurotransmission, synaptic plasticity, functional hyperemia, and convective flow of the interstitial fluid of the brain [25].

Neurons also have a significant impact on the functioning of the BBB. In particular, they induce the expression of BBB-associated proteins in endothelial cells, regulate their permeability, as well as the width of the lumen of cerebral vessels [22].

Brain microglia originates from yolk sac cells migrating into the CNS during embryonic development. In the adult human brain, microglial cells are closely associated with the vasculature and produce proinflammatory mediators (cytokines, chemokines, nitric oxide, prostaglandins, matrix proteases, and reactive oxygen species) [26]. An important protective function of microglia is its

опосредуется интегринами, и, наряду с другими компонентами нейроваскулярной единицы, способствует непроницаемости микроциркуляторного русла ЦНС [24].

Астроциты – наиболее распространенный тип клеток головного мозга. Отростки астроцитов окружают мозговые капилляры, артериолы и венулы и регулируют ряд физиологических процессов в ЦНС, таких как нейромедиация, синаптическая пластичность, функциональная гиперемия и конвективный поток интерстициальной жидкости мозга [25].

Нейроны также оказывают существенное влияние на функционирование ГЭБ. В частности, они индуцируют экспрессию ГЭБ-ассоциированных белков в эндотелиальных клетках, регулируют их проницаемость, а также ширину просвета сосудов мозга [22].

Микроглия головного мозга происходит из клеток желточного мешка, мигрирующих в ЦНС во время эмбрионального развития. В мозге взрослого человека клетки микроглии тесно связаны с сосудистой сетью и продуцируют провоспалительные медиаторы (цитокины, хемокины, оксид азота, простагландины, матриксные протеазы и активные формы кислорода) [26]. Важной защитной функцией микроглии является ее способность быстро мигрировать в места повреждения головного мозга и изменять свою морфологию с образованием специализированной фагоцитарной сети, препятствующей диффузии вредных веществ в мозговую паренхиму. Данный тип клеток также способствует разрешению воспаления в головном мозге после травмы [27].

Таким образом, главная функция ГЭБ – барьерная. Она заключается в ограничении попадания в ткань мозга клеток и веществ, переносимых кровью [28] (рис. 2). В ее основе лежат следующие механизмы:

- 1) плотные контакты, которые предотвращают парацеллюлярную диффузию растворенных веществ и клеток крови в мозг;
- 2) специализированный липидный состав эндотелия сосудов мозга, который ингибирует опосредованный микровезикулами жидкофазный транцитоз;
- 3) активное прохождение веществ в направлении мозг – кровь или ликвор – кровь за счет экспрессии клетками ГЭБ белков-транспортёров эффлюкса, а именно белков семейства ABC-транспортёров (ATP-binding cassette – ABC), что ограничивает поглощение мозгом эндогенных макромолекул и ксенобиотиков [22].

Вместе с тем небольшие липофильные молекулы могут пересекать ГЭБ путем пассивной

ability to quickly migrate to sites of brain damage and change its morphology with the formation of a specialized phagocytic network that prevents the diffusion of harmful substances into the brain parenchyma. This cell type also contributes to the resolution of inflammation in the brain after injury [27].

Thus, the main function of the BBB is a barrier. It is about limiting the entering of cells and substances carried by the blood into the brain tissue [28] (Fig. 2). It is based on the following mechanisms:

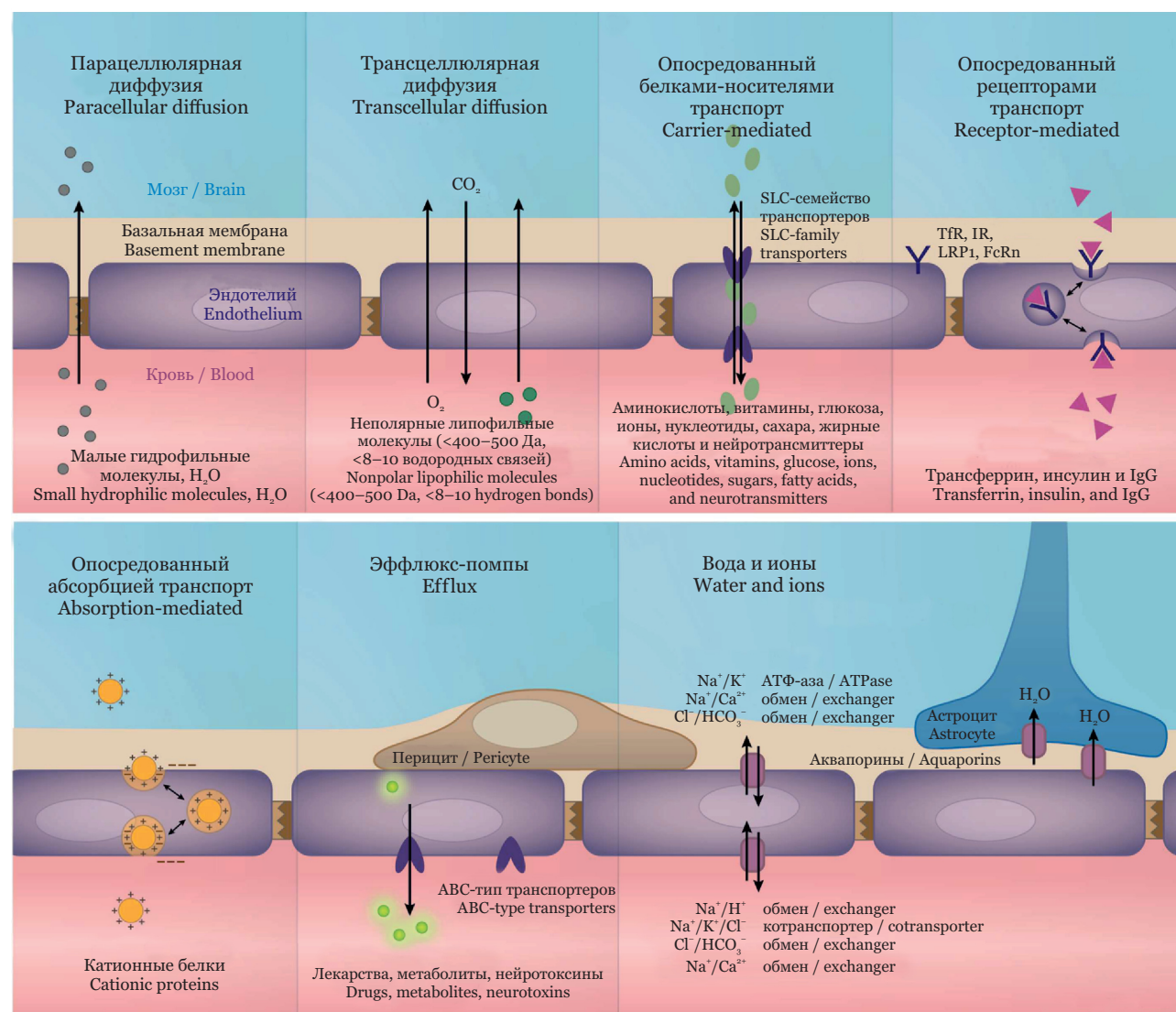
- 1) tight junctions that prevent paracellular diffusion of solutes and blood cells into the brain;
- 2) a specialized lipid composition of the cerebral vascular endothelium that inhibits microvesicles-mediated fluid-phase transcytosis;
- 3) an active brain – blood or cerebrospinal fluid – blood passing of substances due to the expression of efflux transporter proteins by BBB cells, namely proteins of the ABC transporter family (ATP-binding cassette – ABC), which limits the absorption of endogenous macromolecules and xenobiotics by the brain [22].

