

ФІЗІОЛОГІЯ. БІОХІМІЯ

[https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(1-2\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(1-2)-02)

UDC 616.36+616.36-004



І. Ю. Борисюк, доктор фармацевтичних наук, доцент,
ORCID ID: 0000-0003-2824-9118, НБУВ ID: 0008730,
Одеський національний медичний університет, <https://onmedu.edu.ua>,
Кафедра технології ліків, Одеса, Україна, technology@onmedu.edu.ua

А. В. Замкова, кандидат біологічних наук,
ORCID ID: 0000-0002-8647-9301,
Одеський національний медичний університет, <https://onmedu.edu.ua>, office@onmedu.edu.ua
Кафедра технології ліків, Одеса, Україна, zamkovaya@gmail.com

Ю. Ю. Кампі, кандидат медичних наук, доцент,
ORCID ID: 0000-0001-7465-4398,
Ужгородський національний університет, <https://www.uzhnu.edu.ua>, official@uzhnu.edu.ua
Кафедра онкології та радіології, Ужгород, Україна, angelinakovalski@ukr.net

ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНИЙ БАР'ЄР ЯК УНІКАЛЬНИЙ ВНУТРІШНІЙ ПРОСТІР НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Анотація. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) – це специфічне внутрішньосистемне середовище, яке має унікальні властивості мікроциркуляції центральної нервової системи (ЦНС). **Метою статті** є науково-експериментальний огляд внутрішнього ангіоендотеліального бар'єру центральної нервової системи, його фізіологічної та біохімічної ролі, а також висвітлення наукових аспектів взаємозв'язку гематоенцефалічного бар'єру у формуванні та патогенезі хвороби Альцгеймера. **Матеріали і методи.** В ході виконання роботи здійснено клінічний аналіз 36 пацієнтів (середній вік 71 ± 7 років, $n = 36$) із легкою та середньою тяжкістю хвороби Альцгеймера, які брали участь у дослідженні біомаркерів, що включало клінічні оцінки, візуалізацію мозку, а також забір спинномозкової рідини та плазми протягом 1 року. Цілісність ГЕБ оцінювали за допомогою CSF-альбумінового індексу (CSF-AI). **Результати та їх обговорення.** Порушення ГЕБ є стабільною характеристикою протягом 1 року і присутнє у важливій підгрупі пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Вік, стать, статус гену APOE4, судинні фактори ризику та базова оцінка міні-психічного стану не пояснюють мінливості цілісності ГЕБ. На роль порушення ГЕБ, як модифікатора прогресування захворювання, припускають кореляції між індексом альбуміну в спинномозковій рідині та показниками прогресування захворювання протягом 1 року. Однак останнім часом інтерес до імунотерапії при легких та середніх формах тяжкості хвороби Альцгеймера є однією з причин переоцінити проблему руйнування чи стійкості ГЕБ, оскільки неушкоджений ГЕБ є потенційним бар'єром для ефективної терапії антиамілоїдним імуноглобуліном. **Висновки.** Порушення транспортування метаболітів через ГЕБ з причини його зростаючої дисфункції впливає на здоров'я мозку та когнітивне функціонування і, як наслідок, виступає відправною точкою для нейродегенеративних захворювань. Хвороба Альцгеймера посилює дисфункції ГЕБ та активує

© І. Ю. Борисюк, А. В. Замкова, Ю. Ю. Кампі, 2022

незворотні нейродегенеративні зміни, провідна роль в яких належить білку амілоїду ендотеліального запалення та провокує ангіогенез. Руйнуванню гематоенцефалічного бар'єру може сприяти таке захворювання як церебральна амілоїдна ангіопатія.

Ключові слова: гематоенцефалічний бар'єр; ендотеліальні клітини; ангіогенез; хвороба Альцгеймера; ЦНС; бета-амілоїдний білок.

ВСТУП

Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) – це фізіологічний рідинний та судинний простір, який відокремлює кров від ліквору (цереброспінальної рідини) та внутрішнього середовища центральної нервової системи (ЦНС). Ця біологічна структура є межею між нервовою, кровоносною, імунною та ендокринною системами і виступає своєрідним механізмом регуляції роботи центральної нервової системи. Цікавим фактом є те, що головний та спинний мозок позбавлений лімфатичних судин, а це означає, що "каналізаційна система" не може забирати токсини з внутрішнього середовища ЦНС і саме це пов'язане з вибірковою проникністю структурних компонентів гематоенцефалічного бар'єру, оскільки вони не пропускають токсини, тим самим виконуючи захисну функцію центральної нервової системи [1].

