

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2022

Селезнева И.А.<sup>1</sup>, Гильмиярова Ф.Н.<sup>1</sup>, Тлустенко В.С.<sup>1</sup>, Доменюк Д.А.<sup>2</sup>, Гусякова О.А.<sup>1</sup>, Колотьева Н.А.<sup>1</sup>, Гильмиярова И.Е.<sup>3</sup>, Назаркина И.А.<sup>1</sup>

## ГЕМАТОСАЛИВАРНЫЙ БАРЬЕР: СТРОЕНИЕ, ФУНКЦИИ, МЕТОДЫ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 443099, Самара, Россия;

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, 355017, Ставрополь, Россия;

<sup>3</sup>ГБУЗ СО «Самарская стоматологическая поликлиника № 3», 443045, Самара, Россия

*Организм человека состоит из различных систем (кровь, ткани, внеклеточная жидкость, внутриклеточное содержимое), разделённых биологическими мембранами. Физиологические барьеры обеспечивают сохранение постоянства физико-химического состава внутренней среды и защиту организма от изменений окружающей среды. Проницаемость гистогематического барьера зависит от концентрации веществ, находящихся в крови, состояния организма, внешних воздействий и ряда других причин, обусловленных раздражениями, поступающими из внешней или внутренней среды. Информация о состоянии регуляторных систем организма оказывает своё действие на специфические хеморецепторы, что ведёт к возникновению местных и общих физиологических и биохимических процессов. По локализации различают гематоэнцефалический, гематоплацентарный, гематоофтальмический, гематосаливарный барьеры. В последнее время особое место в изучении занимает гематосаливарный барьер, благодаря которому осуществляется избирательное поступление веществ из крови в ротовую жидкость. Функционирование его зависит от процессов, происходящих в организме, что осуществляется селективной проницаемостью для веществ, определяющих своим составом состояние главной внутренней среды организма – крови. Гематосаливарный барьер – важное звено в поддержании гомеостаза, что отражается в метаболических параметрах ротовой жидкости.*

Ключевые слова: обзор; гистогематические барьеры; гематосаливарный барьер; ротовая жидкость; слюна.

**Для цитирования:** Селезнева И.А., Гильмиярова Ф.Н., Тлустенко В.С., Доменюк Д.А., Гусякова О.А., Колотьева Н.А., Гильмиярова И.Е., Назаркина И.А. Гематосаливарный барьер: строение, функции, методы (обзор литературы). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2022; 67 (6): 334-338. DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-334-338>

**Для корреспонденции:** Селезнева Инна Александровна, д-р мед. наук, доц. каф. фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой; e-mail: [bio-sam@yandex.ru](mailto:bio-sam@yandex.ru)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

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

Поступила 02.03.2022

Принята к печати 30.03.2022

Опубликовано 20.06.2022

Selezneva I.A.<sup>1</sup>, Gilmiyarova F.N.<sup>1</sup>, Tlustenko V.S.<sup>1</sup>, Domenjuk D.A.<sup>2</sup>, Gusyakova O.A.<sup>1</sup>, Kolotyeva N.A.<sup>1</sup>, Gilmiyarova I.E.<sup>1</sup>, Nazarkina I.A.<sup>1</sup>

HEMATOSALIVARIAN BARRIER: STRUCTURE, FUNCTIONS, STUDY METHODS (REVIEW OF LITERATURE)

<sup>1</sup>FSBEI HE «Samara State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 443099, Samara, Russia;

<sup>2</sup>FSBEI HE «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 355017, Stavropol, Russia;

<sup>3</sup>SBHI SR «Samara Dental Clinic No. 3», 443045, Samara, Russia

*The human body consists of various systems (blood, tissues, extracellular fluid, intracellular contents) separated by biological membranes. Physiological barriers ensure the physico-chemical composition of the internal environment remains constant and protects the body from environmental changes. The permeability of the histohematic barrier depends on the concentration of substances in the blood, the body's condition, external influences, and a number of other reasons caused by stimuli coming from the external or internal environment. Information about the state of the regulatory systems of the body has its effect on specific chemoreceptors, which leads to the emergence of local and general physiological and biochemical processes. According to their localization, they distinguish between the hematoencephalic, hemato-placental, hemato-ophthalmic, and hemato-salivary barriers. Recently, the hematosalivary barrier, through which the selective entry of substances from the blood into the oral fluid is carried out, has taken a special place in the study. Its functioning depends on the processes occurring in the body, which is carried out by selective permeability for substances that determine the composition of the main internal environment of the body – blood. Hematosalivary barrier is an important link in maintaining homeostasis, which is reflected in the metabolic parameters of oral fluid.*

Key words: review; histohematic barriers; hematosalivary barrier; oral fluid; saliva.