At the same time, small lipophilic molecules can cross the BBB by passive transmembrane diffusion. In order to provide the brain with substrates for energy production, synthesis of proteins and nucleic acids, maintenance of pH and electrolytes, the transport of small polar molecules (glucose, amino acids, nucleosides, ions, prostaglandins and others) through the cell membranes of the BBB is carried out by soluble carrier proteins. Peptides and large proteins are transported through the BBB by receptor-mediated transcytosis and endocytosis, which are not only energy-dependent and saturable, but also depend on vesicular transport [29].

In addition to the barrier function, the BBB has specialized functions that are responsible for CNS homeostasis, nutrition and communication between brain tissue and other parts of the body.

## THE STRUCTURE AND FUNCTIONS OF THE BLOOD-CEREBROSPINAL FLUID BARRIER

The choroid plexus of the blood-cerebrospinal fluid barrier and tanycytes, in addition to preventing the penetration of blood cells into the cerebrospinal fluid and interstitial fluid of the brain, provide the transport to the brain of a number of substances circulating in the systemic bloodstream, removal of potentially harmful substances from the brain, release of molecules that transmit signals to cells in the brain parenchyma, as well as response to stimuli arising both in the brain and coming from the blood [22].



**Рис. 2.** Механизмы транспорта веществ через гематоэнцефалический барьер (по [28])  
**Fig. 2.** Mechanisms of transport of substances across the blood-brain barrier (according to [28])

трансmemбранной диффузии. В целях же обеспечения мозга субстратами для выработки энергии, синтеза белков и нуклеиновых кислот, поддержания pH и электролитов, транспорт малых полярных молекул (глюкозы, аминокислот, нуклеозидов, ионов, простагландин и других) через клеточные мембраны ГЭБ осуществляется растворимыми белками-носителями. Пептиды и крупные белки переносятся через ГЭБ путем рецептор-опосредованного транцитоза и эндоцитоза, которые не только энергозависимы и насыщаемы, но и зависят от везикулярного транспорта [29].

Помимо барьерной функции, ГЭБ имеет специализированные функции, которые отвечают за гомеостаз ЦНС, питание и связь между тканью мозга и другими частями тела.

The blood-cerebrospinal fluid barrier is represented by ependyma, consisting of ciliated ependymocytes. According to modern concepts, these cells provide trophic and metabolic support to the cells of the brain microenvironment, take part in the production and secretion of cerebrospinal fluid, steroidogenesis, selective penetration of water into cells or its removal from cells, control of the sodium level in the extracellular fluid, and ensure the formation of the ependymal (blood-cerebrospinal fluid) barrier [28].

The barrier role of ependymocytes is provided by the presence of different types of intercellular contacts and anchor proteins. In the area of the apical surface, ependymocytes are interconnected by means of adherens junctions; in the middle part between the cells there are gap junctions. The same contacts

## СТРОЕНИЕ И ФУНКЦИИ ГЕМАТОЛИКВОРНОГО БАРЬЕРА

Сосудистое сплетение гематоликворного барьера и танициты, помимо предотвращения проникновения в спинномозговую жидкость и интерстициальную жидкость головного мозга клеток крови, обеспечивают транспорт в мозг ряда циркулирующих в системном кровотоке веществ, удаление потенциально вредных веществ из мозга, выделение молекул, передающих сигналы клеткам в паренхиме мозга, а также реагирование на стимулы, возникающие как в мозге, так и приходящие из крови [22].

Гематоликворный барьер представлен эндимой, состоящей из реснитчатых эндимоцитов. Согласно современным представлениям, эти клетки оказывают трофическую и метаболическую поддержку клеток микроокружения мозга, принимают участие в выработке и секреции цереброспинальной жидкости, стероидогенезе, избирательном проникновении воды в клетки или выведении ее из клеток, контроле уровня натрия во внеклеточной жидкости и обеспечивают формирование самого эндимального (гематоликворного) барьера [28].

Барьерная роль эндимоцитов обеспечивается наличием разных типов межклеточных контактов и якорных белков. В области апикальной поверхности эндимоциты соединяются между собой посредством адгезивных контактов, в средней части между клетками присутствуют щелевые контакты. Такие же контакты имеются между эндимоцитами и астроцитами. Кроме этого, в отдельных областях ЦНС эндимоциты соединяются посредством плотных контактов [30].

В желудочках мозга эндимальные клетки совместно с микрососудами формируют сосудистое сплетение, продуцирующее ликвор. У людей образуется около 500–600 мл ликвора в день. Он обеспечивает питательную и гомеостатическую среду для мозга и циркулирует через желудочковые, субарахноидальные и параваскулярные пространства, а также через паренхиму головного мозга. Ликвор полностью обменивается в человеческом мозге примерно трижды за сутки [30].

Сосудистое сплетение является иммуноактивной тканью. Оно представляет собой площадку для обмена лейкоцитов и иммунного надзора. Его клетки активируют экспрессию провоспалительных цитокинов, молекул клеточной адгезии и главного комплекса гистосовместимости [21].

Большую роль в поддержании гомеостаза мозга играют специализированные клетки эндимы – танициты, которые морфологически отличаются от кубовидных эндимальных клеток, выстилающих желудочки, тем, что у них нет ресничек.

exist between endymocytes and astrocytes. In addition, in certain parts of the CNS, the endymocytes are connected through tight junctions [30].

In the ventricles of the brain, endymal cells, together with microvessels, form the choroid plexus producing cerebrospinal fluid. Humans produce about 500–600 ml of cerebrospinal fluid per day. It provides a nutrient and homeostatic environment for the brain and circulates through the ventricular, subarachnoid, and paravascular spaces, as well as through the brain parenchyma. Cerebrospinal fluid is completely turned over in the human brain approximately three times per 24-hours [30].

The choroid plexus is an immunoactive tissue. It is a platform for the exchange of leukocytes and immune surveillance. Its cells activate the expression of pro-inflammatory cytokines, cell adhesion molecules, and the major histocompatibility complex [21].

An important role in maintaining brain homeostasis is played by specialized endymal cells – tancytes, which morphologically differ from the cuboidal endymal cells lining the ventricles in that they do not have cilia.

## MECHANISMS OF CHANGES IN BBB PERMEABILITY AND RELATIVE IMMUNE PRIVILEGE OF THE CNS

The BBB permeability changes with the course of a person's life: it is the highest in the first weeks of a child's life and extremely low in old age [21]. At the same time, the BBB is not static; it interacts with the CNS microenvironment and responds to its needs. Thus, its permeability can change under the action of signals from endothelial cells to astrocytes and neurons.

An increase in the BBB permeability, strictly speaking, is considered a pathological condition. The BBB disruption refers to a barrier dysfunction due to the loss of tight junctions, macropinocytosis, formation of fenestrae or cannula/vesicle-tubular structures, which allows substances such as serum proteins to enter the CNS. However, the term “BBB disruption” is often used much looser to describe the changes that allow leukocytes to enter the brain tissue [31].

There are several interrelated mechanisms that disrupt the barrier function of the BBB [21]:

1. Mechanical disruption of the BBB integrity, which leads to the endothelium dysfunction and hemorrhage into the brain tissue, and can be associated not only with traumatic brain injury, but also with intracranial hemorrhage and reperfusion injury after cerebral ischemia.

