

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-5-1-8-14>

ИЗМЕНЕНИЕ РЕЦЕПЦИИ И ТРАНСПОРТА ЛАКТАТА ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ЭНДОТЕЛИЕМ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ИНДУКТОРА ВИРУСНОГО И БАКТЕРИАЛЬНОГО ВОСПАЛЕНИЯ IN VITRO

БОЙЦОВА Е.Б.*, МОРГУН А.В., ОСИПОВА Е.Д., МАРТЫНОВА Г.П., САЛМИНА А.Б.

ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт молекулярной медицины и патобиохимии, г. Красноярск, Россия

Резюме

Лактат участвует в метаболизме, являясь энергетическим субстратом, регулирует кровоток и активность нейронов во всех отделах головного мозга, являясь предпочтительным топливом для развивающихся клеток головного мозга. Монокарбоксилатные транспортеры транспортируют лактат и связывают его с GPR81 рецепторами на поверхности клеток, вызывая его активацию и целый ряд эффектов. Повышение концентрации лактата во внеклеточной и спинномозговой жидкостях является диагностически значимой особенностью нейровоспаления бактериального и вирусного генеза. Однако роль продуцирования, транспорта и рецепции лактата в патогенезе бактериального и вирусного нейровоспаления изучена недостаточно.

Цель исследования. Изучить влияние индукторов нейровоспаления вирусного и бактериального генеза на рецепцию и транспорт лактата эндотелиоцитов головного мозга *in vitro*.

Материалы и методы. В исследовании мы использовали методику выделения и культивирования церебральных эндотелиоцитов с последующей инкубацией с индукторами бактериального (липополисахарид, E.Coli) различных концентраций, а также индуктором вирусного воспаления (PolyI:C). После воздействия оценивали особенности пролиферативной активности эндотелиальных клеток, изменение трансэндотелиального электрического сопротивления, а также измеряли концентрацию внеклеточного лактата. Иммуноцитохимическим методом регистрировали изменения количества эндоте-

лиоцитов, экспрессирующих целевые молекулы GPR81, MCT-1, IL-1 β , TLR3, ZO1.

Результаты. В результате воздействия индукторов вирусного и бактериального воспаления произошло снижение величины трансэндотелиального электрического сопротивления и пролиферативной активности в опытных группах с одновременным увеличением числа IL-1 β – иммунопозитивных эндотелиоцитов и уменьшением ZO1 иммунопозитивных клеток. Под влиянием индуктора вирусного воспаления произошло увеличение TLR3 иммунопозитивных клеток в отличие от воздействия липополисахарида. Зафиксировано снижение рецепторов и транспорта лактата на поверхности церебральных эндотелиоцитов и повышение концентрации внеклеточного лактата под воздействием липополисахарида и PolyI:C.

Заключение. Нарушение транспорта и рецепции лактата может способствовать изменению структурной и функциональной целостности гематоэнцефалического барьера, вызванными воздействием бактериального и вирусного воспаления.

Ключевые слова: липополисахарид, нейровоспаление, гематоэнцефалический барьер, лактат, PolyI:C

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования

Работа выполнена при финансовой поддержке внутривузовского гранта для молодых ученых/обучающихся КрасГМУ от 10 октября 2018 года.

Для цитирования:

Бойцова Е.Б., Моргунов А.В., Осипова Е.Д., Мартынова Г.П., Салмина А.Б. Изменение рецепции и транспорта лактата церебральным эндотелием под воздействием индуктора вирусного и бактериального воспаления *in vitro*. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-8-14>

*Корреспонденцию адресовать:

Бойцова Елизавета Борисовна, 660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк 1, E-mail: elizaveta.boicova@mail.ru

© Бойцова Е.Б. и др.