**For citation:** Selezneva I.A., Gilmiyarova F.N., Tlustenko V.S., Domenjuk D.A., Gusyakova O.A., Kolotyeva N.A., Gilmiyarova I.E., Nazarkina I.A. Hematosalivarian barrier: structure, functions, study methods (review of literature). *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika (Russian Clinical Laboratory Diagnostics)*. 2022; 67 (6): 334-338 (in Russ.). DOI: <https://dx.doi.org/10.51620/0869-2084-2022-67-6-334-338>

**For correspondence:** Selezneva Inna Alexandrovna, MD, docent of the chair of fundamental and clinical biochemistry with laboratory diagnostics; e-mail: [bio-sam@yandex.ru](mailto:bio-sam@yandex.ru)

**Information about authors:**

Selezneva I.A., <https://orcid.org/000-0001-6647-5330>;

Gilmiyarova F.N., <https://orcid.org/0000-0001-5992-3609>;

Tlustenko V.S., <https://orcid.org/0000-0002-2756-5277>;

Domenyuk D.A., <https://orcid.org/0000-0003-4022-5020>;  
Gusyakova O.A., <https://orcid.org/0000-0002-5619-4583>;  
Kolotyeva N.A., <https://orcid.org/0000-0002-7583-6222>;  
Gilmiyarova I.E., <https://orcid.org/0000-0003-2729-7601>;  
Nazarkina I.A., <https://orcid.org/0000-0001-7115-6430>.

**Conflict of interest.** *The authors declare absence of conflict of interest.*

**Acknowledgment.** *The study had no sponsor support.*

Received 02.03.2022

Accepted 30.03.2022

Published 20.06.2022

**Введение.** Для нормального функционирования жизнедеятельности организма необходимым условием является постоянство внутренней среды. В основе поддержания гомеостаза лежат многочисленные физиологические механизмы, одним из которых является наличие гистогематических барьеров. Впервые термин «гистогематический барьер» в 1929 г. применил советский физиолог Л.С. Штерн, согласно которому, гистогематические барьеры – это пластичные, подвижные аппараты, принимающие участие в поддержании постоянства внутренней среды и функции которых можно регулировать с помощью экзогенных и эндогенных физиологически активных веществ [1]. При помощи гистогематических барьеров осуществляется переход электролитов, белков с небольшой молекулярной массой, продуктов метаболизма, факторов специфической и неспецифической защиты из крови в тканевую жидкость, что способствует дыханию, трофике, пролиферации и дифференцировке клеток, удалению ненужных компонентов из органов и тканей, образующихся в ходе обмена веществ [2]. Благодаря важному свойству гистогематического барьера в виде способности к изменению проницаемости под влиянием вегетативной нервной системы и гуморальных факторов, воздействию различных биоактивных стимулов, проникающих через тот или иной барьер, приводит к появлению новых физиологических и биохимических реакций, как локальных, так и организма в целом [3].

Гистогематические барьеры реализуют свои функции за счет избирательной проницаемости, которая обусловлена особенностью их строения. По локализации различают гематоэнцефалический, гематоплацентарный, гематофтальмический, гематосаливарный барьеры [4]. Кроме того, клеточные и внутриклеточные мембраны, кожа и слизистые оболочки также являются своеобразными барьерами [5].

Таким образом, гистогематические барьеры являются неотъемлемой частью в поддержании гомеостаза, как отдельных органов, так и организма в целом. Последнее время особое место в изучении структуры и свойств занимает гематосаливарный барьер, который был описан подробно Ю.А. Петровичем и соавт. [3], и представляет собой механизм, регулирующий избирательное поступление веществ из крови в ротовую жидкость.

Цель данного обзора – охарактеризовать гематосаливарный барьер, строение, функции, методы исследования.