## МЕХАНИЗМЫ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОНИЦАЕМОСТИ ГЭБ И ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ИММУННАЯ ПРИВИЛЕГИРОВАННОСТЬ ЦНС

Проницаемость ГЭБ меняется с течением жизни человека: наиболее высока она в первые недели жизни ребенка и крайне мала в старости [21]. При этом ГЭБ не статичен, он взаимодействует с микросредой ЦНС и реагирует на ее потребности. Так, его проницаемость может меняться под действием сигналов от эндотелиальных клеток к астроцитам и нейронам.

Повышение проницаемости ГЭБ, строго говоря, считается патологическим состоянием. Под нарушением ГЭБ понимают потерю нормальной барьерной функции в результате утраты плотных контактов, явления макропиноцитоза, образования фенестр или канюль/везикуло-трубчатых структур, что позволяет проникать в ЦНС таким веществам, как сывороточные белки. Однако термин «нарушение ГЭБ» часто используется гораздо более свободно для описания изменений, позволяющих проникать в мозговую ткань лейкоцитам [31].

Существует несколько взаимосвязанных друг с другом механизмов, нарушающих барьерную функцию ГЭБ [21]:

1. Механическое нарушение целостности ГЭБ, что приводит к повреждению эндотелия и кровоизлиянию в ткань мозга и может быть связано не только с черепно-мозговой травмой, но и внутричерепным кровоизлиянием и реперфузионной травмой после ишемии мозга.

2. Воспаление, которое является ключевым биологическим процессом в ответ на травмы и инфекции, также приводит к изменению барьерных и интерфейсных функций ГЭБ. Например, при нейровоспалении или системном воспалительном процессе повреждение плотных контактов эндотелиоцитов может происходить под воздействием медиатора воспаления IL-1 $\beta$ , а именно: данный интерлейкин приводит к снижению экспрессии, нарушению локализации или посттрансляционной модификации белков плотных контактов.

Другие воспалительные медиаторы – брадикинин, гистамин, серотонин, арахидоновая кислота – повышают парацеллюлярную проницаемость ГЭБ. Также во время системного воспаления происходит деградация гликокаликса и базальной пластинки, что приводит к увеличению проницаемости эндотелия и повышению адгезии лейкоцитов к стенке сосудов в ЦНС.

3. Проникновение лейкоцитов в параваскулярное пространство мозга.

Если ранее ЦНС рассматривалась как абсолютно иммунопривилегированная область, в настоящее время считается, что иммунная приви-

2. Inflammation, which is a key biological process in response to injury and infection, also leads to changes in the barrier and interface functions of the BBB. For example, in neuroinflammation or a systemic inflammatory process, damage to tight junctions of endotheliocytes can occur under the influence of the inflammatory mediator IL-1 $\beta$ , namely: this interleukin leads to a decrease in expression, altered localization, or post-translational modification of tight junction proteins.

Other inflammatory mediators – bradykinin, histamine, serotonin, arachidonic acid – increase the paracellular permeability of the BBB. Also, during systemic inflammation, the degradation of the glycocalyx and basal lamina occurs, which leads to an increase in endothelium permeability and an adhesion of leukocytes to the vessel wall in the CNS.

3. Migration of leukocytes into the paravascular space of the brain.

If earlier the CNS was considered as an absolutely immunoprivileged area, it is now believed that the immune privilege of the CNS is relative [22]. It is believed that leukocytes in a healthy brain parenchyma are absent or occur in extremely small quantities. Their content in the cerebrospinal fluid of a healthy person can reach up to 5000/ml, and about 80% of the cells are CD4+ T cells. Thus, in the choroid plexus and meningeal compartments, T cells contribute to the immune defense of the brain, mediate responses to a brain tissue lesion and also regulate the physiological functions of the CNS [32].

Astrocytes are immunologically active elements and are a type of cells in the CNS that express the major histocompatibility complex class II [25].

Pericytes also contribute to the immune response in the nervous tissue. Due to their proximity to endothelial cells, they are powerful modulators of BBB functions, causing increased BBB permeability through physical dissociation of cells or secretion of factors (cytokines, chemokines) that alters endothelial diffusion, which facilitates the transport of immune cells to the brain, causes the spread of neuroinflammation by stimulating both resident and recruited from the bloodstream immune cells [22].

The exchange of immune cells between the blood and the brain under normal conditions is a highly regulated process. Their migration in the CNS may occur through the postcapillary venules into the subarachnoid space, through the blood-cerebrospinal fluid barrier of the choroid plexus into the cerebrospinal fluid, and through the blood-brain barrier into the brain parenchyma. The process of their “crossing” of the vascular wall can occur via trans- or para-

легированность ЦНС относительна [22]. Считается, что лейкоциты в здоровой паренхиме головного мозга отсутствуют или встречаются в крайне небольших количествах. Содержание их в ликворе здорового человека может достигать до 5000/мл и около 80 % клеток являются CD4+ Т-клетками. Так, в сосудистом сплетении и менингеальных компартментах Т-клетки вносят свой вклад в иммунную защиту мозга, опосредуют реакции на повреждение мозговой ткани, а также регулируют физиологические функции ЦНС [32].

Астроциты являются иммунологически активными элементами и представляют собой тип клеток в ЦНС, экспрессирующих основной комплекс гистосовместимости II класса [25].

Свой вклад в иммунный ответ в нервной ткани вносят и перициты. Благодаря своей близости к эндотелиальным клеткам они являются мощными модуляторами функций ГЭБ, вызывая повышенную проницаемость ГЭБ путем физической диссоциации клеток или секреции факторов (цитокинов, хемокинов), изменяющих эндотелиальную диффузию, что облегчает транспорт иммунных клеток в мозг, вызывает распространение нейровоспаления путем стимуляции как резидентных, так и рекрутированных из кровотока иммунных клеток [22].

Обмен иммунными клетками между кровью и мозгом в норме является строго регулируемым процессом. Экстравазация их в ЦНС может проходить через посткапиллярные вены в субарахноидальное пространство, через гематоликворный барьер в сосудистом сплетении в ликвор и через гематоэнцефалический барьер в паренхиму мозга. Процесс «пересечения» ими сосудистой стенки может происходить транс- или парацеллюлярно и включает в себя ряд стадий адгезии, перекатывания, захвата, проползания и диапедеза [33].

Сосудистая система ЦНС, будучи структурно и функционально отличной от других органов, отличается в своем контроле миграции лимфоцитов. Начальные стадии процесса опосредуются взаимодействием молекул адгезии (селектинов) эндотелиальных клеток с гликопротеидами (интегринами) поверхности активированных лимфоцитов. Так, молекула адгезии ICAM-1 экспрессируется в большом количестве в сосудах ЦНС, и поэтому считается, что она может играть важную роль в рекрутировании клеток из кровотока в ткань мозга [34].

В результате взаимодействия между хемокинами, секретруемыми эндотелием, и соответствующими хемокиновыми рецепторами, экспрессируемыми на лимфоцитах, происходят конформационные изменения интегринов, способ-

cellular pathway and includes a number of stages of adhesion, rolling, trapping, crawling and diapedesis [33].

The CNS vascular system, while structurally and functionally distinct from other organs, differs in its control of lymphocyte migration. The initial stages of the process are mediated by the interaction of adhesion molecules (selectins) of endothelial cells with glycoproteins (integrins) of the surface of activated lymphocytes. For example, the adhesion molecule ICAM-1 is highly expressed in the CNS vessels, and therefore it is believed it can play an important role in cell recruitment from the blood circulation to the brain tissue [34].