ORIGINAL RESEARCH

CHANGE OF RECEPTION AND LACTATE TRANSPORT BY CEREBRAL ENDOTHELIUM UNDER THE INFLUENCE OF VIRAL AND BACTERIAL INFLAMMATION IN VITRO

ELIZAVETA B. BOYTSOVA**, ANDREY V. MORGUN, ELENA D. OSIPOVA, GALINA P. MARTINOVA, ALLA B. SALMINA

Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia

Abstract

Aim. To study the effect of neuroinflammation inducers of viral and bacterial origin on the reception and transport of lactate in endothelial cells of the brain in vitro.

Materials and Methods. In the study, we incubated endothelial cells with bacterial inducers (lipopolysaccharide, *E. coli*) of various concentrations and inducer of viral inflammation (Poly I:C). After the exposure, we evaluated the proliferative activity of endothelial cells, change in transendothelial electrical resistance, and the concentration of extracellular lactate. We then performed an immunocytochemistry investigation to record changes in the number of endothelial cells expressing

the target molecules GPR81, MCT-1, IL-1 β , TLR3 and ZO1.

Conclusions. Disturbance of the transport and reception of lactate can contribute to the changes in structural and functional integrity of the blood-brain barrier caused by bacterial and viral inflammation.

Keywords: Lipopolysaccharide, Neuroinflammation, Blood-brain barrier, Lactate, PolyI:C

Conflict of Interest

None declared.

Funding

The reported study was funded by Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University Grant for Junior Researchers, October 10, 2018.

◀ English

For citation:

Elizaveta B. Boytsova, Andrey V. Morgun, Elena D. Osipova, Galina P. Martinova, Alla B. Salmina. Change of reception and lactate transport by cerebral endothelium under the influence of viral and bacterial inflammation in vitro. *Fundamental and clinical medicine*. 2020; 5(1): <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2020-8-14>

**Corresponding author:

Dr. Elizaveta B. Boytsova, 1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation, E-mail: elizaveta.boicova@mail.ru
© Dr. Elizaveta B. Boytsova et al.

Введение

Церебральные эндотелиоциты играют важную роль в патогенезе инфекционных заболеваний центральной нервной системы (ЦНС). Эндотелиальная дисфункция считается одним из ранних событий в нарушении целостности гематоэнцефалического барьера при различных патологических состояниях [1], в частности при воспалении бактериального и вирусного генеза. Моделирование нейровоспаления *in vitro* позволяет изучить механизмы патогенеза эндотелиальной дисфункции и определить роль церебральных эндотелиоцитов в патогенезе повреждения гематоэнцефалического барьера.

Липополисахариды (ЛПС) – это известные эндотоксины клеточной стенки грамотрицательных бактерий, вызывающие классические признаки системного воспаления и нейровоспаления в головном мозге [2]. PolyI:C представ-

ляет собой синтетическую двухцепочечную РНК, которая используется в качестве имитатора вирусной РНК для моделирования вирусного воспаления [3].

Воздействие индукторов бактериального и вирусного воспаления характеризуется выработкой провоспалительных медиаторов иммунной системой, таких как интерлейкины, фактор некроза опухоли и др [4].

PolyI:C является «естественным» стимулятором TLR3, что было использовано нами с целью дифференцировки бактериального и вирусного воспаления [5].

Воспаление при бактериальном менингите сопровождается значительным увеличением концентрации лактата в спинномозговой жидкости и может использоваться в качестве надежного критерия для дифференциальной диагностики бактериального и асептического менингитов и / или вирусного менингита [6].

Монокарбоксилатные транспортеры (МСТ) осуществляют перенос лактата через гематоэнцефалический барьер и способствуют эффективному метаболическому сопряжению клеток нейроваскулярной единицы [7]. Однако имеется убедительная информация о том, что ингибирование активности МСТ-1 приводит к подавлению ангиогенеза [8]. Рецепторы лактата – GPR81 экспрессируются на цитоплазматической мембране и действуют как метаболические сенсоры. Как мы продемонстрировали ранее, повышение уровня внеклеточного лактата или активация GPR81 стимулируют митохондриальный биогенез и поддерживают ангиогенные свойства в клеточной модели ГЭБ *in vitro* [9,10]. Однако роль GPR81 или МСТ-1 в патогенезе нарушения эндотелиальной дисфункции при бактериальном и вирусном нейровоспалении изучена недостаточно. В нашем исследовании мы проанализировали влияние ЛПС и PolyI:C *in vitro* на экспрессию GPR81 и МСТ-1 в церебральных эндотелиоцитах.