Гематоенцефалічний бар'єр недостатньо вивчена біоструктура внутрішнього середовища ЦНС. Численні дослідження мають на меті створити її у штучному вигляді, з метою глибшого дослідження внутрішнього простору ЦНС. Адже, за даними деяких вчених, саме зміна ГЕБ та біохімічного складу ліквору дадуть змогу діагностувати певні пухлинні процеси на ранніх стадіях, що зробить можливим виліковуватись стовідсотково. Детальне вивчення цієї теми допоможе в майбутньому розв'язати глобальні проблеми медицини та запровадити певні валеологічні та фармакотерапевтичні тенденції [2].

Кровоносні судини, які васкуляризують центральну нервову систему (ЦНС), мають унікальні властивості, які називають гематоенцефалічним бар'єром, що дозволяють цим судинам регулювати рух іонів, молекул і клітин між кров'ю та мозком. Такий точний контроль гомеостазу ЦНС забезпечує належну функцію нейронів, а також захищає нервову тканину від токсинів і патогенів, а зміни цих бар'єрних властивостей є важливим компонентом патології та прогресування різних неврологічних захворювань. Фізіологічний бар'єр координується низкою фізичних, транспортних і метаболічних властивостей, якими володіють ендотеліальні клітини (ЕК), які утворюють стінки кровоносних судин, і ці властивості регулюються взаємодією з різними судинними, імунними та нервовими клітинами [1].

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Метою статті є науково-експериментальний аналіз питання гематоенцефалічного бар'єру як унікального внутрішнього простору центральної нервової системи, а також фізіологічного значення гематоенцефалічного бар'єру в патогенезі хвороби Альцгеймера. Адже, дисфункція ГЕБ викликає збій транспорту високомолекулярного білка А β (бета-амілоїду) від мозку до периферичного кровообігу через ГЕБ. Зокрема, зниження рівня LRP-1 (білка 1, пов'язаного з рецептором ліпопротеїнів низької щільності) і підвищення рівня RAGE (рецептора для кінцевих продуктів розвиненої глікації) у ГЕБ можуть спричинити порушення транспорту А β [4].

Патогенез хвороби Альцгеймера пов'язаний зі змінами структурних компонентів ГЕБ, включаючи перицити, астроцити, ендотеліальні клітини судин і щільні з'єднання. Дисфункція мембран ГЕБ спричиняє нейрозапалення та окислювальний стрес, потім посилюється

активність β -секретази та γ -секретази і, у наслідку, це сприяє утворенню А β . Прогресивне накопичення А β (бета-амілоїд) в мозку та дисфункція ГЕБ може стати петлею зворотного зв'язку, що спричиняє когнітивні порушення та початок деменції. Адаже багато вчених наголошують, що дисфункція гематоенцефалічного бар'єру є ключовим етапом нейродегенерації та деменції [5].

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

В ході виконання роботи проаналізовано науково-методичну літературу із використанням методу співставлення клінічних показників хворих на синдром Альцгеймера, для дослідження також використовувались методи обробки наукових результатів, праксиметричні методи, за допомогою яких впорядковано та систематизовано інформаційні та наукові матеріали. Здійснено клінічний аналіз 36-ти пацієнтів (середній вік 71 ± 7 років, $n = 36$) із легкою та середньою тяжкістю хвороби Альцгеймера, які брали участь у дослідженні біомаркерів, що включало клінічні оцінки, візуалізацію мозку, а також забір спинномозкової рідини та плазми протягом 1 року. Цілісність ГЕБ оцінювали за допомогою CSF-альбумінового індексу (CSF-AI).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гематоенцефалічний бар'єр завдяки наявності базальної мембрани має часткову проникність, оскільки сюди пасивним транспортом (дифузія) проникають як високомолекулярні речовини (глюкоза, амінокислоти, ліпіди), так і низькомолекулярні сполуки (кисень, вуглекислий газ, етанол), потрібні речовини гематоенцефалічного бар'єру. Цього універсального та унікального утворення позбавлені деякі відділи головного мозку, а саме довгастий мозок та проміжний і пов'язано це з наступним. Довгастий мозок – це один із філогенетично найдревніших відділів головного мозку і в ньому є центри блювання, дихання, регулювання кровоносного тиску, тому цей "вузол життя" є відокремленим гематоенцефалічним бар'єром. Оскільки, в ньому є центри, які відповідають за безпеку ЦНС та організму в цілому і підтримання життєво необхідних функцій [2].