As a result of the interaction between chemokines secreted by the endothelium and the corresponding chemokine receptors expressed on lymphocytes, integrins undergo conformational changes, thereby contributing to their firm adhesion to endothelial cells. Further, lymphocytes “crawl” along the endothelial barrier against the blood flow, which is also mediated by selectins. Activation of the intracellular part of the adhesion molecule stimulates the rearrangement of the endothelial cell cytoskeleton, which facilitates the diapedesis of cells through it into the perivascular space of the brain [34].

The lymphocyte can also migrate in the blood – brain direction just at the sites of tight junctions, weakened under the influence of pro-inflammatory factors. Selectins expressed by endothelial cells are retained in intracellular vesicles called Weibel bodies. The latter respond to inflammatory mediators, providing rapid regulation of selectin expression on the luminal membrane. Since endothelial cells are the main CNS cells expressing the IL-1R1 receptor (type 1 receptor for IL-1), IL-1 $\beta$  is an important mediator that ensures the transport of leukocytes through the BBB during both neuroinflammation and general inflammatory responses of the body [33].

## MECHANISMS OF CROSSING THE BBB BY TUMOR LYMPHOCYTES

The stages of migration of lymphoma cells through the BBB are similar to the penetration of normal lymphocytes into the CNS, while the differences are due to different physiological, molecular, and mechanical characteristics of healthy immune and tumor elements (Fig. 3) [35]. It has been established that the adhesion of tumor cells occurs at the level of capillaries and postcapillary venules. At the same time, they require much more time for extravasation in the CNS. Arrested in the vasculature of the brain cells first take an elongated shape, and then

ствуя тем самым их прочной адгезии к эндотелиальным клеткам. Далее лимфоциты «ползут» вдоль эндотелиального барьера против кровотока, что также опосредовано селектинами. Активация внутриклеточной части молекулы адгезии стимулирует перестройку цитоскелета эндотелиоцита, что облегчает диапедез через него клеток в периваскулярное пространство мозга [34].

Лимфоцит также может мигрировать в направлении кровь – мозг непосредственно в местах плотных контактов, «ослабленных» под действием провоспалительных факторов. Экспрессируемые эндотелиальными клетками селектины удерживаются во внутриклеточных везикулах, называемых телами Вибеля. Последние реагируют на медиаторы воспаления, обеспечивая быструю регуляцию экспрессии селектинов на просветной мембране. Поскольку эндотелиоциты являются основными клетками ЦНС, экспрессирующими рецептор IL-1R1 (рецептор 1-го типа к IL-1), IL-1 $\beta$  является важным медиатором, обеспечивающим транспорт лейкоцитов через ГЭБ как при нейровоспалении, так и при общевоспалительных реакциях организма [33].

### МЕХАНИЗМЫ ПЕРЕСЕЧЕНИЯ ГЭБ ОПУХОЛЕВЫМИ ЛИМФОЦИТАМИ

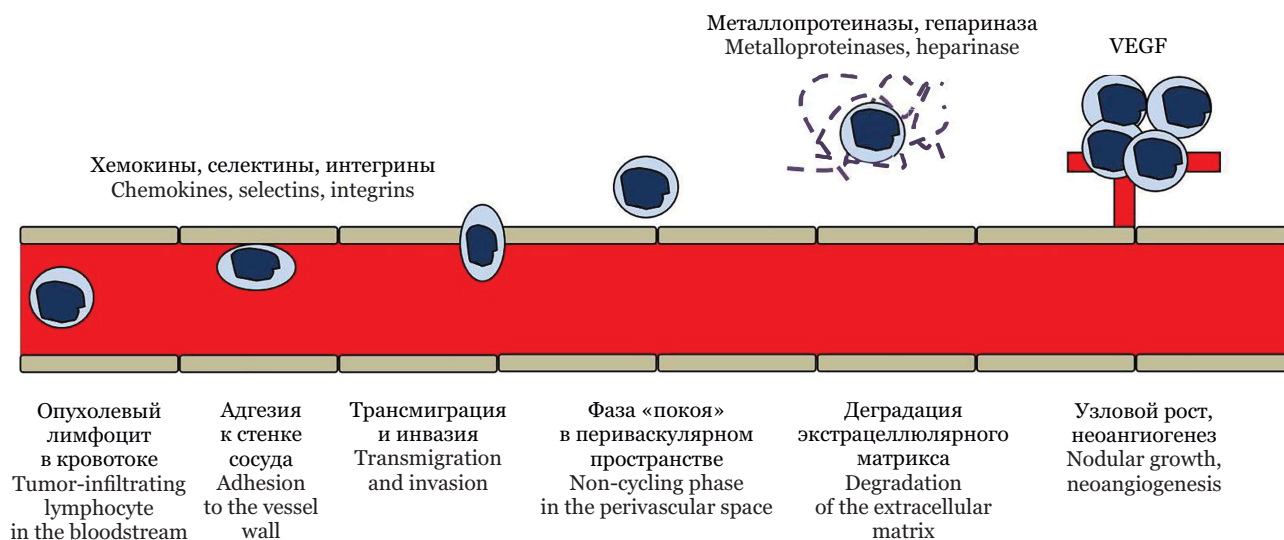
Этапы миграции лимфомных клеток через ГЭБ имеют сходство с проникновением нормальных лимфоцитов в ЦНС, отличия же обусловлены различными физиологическими, молекулярными и механическими характеристиками здоровых иммунных и опухолевых элементов (рис. 3) [35]. Установлено, что адгезия опухоле-

round up and stretch the walls of the vessels. Diapedesis itself through holes in the endothelium probably proceeds quickly, but it takes several days for metastatic elements to reach the extraluminal position. Although extravasation of individual cells is the dominant mechanism for the formation of brain metastases, in some cases the intravascular proliferation of tumor cells can occur, leading to complete vascular obstruction and disruption of the BBB [36].

Some studies have shown that patients without CNS lymphoma had significantly lower levels of MMP-9 (matrix metalloproteinase 9), CCL2 (C-C motif ligand 2), sVCAM-1 (soluble vascular cell adhesion molecule-1) in cerebrospinal fluid in comparison with patients with the nervous tissue involvement, which was not observed when studying these molecules in blood serum. These data indicate a higher specificity of cerebrospinal fluid biomarkers compared to serum biomarkers in predicting and diagnosing lymphoma metastasis in the CNS [37].

sVCAM-1 is involved in the arrest of tumor cells and their subsequent extravasation through the brain endothelium. A higher level of its expression may increase the possibility of tumor cells interacting with the endothelium and their migration into the CNS [38].

Cytokines and chemokines play an important role in the processes of BBB crossing by lymphoma cells. They modulate interactions between tight junction proteins, which are the first barrier that cells must overcome to enter the CNS. It is also known that CCL2, CXCR4/CXCL12 and CXCR5/CXCL13 (chemokine receptors of the CXC family) play an important role in the CNS tropism of diffuse large B-cell



**Рис. 3.** Этапы метастазирования лимфомных клеток через гематоэнцефалический барьер  
**Fig. 3.** Stages of lymphoma cells metastasis through the blood-brain barrier

вых клеток происходит на уровне капилляров и посткапиллярных венул. При этом им требуется значительно больше времени для экстравазации в ЦНС. Задержанные в сосудистой сети головного мозга клетки сначала принимают вытянутую форму, а затем округляются и растягивают стенки сосудов. Сам диапедез через отверстия в эндотелии, вероятно, протекает быстро, но достижение метастатическими элементами экстралюминального положения занимает несколько дней. Хотя экстравазация отдельных клеток является доминирующим механизмом формирования метастазов в головном мозге, в некоторых случаях может происходить внутрисосудистая пролиферация опухолевых клеток, что приводит к полной обструкции сосуда и нарушению ГЭБ [36].