Гематосаливарный барьер образуют эндотелий, выстилающий изнутри стенку капилляров, миоэпителиальные и секреторные клетки и клетки выводных протоков слюнных желез [6]. В дополнение к перечисленным структурам содержатся и другие типы клеток: клетки Лангерганса, меланоциты, клетки Меркеля, которые способствуют функционированию гематосаливарного барьера [7]. В местах соединения эпителиальных клеток образуются так называ-

емые плотные контакты, которые играют роль в клеточной полярности, действуя как препятствие, предотвращающее латеральное перемещение белков между апикальной и базолатеральной мембранами [8]. Они также создают первичный барьер против параклеточной диффузии растворенных веществ, поддерживая селективные трансэпителиальные ионные градиенты, необходимые для секреции слюны [9, 10] и выступают в роли мишеней и эффекторов сигнальных путей, контролирующих экспрессию генов, дифференцировку и пролиферацию клеток [11]. Важным компонентом гематосаливарного барьера являются миоэпителиальные клетки – тонкие структуры веретенообразной формы, локализованные между ацинарными и мелкими протоковыми эпителиальными клетками на одном уровне и базальной мембраной на другом [12]. Они охватывают секреторные клетки слюнных желез своими отростками, благодаря чему при сокращении миоэпителиальных клеток происходит выделение слюны. В свою очередь, выводные протоки слюнных желез окружены рыхлой волокнистой соединительной тканью.

Слюнные железы – хорошо кровоснабжаемые органы, что достигается за счет образования многочисленных артериоловеноулярных анастомозов, снабжённых сфинктерами. При их закрытии происходит повышение давления в капиллярах слюнных желез, в результате чего обеспечивается проникновение различных метаболитов из просвета капилляра в клетки секреторного эпителия, необходимых для образования слюны [13]. Слюнные железы обладают высокой селективностью деятельности, что позволяет говорить о функционировании гематосаливарного барьера, изменением его проницаемости в ответ на любые физиологические или патологические сдвиги в организме [13, 14]. Поступление веществ через гистогематические барьеры в большей степени достигается путем простой пассивной диффузии (в основном, параклеточной), активным транспортом или эндоцитозом, что определяется в основном липофильностью, зарядом и размером проникающего вещества [15]. При этом считается, что большинство веществ, имеющих белковую природу, транспортируется через слизистую оболочку рта параклеточным механизмом за счёт пассивной диффузии [16]. Подчеркивается значение функционирования гематосаливарного барьера в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и патогенетически обоснованном лечении многих стоматологических заболеваний во взаимосвязи с ответной реакцией целостного организма. Изучение цитокинового профиля ротовой жидкости у больных с одонтогенными гнойно-воспалительными процессами показало, что изменение содержания основных классов иммуноглобулинов и их соотношение в крови и слюне коррелируют не только друг с другом, но и с выраженностью воспалительного процесса [17]. Так, увеличение концентрации провоспалительных цитокинов в

ротовой жидкости при хроническом пародонтите сопряжено с повышением степени заболевания, что связано с подавлением нормального процесса ресинтеза соединительной ткани, угнетением остеосинтетических процессов, сопровождающихся подавлением остеобразования [18].

Открытие селективной (избирательной) проницаемости гематосаливарного барьера благодаря изучению водных и ионных каналов обеспечило возможность разработки новых диагностических и прогностических способов констатации различных заболеваний [19, 20]. Так, о селективной проницаемости гематосаливарного барьера при различной соматической патологии свидетельствует различное содержание меди в ротовой жидкости у пациентов с красным плоским лишайём, диагностированным в ротовой полости, и у участников контрольной группы. При этом в сыворотке крови содержание микроэлементов остаётся неизменным в обеих группах, что позволяет обосновать клиническую симптоматику грибкового поражения полости рта, применив эффективные диагностические маркеры данного процесса [21].

При хроническом гастродуодените у детей изменение барьерной функции оказалось направлено в сторону её ослабления и преимущественного накопления продуктов перекисного окисления липидов (малонового диальдегида, диеновых конъюгатов), холестерина, NO, Na<sup>+</sup>, Ca<sup>2+</sup>, летучих жирных кислот в слюне [22].

Доказана патогенетическая роль гематосаливарного барьера в формировании бронхиальной обструкции у курильщиков и у здоровых лиц. В частности, имеются данные об изменении проницаемости гематосаливарного барьера в условиях длительной никотиновой интоксикации в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких, что проявляется в виде изменения концентрации таких показателей, как интерлейкин-β, фактор некроза опухолей (ФНО-α), кальция, магния, свободного железа и ферментов – лактатдегидрогеназы, аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы. При этом у пациентов с тяжёлым течением хронической обструктивной болезни лёгких зарегистрирована высокая степень проницаемости гематосаливарного барьера для ферментов лактатдегидрогеназы и аспаргатаминотрансферазы [23]. Таким образом, гематосаливарный барьер имеет определённое значение в провокации системного воспалительного ответа.