Аналогічна ситуація з проміжним мозком, в якому розміщуються нейроендокринні залози: гіпоталамус, таламус, гіпофіз, епіфіз, які виконують ключові функції в системі нейрогуморальної регуляції організму і не можуть бути відмежованими, оскільки виділяють свої інкрети у внутрішнє середовище організму. Фізіологічна суть ГЕБ полягає у підтриманні сталості функцій нервової системи, слугує фізіологічним бар'єром для різних токсинів, чужорідних мікроорганізмів завдяки своїй вибірковій проникності. І ще, у багатьох випадках слугує діагностичним показником у зоні росту пухлин різної етіології. Ендотеліальні клітини кровоносної судини оточують інші компоненти гематоенцефалічного бар'єру, які не беруть участі в зупинці надходження речовин з крові в мозок, але зв'язуються з клітинами, які утворюють бар'єр, щоб змінити селективність гематоенцефалічного бар'єру (рис. 1).

ГЕБ та цереброспинальна рідина підтримують також церебральний гомеостаз, забезпечуючи проникнення в неї необхідних речовин і утилізації непотрібних метаболітів. Внутрішнє середовище ЦНС потребує жорстких констант біохімічних, фізіологічних, анатомічних показників, які використовуються для фізіологічної активності нейронних клітин з метою обмеження дифузії різних метаболічних речовин в унікальній системі "Кров-мозок" і це залежить від рівня організації клітинних структур ГЕБ, які володіють трансендотеліальною резистентністю [8].

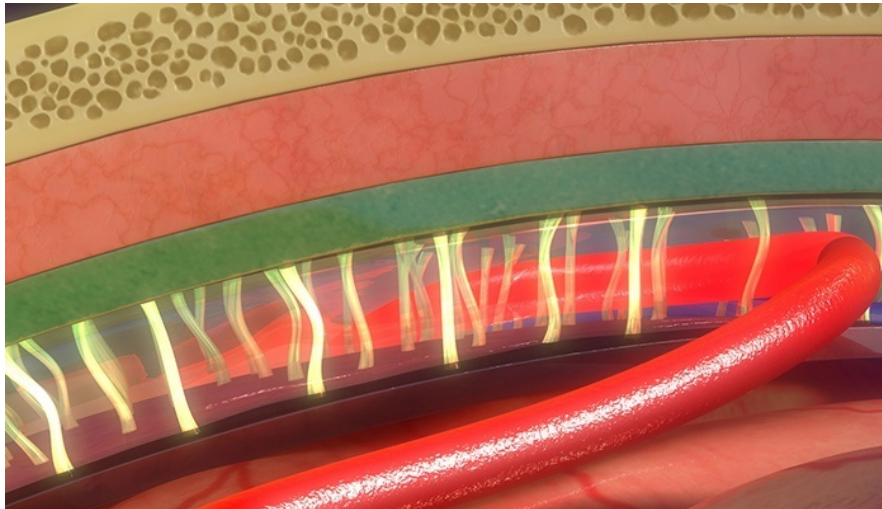


Рис. 1. Шар ендотеліальних клітин (жовті поперечні смужки), які створюють специфічне кровонесне русло, що формує гематоенцефалічний бар'єр
Джерело: побудовано на основі [7]

Основна функція ГЕБ полягає у забезпеченні суворого контролю за проникністю судин мозку для різного роду метаболітів, іонів та певних фармакологічних речовин і здійснюється за участі міжендотеліальних контактів та діаметру пор в базальній мембрані кровонесних судин. Наприклад, до ГЕБ добре проникає вода, етанол, а такі антибіотики як пеніцилін тільки тоді, коли є зв'язані з білками плазми, а якщо ні, то у вільному стані вони не можуть перетнути цю межу, оскільки не розчиняються в жирах. Водночас, у фізіологічних умовах з'єднувальний комплекс у нервово-судинній системі діє як бар'єр, який ускладнює доступ молекул та імунних клітин, включаючи моноцити, лімфоцити та інші лейкоцити [9].