В некоторых исследованиях было показано, что пациенты без поражения ЦНС лимфомой имели значимо более низкие уровни MMP-9 (матриксная металлопротеиназа 9 – matrix metalloproteinase 9), CCL2 (хемокин семейства CC – C-C motif ligand 2), sVCAM-1 (растворимая форма молекулы адгезии сосудистого эндотелия типа 1 – soluble vascular cell adhesion molecule-1) в ликворе в сравнении с пациентами с вовлечением нервной ткани, что не наблюдалось при изучении данных молекул в сыворотке крови. Эти данные указывают на более высокую специфичность биомаркеров ликвора по сравнению с сывороточными биомаркерами в прогнозировании и диагностике метастазирования лимфомы в ЦНС [37].

Растворимая форма молекулы адгезии sVCAM-1 участвует в задержке опухолевых клеток и последующей их экстравазации через эндотелий головного мозга. Более высокий уровень ее экспрессии может увеличивать возможность взаимодействия опухолевых клеток с эндотелием и проникновения их в ЦНС [38].

Важную роль в процессах пересечения ГЭБ лимфопными клетками играют цитокины и хемокины. Они модулируют взаимодействие между белками плотных контактов, являющимися первым барьером, который клетки должны преодолеть для попадания в ЦНС. Известно также, что CCL2, CXCR4/CXCL12 и CXCR5/CXCL13 (рецепторы хемокинов семейства CXCR) играют важную роль в тропизме к ЦНС клеток диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Цитокин CCL2 может продуцироваться нейронами, астроцитами, микроглией, а также клетками сосудистого сплетения. У пациентов с вторичным поражением ЦНС лимфомой отмечается значительно более высокий уровень CCL2 в ликворе, чем в сыворотке крови [37].

lymphoma cells. The cytokine CCL2 can be produced by neurons, astrocytes, microglia, and choroid plexus cells. Patients with secondary CNS lymphoma have significantly higher CCL2 levels in cerebrospinal fluid than in serum [37].

Proteolytic enzymes produced by cells involved in inflammatory processes and capable of destroying almost all macromolecules in the extracellular matrix, called matrix metalloproteinases, as well as vascular endothelial growth factor (VEGF), disrupt the integrity of tight junctions. And MMP-9 is also crucial for the cleavage of the basement membrane, which facilitates the penetration of tumor lymphocytes into the CNS [22].

Thus, according to the studies, such molecules as MMP-9, CCL2, sVCAM-1 play an important role in the metastatic cascade of lymphoid tumors. Their elevated levels correlate with metastasis of leukemias and lymphomas in the CNS. It is also possible that they are closely associated with increased tropism of tumor lymphoid cells to the vascular endothelium of the nervous tissue [37].

## SURVIVAL MECHANISMS OF MALIGNANT CELLS IN THE CNS

Studies show that for the successful formation of tumor foci in the CNS, malignant cells must not only reach the brain vascular system, attach to the endothelial cells of microvessels, extravasate into the parenchyma, but also be able to further proliferate in the brain tissue and induce neoangiogenesis [39].

The BBB, as described above, is the densest endothelial barrier in the body and creates an obstacle to the movement of not only solutes, but also cells. Due to these properties, it can play a dual role in the formation of metastases: on the one hand, protecting the CNS from the penetration of tumor cells, and on the other hand, actively participating in the protection of metastatic cells after their penetration into the nervous tissue [36].

Experiments have shown that the contribution of endothelial cells to the spread of tumor cells throughout the body is apparently organ-specific. While in the lungs and liver, endotheliocytes crawl onto the surface of metastatic cells, in the brain, their retraction is observed. It has been suggested that after the migration of tumor cells into the CNS, the BBB is restored and prevents the delivery of drugs and immune cells to the tumor [36].

BBB endothelial cells may provide an ideal environment for the survival of tumor cells in the CNS in close proximity to them. After crossing the BBB, metastatic elements are not only protected

Протеолитические ферменты, вырабатываемые участвующими в воспалительных процессах клетками и способные разрушать практически все макромолекулы, находящиеся в межклеточном матриксе, называемые матриксными металлопротеиназами, а также сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) нарушают целостность плотных контактов. А MMP-9 еще и имеет решающее значение для расщепления базальной мембраны, что облегчает проникновение опухолевых лимфоцитов в ЦНС [22].

Таким образом, согласно проведенным исследованиям, такие молекулы, как MMP-9, CCL2, sVCAM-1, играют важную роль в метастатическом каскаде опухолей лимфоидной природы. Их повышенные уровни коррелируют с метастазированием лейкозов и лимфом в ЦНС. Возможно также, что они тесно связаны с усилением тропизма опухолевых лимфоидных клеток к эндотелию сосудов нервной ткани [37].

### МЕХАНИЗМЫ ВЫЖИВАНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ КЛЕТОК В ЦНС

Исследования показывают, что для успешного образования очагов опухоли в ЦНС злокачественные клетки должны не только достичь сосудистой системы мозга, прикрепиться к эндотелиальным клеткам микрососудов, экстравазировать в паренхиму, но еще и быть способными далее пролиферировать в мозговой ткани и индуцировать неангиогенез [39].

ГЭБ, как было описано выше, представляет собой самый плотный эндотелиальный барьер в организме и создает препятствие для движения не только растворенных веществ, но и клеток. За счет этих свойств он может играть двойную роль в формировании метастазов: с одной стороны, защищая ЦНС от проникновения опухолевых клеток, а с другой – активно участвуя в защите метастатических клеток после проникновения их в нервную ткань [36].

В экспериментах показано, что вклад эндотелиальных клеток в процессы распространения опухолевых клеток по организму, по-видимому, органоспецифичен. В то время как в легких и печени эндотелиоциты «наползают» на поверхность метастатических клеток, в головном мозге наблюдается их ретракция. Высказано предположение, что после прохождения опухолевых клеток в ЦНС ГЭБ восстанавливается и препятствует доставке лекарств и иммунных клеток к опухоли [36].

Эндотелиальные клетки ГЭБ могут обеспечивать идеальную среду для выживания опухолевых клеток в ЦНС в непосредственной близости от них. После пересечения ГЭБ метастатические

from the body's immune surveillance, but also the cellular components of the nervous tissue itself are able to release substances favorable for tumor growth [40].

Once in the CNS, the growth and spread of malignant cells depends entirely on the establishment of an adequate blood supply. The activity of angiogenesis is determined by the balance between proangiogenic and antiangiogenic molecules at the local tissue level. It can occur both due to true germination – i.e. by branching of new capillaries from pre-existing vessels, and be the result of expansion, splitting and fusion of pre-existing vessels caused by the proliferation of endothelial cells in the blood vessel wall. VEGF plays a key role in physiological and pathological neoangiogenesis. It stimulates not only the proliferation and migration of endothelial cells, but also induces the expression of metalloproteinases by these cells [41].