Отмечено, что у большинства людей в слюне возможно обнаружить некоторые группоспецифические антигены, которые располагаются на поверхности мембраны эритроцитов. Одними из таких антигенов являются антигены А и В, формирующие группу крови по системе АВ0. В данном случае они выполняют защитную функцию, так как способны нейтрализовать поступающие с пищей в организм гемагглютинины и гемолизины [24]. Определение антигенов различных систем групп крови в секретах имеет прикладное значение, так как используется в судебной медицинской экспертизе с целью установление личности подозреваемого. Однако следует обратить внимание на то, что не у всех людей возможно определить наличие антигенов АВ0 в слюне [25]. Данный факт доказывает уникальность структуры гематосаливарного барьера каждого индивидуума.

**Методы исследования гематосаливарного барьера.** Для изучения строения и функционирования гематосаливарного барьера учёные зачастую прибегают к тканевой инженерии, за счет чего достигается моделирование эпителия ротовой полости и слюнных желез *in vitro* с по-

мощью выращивания клеточных монослоев. Так, было разработано множество моделей, однако окончательной стандартизированной модели не было создано ни для моделей ротовой полости, ни для эпителия слюнных желез. При этом было показано, что эпителиальный слой разных областей ротовой полости, таких, как язык, десны, щёки отличается по своим барьерным свойствам, причём проницаемость гематосаливарного барьера способна меняться в разных условиях. Это также справедливо для эпителия слюнных желез (ацинусы, протоковые клетки). Кроме того, вероятны различия между тремя основными слюнными железами (подчелюстная, околоушная и подъязычная), а также сотнями второстепенных слюнных желез. Например, согласно проведённым экспериментам по изучению ультраструктурных изменений проницаемости гематосаливарного барьера, самые значимые изменения протекают на поверхности клеток эндотелия при воздействии на них низких температур. В результате такого воздействия на внешней и внутренней сторонах капилляров увеличивается число инвагинаций, микровилл (микроволосковых выпячиваний) и эндоцитозных везикул, что свидетельствует о повышенной функциональной активности гематосаливарного барьера в ответ на холод [26]. Изменения проницаемости гематосаливарного барьера также происходят в условиях гипергликемии, что в значительной степени влияет на протеомный состав ротовой жидкости за счёт увеличения в ней содержания таких белков, как альбумин, цистатин-SA, цистатин-SN и α-амилаза, которые коррелируют с увеличением уровня гликированного гемоглобина в сыворотке крови [27].

Тем не менее, благодаря моделированию гематосаливарного барьера *in vitro* удалось установить виды контактов между эпителиальными клетками, что обуславливает функцию избирательной проницаемости и влияет на компонентный состав слюны. Парацеллюлярная барьерная функциональность эпителия в значительной степени определяется плотными соединениями, адгезионными соединениями и десмосомами, которые являются основными компонентами многопротеинового комплекса, называемого апикальным соединительным комплексом, расположенным на конце боковой плазматической мембраны [28]. В первую очередь, плотные соединения действуют как парацеллюлярные ворота, которые ограничивают диффузию ионов и растворенных веществ в зависимости от их молекулярного размера и заряда [29]. В слоях эпителиальных клеток плотные соединения представляют собой узкие ленточные структуры, локализованные в апикальной области боковой плазматической мембраны и многократно анастомозирующие между собой. Белки, входящие в их состав, принадлежат к семейству клаудинов. В настоящее время идентифицировано более 20 видов клаудинов [30]. Не менее важными белками являются окклюдин или трицеллюлин, которые являются трансмембранными белками. Они связаны с актиновым цитоскелетом через закрепленные на мембране каркасные белки, такие как ZO-1 и ZO-2 [31]. Для подтверждения функционирования гематосаливарного барьера часто используется гистологический анализ, визуализирующий структуры плотных соединений с помощью просвечивающей электронной микроскопии (обычный или сублиминационный разрыв) или белки плотных соединений с помощью иммунофлуоресцентной микроскопии. Кроме того, экспрессия окклюдина и трицеллюлина в основном исследуется либо методом ПЦР, либо методом Вестерн-блот-анализа на уровне мРНК или самого белка, а для