При великій кількості патологій, що впливають на ЦНС, включаючи інфекції або вторинне запалення, цілісність ГЕБ сильно порушується і відбуваються серйозні зміни проникності мембрани: мікросудини мозку стають більш прозорими, а екстравазація рідини зазвичай викликає набряк мозку. Цей процес ініціюється кількома групами молекул: вазоактивними агентами, такими як гістамін, речовина P, ендотелін-1 і брадикінін, факторами росту, включаючи основний фактор росту фібробластів і трансформуючий фактор росту β , а також інші медіатори запалення, такі як цитокіни, матричні металопротеази, вільні радикали та ліпіди [9].

Одним з найважчих ускладнень, пов'язаних з інфекцією *Plasmodium falciparum*, є церебральна малярія (ЦМ), яка пов'язана з розпадом ГЕБ, ймовірно, через дію цитокінів, таких як TNF- α . При ішемії та ангіопатіях гіперпроникність і транзиторне порушення ГЕБ можуть виникати внаслідок дії тромбіну, амілоїдного β -пептиду, внутрішньоклітинного Ca^{2+} та клітин імунної системи. Усі ці молекули та клітинна трансендотеліальна міграція змінюють молекулярний розподіл з'єднувального комплексу, включаючи деградацію ZO-1 та оклюдину і реорганізацію актинового цитоскелету. Молекули адгезії відповідають за внутрішньоклітинну передачу сигналів, що запускає функціональні зміни в ендотелії. Ендотеліальні клітини мозку зазнають модифікації експресії поверхневого білка, зміни секреторної функції, зниження трансендотеліального електричного опору та збільшення трансміграції лейкоцитів. Ці реакції, в основному, здійснюються після змін навколишнього середовища через перерозподіл цитоскелету, фосфорилування білків з'єднання та зміни гомеостазу кальцію [1].

Не менш важливою є функція живлення потрібними речовинами центральної нервової системи та видалення непотрібних продуктів обміну і саме вона забезпечується астроцита-

ми, що являються структурними елементами нейроглії. Оскільки саме астроцити сприяють іонному, амінокислотному та нейротрансаміторному водному гомеостазу центральної нервової системи [3].

Першим, хто досліджував ГЕБ був Томас Рідлі (1653–1708), який зафіксував ранні ознаки бар'єру в кровоносних судинах головного мозку після введення зразків воску та ртуті, що призвело до тривимірних зліпків судин. Намагаючись покращити гістологічне забарвлення тканин, класичні експерименти Ерліха та Гольдмана в кінці 1800-х і початку 1900-х років також запропонували поділ між ЦНС і периферичним кровообігом. Гематоенцефалічний бар'єр був відкритий наприкінці ХІХ століття, коли німецький лікар Пауль Ерліх ввів барвник у кровотік миші [5]. На його подив при розтині виявилось, що барвник проник у всі тканини, крім головного і спинного мозку. Хоча це показало, що між мозком і кров'ю існує бар'єр, лише в 1960-х роках дослідники змогли використовувати достатньо потужні мікроскопи, щоб визначити фізичний шар гематоенцефалічного бар'єру [3].

Впродовж тієї ж епохи науковець Левандовскі випробував нейро-фармакологічно активні речовини на тваринах і спостерігав певні неврологічні ефекти. Він припустив, що для переміщення їх у ЦНС стінка судин головного мозку має виявляти специфічну спорідненість до цих вибраних речовин. Дослідження руху речовин між периферичною кров'ю, спинномозковою рідиною та мозком привели Ліну Стерн та її співробітників (1918–1934) до висновку, що ЦЕК (центральні ендотеліальні клітини) відіграють подвійну роль як у захисті, так і в метаболічній підтримці ЦНС, тим самим ефективно запропонували концепцію структури гематоенцефалічного бар'єру. Експериментальні дослідження з індикаторами та мікроелектродами підтвердили низьку проникність ГЕБ і продемонстрували його високий трансендотеліальний електричний опір [5].