In conclusion, we would like to note that the process of metastasis is highly selective for cells that can complete all stages of this process. In addition, the following fact attracts attention: some types of malignant neoplasms metastasize to the brain more often than others [42]. It is believed that most primary tumor cells are capable of metastasizing, their dissemination occurs very early, and this phenomenon may be based on specific genomic changes in malignant cells [43].

**Research Funding.** The study was performed within the framework of the budget topic under the State assignment No. AAAA-A17-117112850280-2.

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

элементы не только защищены от иммунного надзора организма, но еще и клеточные компоненты самой нервной ткани способны выделять вещества, благоприятные для роста опухоли [40].

После попадания в ЦНС рост и распространение злокачественных клеток полностью зависит от установления адекватного кровоснабжения. Активность ангиогенеза определяется балансом между проангиогенными и антиангиогенными молекулами на локальном тканевом уровне. Он может происходить как за счет истинного прорастания – т.е. путем разветвления новых капилляров из уже существующих сосудов, так и являться результатом расширения, расщепления и слияния ранее существовавших сосудов, вызванных пролиферацией эндотелиальных клеток в стенке кровеносного сосуда. Фактор роста сосудов VEGF

играет ключевую роль в физиологическом и патологическом неоангиогенезе. Он стимулирует не только пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток, но и индуцирует экспрессию металлопротеиназ этими клетками [41].

В заключение хочется отметить, что процесс метастазирования является высокоселективным для клеток, которые могут завершить все этапы этого процесса. Кроме того, обращает на себя внимание следующий факт: некоторые виды злокачественных новообразований чаще других дают метастазы в мозг [42]. При этом считается,

что большинство клеток первичной опухоли способны к метастазированию, диссеминация их происходит очень рано, а в основе данного феномена могут лежать специфические геномные изменения злокачественных клеток [43].

**Финансирование работы.** Работа выполнена в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № АААА-А17-117112850280-2.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Al-Hamadani M., Haabermann T.M., Cerhan J.R. et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: a longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011 // *Am. J. Hematol.* 2015;90(9):790–795. DOI: 10.1002/ajh.24086.
2. Teras L.R., DeSantis C.E., Cerhan J.R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes // *CA Cancer. J. Clin.* 2016;66(6):443–459. DOI: 10.3322/caac.21357.
3. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. 2018. URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy> (дата обращения: 23.12.2021).
4. Ollila T.A., Olszewski A.J. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence // *Curr. Treat. Options Oncol.* 2018;19(8):38. DOI: 10.1007/s11864-018-0555-8.
5. Kridel R., Dietrich P.Y. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma // *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1258–1266. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70140-1.
6. Grimm K.E., O'Malley D.P. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues // *Ann. Diagn. Pathol.* 2019;38:6–10. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014.
7. Fox C.P., Phillips E.H., Smith J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma // *Br. J. Haematol.* 2019;184(3):348–363. DOI: 10.1111/bjh.15661.
8. DeRosa P., Cappuzzo J.M., Sherman J.H. Isolated recurrence of secondary CNS lymphoma: case report and literature review // *J. Neurol. Surg. Rep.* 2014;75(01):e154–e159. DOI: 10.1055/s-0034-1378152.
9. Fox C.P. Refining CNS relapse risk in DLBCL: as easy as ABC // *Blood.* 2019;133(9):886–888. DOI: 10.1182/blood-2019-01-897595.
10. Schmitz N., Zeynalova S., Nickelsen M. et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP // *J. Clin. Oncol.* 2016;34(26):3150–3156. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520.

## REFERENCES

1. Al-Hamadani M., Haabermann T.M., Cerhan J.R. et al. Non-Hodgkin lymphoma subtype distribution, geodemographic patterns, and survival in the US: a longitudinal analysis of the National Cancer Data Base from 1998 to 2011. *Am. J. Hematol.* 2015;90(9):790–795. DOI: 10.1002/ajh.24086.
2. Teras L.R., DeSantis C.E., Cerhan J.R. et al. 2016 US lymphoid malignancy statistics by World Health Organization subtypes. *CA Cancer. J. Clin.* 2016;66(6):443–459. DOI: 10.3322/caac.21357.
3. Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative diseases. 2018. URL: <https://rusoncohem.ru/klinrec/klin-rekomendatsii-limfoproliferativnykh-zabolevaniy> (accessed 23.12.2021).
4. Ollila T.A., Olszewski A.J. Extranodal diffuse large B cell lymphoma: molecular features, prognosis, and risk of central nervous system recurrence. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2018;19(8):38. DOI: 10.1007/s11864-018-0555-8.
5. Kridel R., Dietrich P.Y. Prevention of CNS relapse in diffuse large B-cell lymphoma. *Lancet Oncol.* 2011;12(13):1258–1266. DOI: 10.1016/S1470-2045(11)70140-1.
6. Grimm K.E., O'Malley D.P. Aggressive B cell lymphomas in the 2017 revised WHO classification of tumors of hematopoietic and lymphoid tissues. *Ann. Diagn. Pathol.* 2019;38:6–10. DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2018.09.014.
7. Fox C.P., Phillips E.H., Smith J. et al. Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. *Br. J. Haematol.* 2019;184(3):348–363. DOI: 10.1111/bjh.15661.
8. DeRosa P., Cappuzzo J.M., Sherman J.H. Isolated recurrence of secondary CNS lymphoma: case report and literature review. *J. Neurol. Surg. Rep.* 2014;75(01):e154–e159. DOI: 10.1055/s-0034-1378152.
9. Fox C.P. Refining CNS relapse risk in DLBCL: as easy as ABC. *Blood.* 2019;133(9):886–888. DOI: 10.1182/blood-2019-01-897595.
10. Schmitz N., Zeynalova S., Nickelsen M. et al. CNS International Prognostic Index: a risk model for CNS relapse in patients with diffuse large B-cell lymphoma treated with R-CHOP. *J. Clin. Oncol.* 2016;34(26):3150–3156. DOI: 10.1200/JCO.2015.65.6520.