того, чтобы понять изменения гематосаливарного барьера на функциональном уровне, проводятся исследования проницаемости с помощью парацеллюлярных маркерных молекул, которые подкрепляются анализом изображений для визуализации локализации белков [32]. Было показано, что в слюнных железах плотные соединения регулируют однонаправленную секрецию слюны и поддерживают клеточный барьер между кровью и тканевыми жидкостями [33]. Экспрессия и организация плотных контактов меняются в зависимости от физиологических и патологических процессов. Например, ацинусы слюнных желез обеспечивают парацеллюлярный поток воды, в то время как протоки остаются непроницаемыми для воды во время секреции слюны [34].

Следует отметить роль рогового слоя эпителия, который также поддерживает парацеллюлярную избирательную проницаемость слизистой оболочки полости рта. Так, ороговевающие эпителиальные клетки высвобождают гранулы во время процессов дифференцировки. Эти гранулы содержат липиды (например, глюкозилцерамиды), гидролитические ферменты и белки (например, корнедесмосин), которые выходят из гранул и распространяются по поверхности клеток для поддержания образования толстой клеточной оболочки, устойчивой к кератинолитическим агентам. Такой слой непроницаем для воды и является очень прочным экраном, предотвращающим парацеллюлярную проницаемость в ороговавшем многослойном плоском эпителии слизистой оболочки полости рта [35].

Как уже было сказано выше, функция биологического барьера *in vitro* может определяться парацеллюлярным потоком ионов или гидрофильных молекул, которые путём пассивного транспорта секретируются в биологические жидкости. Парацеллюлярный поток ионов возможно измерить трансэпителиальным/трансэндотелиальным электрическим сопротивлением или использованием так называемых парацеллюлярных маркерных молекул.

Измерение трансэпителиального/трансэндотелиального электрического сопротивления является широко используемым неинвазивным количественным методом для оценки целостности барьера моделей клеток, выращенных на специальных пористых мембранах, являющихся фильтрами. Для данной цели широко используются простые устройства, состоящие из двух электродов. Кроме того, простой в использовании физический метод, называемый импедансной спектроскопией, позволяет проводить непрерывный анализ как трансэпителиального/трансэндотелиального электрического сопротивления, так и электрической ёмкости, предоставляя дополнительную информацию о барьерных свойствах клеток, выращенных на фильтрах. Этот метод полезен в качестве контроля качества клеток, образующих барьер. Другой подход, основанный на импедансе, требует, чтобы клетки выращивались непосредственно на твердых микроструктурированных электродах [36].

Было разработано значительно меньше моделей эпителия слюнных желез *in vitro* по сравнению с моделями эпителия слизистой оболочки полости рта. Наиболее подробное описание моделей клеток слюнных желез, а также их применение в биоинженерии дали J. Nelson и соавт. [37]. В частности, авторы уделяют большое внимание прикладным исследованиям гематосаливарного барьера слюнных желез с целью создания искусственных слюнных желез для пациентов с пониженной саливацией. В связи с этим *in vitro* выращиваются культуры клеток, моделирующие человеческие слюнные железы. HSY – это

линия неопластических эпителиальных клеток, которая была создана из опухолей мышечной ткани после трансплантации образцов аденокарциномы околоушной железы человека [38]. Структурно клетки HSY кубовидной формы и имеют папиллярные образования, сформированные за счёт цитоплазматических отростков и микроворсинок на их свободной границе. Эти клетки способны устанавливать межклеточные связи, такие как десмосомы и плотные соединения. Кроме того, они способны секретировать  $\alpha$ -амилазу, что является огромным преимуществом для использования такой культуры клеток в качестве модели искусственной слюнной железы [39].

В настоящее время использование первичных клеток представляет собой наилучший вариант для создания искусственной слюнной железы, поскольку они более похожи на нативную ткань. Кроме того, их можно подвергать различным модификациям *in vitro*, а затем пересадить в организм, из которого они были получены. Однако есть определенные проблемы применения первичных клеток, связанных с невозможностью преобразовываться в ацинусы слюнных желез *in vitro* и высокой склонностью к апоптозу [37]. Использование стволовых клеток и клеток-предшественниц для создания искусственной слюнной железы является относительно новым методом для улучшения современных методов лечения гипосаливации, так как они обладают высоким потенциалом дифференцировки и замещения поврежденных тканей поврежденных слюнных желез [40]. Особенно привлекательной моделью для создания искусственной слюнной железы являются клетки-предшественники новорожденных, поскольку было обнаружено, что они участвуют в регенерации ацинарных, протоковых и мезоэпителиальных клеток слюнных желез *in vitro* [41].

**Заключение.** Таким образом, функционирование гематосаливарного барьера подтверждает его основную роль – выступать в качестве некоего неспецифического адаптивного механизма защиты от негативных факторов внутри организма человека. Переход метаболитов, медиаторов, ферментов, гормонов через гематосаливарный барьер зависит не только от величины молекул, размеров пор в мембранах, открытия и закрытия ионных каналцев, электрического заряда, растворимости в липидах, но и от потребностей в целом, нервных и гуморальных влияний, скорости кровотока, микроциркуляции, площади открытых и резервных капилляров, наличия или отсутствия функциональных и морфологических нарушений. Работу гематосаливарного барьера отражают различные метаболические параметры ротовой жидкости, способные изменяться при малейших сдвигах в состоянии организма. В свою очередь, саливадиagnostические индикаторы показывают функциональное состояние барьера на уровне организма в целом, обеспечивающего перераспределение различных компонентов между кровью и ротовой жидкостью в ответ на любые метаболические сдвиги в организме.

ЛИТЕРАТУРА (пп. 7-12, 15-17, 23, 26-41  
см. REFERENCES)

1. Рувинская Г.Р., Мухамеджанова Л.Р. Гематосаливарный барьер: морфофункциональные особенности в норме и патологии. *Практическая медицина*. 2013; 4 (13): 21-5.
2. Чуйкин С.В., Акмалова Г.М. Концепция гематосаливарного барьера. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2015; 5(59): 103-7.
3. Петрович Ю. А., Подорожная Р.П., Киченко С.М. Гематосаливарный барьер. *Российский стоматологический журнал*. 2004; 4: 39-45.

BIOCHEMISTRY

4. Быков В.Л. Гистология и эмбриональное развитие органов полости рта человека. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014.
5. Вавилова Т. П. Биохимия тканей и жидкостей полости рта: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008.
6. Акмалова Г.М. Клиническое значение гематосаливарного барьера при некоторых соматических заболеваниях. *Современные проблемы науки и образования*. 2015; 4: 386.
13. Коротко Г.Ф. Секрция слюнных желез и элементы саливадиагностики. М.: Издательский Дом «Академия Естествознания»; 2006.
14. Носков В. Б. Слюна в клинической лабораторной диагностике. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2008; 6: 14–7.
18. Проходная В. А., Гайворонская Т.В. Цитокиновый профиль ротовой жидкости у беременных женщин с воспалительными заболеваниями пародонта. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015; 3(4): 655–60.
19. Чуйкин С. В., Капустина Е.В. Особенности микроэлементного состава слюны и крови у детей с хронической почечной недостаточностью. *Уральский медицинский журнал*. 2007; 3: 58–60.
20. Чуйкин С. В., Штанько М.И. Оценка эффективности применения жевательного фитосубстрата в комплексной профилактике и лечении стоматологических заболеваний у пациентов пожилого возраста. *Пародонтология*. 2014; 19(1): 48–51.
21. Чуйкин С. В., Акмалова Г.М., Гильманов А.Ж., Гареев Е.М. Состояние проницаемости гематосаливарного барьера при красном плоском лишае слизистой оболочки рта. *Проблемы стоматологии*. 2016; 12: 11–8.
22. Краснова Е. Е., Чемофанов В.В., Егорова Е.Ю. Характеристика гематосаливарного барьера у детей с гастроудоденальными заболеваниями. *Успехи современного естествознания*. 2006; 3: 13–6.
24. Донсков С.И., Уртаев Б.М., Дубинкин И.В. Новая тактика гемотрансфузионной терапии – от совместимости к идентичности. Руководство для специалистов производственной и клинической трансфузиологии. М.: Бинум; 2015.
25. Селезнева И.А., Гильмирова Ф.Н., Кузьмичева В.И., Колотьева Н.А., Гусьякова О.А., Ерещенко А.А. и др. Секреторный статус ротовой жидкости по антигенам А и В здоровых добровольцев. *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(4): 548–56.
17. Khash H., Baiju C. S., Rohatgi Bansal S. Salivary Biomarkers: A Periodontal. Overview *J. Oral. Health Comm. Dent.* 2012; 6(1): 28–33.
18. Prokhdnaya V. A., Gayvoronskaya T.V Cytokine profile of oral fluid in pregnant women with inflammatory periodontal disease. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*. 2015; 3(4): 655–60. (in Russian)
19. Chuykin S. V., Kapustina E.V. Features of the microelement composition of saliva and blood in children with chronic renal failure. *Ural'skiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 3: 58–60. (in Russian)
20. Chuykin S. V., Shtan'ko M.I. Evaluation of the effectiveness of chewing phytosubstrate in the complex prevention and treatment of dental diseases in elderly patients. *Parodontologiya*. 2014; 19(1): 48–51. (in Russian)
21. Chuykin S. V., Akmalova G.M., Gil'manov A.J., Gareev E.M. State of hematosalivary barrier permeability in red squamous lesions of the oral mucosa. *Problemy stomatologii*. 2016; 12: 11–8. (in Russian)
22. Krasnova E. E., Chemodanov V.V., Egorova E.Yu. Characteristics of the hematosalivary barrier in children with gastroduodenal diseases. *Usp'ekhi sovremenogo estestvoznaniya*. 2006; 3: 13–6. (in Russian)
23. Ji J., von Schéele I., Bergström J., Billing B., Dahlén B., Lantz A.S. et al. Compartment differences of inflammatory activity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Res.* 2014; 15(1): 104.
24. Donсков S.I., Urtaev B.M., Dubinkin I.V. New tactics of hemotransfusion therapy – from compatibility to identity. Guidelines for specialists in industrial and clinical transfusiology [Novaya taktika gemotransfuzionnoy terapii – ot sovmestimosti k identichnosti. Rukovodstvo dlya specialistov proizvodstvennoy i klinicheskoy transfuziologii]. Moscow: Binom; 2015. (in Russian)
25. Selezneva I.A., Gil'miyarova F.N., Kuz'micheva V.I., Kolot'eva N.A., Gusyakova O.A., Ereshhenko A.A. et al. Secretary status of oral fluid by A and B antigens in healthy volunteers. *Nauka molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(4): 548–56. (in Russian)
26. Pedersen A., Sørensen C.E., Proctor G.B., Carpenter G.H. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral. Dis.* 2018; 24(8):1399-1416.
27. Bencharit S., Baxter S.S., Carlson J., Byrd W.C., Mayo M.V., Border M.B. et al. Salivary proteins associated with hyperglycemia in diabetes: a proteomic analysis. *Mol. Biosyst.* 2013; 9(11): 2785-97.
28. Tsukita S., Furuse M., Itoh M.. Multifunctional strands in tight junctions. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2001; 2(4): 285–93.
29. Zihni C., Mills C., Matter K., Balda M.S. Tight junctions: from simple barriers to multifunctional molecular gates. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2016; 17(9): 564-80.
30. Mineta K., Yamamoto Y., Yamazaki Y., Tanaka H., Tada Y., Saito K. et al. Predicted expansion of the claudin multigene family. *FEBS Lett.* 2011; 585(4): 606–12.
31. González-Mariscal L., Domínguez-Calderón A., Raya-Sandino A., Ortega-Olvera J.M., Vargas-Sierra O., Martínez-Revollar G. Tight junctions and the regulation of gene expression. *Semin Cell Dev. Biol.* 2014; 36: 213-23.
32. Appelt-Menzel A., Cubukova A., Günther K., Edenhofer F., Piontek J., Krause G. et al. Establishment of a Human Blood-Brain Barrier Co-culture Model Mimicking the Neurovascular Unit Using Induced Pluri- and Multipotent Stem Cells. *Stem Cell Reports.* 2017; 8(4): 894–906.
33. Baker O.J. Tight junctions in salivary epithelium. *J. Biomed. Biotechnol.* 2010; 2010: 278948.
34. Kawedia J.D., Nieman M.L., Boivin G.P., Melvin J.E., Kikuchi K., Hand A.R. et al. Interaction between transcellular and paracellular water transport pathways through Aquaporin 5 and the tight junction complex. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(9): 3621-6.
35. Hayward A. F. Membrane-coating granules. *Int. Rev. Cytol.* 1979; 95:97–127.
36. Benson K., Cramer S., Galla H.J. Impedance-based cell monitoring: barrier properties and beyond. *Fluids Barriers CNS.* 2013; 10(1): 5.
37. Nelson J., Manzella K., Baker O.J. Current cell models for bioengineering a salivary gland: a mini-review of emerging technologies. *Oral Dis.* 2013; 19(3): 236–44.
38. Hayashi Y., Yanagawa T., Yoshida H., Azuma M., Nishida T., Yura Y. et al. Expression of vasoactive intestinal polypeptide and amylase in a human parotid gland adenocarcinoma cell line in culture. *J. Natl. Cancer Inst.* 1987; 79(5): 1025-37.
39. Joraku A., Sullivan C.A., Yoo J.J., Atala A. Tissue engineering of functional salivary gland tissue. *Laryngoscope.* 2005; 115: 244–8.
40. Feng J., van der Zwaag M., Stokman M.A., van Os R., Coppes R.P. Isolation and characterization of human salivary gland cells for stem cell transplantation to reduce radiation-induced hyposalivation. *Radiother. Oncol.* 2009; 92: 466–71.
41. Kishi T., Takao T., Fujita K., Taniguchi H. Clonal proliferation of multipotent stem/progenitor cells in the neonatal and adult salivary glands. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2006; 340: 544–52.