Гематоенцефалічний бар'єр можна називати фізіологічно та анатомічно стерильним утворенням, через яке не можуть проникати навіть бактерії, віруси та грибки, що стало в процесі філогенезу важливим адаптаційним механізмом. Гематоенцефалічний бар'єр виступає не тільки структурою, яка слугує специфічним захистом центральної нервової системи і забезпечує його сталість, а також регулює процеси генерування нервових імпульсів. Гомеостаз ліквору підтримується певними клітинними системами, що утворюють ГЕБ [1]. Вчення про ГЕБ і його локалізацію та анатомічну, цитологічну та морфологічну структури науково доведено в 60-ті роки ХХ століття такими науковцями як Реес, Корновскі та Брайтман. На їхню думку, вибіркова проникність ГЕБ для різних речовин забезпечується такими показниками: 1) жиророзчинність (розчинність в ліпідах); 2) розмір молекул та конфігурація речовини; 3) відповідність розчину та іонізація сполук; 4) здатність зв'язуватись з білками плазми та здатність до утворення певних комплексів з протеїнами, ліпідами, киснем; 5) розміри пор в ендотелії капіляра в мозковій тканині набагато менші, ніж в інших органах [3].

Гематоенцефалічний бар'єр складається з таких біоструктур [1] (рис. 2):

- 1) перший рівень забезпечений двомембранним шаром ендотеліоцитів;
- 2) другий рівень представлений базальною мембраною, яка має певні фібрилярні компоненти і пористу структуру;
- 3) третій рівень – це так звана "астроцитарна муфта", яка утворилась за допомогою відростків астроцитів і вкриває до 85-90 % поверхні церебральної межі.

Ендотелій судин головного мозку є важливою структурою гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ): через його дуже щільну структуру для забезпечення функціонального та молекулярного відокремлення мозку від решти тіла та захисту нейронів від патогенів і токсинів; через високу потребу мозку в енергії; через транспортери глюкози, такі як GLUT1, що робить мозок

амілоїдну ангіопатію (ЦАА). Церебральна амілоїдна ангіопатія – це такий стан, при якому відкладення амілоїдного білка на стінках кровоносних судин погіршує стан ГЕБ та порушує функцію правильного транспортування поживних речовин, а також не очищує простір ЦНС від продуктів обміну та не запобігає проникності патогенів та небажаних речовин в мозок. Крім того, під час таких досліджень виявилось, що експресія варіанту гена APOE4 в перичитах викликала утворення амілоїдних бляшок у моделі гематоенцефалічного бар'єру, що провокувало його пошкодження та згодом ставало причиною різноманітних хвороб головного мозку та всієї ЦНС [5].

Отже, порушення ГЕБ спостерігалось у важливій підгрупі пацієнтів ($n = 8/36$, 22%) у всі вимірювані моменти часу. Альбуміновий індекс CSF-AI залишався високовідтворюваним протягом 1 року з внутрішньокласовою кореляцією 0,96. Вік, стать та статус гену APOE4 не корелювали з альбуміновим CSF-AI. Судинні фактори (артеріальний тиск, оцінка ішемії Хачинського, гіперінтенсивність білої речовини, отримана за допомогою МР, індекс маси тіла) не були сильно пов'язані з рівнем CSF-AI ($P = 0,066$). Співвідношення CSF/IgG у плазмі корелювало з CSF-AI таким чином, що вказувало на більший доступ периферичного IgG до ЦНС у пацієнтів із порушенням гематоенцефалопатії. Подальші докази фізіологічної значущості CSF-AI відзначилися у вигляді кореляції зі швидкістю прогресування захворювання, включаючи щорічні зміни гіперінтенсивності білої речовини ($r_2 = 0,11$, $P = 0,023$), щорічну зміну суми коробок рейтингу клінічної деменції ($r_2 = 0,29$, $P = 0,001$) і річну зміну об'єму шлуночків мозку ($r_2 = 0,17$, $P = 0,007$) [7].

Таким чином, порушення гематоенцефалічного бар'єру (ГЕБ) є стабільною характеристикою протягом 1 року, яка присутня у важливій підгрупі пацієнтів з хворобою Альцгеймера. Вік, стать, статус гену APOE4, судинні фактори ризику та базова оцінка міні-психічного стану не пояснюють мінливість цілісності ГЕБ. На роль порушення ГЕБ, як модифікатора прогресування захворювання, припускають кореляції між індексом альбуміну в спинномозковій рідині та показниками прогресування захворювання протягом 1 року. Однак, останнім часом інтерес до імунотерапії при легких та середніх формах тяжкості хвороби Альцгеймера є однією з причин переоцінити проблему руйнування чи стійкості ГЕБ, оскільки неушкоджений ГЕБ є потенційним бар'єром для ефективної терапії антиамілоїдним імуноглобуліном.