11. Peñalver F.J., Sancho J.M., de la Fuente A. et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO) // *Haematologica*. 2017;102(2):235–245. DOI: 10.3324/haematol.2016.149120.
12. Tai W.M., Chung J., Tang P.L. et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab // *Ann. Hematol.* 2011;90(7):809–818. DOI: 10.1007/s00277-010-1150-7.
13. Thieblemont C., Bernard S., Meignan M., Molina T. Optimizing initial therapy in DLBCL // *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2018;31(3):199–208. DOI: 10.1016/j.beha.2018.08.001.
14. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S., Loeffler M., Preundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL) // *Blood*. 2009;113(17):3896–3902. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182253.
15. Zahid M.F., Khan N., Hashmi S.K., Kizilbash S.H., Barta S.K. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma // *Eur. J. Haematol.* 2016;97(2):108–120. DOI: 10.1111/ejh.12763.
16. Hall K.H., Hall-Panjic E., Valla K., Flowers C.R., Cohen J.B. How to decide which DLBCL patients should receive CNS prophylaxis // *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(6):303–309.
17. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms // *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
18. El-Galaly T.C., Villa D., Michaelsen T.Y. et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy // *Eur. J. Cancer*. 2017;75:195–203. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.
19. Angeli E., Nguyen T.T., Janin A., Bousquet G. How to make anticancer drugs cross the blood–brain barrier to treat brain metastases // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(1):22. DOI: 10.3390/ijms21010022.
20. Fortress: The blood brain barrier. URL: <https://medicalxpress.com/news/2017-09-science-brain-fortress-like-barrier.html?deviceType=mobile> (дата обращения: 28.12.2021).
21. Горбачев М.И., Брагина Н.В. Гематоэнцефалический барьер с позиции анестезиолога-реаниматолога. Обзор литературы. Часть 1 // *Вестн. интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. 2020;3:35–45. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-3-35-45.
22. Erickson M.A., Banks W.A. Neuroimmune axes of the blood–brain barriers and blood–brain interfaces: bases for physiological, regulation, disease states, and pharmacological interventions // *Pharmacol. Rev.* 2018;70(2):278–314. DOI: 10.1124/pr.117.014647.
23. Сущков С.А., Лебедева Е.И., Мяделец О.Д. Перicytes как потенциальный источник неоангиогенеза // *Новости хирургии*. 2019;27(2):212–221. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.2.212.
24. Reed M.J., Vernon R.B., Damodarasamy M. et al. Microvasculature of the mouse cerebral cortex exhibits
11. Peñalver F.J., Sancho J.M., de la Fuente A. et al. Guidelines for diagnosis, prevention and management of central nervous system involvement in diffuse large B-cell lymphoma patients by the Spanish Lymphoma Group (GELTAMO). *Haematologica*. 2017;102(2):235–245. DOI: 10.3324/haematol.2016.149120.
12. Tai W.M., Chung J., Tang P.L. et al. Central nervous system (CNS) relapse in diffuse large B cell lymphoma (DLBCL): pre- and post-rituximab. *Ann. Hematol.* 2011;90(7):809–818. DOI: 10.1007/s00277-010-1150-7.
13. Thieblemont C., Bernard S., Meignan M., Molina T. Optimizing initial therapy in DLBCL. *Best Pract. Res. Clin. Haematol.* 2018;31(3):199–208. DOI: 10.1016/j.beha.2018.08.001.
14. Boehme V., Schmitz N., Zeynalova S., Loeffler M., Preundschuh M. CNS events in elderly patients with aggressive lymphoma treated with modern chemotherapy (CHOP-14) with or without rituximab: an analysis of patients treated in the RICOVER-60 trial of the German High-Grade Non-Hodgkin Lymphoma Study Group (DSHNHL). *Blood*. 2009;113(17):3896–3902. DOI: 10.1182/blood-2008-10-182253.
15. Zahid M.F., Khan N., Hashmi S.K., Kizilbash S.H., Barta S.K. Central nervous system prophylaxis in diffuse large B-cell lymphoma. *Eur. J. Haematol.* 2016;97(2):108–120. DOI: 10.1111/ejh.12763.
16. Hall K.H., Hall-Panjic E., Valla K., Flowers C.R., Cohen J.B. How to decide which DLBCL patients should receive CNS prophylaxis. *Oncology (Williston Park)*. 2018;32(6):303–309.
17. Swerdlow S.H., Campo E., Pileri S.A. et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016;127(20):2375–2390. DOI: 10.1182/blood-2016-01-643569.
18. El-Galaly T.C., Villa D., Michaelsen T.Y. et al. The number of extranodal sites assessed by PET/CT scan is a powerful predictor of CNS relapse for patients with diffuse large B-cell lymphoma: An international multicenter study of 1532 patients treated with chemoimmunotherapy. *Eur. J. Cancer*. 2017;75:195–203. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.12.029.
19. Angeli E., Nguyen T.T., Janin A., Bousquet G. How to make anticancer drugs cross the blood–brain barrier to treat brain metastases. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(1):22. DOI: 10.3390/ijms21010022.
20. Fortress: The blood brain barrier. URL: <https://medicalxpress.com/news/2017-09-science-brain-fortress-like-barrier.html?deviceType=mobile> (accessed 28.12.2021).
21. Gorbachev M.I., Bragina N.V. 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.
22. Erickson M.A., Banks W.A. Neuroimmune axes of the blood–brain barriers and blood–brain interfaces: bases for physiological, regulation, disease states, and pharmacological interventions. *Pharmacol. Rev.* 2018;70(2):278–314. DOI: 10.1124/pr.117.014647.
23. Sushkov S.A., Lebedeva E.I., Myadelets O.D. Pericytes as a potential source of neoangiogenesis. *Novosti Khirurgii*. 2019;27(2):212–221. DOI: 10.18484/2305-0047.2019.2.212.
24. Reed M.J., Vernon R.B., Damodarasamy M. et al. Microvasculature of the mouse cerebral cortex exhibits