Материалы и методы

Выделение эндотелиоцитов. Эндотелиоциты получали из головного мозга крыс по модифицированному протоколу Liu et al., 2013 [11]. После анестезии на льду 10-дневных крыс в стерильных условиях производили забор головного мозга с удалением мозговых оболочек и крупных церебральных сосудов (методом ролинга на асептической фильтровальной бумаге). Диссоциация двух полушарий проводилась в холодном растворе Хенкса. Нарезка серого вещества – на кусочки объемом 1 мм³. Центрифугирование осуществляли в 15 мл конических пробирках при 150 g 3 минуты при температуре 4°C. К осадку добавляли 25% FBS в 2-кратном объеме от его объема и перемешивали 25 раз 5 мл пипеткой. Центрифугировали гомогенат при 600 g 10 минут при температуре 4°C. Удаляли супернатант и собирали пеллет микрососудов в новую 15 мл коническую пробирку. К пеллету добавляли двукратный объем 0,1% коллагеназы II и инкубировали в течение 35 минут при +37°C с периодическим перемешиванием. После инкубации центрифугировали осадок при 150 g 5 минут при температуре 4°C. К полученному осадку добавляли культуральную среду и засеивали в культуральные флаконы, покрытые желатином (10⁵кл/мл). Культивирование осуществляли при +37°C, 5% CO₂ в инкубаторе (Binder, Германия). Смена сре-

ды проводилась каждые 48 часов. При достижении конfluence, равной 90-95%, среду удаляли и культуру клеток во флаконе промывали раствором Хенкса, после чего обрабатывали трипсином для открепления. Высеивали клетки на покрытые желатином чашки или флаконы для проведения основного эксперимента. С помощью фазово-контрастной микроскопии каждый день оценивали морфологию.

Моделирование бактериального воспаления *in vitro*. Использовали липополисахарид (ЛПС) от *Escherichia coli* (E.Coli, 0111:B4 L4391-1MG) в концентрациях 50 и 100 нг/мл. Клетки инкубировались с ЛПС в течение 24 часов [12].

Моделирование вирусного воздействия *in vitro*. Для моделирования вирусного воспаления эндотелиоциты культивировали в 24-луночных планшетах в присутствии PolyI:C, 20 мкг/мл, в течение 24 часов, в бессывороточной среде (Pan, 2012)[13].

Контрольной группой являлись клетки, которые культивировали в стандартных условиях, без добавления ЛПС и PolyI:C, в бессывороточной среде.

Таким образом было сформировано 4 группы: контроль, ЛПС50, ЛПС100, PolyI:C.

Регистрация величины трансэндотелиального электрического сопротивления

Для измерения трансэндотелиального электрического сопротивления (ТЭС) эндотелиоциты культивировали в культуральных вставках для 24-луночных планшет (Transwell 3493, Costar, США) в количестве 5×10⁴ клеток на каждую вставку.

Непосредственное измерение ТЭС производили вольтметром EVOM2 с использованием электрода STX2 (World Precision Instruments, США).

Иммуногистоцитохимические исследования.

Оценку экспрессии антигенов эндотелиальными клетками ГЭБ *in vitro* проводили по стандартной методике последовательного комбинированного окрашивания препарата. Первичные антитела в рабочем разведении (1:100) добавляли к ко-культуре клеток и инкубировали в течение 12 часов при температуре +4°C во влажной камере. Целевыми молекулами являлись: GPR81, МСТ-1, IL-1_β, TLR3, ZO1. После отмывки, в темноте вносили вторичные антитела в рабочем разведении (1:200) и осуществляли часовую инкубацию при +37°C во влажной камере.

Первичные антитела: антитела к антителу к ZO1 (Santa-Cruz, США), антитела к MCT1 (Abcam, США), TLR3 (Abcam, США), GPR81 (Santa-Cruz, США), IL-1 β (Abcam, США).

В качестве вторичных антител использовали моноклональные антитела Alexa Fluor 488 (Abcam, США), Alexa Fluor 555 (Abcam, США), Alexa Fluor 647 (Abcam, США).

Измерение концентрации лактата в среде. Концентрацию лактата в культуральной среде определяли флуориметрическим методом при помощи набора Lactate Assay Kit (Sigma, MAK064). На спектрофлуориметре «Solar CM2203» при длине $\lambda_{\text{ex}} = 535$, $\lambda_{\text{em}} = 587$ (ЗАО «Солар», Беларусь).

Регистрация пролиферативной активности. Исследование проводили с помощью аппарата регистрации пролиферативной активности в режиме реального времени xCelligence System (Roche, США). Регистрация проводилась каждые 15 минут в течение трех суток.

Флуоресцентная микроскопия проводилась с использованием микроскопа ZOE Fluorescent Cell Imager (Bio-Rad Laboratoris, США).

Математико-статистическая обработка результатов

Математико-статистическая обработка полученных результатов осуществлена с применением программного обеспечения Prism 8 (GraphPad Software, США), Microsoft Excel 9.0 (Microsoft, США).

Использовались методы описательной статистики. Данные представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего. Использовались методы непараметрической статистики. Для оценки межгрупповых различий значений, имеющих непрерывное распределение, применяли критерий Краскела – Уоллиса с последующим парным сравнением групп с использованием критерия Манна – Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p \leq 0,05$.

Результаты

Мы провели регистрацию и оценили величину ТЭС в исследуемых группах. Выявлено, что в результате воздействия патологических агентов (PolyI:C и ЛПС) происходит статистически значимое уменьшение величины ТЭС в опытных группах PolyI:C, ЛПС50 и ЛПС100 по сравнению с контролем ($140 \pm 2,5$ Ом*см²). Так, через 24 часа в группе PolyI:C величина ТЭС снизилась до $99 \pm 3,1$ Ом*см², в группе ЛПС50

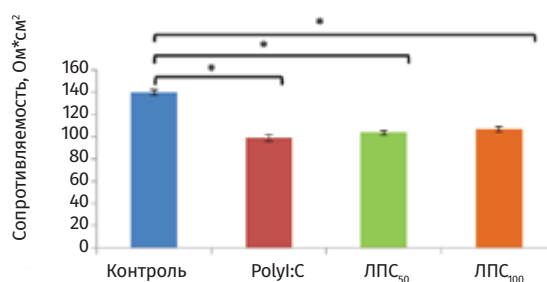


Рисунок 1.

Показатели транс-эндотелиального сопротивления церебральных эндотелиоцитов при инкубации с PolyI:C, ЛПС₅₀, ЛПС₁₀₀ в течение 24 часов.

Figure 1.

Measurements of transendothelial resistance of cerebral endothelial cells during the incubation with Poly I:C, LPS₅₀ and LPS₁₀₀ within 24 hours.

*статистически значимые различия $p < 0,05$ (критерий Краскела – Уоллиса) по сравнению опытных групп к контрольной.

*statistically significant differences $p < 0,05$ (Kruskal – Wallis test).

до 104 ± 2 Ом*см² и в группе ЛПС100 – $107 \pm 2,5$ Ом*см² ($p < 0,01$). При этом статистически значимой разницы между опытными группами не выявлено (рисунок 1).

Принимая во внимание, что образование провоспалительных цитокинов характерно как для бактериального, так и для вирусного воспаления, маркером воспаления был выбран IL-1 β . Нами выявлено значительное увеличение числа эндотелиоцитов, экспрессирующих IL-1 β , в опытных группах по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом различия между опытными группами не наблюдалось (рисунок 2А).

Для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального воспаления был выбран маркер вирусного воспаления TLR3. В результате обнаружено статистически значимое увеличение числа эндотелиоцитов, экспрессирующих TLR3 в группе PolyI:C ($76,6 \pm 1,5\%$) по сравнению с группой контроля ($16,4 \pm 1,1\%$) и группами ЛПС50 ($20,1 \pm 1,4$), ЛПС100 ($22,3 \pm 2$) ($p < 0,05$) (рисунок 2В).

Проведена оценка изменения эндотелиальных белков плотных контактов, обеспечивающих целостность эндотелиального слоя и регулирующих проницаемость. Установлено, что произошло статистически значимое уменьшение числа ZO1-иммунопозитивных клеток в группах, подвергшихся воздействию ЛПС и PolyI:C, по сравнению с группой контроля ($p < 0,005$). При этом отличия между группами ЛПС50, ЛПС100 и PolyI:C не обнаружены (рисунок 2С).

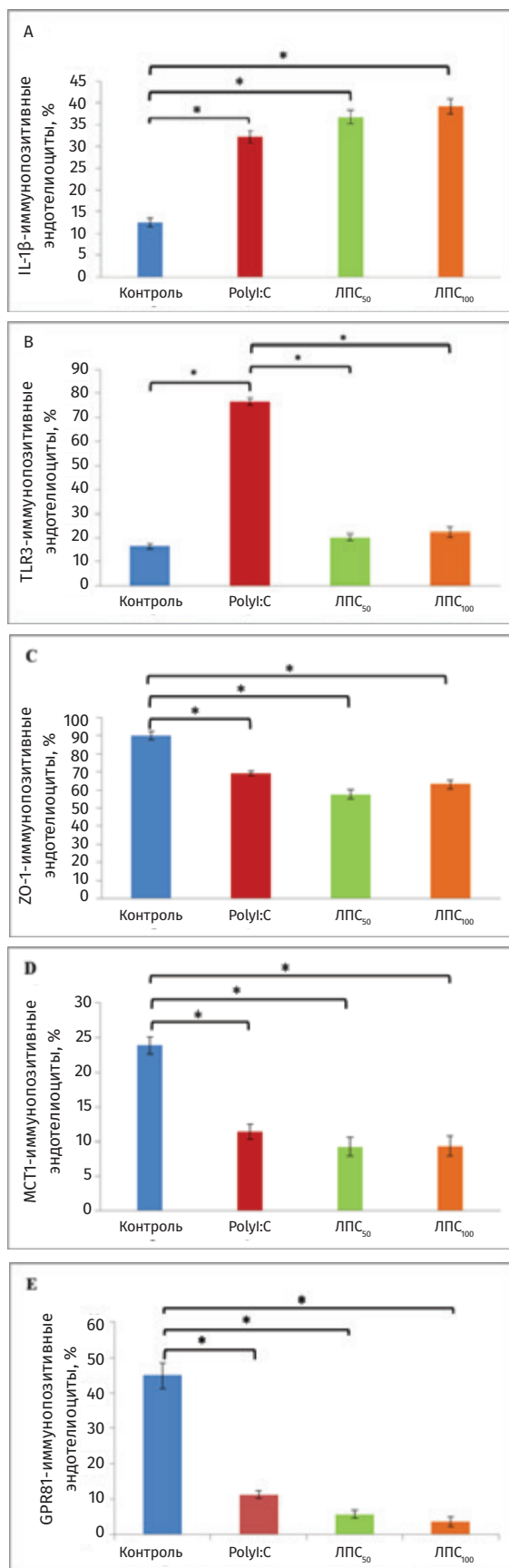
Для подтверждения изменения количества пролиферирующих клеток в ответ на возникновение нейровоспаления, проводили регистрацию пролиферативной активности эндотелиоцитов в режиме реального времени. В ходе эксперимента выявлено, что через 48 часов от-

Рисунок 2.

Уровень экспрессии IL-1 β (2A), TLR3(2B), ZO-1(2C), MCT1 (2D), GPR81 (2E) в церебральных эндотелиоцитах *in vitro*.

Figure 2.

IL-1 β (2A), TLR3(2B), ZO-1(2C), MCT1 (2D), and GPR81 (2E) expression level in cerebral endothelial cells *in vitro*.



*статистически значимые различия $p < 0,05$ (критерий Краскела — Уоллиса) по сравнению опытных групп к контрольной.

* $p < 0,05$ (Kruskal-Wallis test).

мечается статистически значимая разница пролиферативной активности клеток, которые подверглись воздействиям индукторов воспаления (ЛПС). При этом различия между ЛПС50 и ЛПС100 не установлено.

В ходе исследования нами выявлено, что влияние индукторов воспаления вызывает уменьшение количества эндотелиальных клеток, экспрессирующих монокарбоксилатный транспортер-1 (рисунок 2D) и рецептор лактата (GPR81) (рисунок 2E). Произошло снижение числа MCT-1-иммунопозитивных эндотелиоцитов более чем в 2 раза по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом между группами PolyI:C, ЛПС50 и ЛПС100 статистически значимых отличий не выявлено. Одновременно с этим произошло четырехкратное снижение GPR81-иммунопозитивных эндотелиоцитов по сравнению с контрольной группой с $44,9 \pm 3,6\%$ до $10,4 \pm 4,6\%$ (ЛПС50) и $10,5 \pm 3\%$ (ЛПС100) ($p < 0,05$), также не обнаружено статистически значимой разницы между опытными группами.

Поскольку мы обнаружили изменение MCT-1 и GPR81 позитивных клеток при воздействии ЛПС, было принято решение определить концентрацию лактата в культуральной среде (рисунок 3). При этом мы установили, что при моделировании нейровоспаления *in vitro* в культуральной среде увеличивается концентрация лактата в группах ЛПС50 ($34,7 \pm 1,8$ нг/мкл) и ЛПС100 ($35,5 \pm 2$ нг/мкл) по сравнению с $26,5 \pm 1,5$ нг/мкл в группе контроля и $27,4 \pm 2$ нг/мкл PolyI:C ($p < 0,05$).

Обсуждение

Ранее нами были выявлены подобные изменения рецепции и транспорта лактата в модели бактериального воспаления гематоэнцефалического барьера *in vitro* [14].

Недавно обнаружено, что стимуляция рецепторов GPR81 в эндотелиальных клетках микрососудов мозга приводит к стимуляции биогенеза митохондрий, что является предпосылкой для пролиферации клеток и высококонтролируемой проницаемости слоя эндотелиальных клеток. Таким образом, снижение экспрессии переносчиков лактата и GPR81 в церебральных эндотелиоцитах, подвергнутых воздействию медиаторов бактериального и вирусного воспаления, может препятствовать воздействию лактата на митохондриальную динамику, что приводит к подавлению эндотелиального метаболизма. При моде-

лировании нейровоспаления *in vitro* происходит уменьшение количества эндотелиальных клеток, которые экспрессируют монокарбоксилатный транспортер-1, а также рецептор лактата, что сопровождается увеличением концентрации лактата в среде. Помимо этого, обнаруженное нами увеличение содержания лактата в межклеточной среде можно объяснить несколькими возможными механизмами. Например, при повышении концентрации лактата во внеклеточной среде за счет продукции эндотелиоцитами, когда при нейровоспалении уменьшается количество транспортеров лактата, отвечающих за доставку молочной кислоты внутрь клеток. То же самое можно представить в отношении рецептора GPR81, лигандом которого и является лактат, когда утилизация лактата меньше, чем его продукция. Учитывая, что эндотелиальные клетки могут использовать внеклеточный МСТ-1-переносимый лактат в качестве «топлива» для дыхания митохондрий, мы можем предположить, что снижение экспрессии МСТ-1 в эндотелиоцитах при воздействии ЛПС в модели *in vitro* отрицательно повлияло на их митохондриальный биогенез. Последнее может привести к ухудшению плотных контактов и барьерной функции церебральных эндотелиоцитов. Таким образом, повышенная продукция лактата из-за наличия бактериального и вирусного воспаления связана с уменьшением транспорта и приема молочной кислоты эндотелиальными клетками, нарушением механизма лактатного клиренса и потерей структурной целостности эндотелиального монослоя.

Влияние ЛПС и PolyI:C вызывает уменьшение числа эндотелиоцитов, экспрессирующих белки плотных контактов (ZO-1), подавляет пролиферативную активность клеток. При инкубации клеток с индукторами бактериального и вирусного воспаления происходит снижение величины трансэндотелиального сопротивления. В целом эти изменения вполне четко могут объяснить увеличение проницаемости эндотелиального монослоя при нейровоспалении.

Выводы

В ходе исследования мы установили, что под воздействием индукторов нейровоспаления бактериального и вирусного генеза церебральные эндотелиоциты подвержены снижению рецепции и транспорта лактата в сочетании с изменением экспрессии белков плотных контактов, что приводит к эндотелиальной дисфункции и повышению проницаемости для бактериальных и вирусных патогенов. Повышение концентрации лактата в среде может быть связано с нарушением секреции и транспорта лактата, которое характеризуется уменьшением экспрессии транспортера лактата (МСТ1) и рецептора лактата (GPR81). Учитывая, что исследование проведено на изолированной монокультуре церебральных эндотелиоцитов, обнаруженные изменения в составе комплекса нейроваскулярной единицы/ ГЭБ, а также других клеток (астроциты, нейроны, перициты) могут носить отличительные особенности, что требует дальнейшего исследования.

Литература / References:

1. Wang D, Duan H, Feng J, Xiang J, Feng L, Liu D, Chen X, Jing L, Liu Z, Zhang D, Hao H, Yan X. Soluble CD146, a cerebrospinal fluid marker for neuroinflammation, promotes blood-brain barrier dysfunction. *Theranostics*. 2020;10(1):231-246. <https://doi.org/10.7150/thno.37142>
2. Lopes PC. LPS and neuroinflammation: a matter of timing. *Inflammopharmacology*. 2016;24(5):291-293. DOI: 10.1007/s10787-016-0283-2
3. Fortier ME, Kent S, Ashdown H, Poole S, Boksa P, Luheshi GN. The viral mimic, polyinosinic:polycytidylic acid, induces fever in rats via an interleukin-1-dependent mechanism. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2004;287(4):R759-766. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00293.2004>
4. Perry VH. The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun*. 2004;18(5):407-413. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2004.01.004>
5. Nakamura A, Osonoi T, Terauchi Y. Relationship between urinary sodium excretion and pioglitazone-induced edema. *J Diabetes Investig*. 2010;1(5):208-211. <https://doi.org/10.1111/j.2040-1124.2010.00046.x>
6. Giulieri S, Chapuis-Taillard C, Jaton K, Cometta A, Chuard C, Hugli O, Du Pasquier R, Bille J, Meylan P, Manuel O, Marchetti O. CSF lactate for accurate diagnosis of community-acquired bacterial meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2015;34(10):2049-2055. <https://doi.org/10.1007/s10096-015-2450-6>
7. Lottes RG, Newton DA, Spyropoulos DD, Baatz JE. Lactate as substrate for mitochondrial respiration in alveolar epithelial type II cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2015;308(9):L953-961. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00335.2014>
8. Végran F, Boidot R, Michiels C, Sonveaux P, Feron O. Lactate influx through the endothelial cell monocarboxylate transporter MCT1 supports an NF-κB/IL-8 pathway that drives tumor angiogenesis. *Cancer Res*. 2011;71(7):2550-2560. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-10-2828>
9. Salmina AB, Kuvacheva NV, Morgun AV, Komleva YK, Pozhilenkova EA, Lopatina OL, Gorina YV, Taranushenko TE, Petrova LL. Glycolysis-mediated control of blood-brain barrier development and function. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015;64:174-184. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2015.04.005>

10. Хилажева Е.Д., Писарева Н.В., Моргунов А.В., Бойцова Е.Б., Таранушенко Т.Е., Фролова О.В., Салмина А.Б. Активация лактатных рецепторов gpr81 стимулирует митохондриальный биогенез в клетках эндотелия церебральных микрососудов. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2017;11(1):34-39 [Khilazheva ED, Pisareva NV, Morgun AV, Boitsova EB, Taranushenko TE, Frolova OV, Salmina AB. Activation of GPR81 lactate receptors stimulates mitochondrial biogenesis in cerebral microvessel endothelial cells. *Ann Clin Exp Neurol*. 2017;11(1):34-39. (In Russ.).]
11. Liu Y, Xue Q, Tang Q, Hou M, Qi H, Chen G, Chen W, Zhang J, Chen Y, Xu X. A simple method for isolating and culturing the rat brain microvascular endothelial cells. *Microvasc Res*. 2013;90:199-205. <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2013.08.004>
12. Coisne C, Dehouck L, Faveeuw C, Delplace Y, Miller F, Landry C, Morissette C, Fenart L, Cecchelli R, Tremblay P, Dehouck B. Mouse syngenic in vitro blood-brain barrier model: a new tool to examine inflammatory events in cerebral endothelium. *Lab Invest*. 2005;85(6):734-746. <https://doi.org/10.1038/labinvest.3700281>
13. Pan LN, Zhu W, Li C, Xu XL, Guo LJ, Lu Q. Tolllike receptor 3 agonist Poly I:C protects against simulated cerebral ischemia in vitro and in vivo. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012;33(10):1246-1253. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.122>
14. Boitsova EB, Morgun AV, Osipova ED, Pozhilenkova EA, Martinova GP, Frolova OV, Olovannikova RY, Tohidpour A, Gorina YV, Panina YA, Salmina AB. The inhibitory effect of LPS on the expression of GPR81 lactate receptor in blood-brain barrier model in vitro. *J Neuroinflammation*. 2018;15(1):196. <https://doi.org/10.1186/s12974-018-1233-2>

Сведения об авторах

Бойцова Елизавета Борисовна, младший научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: экспериментальные работы, статистический анализ, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0003-1292-3526

Моргунов Андрей Васильевич, доктор медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: экспериментальные работы, статистический анализ, написание текста статьи.

ORCID: 0000-0003-1292-3526

Осипова Елена Дмитриевна, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: экспериментальные работы, написание текста статьи, анализ литературы.

ORCID: 0000-0002-9718-1260

Мартынова Галина Петровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детских инфекционных болезней с курсом ПО. ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: анализ литературы, редакция текста статьи.

ORCID: 0000-0002-2014-0698

Салмина Алла Борисовна, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник и руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (660022, Россия, г. Красноярск, ул. П. Железняк д.1).

Вклад в статью: выдвигание общей концепции, постановка задач, редакция текста статьи.

ORCID: 0000-0003-4012-6348

Authors

Mrs. Elizaveta B. Boytsova, MD, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: experimental work, statistical analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0003-1292-3526

Dr. Andrey V. Morgun, MD, DSc, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: experimental work, statistical analysis, wrote the manuscript.

ORCID: 0000-0002-9644-5500

Mrs. Elena D. Osipova, Researcher, Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: experimental work, wrote the manuscript, literature review.

ORCID: 0000-0002-9718-1260

Prof. Galina P. Martinova, MD, DSc, Head of the Department of Pediatric Infectious Diseases, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: wrote the manuscript, literature review.

ORCID: 0000-0002-2014-0698

Prof. Alla B. Salmina, MD, DSc, Senior Researcher and Head of the Research Institute of Molecular Medicine and Pathobiochemistry, Head of the Department of Biological Chemistry, Medical, Pharmaceutical and Toxicological Chemistry, Voino-Yasenetskiy Krasnoyarsk State Medical University (1, Partizana Zheleznyaka, Krasnoyarsk, 660022, Russian Federation).

Contribution: general concept, setting goals, editing the manuscript.

ORCID: 0000-0003-4012-6348

Статья поступила: 11.02.2020г.

Принята в печать: 29.02.2020г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

Received: 11.02.2020

Accepted: 29.02.2020

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.