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи проведенні теоретичні та практичні дослідження, доцільно зауважити, що:

1) гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) – це унікальний фізіологічний системний механізм та специфічне анатомічне утворення, яке захищає мозок людини від потрапляння вірусів, бактерій та будь-яких інших шкідливих мікроорганізмів і речовин із кровоносної системи. ГЕБ складається зі щільного шару клітин ендотелію, вони огортають кожен судину в мозку. Бар'єр відфільтровує токсини та мікроорганізми, необхідні для життєдіяльності сполуки (глюкоза, певні амінокислоти), які оминають перешкоди завдяки спеціальним транспортним механізмам (методу полегшеної дифузії);

2) до функцій ГЕБ відносять забезпечення суворого контролю за проникністю судин мозку для різних метаболітів, іонів та певних фармакологічних речовин, що здійснюється за участі міжендотеліальних контактів та діаметру пор в базальній мембрані кровоносних судин, а також функцій живлення потрібними речовинами ЦНС та видалення непотрібних продуктів обміну;

3) порушення транспортування метаболітів через ГЕБ завдяки його зростаючій дисфункції впливає на здоров'я мозку та когнітивне функціонування і, у підсумку, є відправною точкою для нейродегенеративних захворювань;

4) хвороба Альцгеймера посилює дисфункції ГЕБ та активує незворотні нейродегенеративні зміни, провідна роль в яких належить білку амілоїду ендотеліального запалення та провокує ангіогенез. Руйнуванню гематоенцефалічного бар'єру може сприяти таке захворювання як церебральна амілоїдна ангіопатія;

5) у той же час, дисфункціональний ГЕБ може бути фактором ризику імуноопосередкованої токсичності, включаючи аутоімунний енцефаліт, який спостерігався у 6% пацієнтів з легкими та середніми формами тяжкості синдрому Альцгеймера, котрі отримували активну імунізацію проти β -амілоїду. Ще однією причиною переглянути роль ГЕБ при вищезгаданій патології є неповне сучасне розуміння патогенезу цієї хвороби, зокрема мінливості швидкості прогресування захворювання, що потребує наукового вивчення та детального експериментального дослідження.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ ТА ДЖЕРЕЛ

1. Lehmann M., Regland B., Blennow K., Gottfries C. G. Vitamin B₁₂-B₆-folate treatment improves blood-brain barrier function in patients with hyperhomocysteinaemia and mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 2003. No 16. P. 145–50. <https://doi.org/10.1159/000071002>
2. Blennow K., Wallin A., Fredman P., Karlsson I., Gottfries C.G., Svennerholm L. Blood-brain barrier disturbance in patients with Alzheimer's disease is related to vascular factors. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1990. No 81. P. 323–326. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb01563.x>
3. Altmann A., Tian L., Henderson V. W., Greicius, M. D. Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of Neurology*. 2014. Vol. 75, No 4. P. 563–573. <https://doi.org/10.1002/ana.24135>
4. Mueller E. A., Moore M. M., Kerr D. C., et al. Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology*. 1998. No 51. P. 1555–1562. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1555>
5. McKhann G., Drachman D., Folstein M., Katzman R., Price D., Stadlan E. M. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984. No 34. P. 939–944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
6. Lee M., Bard F., Johnson-Wood K., et al. Abeta42 immunization in Alzheimer's disease generates Abeta N-terminal antibodies. *Annals of Neurology*. 2005. No 58. P. 430–435. <https://doi.org/10.1002/ana.20592>
7. Hardy J. Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved? *Current Alzheimer Research*. 2006. No 3. P. 71–73. <https://doi.org/10.2174/156720506775697098>
8. Arvanitakis Z., Wilson R. S., Bienias J. L., Evans D. A., Bennett D. A. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of Neurology*. 2004. Vol 61, No 5. P. 661–666. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.661>
9. Braak H., Braak E., Bohl J., Lang W. Alzheimer's disease: amyloid plaques in the cerebellum. *Journal of the Neurological Sciences*. 1989. Vol 93, No 2-3. P. 277–287. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(89\)90197-4](https://doi.org/10.1016/0022-510X(89)90197-4)
10. Bush A. I., Martins R., Rumble B., Moir R., Fuller S., Milward E., et al. The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets. *Journal of Biological Chemistry*. 1990. No 26. P. 15977–15983. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)55493-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)55493-4)