- increased accumulation and synthesis of hyaluronan with aging // *J. Gerontol. Series A.* 2017;72(6):740–746. DOI: 10.1093/gerona/glw213.
25. Кондратьев А.Н., Ценципер Л.М. Глимфатическая система мозга: строение и практическая значимость // *Анестезиология и реаниматология.* 2019;6:72–80. DOI: 10.17116/anaesthesiology201906172.
26. Shabab T., Khanabdali R., Moghadamtousi S.Z., Kadir H.A., Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review // *Int. J. Neurosci.* 2017;127(7):624–633. DOI: 10.1080/00207454.2016.1212854.
27. Cherry J.D., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed // *J. Neuroinflammation.* 2014;11:98. DOI: 10.1186/1742-2094-11-98.
28. Belykh E., Shaffer K.V., Lin C. et al. Blood-brain barrier, blood-brain tumor barrier, and fluorescence-guided neurosurgical oncology: delivering optical labels to brain tumors // *Front. Oncol.* 2020;10:739. DOI: 10.3389/fonc.2020.00739.
29. Georgieva J.V., Hoekstra D., Zuhorn I.S. Smuggling drugs into the brain: an overview of ligands targeting transcytosis for drug delivery across the blood–brain barrier // *Pharmaceutics.* 2014;6(4):557–583. DOI: 10.3390/pharmaceutics6040557.
30. Успенская Ю.А., Моргун А.В., Осипова Е.Д., Антонова С.К., Салмина А.Б. Эпендимоциты головного мозга в нейрогенезе и регуляции структурно-функциональной целостности гемато-ликворного барьера // *Фундамент. и клин. медицина.* 2019;4(3):83–94. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-83-9.
31. Saunders N.R., Dziegielewska K.M., Møllgård K., Habgood M.D. Markers for blood–brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives // *Front. Neurosci.* 2015;9:385. DOI: 10.3389/fnins.2015.00385.
32. Filiano A.J., Gadani S.P., Kipnis J. How and why do T cells and their derived cytokines affect the injured and healthy brain // *Nat. Rev. Neurosci.* 2017;18(6):375–384. DOI: 10.1038/nrn.2017.39.
33. Schulte-Mecklenbeck A., Bhatia U., Schneider-Hohendorf T. et al. Analysis of lymphocyte extravasation using an *in vitro* model of the human blood-brain barrier // *J. Vis. Exp.* 2017;122:e55390. DOI: 10.3791/55390.
34. Greenwood J., Wang Y., Calder V.L. Lymphocyte adhesion and transendothelial migration in the central nervous system: the role of LFA-1, ICAM-1, VLA-4 and VCAM-1 // *Immunology.* 1995;86(3):408–415. PMID: PMC1383944.
35. McKim D.B., Weber M.D., Niraula A. et al. Microglial recruitment of IL-1 $\beta$ -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety // *Mol. Psychiatry.* 2018;23(6):1421–1431. DOI: 10.1038/mp.2017.64.
36. Wilhelm I., Molnár J., Fazakas C., Hasko J., Krizbai I.A. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases // *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:1383–1411. DOI: 10.3390/ijms14011383.
37. Yu W., Si M., Li L. et al. Biomarkers reflecting the destruction of the blood-brain barrier are valuable in predicting the risk of lymphomas with central nervous system involvement // *Onco Targets Ther.* 2019;12:9505–9512. DOI: 10.2147/OTT.S222432.
- increased accumulation and synthesis of hyaluronan with aging. *J. Gerontol. Series A.* 2017;72(6):740–746. DOI: 10.1093/gerona/glw213.
25. Kondratyev A.N., Tsentsiper L.M. Glymphatic system of the brain: structure and practical significance. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology.* 2019;6:72–80. DOI: 10.17116/anaesthesiology201906172.
26. Shabab T., Khanabdali R., Moghadamtousi S.Z., Kadir H.A., Mohan G. Neuroinflammation pathways: a general review. *Int. J. Neurosci.* 2017;127(7):624–633. DOI: 10.1080/00207454.2016.1212854.
27. Cherry J.D., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J. Neuroinflammation.* 2014;11:98. DOI: 10.1186/1742-2094-11-98.
28. Belykh E., Shaffer K.V., Lin C. et al. Blood-brain barrier, blood-brain tumor barrier, and fluorescence-guided neurosurgical oncology: delivering optical labels to brain tumors. *Front. Oncol.* 2020;10:739. DOI: 10.3389/fonc.2020.00739.
29. Georgieva J.V., Hoekstra D., Zuhorn I.S. Smuggling drugs into the brain: an overview of ligands targeting transcytosis for drug delivery across the blood–brain barrier. *Pharmaceutics.* 2014;6(4):557–583. DOI: 10.3390/pharmaceutics6040557.
30. Uspenskaya Yu.A., Morgun A.V., Osipova E.D., Antonova S.K., Salmina A.B. Brain ependymocytes in neurogenesis and maintaining integrity of blood-cerebrospinal fluid barrier. *Fundamental and Clinical Medicine.* 2019;4(3):83–94. DOI: 10.23946/2500-0764-2019-4-3-83-9.
31. Saunders N.R., Dziegielewska K.M., Møllgård K., Habgood M.D. Markers for blood–brain barrier integrity: how appropriate is Evans blue in the twenty-first century and what are the alternatives. *Front. Neurosci.* 2015;9:385. DOI: 10.3389/fnins.2015.00385.
32. Filiano A.J., Gadani S.P., Kipnis J. How and why do T cells and their derived cytokines affect the injured and healthy brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2017;18(6):375–384. DOI: 10.1038/nrn.2017.39.
33. Schulte-Mecklenbeck A., Bhatia U., Schneider-Hohendorf T. et al. Analysis of lymphocyte extravasation using an *in vitro* model of the human blood-brain barrier. *J. Vis. Exp.* 2017;122:e55390. DOI: 10.3791/55390.
34. Greenwood J., Wang Y., Calder V.L. Lymphocyte adhesion and transendothelial migration in the central nervous system: the role of LFA-1, ICAM-1, VLA-4 and VCAM-1. *Immunology.* 1995;86(3):408–415. PMID: PMC1383944.
35. McKim D.B., Weber M.D., Niraula A. et al. Microglial recruitment of IL-1 $\beta$ -producing monocytes to brain endothelium causes stress-induced anxiety. *Mol. Psychiatry.* 2018;23(6):1421–1431. DOI: 10.1038/mp.2017.64.
36. Wilhelm I., Molnár J., Fazakas C., Hasko J., Krizbai I.A. Role of the blood-brain barrier in the formation of brain metastases. *Int. J. Mol. Sci.* 2013;14:1383–1411. DOI: 10.3390/ijms14011383.
37. Yu W., Si M., Li L. et al. Biomarkers reflecting the destruction of the blood-brain barrier are valuable in predicting the risk of lymphomas with central nervous system involvement. *Onco Targets Ther.* 2019;12:9505–9512. DOI: 10.2147/OTT.S222432.

38. Soto M.S., Serres S., Anthony D.C., Sibson N.R. Functional role of endothelial adhesion molecules in the early stages of brain metastasis // *Neuro-Oncol.* 2014;16(4):540–551. DOI: 10.1093/neuonc/not222.
39. Fidler I.J. The biology of brain metastasis: challenges for therapy // *Cancer J.* 2015;21(4):284–293. doi: 10.1097/PPO.0000000000000126.
40. Корнева Ю.С., Украинец Р.В. Принципы формирования премеаастатической ниши // *Современная онкология.* 2019;21(4):6–9. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190715.
41. Yano S., Shinohara H., Herbst R.S. et al. Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis // *Cancer Res.* 2000;60(17):4959–4967.
42. Berghoff A.S., Schur S., Füreder L.M. et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers // *ESMO Open.* 2016;1(2):e000024. DOI: 10.1136/esmoopen-2015-000024.
43. Franchino F., Rudà R., Soffietti R. Mechanisms and therapy for cancer metastasis to the brain // *Front. Oncol.* 2018;8:161. DOI: 10.3389/fonc.2018.00161.

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Воропаева Елена Николаевна** — д-р мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

**Карпова Виктория Сергеевна** — врач-гематолог ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Новосибирск», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0001-6887-3172.

**Поспелова Татьяна Ивановна** — д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой терапии, гематологии и трансфузиологии, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

**Максимов Владимир Николаевич** — д-р мед. наук, профессор, заведующий лабораторией молекулярно-генетических исследований терапевтических заболеваний НИИ терапии и профилактической медицины — филиала ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», Новосибирск, Россия. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

**Воронцова Екатерина Валерьевна** — заведующий гематологическим отделением с блоком асептических палат ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия.

38. Soto M.S., Serres S., Anthony D.C., Sibson N.R. Functional role of endothelial adhesion molecules in the early stages of brain metastasis. *Neuro-Oncol.* 2014;16(4):540–551. DOI: 10.1093/neuonc/not222.
39. Fidler I.J. The biology of brain metastasis: challenges for therapy. *Cancer J.* 2015;21(4):284–293. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000126.
40. Korneva Yu.S., Ukrainets R.V. Principles of premetastatic niche formation. *Journal of Modern Oncology.* 2019;21(4):6–9. DOI: 10.26442/18151434.2019.4.190715.
41. Yano S., Shinohara H., Herbst R.S. et al. Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis. *Cancer Res.* 2000;60(17):4959–4967.
42. Berghoff A.S., Schur S., Füreder L.M. et al. Descriptive statistical analysis of a real life cohort of 2419 patients with brain metastases of solid cancers. *ESMO Open.* 2016;1(2):e000024. DOI: 10.1136/esmoopen-2015-000024.
43. Franchino F., Rudà R., Soffietti R. Mechanisms and therapy for cancer metastasis to the brain. *Front. Oncol.* 2018;8:161. DOI: 10.3389/fonc.2018.00161.

## ABOUT THE AUTHORS

**Elena N. Voropaeva** – Dr. Sci. (Med.), Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-7542-7285.

**Viktoriya S. Karpova** – Hematologist, Private healthcare institution “Clinical Hospital ‘RZD-Medicine’ Novosibirsk”, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0001-6887-3172.

**Tatyana I. Pospelova** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy, Hematology and Transfusiology, Vice-Rector for Research, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-1261-5470.

**Vladimir N. Maksimov** – Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetic Research of Internal Diseases, Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia. ORCID: 0000-0002-7165-4496.

**Ekaterina V. Vorontsova** – Head, Hematology Department with a Block of Aseptic Wards, Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia.