

## Организация базальных мембран в ворсинках сосудистого сплетения головного мозга человека

О.В. Кирик<sup>1</sup>, О.С. Алексеева<sup>1,2</sup>, И.П. Григорьев<sup>1</sup>, Е.А. Федорова<sup>1</sup>, А.А. Бекетова<sup>1</sup>, Д.Э. Коржевский<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург, Россия;

<sup>2</sup> Институт эволюционной физиологии и биохимии имени И.М. Сеченова, Санкт-Петербург, Россия

### АННОТАЦИЯ

**Обоснование.** Сосудистое сплетение головного мозга, являясь источником цереброспинальной жидкости (ликвора) и основным компонентом ликвороэнцефалического барьера, обеспечивает активный транспорт только необходимых веществ и препятствует проникновению вредных веществ, включая провоспалительные молекулы, патогены и токсины. Особую роль в реализации барьерных функций играют базальные мембраны сосудистого сплетения, которые подстилают хориоидальный эпителий и эндотелий капилляров и служат дополнительным фильтром для веществ, проникающих из крови в ликвор. Детальный анализ морфологической организации базальных мембран в ворсинках сосудистого сплетения человека ранее не проводился.

**Цель исследования** — изучение организации базальных мембран в ворсинках сосудистого сплетения конечного мозга человека с использованием иммуногистохимического выявления коллагена IV типа.

**Материалы и методы.** Исследование выполнено на архивном материале сосудистого сплетения головного мозга человека ( $n=10$ ; возраст 29–50 лет) с использованием иммуногистохимического метода выявления коллагена IV типа.

**Результаты.** Иммуногистохимическая реакция с использованием антител к коллагену IV типа показала распределение этого белка в субэпителиальной области и в строме ворсинок сосудистого сплетения. Все иммунопозитивные структуры имели чёткие контуры; реакция со стороны цитоплазмы клеточных элементов и неспецифический фон отсутствовали. Контакты субэпителиальных и субкапиллярных базальных мембран, меченных антителами к коллагену IV типа, не обнаружены.

**Заключение.** В ходе исследования показано, что базальные мембраны ворсинок сосудистого сплетения головного мозга человека в субэпителиальной и периваскулярной областях имеют различную организацию, при этом объединения субэпителиального и периваскулярного компонентов, содержащих коллаген IV типа, как правило, не происходит.

**Ключевые слова:** сосудистое сплетение; головной мозг; коллаген IV типа; человек.

### Как цитировать:

Кирик О.В., Алексеева О.С., Григорьев И.П., Федорова Е.А., Бекетова А.А., Коржевский Д.Э. Организация базальных мембран в ворсинках сосудистого сплетения головного мозга человека // Морфология. 2024. Т. 162, № 1. С. 00–00. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.630499>

Рукопись получена: 19.04.2024 Рукопись одобрена: 17.06.2024 Опубликовано online: 30.07.2024

## The organization of the basement membranes in the choroid plexus villi of the human brain

Olga V. Kirik<sup>1</sup>, Olga S. Alekseeva<sup>1,2</sup>, Igor P. Grigorev<sup>1</sup>, Elena A. Fedorova<sup>1</sup>, Anastasiia A. Beketova<sup>1</sup>, Dmitrii E. Korzhevsky<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russia;

<sup>2</sup> Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry, Saint Petersburg, Russia

### ABSTRACT

**BACKGROUND:** The choroid plexus of the brain is the source of cerebrospinal fluid and a major component of the blood-cerebrospinal fluid barrier, providing active transport of only essential substances and preventing the entry of harmful substances, including pro-inflammatory molecules, pathogens and toxins. A special role in the implementation of barrier functions is played by the basement membranes of the choroid plexus, which underlie the choroidal epithelium and capillary endothelium, and serve as an additional filter for substances penetrating from the blood into the cerebrospinal fluid. A detailed analysis of the morphological organization of basement membranes in the villi of the human choroid plexus has not previously been carried out.

**AIM:** The aim of this work was to study the organization of basement membranes in the villi of the human telencephalon choroid plexus using immunohistochemical detection of type IV collagen

**MATERIALS AND METHODS:** The study was performed on archival material from the choroid plexus of the human brain ( $n=10$ ; age 29–50 years) using the immunohistochemical method for detecting type IV collagen.

**RESULTS:** An immunohistochemical reaction using antibodies to type IV collagen showed the distribution of this protein in the subepithelial area and in the stroma of the choroid plexus villi. All immunopositive structures had clear contours; there was no reaction in the cell cytoplasm or a nonspecific background. Contacts of subepithelial and subcapillary basement membranes labeled with antibodies to type IV collagen were not detected.

**CONCLUSION:** The study showed that the basement membranes of the villi of the choroid plexus of the human brain in the subepithelial and perivascular areas have a different organization. In this case, the union of the subepithelial and perivascular components containing type IV collagen, as a rule, does not occur.

**Keywords:** choroid plexus; brain; type IV collagen; human.

### To cite this article:

Kirik OV, Alekseeva OS, Grigorev IP, Fedorova EA, Beketova AA, Korzhevsky DE. The organization of the basement membranes in the choroid plexus villi of the human brain. *Morphology*. 2024;162(1):00–00. DOI: <https://doi.org/10.17816/morph.630499>

Received: 19.04.2024 Accepted: 17.06.2024 Published online: 30.07.2024

## ОБОСНОВАНИЕ

Сосудистое сплетение головного мозга является основным источником цереброспинальной жидкости (ликвора), обеспечивает активный транспорт веществ против градиента концентрации, препятствует проникновению веществ, включая провоспалительные молекулы, патогены и токсины, синтезирует ряд важных компонентов, выделяемых в полость желудочков [1]. Именно поэтому повреждение сосудистого сплетения может приводить к нарушению ликвородинамики и негативному влиянию на головной мозг в целом с дальнейшим развитием стойких патологических изменений [2–6].

Сосудистое сплетение формирует ворсинки, покрытые однослойным кубическим эпителием. Стромальный компонент сплетения состоит из кровеносных сосудов и окружающей их соединительной ткани. Поскольку сосудистое сплетение — область гематоликворного барьера, особое значение в нём принадлежит базальным мембранам. Базальные мембраны располагаются в субэпителиальной и субэндотелиальных зонах и служат дополнительным фильтром для веществ, проникающих из крови в ликвор [2]. Среди компонентов базальных мембран представлены различные гликопротеиды и сульфатированные протеогликаны, но их основным структурным белком является коллаген IV типа. Наличие коллагена IV типа необходимо для поддержания внутренней организации базальных мембран при механических воздействиях и стабильного их функционирования [7].

Несмотря на то, что в последние годы выполнены отдельные исследования сосудистого сплетения с использованием антител к различным типам коллагена, детальный анализ организации базальных мембран в ворсинках этого органа не проводился.

**Цель исследования** — изучение организации базальных мембран в ворсинках сосудистого сплетения конечного мозга человека с использованием иммуногистохимического выявления коллагена IV типа.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### ДИЗАЙН ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено наблюдательное одноцентровое ретроспективное выборочное контролируемое нерандомизированное исследование.

В работе использован архивный материал — блоки сосудистого сплетения головного мозга человека ( $n=10$ ; возраст 29–50 лет) [8] из архива отдела общей и частной морфологии ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины».

### ОПИСАНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материал фиксирован в растворе спирта и формалина, обезвожен и залит в парафин по общепринятой методике. На ротационном микротоме Pfm Rotary 3003 (PFM, Германия) из парафиновых блоков изготовлены срезы толщиной 7 мкм и монтированы на стёклах с адгезионным покрытием HistoBond (Marienfeld, Германия). Срезы окрашены гематоксилином и эозином, базальные мембраны выявляли с помощью иммуногистохимической реакции на коллаген IV типа, используя моноклональные мышинные антитела клона CIV 22 (Dako/Agilent, США). Перед проведением реакции осуществляли блокировку эндогенной пероксидазы с использованием 3% водного раствора перекиси водорода. В качестве вторичных антител использовали реагент MACH 2 Mouse HRP-Polymer (BioCare Medical, США). Визуализацию продукта реакции осуществляли с помощью хромогена DAB (Thermo Fisher, Германия). В качестве контроля использовали срезы сосудистого

сплетения, обработанные аналогичным образом, за исключением этапа нанесения первичных антител к коллагену IV типа. Ядра клеток после проведения реакций докрашивали гематоксилином. Анализ препаратов и получение микрофотографий препаратов проводили с помощью светового микроскопа Leica DM750 и цифровой фотокамеры ICC50 (Leica, Германия).

#### **ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института экспериментальной медицины (протокол № 58-9/1-684 от 11.12.2009).

#### **СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ**

Статистическая обработка данных не проводилась

### **РЕЗУЛЬТАТЫ**

#### **ОБЪЕКТЫ (УЧАСТНИКИ) ИССЛЕДОВАНИЯ**

В работе использованы 10 блоков сосудистого сплетения головного мозга человека (возраст 29–50 лет) из отдела общей и частной морфологии Института экспериментальной медицины (Санкт-Петербург).

#### **ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

На срезах сосудистого сплетения головного мозга человека, окрашенного гематоксилином и эозином, оценивали качество фиксированного материала и отсутствие признаков аутолиза, которые могли бы препятствовать адекватной постановке иммуногистохимических реакций. Все отобранные для исследования случаи демонстрировали хорошую сохранность эпителия, в том числе сохранность тинкториальных особенностей клеточных элементов и волокнистого компонента соединительной ткани, что свидетельствовало об отсутствии аутолитических изменений тканей. Базальные мембраны при окраске гематоксилином и эозином были неразличимы.

Иммуногистохимическая реакция с использованием антител к коллагену IV типа демонстрировала распределение этого белка в субэпителиальной области и в строме ворсинок сосудистого сплетения. Все иммунопозитивные структуры имели чёткие контуры, реакция со стороны цитоплазмы клеточных элементов и неспецифический фон отсутствовали. Контрольные препараты демонстрировали отсутствие реакции (рис. 1).

При малом увеличении чётко выделялось линейное окрашивание субэпителиального слоя стромы ворсинок, которое соответствовало локализации базальной мембраны эпителия. В отдельных участках наблюдались очаговые скопления коллагена IV типа в субэпителиальной области (рис. 2). Кровеносные сосуды ворсинок проявляли отчётливую реакцию на коллаген IV типа по периметру. Более крупные кровеносные сосуды располагались в центральной части ворсинок, а мелкие тонкостенные сосуды присутствовали в периферической части крупных ворсинок и в мелких ворсинках, располагаясь непосредственно под эпителием.

При большом увеличении можно наблюдать, что капилляры ворсинок, расположенные вблизи эпителиального покрова сплетения, образуют линейные зоны прилегания, в области которых базальные мембраны эпителия сплетения и эндотелия сосуда располагаются параллельно на достаточно протяжённых участках (рис. 3), при этом слияния двух базальных мембран, как правило, не происходит. В части ворсинок удаётся наблюдать перициты, заключённые между слоями базальной мембраны капилляров сосудистого сплетения, и редкие периваскулярные клетки, прилежащие к базальной мембране снаружи (рис. 4). В более крупных сосудах

(преимущественно в артериях) базальные мембраны окружают поперечно расположенные профили срезов гладкомышечных клеток.

В отдельных ворсинках базальная мембрана эпителия выглядит утолщённой (более 1 мкм), в некоторых участках — двухслойной. Строма ворсинок между эпителием и кровеносными сосудами состоит из волокон, структура которых слабо проявляется на препаратах, окрашенных иммуногистохимически. Среди неокрашенных волокон обнаруживаются редкие элементы, проявляющие положительную реакцию на коллаген IV типа, которые нельзя считать базальными мембранами в силу их локализации вне связи с эпителиальными пластами и иными клеточными элементами. В единичных ворсинках эти связанные лишь опосредованно с базальными мембранами волокна коллагена образовали скопления, занимая часть стромы ворсинки.

## ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные результаты дополнили свидетельства о том, что коллаген IV типа служит надёжным маркером базальных мембран [9], и подтвердили исходное предположение о том, что этот маркер пригоден для выявления базальных мембран на парафиновых срезах сосудистого сплетения головного мозга человека. В противоречие с утвердившимся мнением, что для проведения иммуногистохимических реакций необходимо использовать приёмы теплового и протеолитического демаскирования антигенов [10, 11], можно предположить, что для антител клона CIV 22 подобная процедура не является необходимой, но утверждать это можно будет лишь после проведения специального сравнительного исследования.

Расположение базальных мембран в ворсинках сосудистого сплетения указывает на возможность двух независимых источников их формирования. Известно, что процесс формирования базальной мембраны в значительной степени представляет собой процесс самосборки на поверхности клеток переплетённых полимеров ламининов и коллагенов типа IV, которые связаны с нидогенами 1 и 2, а также с гепарансульфатными протеогликанами агрином и перлеканом [12]. Базальные мембраны образуются по такой общей схеме в различных тканях, причём химический состав базальных мембран в разных органах и даже в пределах одной области мозга может различаться [12–15]. Эта гетерогенность локализации мест образования и различие химического состава свидетельствуют о возможном различии происхождения базальных мембран и в сосудистом сплетении, где источником образования двух видов базальных мембран (субэпителиальной и периваскулярной), как можно предполагать, являются эпителий сосудистого сплетения для субэпителиальной базальной мембраны и клеточные элементы сосудистой стенки (эндотелиоциты, перициты, гладкомышечные клетки) — для периваскулярной. Малоклеточный характер стромы ворсинок сплетения и отсутствие развитого слоя субэпителиальных клеток соединительной ткани заставляет предполагать, что основным источником синтеза коллагена IV, составляющего основу базальной мембраны сосудистого сплетения, служат сами эпителиоциты. Подобное мнение не вполне согласуется с отдельными данными о кооперативном формировании базальной мембраны эпителиальными и соединительнотканью клетками [16, 17].

Интересным наблюдением является то, что в отличие от плаценты человека [18], ворсинки которой по своей организации подобны ворсинкам сосудистого сплетения, в сосудистом сплетении головного мозга человека отсутствуют типичные

хориокапиллярные (синцитио-капиллярные) мембраны (т.е. участки непосредственного контакта капиллярного эндотелия и хориона) [19, 20]. При этом даже в области прилегания капилляра к эпителию сосудистого сплетения объединения базальных мембран не происходит. Наши наблюдения согласуются с результатами, в которых не было отмечено соединения базальных мембран субэпителиальных и эндотелиальных в эмбриональном сосудистом сплетении человека [21], а также с сообщением о химической гетерогенности васкулярных и не васкулярных базальных мембран вентрикулярной-субвентрикулярной зоны мозга мышей [14]. В совокупности эти результаты свидетельствуют о сложной структурной организации гематоликворного барьера, который препятствует проникновению в состав ликвора части компонентов плазмы крови. Вероятно, такая организация базальных мембран связана с особенностями организации и функционирования гематоликворного барьера, который препятствует проникновению в состав ликвора части компонентов плазмы крови, а не является зоной свободного транзита компонентов сыворотки крови.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использованный подход позволил установить существование двух независимых систем организации базальных мембран в ворсинках сосудистого сплетения головного мозга человека — субэпителиальной и периваскулярной, что указывает на сложный характер структуры гематоликворного барьера человека.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Исследование выполнено в рамках государственного задания Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Институт экспериментальной медицины».

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

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией). Наибольший вклад распределён следующим образом: О.В. Кирик — подготовка материала, постановка иммуногистохимических реакций, анализ полученных препаратов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; О.С. Алексеева — подготовка материала, анализ полученных препаратов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; И.П. Григорьев, Д.Э. Коржевский — анализ полученных препаратов, обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.А. Федорова, А.А. Бекетова — подготовка материала, постановка иммуногистохимических реакций, анализ полученных препаратов, написание текста и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** The research was carried out within the framework of the state assignment of the Institute of Experimental Medicine.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the

work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. O.V. Kirik — preparation of the material, formulation of immunohistochemical reactions, analysis of the obtained drugs, literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article; O.S. Alekseeva — preparation of the material, analysis of the obtained drugs, literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article; I.P. Grigorev, D.E. Korzhevsky — analysis of the obtained drugs, literature review, collection and analysis of literary sources, writing the text and editing the article; E.A. Fedorova, A.A. Beketova — preparation of the material, formulation of immunohistochemical reactions, analysis of the drugs obtained, writing the text and editing the article.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Коржевский Д.Э. Сосудистое сплетение головного мозга и организация гематоликворного барьера у человека // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2003. Т. 2, № 1. С. 5–14. EDN: PCBHFJ
2. Kaur C., Rathnasamy G., Ling E.A. The choroid plexus in healthy and diseased brain // *J Neuropathol Exp Neurol*. 2016. Vol. 75, N 3. P. 198–213. doi: 10.1093/jnen/nlv030
3. Serot J.M., Foliguet B., Béné M.C., Faure G.C. Choroid plexus and ageing in rats: A morphometric and ultrastructural study // *Eur J Neurosci*. 2001. Vol. 14, N 5. P. 794–798. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01693.x
4. Chen C.P., Chen R.L., Preston J.E. The influence of ageing in the cerebrospinal fluid concentrations of proteins that are derived from the choroid plexus, brain, and plasma // *Exp Gerontol*. 2012. Vol. 47, N 4. P. 323–328. doi: 10.1016/j.exger.2012.01.008
5. Redzic Z.B., Preston J.E., Duncan J.A., et al. The choroid plexus-cerebrospinal fluid system: From development to aging // *Curr Top Dev Biol*. 2005. Vol. 71. P. 1–52. doi: 10.1016/S0070-2153(05)71001-2
6. Silverberg G.D., Heit G., Huhn S., et al. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type // *Neurology*. 2001. Vol. 57, N 10. P. 1763–1766. doi: 10.1212/wnl.57.10.1763
7. Pöschl E., Schlötzer-Schrehardt U., Brachvogel B., et al. Collagen IV is essential for basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development // *Development*. 2004. Vol. 131, N 7. P. 1619–1628. doi: 10.1242/dev.01037
8. Sufieva D.A., Fedorova E.A., Yakovlev V.S., et al. 25-Year storage of human choroid plexus in methyl salicylate preserves its antigen immunoreactivity // *Turk Patoloji Derg*. 2023. Vol. 39, N 2. P. 109–116. doi: 10.5146/tjpath.2022.01581
9. Randles M.J., Humphries M.J., Lennon R. Proteomic definitions of basement membrane composition in health and disease // *Matrix Biol*. 2017. Vol. 57–58. P. 12–28. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.006
10. Goodwin P.C., Johnson B., Frevert C.W. Microscopy, immuno-histochemistry, digital imaging, and quantitative microscopy // Treuting P.M., Dintzis S.M., Montine K.S., eds. *Comparative anatomy and histology*. London: Academic Press, 2017. P. 53–66. doi: 10.1016/b978-0-12-802900-8.00004-x
11. Krenacs L., Krenacs T., Stelkovic E., Raffeld M. Heat-induced antigen retrieval for immunohistochemical reactions in routinely processed paraffin sections // *Methods Mol Biol*. 2010. Vol. 588. P. 103–119. doi: 10.1007/978-1-59745-324-0\_14
12. Yurchenco P.D., Patton B.L. Developmental and pathogenic mechanisms of basement membrane assembly // *Curr Pharm Des*. 2009. Vol. 15, N 12. P. 1277–1294.

doi: 10.2174/138161209787846766

13. Erickson A.C., Couchman J.R. Still more complexity in mammalian basement membranes // *J Histochem Cytochem.* 2000. Vol. 48, N 10. P. 1291–1306. doi: 10.1177/002215540004801001

14. Sato Y., Kiyozumi D., Futaki S., et al. Ventricular-subventricular zone fractones are speckled basement membranes that function as a neural stem cell niche // *Mol Biol Cell.* 2019. Vol. 30, N 1. P. 56–68. doi: 10.1091/mbc.E18-05-0286

15. Zeisberg M., Kramer K., Sindhi N., et al. De-differentiation of primary human hepatocytes depends on the composition of specialized liver basement membrane // *Mol Cell Biochem.* 2006. Vol. 283, N 1-2. P. 181–189. doi: 10.1007/s11010-006-2677-8

16. Thomsen M.S., Routh L.J., Moos T. The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017. Vol. 37, N 10. P. 3300–3317. doi: 10.1177/0271678X17722436

17. Xu L., Nirwane A., Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier // *Stroke Vasc Neurol.* 2018. Vol. 4, N 2. P. 78–82. doi: 10.1136/svn-2018-000198

18. Воронова О.В., Милованов А.П., Михалева Л.М. Интеграционный подход в исследовании сосудов плаценты при преэклампсии // *Клиническая и экспериментальная морфология.* 2022. Т. 11, № 3. С. 30–44. EDN: TVUIAF  
doi: 10.31088/CEM2022.11.3.30-44

19. Jarzembowski J.A. Normal structure and function of the placenta // McManus L.M., Mitchell R.N., eds. *Pathobiology of human disease: A dynamic encyclopedia of disease mechanisms.* London: Academic Press, 2014. P. 2308–2321. doi: 10.1016/B978-0-12-386456-7.05001-2

20. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А., Неокесарийский А.А., и др. Организация и цитохимические особенности барьерных структур плаценты человека // *Морфология.* 2006. Т. 129, № 3. С. 63–64. EDN: KXHBQR

21. Коржевский Д.Э., Отеллин В.А. Структурные основы становления гематоликворного барьера у человека // *Успехи физиологических наук.* 2002. Т. 33, № 4. С. 43–52. EDN: ZECKGH

## REFERENCES

1. Korzhevskii DE. The cerebral vascular plexus and the organisation of the haematoliquor barrier in humans. *Regional blood circulation and microcirculation.* 2003;2(1):5–14. (In Russ). EDN: PCBHFJ

2. Kaur C, Rathnasamy G, Ling EA. The choroid plexus in healthy and diseased brain. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2016;75(3):198–213. doi: 10.1093/jnen/nlv030

3. Serot JM, Foliguet B, Béné MC, Faure GC. Choroid plexus and ageing in rats: A morphometric and ultrastructural study. *Eur J Neurosci.* 2001;14(5):794–798. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01693.x

4. Chen CP, Chen RL, Preston JE. The influence of ageing in the cerebrospinal fluid concentrations of proteins that are derived from the choroid plexus, brain, and plasma. *Exp Gerontol.* 2012;47(4):323–328. doi: 10.1016/j.exger.2012.01.008

5. Redzic ZB, Preston JE, Duncan JA, et al. The choroid plexus-cerebrospinal fluid system: From development to aging. *Curr Top Dev Biol.* 2005;71:1–52. doi: 10.1016/S0070-2153(05)71001-2

6. Silyerberg GD, Heit G, Huhn S, et al. The cerebrospinal fluid production rate is reduced in dementia of the Alzheimer's type. *Neurology.* 2001;57(10):1763–1766. doi: 10.1212/wnl.57.10.1763

7. Pöschl E, Schlötzer-Schrehardt U, Brachvogel B, et al. Collagen IV is essential for

basement membrane stability but dispensable for initiation of its assembly during early development. *Development*. 2004;131(7):1619–1628. doi: 10.1242/dev.01037

8. Sufieva DA, Fedorova EA, Yakovlev VS, et al. 25-Year storage of human choroid plexus in methyl salicylate preserves its antigen immunoreactivity. *Turk Patoloji Derg*. 2023;39(2):109–116. doi: 10.5146/tjpath.2022.01581

9. Randles MJ, Humphries MJ, Lennon R. Proteomic definitions of basement membrane composition in health and disease. *Matrix Biol*. 2017;57–58:12–28. doi: 10.1016/j.matbio.2016.08.006

10. Goodwin PC, Johnson B, Frevert CW. *Microscopy, immuno-histochemistry, digital imaging, and quantitative microscopy*. In: Treuting PM, Dintzis SM, Montine KS, eds. *Comparative anatomy and histology*. London: Academic Press; 2017. P. 53–66. doi: 10.1016/b978-0-12-802900-8.00004-x

11. Krenacs L, Krenacs T, Stelkovic E, Raffeld M. Heat-induced antigen retrieval for immunohistochemical reactions in routinely processed paraffin sections. *Methods Mol Biol*. 2010;588:103–119. doi: 10.1007/978-1-59745-324-0\_14

12. Yurchenco PD, Patton BL. Developmental and pathogenic mechanisms of basement membrane assembly. *Curr Pharm Des*. 2009;15(12):1277–1294. doi: 10.2174/138161209787846766

13. Erickson AC, Couchman JR. Still more complexity in mammalian basement membranes. *J Histochem Cytochem*. 2000;48(10):1291–1306. doi: 10.1177/002215540004801001

14. Sato Y, Kiyozumi D, Futaki S, et al. Ventricular-subventricular zone fractones are speckled basement membranes that function as a neural stem cell niche. *Mol Biol Cell*. 2019;30(1):56–68. doi: 10.1091/mbc.E18-05-0286

15. Zeisberg M, Kramer K, Sindhi N, et al. De-differentiation of primary human hepatocytes depends on the composition of specialized liver basement membrane. *Mol Cell Biochem*. 2006;283(1-2):181–189. doi: 10.1007/s11010-006-2677-8

16. Thomsen MS, Routhe LJ, Moos T. The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(10):3300–3317. doi: 10.1177/0271678X17722436

17. Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier. *Stroke Vasc Neurol*. 2018;4(2):78–82. doi: 10.1136/svn-2018-000198

18. Voronova OV, Milovanov AP, Mikhaleva LM. Integration approach to study placental vessels in preeclampsia. *Clinical Experimental Morphology*. 2022;11(3):30–44. EDN: TVUIAF doi: 10.31088/CEM2022.11.3.30-44

19. Jarzembowski JA. *Normal structure and function of the placenta*. In: McManus LM, Mitchell RN, eds. *Pathobiology of human disease: A dynamic encyclopedia of disease mechanisms*. London: Academic Press; 2014. P. 2308–2321. doi: 10.1016/B978-0-12-386456-7.05001-2

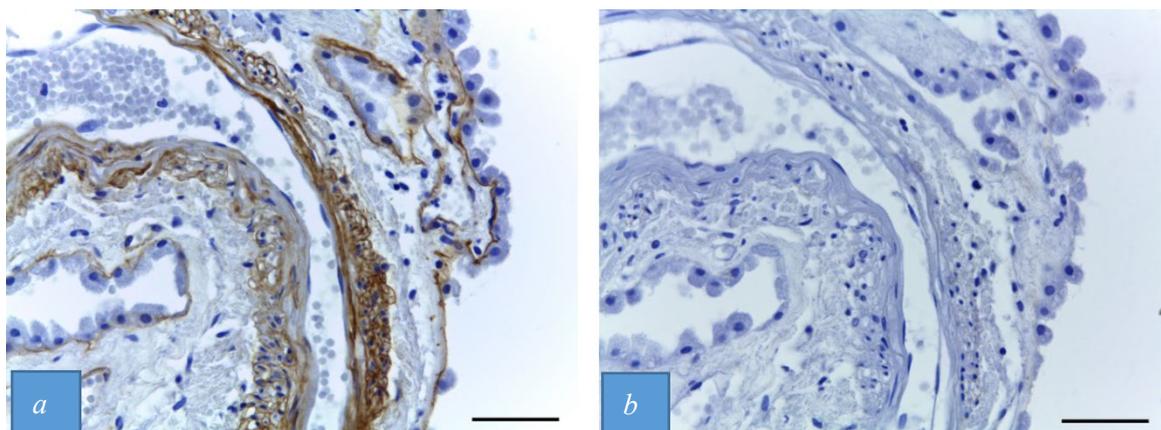
20. Korzhevskiy DE, Otellin VA, Neokessariyskiy AA, et al. Organization and cytochemical features of barrier structures in human placenta. *Morphology*. 2006;129(3):63–64. EDN: KXHBQR

21. Korzhevskiy DE, Otellin VA. Structural bases of haematoliquor barrier formation in humans. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2002;33(4):43–52. EDN: ZECKGH

ОБ АВТОРАХ	AUTHORS' INFO
* Кирик Ольга Викторовна, канд. биол.	* Olga V. Kirik, Cand. Sci. (Biology);

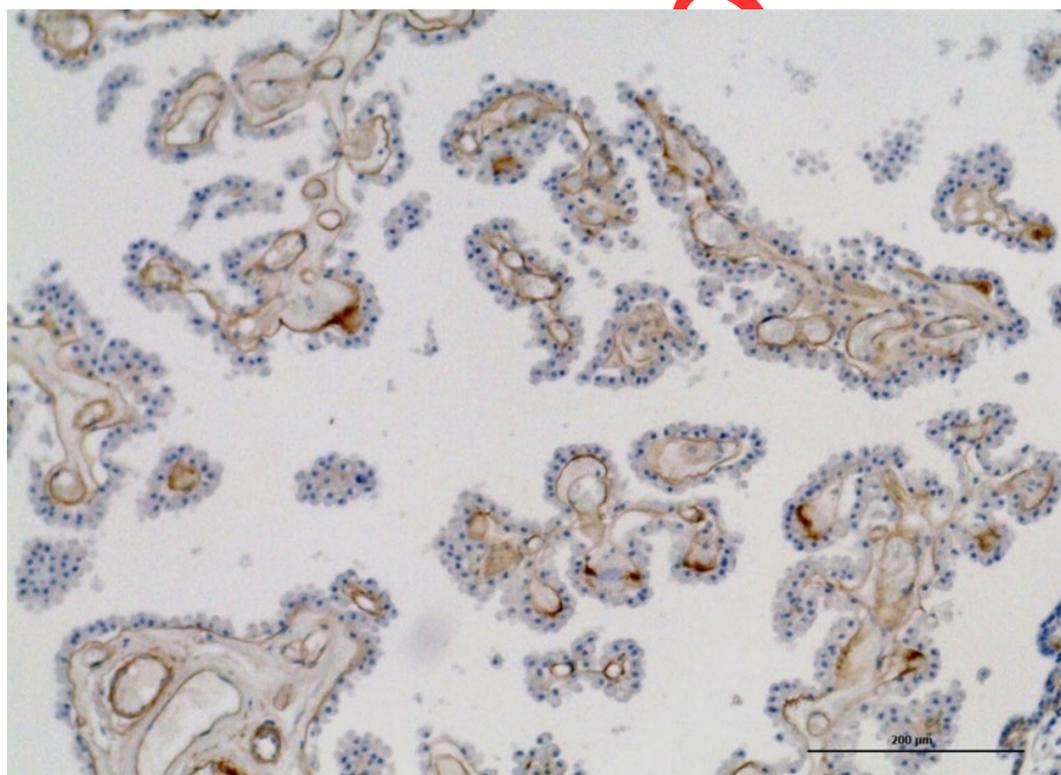
наук; адрес: Россия, 197022, Санкт-Петербург, ул. Академика Павлова, д. 12; ORCID: 0000-0001-6113-3948; eLibrary SPIN: 5725-8742; e-mail: olga_kirik@mail.ru	address: 12 Academic Pavlov street, 197376 Saint Petersburg, Russia; ORCID: 0000-0001-6113-3948; eLibrary SPIN: 5725-8742; e-mail: olga_kirik@mail.ru
<b>Алексеева Ольга Сергеевна</b> , канд. биол. наук; ORCID: 0000-0001-5688-347X; eLibrary SPIN: 4281-3091; e-mail: osa72@inbox.ru	<b>Olga S. Alekseeva</b> , Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0001-5688-347X; eLibrary SPIN: 4281-3091; e-mail: osa72@inbox.ru
<b>Григорьев Игорь Павлович</b> , канд. биол. наук; ORCID: 0000-0002-3535-7638; eLibrary SPIN: 1306-4860; e-mail: ipg-iem@yandex.ru	<b>Igor P. Grigorev</b> , Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0000-0002-3535-7638; eLibrary SPIN: 1306-4860; e-mail: ipg-iem@yandex.ru
<b>Федорова Елена Анатольевна</b> , канд. биол. наук; ORCID: 0009-0004-8434-0498; eLibrary SPIN: 5414-4122; e-mail: el-fedorova2014@ya.ru	<b>Elena A. Fedorova</b> , Cand. Sci. (Biology); ORCID: 0009-0004-8434-0498; eLibrary SPIN: 5414-4122; e-mail: el-fedorova2014@ya.ru
<b>Бекетова Анастасия Алексеевна</b> ; ORCID: 0009-0002-8659-733X; e-mail: beketova.anastasiya@yandex.ru	<b>Anastasiia A. Beketova</b> ; ORCID: 0009-0002-8659-733X; e-mail: beketova.anastasiya@yandex.ru
<b>Коржевский Дмитрий Эдуардович</b> , д-р мед. наук, профессор РАН; ORCID: 0000-0002-2456-8165; eLibrary SPIN: 3252-3029; e-mail: dek2@yandex.ru	<b>Dmitrii E. Korzhevsky</b> , MD, Dr. Sci. (Medicine), Professor of the Russian Academy of Sciences; ORCID: 0000-0002-2456-8165; eLibrary SPIN: 3252-3029; e-mail: dek2@yandex.ru
* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author	

РИСУНКИ



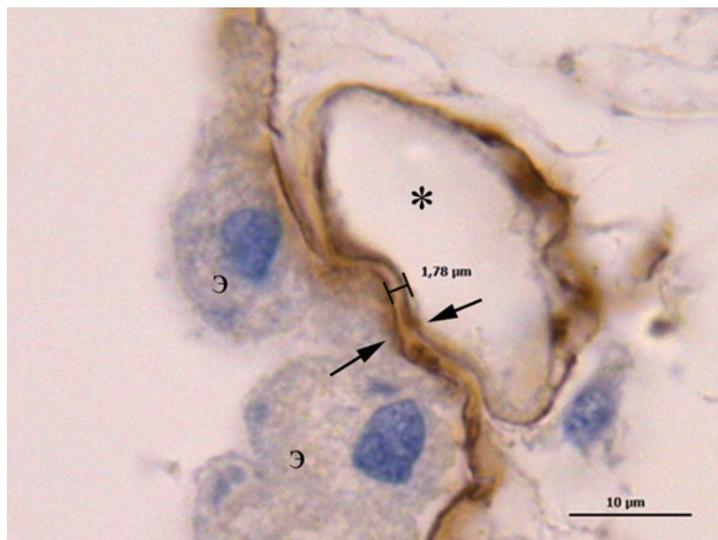
**Рис. 1.** Фрагмент сосудистого сплетения головного мозга человека: *a* — иммуногистохимическая реакция на коллаген IV типа; *b* — отрицательный контроль (без первичных антител). Докраска гематоксилином. Масштабный отрезок равен 50 мкм.

**Fig. 1.** Choroid plexus of the human brain: *a* — immunohistochemical reaction to type IV collagen; *b* — negative control (without primary antibody). Counter-staining with hematoxylin. Scale bar 50 mkm.



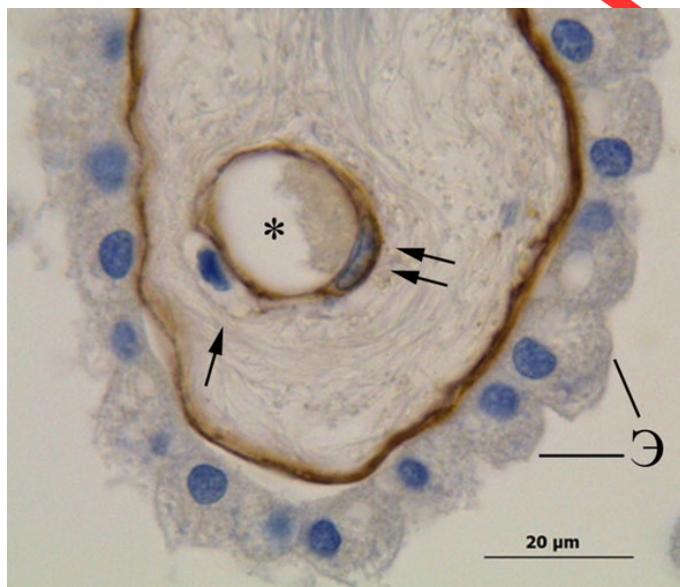
**Рис. 2.** Сосудистое сплетение головного мозга человека: иммуногистохимическая реакция на коллаген IV типа. Докраска гематоксилином.

**Fig. 2.** Choroid plexus of the human brain: immunohistochemical reaction to type IV collagen. Counter-staining with hematoxylin.



**Рис. 3.** Кровеносный сосуд в субэпителиальной области ворсинки сосудистого сплетения. Стрелками указаны субэпителиальная и субэндотелиальная базальные мембраны; отрезок показывает расстояние между базальными мембранами (1,78 мкм); звёздочкой отмечен просвет кровеносного сосуда; Э — эпителиоциты ворсинки. Иммуногистохимическая реакция на коллаген IV типа. Докраска гематоксилином.

**Fig. 3.** Blood vessel in the subepithelial area of the choroid plexus villi. Arrows indicate the subepithelial and subendothelial basement membranes; the segment shows the distance between the BMs equal to 1.78 μm; the asterisk indicates the lumen of the blood vessel; Э — villous epithelial cells. Immunohistochemical reaction to type IV collagen. Counter-staining with hematoxylin.



**Рис. 4.** Кровеносный сосуд (капилляр) в строме сосудистого сплетения: стрелкой указана периваскулярная клетка, двойной стрелкой — перицит, звёздочкой отмечен просвет кровеносного сосуда; Э — эпителиоциты ворсинки. Иммуногистохимическая реакция на коллаген IV типа. Докраска гематоксилином.

**Fig. 4.** A blood vessel (capillary) in the stroma of the choroid plexus, an arrow indicates a perivascular cell, a double arrow indicates a pericyte, an asterisk indicates the lumen of a blood vessel; Э — indicates villous epithelial cells. Immunohistochemical reaction to type IV collagen. Counter-staining with hematoxylin.