REFERENCES

1. Ruvinskaya G.R., Mukhamedzhanova L.R. Hematosalivary barrier: morphofunctional features in norm and pathology *Prakticheskaya meditsina*. 2013; 4 (13): 21-5. (in Russian)
2. Chuykin S.V., Akmalova G.M. The concept of hematosalivary barrier. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana*. 2015; 5(59): 103-7. (in Russian)
3. Petrovich Yu. A., Podorozhnaya R.P., Kichenko S.M. Hematosalivary barrier. *Rossiyskiy stomatologicheskij zhurnal*. 2004; 4: 39–45. (in Russian)
4. Bykov V.L. Histology and embryonic development of human oral organs [Gistologiya i embrional'noe razvitiye organov polosti рта cheloveka]. Moscow: GEOTAR-Media; 2014. (in Russian)
5. Vavilova T. P. Biochemistry of oral tissues and fluids: textbook. [Biokhimiya tkaney i zhidkostey polosti рта: uchebnoe posobie]. Moscow: GEOTAR-Media; 2008. (in Russian)
6. Akmalova G.M. Clinical significance of hematosalivary barrier in some somatic diseases. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 4: 386. (in Russian)
7. Bierbaumer L., Schwarze U.Y., Gruber R., Neuhaus W. Cell culture models of oral mucosal barriers: A review with a focus on applications, culture conditions and barrier properties. *Tissue Barriers*. 2018; 6(3): 1479-1568.
8. Furuse M., Tsukita S. Claudins in occluding junctions of humans and flies. *Trends Cell Biol.* 2006; 16(4): 181-8.
9. Anderson J.M. Molecular structure of tight junctions and their role in epithelial transport. *News Physiol. Sci.* 2001; 16: 126-30.
10. Kondo Y., Nakamoto T., Jaramillo Y., Choi S., Catalan M.A., Melvin J.E. Functional differences in the acinar cells of the murine major salivary glands. *J. Dent. Res.* 2015; 94(5): 715-21.
11. Farkas A.E., Capaldo C.T., Nusrat A. Regulation of epithelial proliferation by tight junction proteins. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2012; 1258: 115-24.
12. Baker O.J. Current trends in salivary gland tight junctions. *Tissue Barriers*. 2016; 4(3): 1162-1348.
13. Korot'ko G.F. Salivary gland secretion and elements of salivary diagnostics [Sekretsiya slunnykh zhelez i elementy salivadiagnostiki]. Moscow: Akademiya Estestvoznaniya; 2006. (in Russian)
14. Noskov V. B. Saliva in clinical laboratory diagnostics. *Klinicheskaya Laboratornaya Diagnostika*. 2008; 6: 14–7. (in Russian)
15. Salamat-Miller N., Chittchang M., Johnston T.P. The use of mucoadhesive polymers in buccal drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 2005; 3: 57 (11): 1666-91.
16. Chinna Reddy P., Chaitanya K.S., Madhusudan Rao Y. A review on bioadhesive buccal drug delivery systems: current status of formulation and evaluation methods. *Daru.* 2011; 19(6): 385-403.