REFERENCES

- Lehmann, M., Regland, B., Blennow, K., & Gottfries, C. G. (2003). Vitamin B₁₂-B₆-folate treatment improves blood-brain barrier function in patients with hyperhomocysteinaemia and mild cognitive impairment. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 16(3), 145–50. <https://doi.org/10.1159/000071002>
- Blennow, K., Wallin, A., Fredman, P., Karlsson, I., Gottfries, C.G., & Svennerholm, L. (1990) Blood-brain barrier

- disturbance in patients with Alzheimer's disease is related to vascular factors. *Acta Neurologica Scandinavica*, 81, 323–326. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1990.tb01563.x>
- Altmann A., Tian L., Henderson V. W., & Greicius, M. D. (2014) Sex modifies the APOE-related risk of developing Alzheimer disease. *Annals of Neurology*, 75(4), 563–573. <https://doi.org/10.1002/ana.24135>
- Mueller, E. A., Moore, M. M., Kerr, D. C., et al. (1998) Brain volume preserved in healthy elderly through the eleventh decade. *Neurology*, 51(6), 1555–1562. <https://doi.org/10.1212/wnl.51.6.1555>
- McKhann, G., Drachman, D., Folstein, M., Katzman, R., Price D., & Stadlan E. M. (1984) Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34(7), 939–944. <https://doi.org/10.1212/wnl.34.7.939>
- Lee, M., Bard, F., Johnson-Wood, K., et al. (2005) Abeta42 immunization in Alzheimer's disease generates Abeta N-terminal antibodies. *Annals of Neurology*, 58(3), 430–435. <https://doi.org/10.1002/ana.20592>
- Hardy, J. (2006) Has the amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease been proved? *Current Alzheimer Research*, 3, 71–73. <https://doi.org/10.2174/156720506775697098>
- Arvanitakis, Z., Wilson, R. S., Bienias, J. L., Evans, D. A., & Bennett, D. A. (2004) Diabetes mellitus and risk of Alzheimer disease and decline in cognitive function. *Archives of Neurology*, 61(5), 661–666. <https://doi.org/10.1001/archneur.61.5.661>
- Braak, H., Braak, E., Bohl, J., & Lang, W. (1989) Alzheimer's disease: amyloid plaques in the cerebellum. *Journal of the Neurological Sciences*, 93(2-3), 277–287. [https://doi.org/10.1016/0022-510X\(89\)90197-4](https://doi.org/10.1016/0022-510X(89)90197-4)
- Bush, A. I., Martins, R., Rumble, B., Moir, R., Fuller, S., Milward, E., et al. (1990) The amyloid precursor protein of Alzheimer's disease is released by human platelets. *The Journal of Biological Chemistry*, 26, 15977–15983. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)55493-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)55493-4)

Отримано [Received] 01.02.2022

ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКИЙ БАРЬЕР КАК УНИКАЛЬНОЕ ВНУТРЕННЕЕ ПРОСТРАНСТВО НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

И. Ю. Борисюк, доктор фармацевтических наук, доцент,

[ORCID ID: 0000-0003-2824-9118](https://orcid.org/0000-0003-2824-9118), [НБУВ ID: 0008730](https://npu.edu.ua),

Одесский национальный медицинский университет, <https://onmedu.edu.ua>, office@onmedu.edu.ua

Кафедра технологии лекарств, Одесса, Украина, technology@onmedu.edu.ua

А. В. Замковая, кандидат биологических наук,

[ORCID ID: 0000-0002-8647-9301](https://orcid.org/0000-0002-8647-9301),

Одесский национальный медицинский университет, <https://onmedu.edu.ua>, office@onmedu.edu.ua

Кафедра технологии лекарств, Одесса, Украина, zamkovaya@gmail.com

Ю. Ю. Камни, кандидат медицинских наук, доцент,

[ORCID ID: 0000-0001-7465-4398](https://orcid.org/0000-0001-7465-4398),

Ужгородский национальный университет, <https://www.uzhnu.edu.ua>, official@uzhnu.edu.ua

Кафедра онкологии и радиологии, Ужгород, Украина, angelinakovalski@ukr.net

Аннотация. Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) – это специфическая внутрисистемная среда, которая имеет уникальные свойства микроциркуляции центральной нервной системы (ЦНС). **Целью статьи** является научно-экспериментальный обзор внутреннего ангиоэндотелиального барьера центральной нервной системы, его физиологической и биохимической роли, а также освещение научных аспектов взаимосвязи гематоэнцефалического барьера в формировании и патогенезе болезни Альцгеймера. **Материалы и методы.** В ходе

выполнения работы проведен клинический анализ 36 пациентов (средний возраст 71 ± 7 лет, $n=36$) с легкой и средней тяжестью болезни Альцгеймера, участвовавших в исследовании биомаркеров, включавших клинические оценки, визуализацию мозга, а также забор спинномозговой жидкости и плазмы в течение 1 года. Целостность ГЭБ оценивали с помощью CSF-альбуминового индекса (CSF-AI). **Результаты и их обсуждение.** Нарушение ГЭБ является стабильной характеристикой в течение 1 года и присутствует в важнейшей подгруппе пациентов с болезнью Альцгеймера. Возраст, пол, статус гена APOE4, сосудистые факторы риска и базовая оценка мини-психического состояния не объясняют изменчивостью целостности ГЭБ. На роль нарушения ГЭБ как модификатора прогрессирования заболевания предполагают корреляцию между индексом альбумина в спинномозговой жидкости и показателями прогрессирования заболевания в течение 1 года. Однако в последнее время интерес к иммунотерапии при легких и средних формах тяжести болезни Альцгеймера является одной из причин переоценить проблему разрушения или устойчивости ГЭБ, поскольку невредимый ГЭБ является потенциальным барьером для эффективной терапии антиамилоидным иммуноглобулином. **Выводы.** Нарушение транспортировки метаболитов через ГЭБ из-за его растущей дисфункции влияет на здоровье мозга и когнитивное функционирование и в результате выступает отправной точкой для нейродегенеративных заболеваний. Болезнь Альцгеймера усиливает дисфункции ГЭБ и активировывает необратимые нейродегенеративные изменения, ведущая роль в которых принадлежит белку амилоида эндотелиального воспаления и провоцирует ангиогенез. Разрушению нематоэнцефалического барьера может способствовать такое заболевание, как церебральная амилоидная ангиопатия.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер; эндотелиальные клетки; ангиогенез; болезнь Альцгеймера; ЦНС; бета-амилоидный белок.

HEMATO-ENCEPHALIC BARRIER AS A UNIQUE INTERNAL SPACE OF THE NERVOUS SYSTEM

I. Yu. Borysiuk, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor,
[ORCID ID: 0000-0003-2824-9118](https://orcid.org/0000-0003-2824-9118), [НБУВ ID: 0008730](https://nbyu.org/0008730),
Odessa National Medical University, <https://onmedu.edu.ua>, office@onmedu.edu.ua
Department of Drug Technology, Odessa, Ukraine, technology@onmedu.edu.ua

A. V. Zamkovaja, PhD in Biological Science,
[ORCID ID: 0000-0002-8647-9301](https://orcid.org/0000-0002-8647-9301),
Odessa National Medical University, <https://onmedu.edu.ua>, office@onmedu.edu.ua
Department of Drug Technology, Odessa, Ukraine, zamkovaya@gmail.com

Yu. Yu. Kampi, PhD in Medical Science, Associate Professor,
[ORCID ID: 0000-0001-7465-4398](https://orcid.org/0000-0001-7465-4398),
Uzhhorod National University, <https://www.uzhnu.edu.ua>, official@uzhnu.edu.ua
Department of Oncology and Radiology, Uzhhorod, Ukraine, angelinakovalski@ukr.net

Abstract. The blood-brain barrier (BBB) is a specific intra-systemic environment that has unique properties of the central nervous system (CNS) microcirculation. **The aim of the article** is a scientific and experimental review of the internal angioendothelial barrier of the central nervous system, its physiological and biochemical role, as well as the scientific aspects of the relationship between the blood-brain barrier in the formation and pathogenesis of Alzheimer's disease. **Materials and methods.** During the study, a clinical analysis of 36 patients (mean age 71 ± 7 years, $n = 36$) with mild to moderate Alzheimer's disease who participated in the study of biomarkers, which included clinical assessments, brain imaging, and cerebrospinal fluid sampling

and plasma for 1 year. The integrity of the GEB was assessed using the CSF-albumin index (CSF-AI). **Results and discussion.** GEB disorders are a stable feature for 1 year and are present in an important subgroup of patients with Alzheimer's disease. Age, sex, APOE4 gene status, vascular risk factors, and baseline assessment of mini-mental status do not explain the variability of GEB integrity. The role of GEB disorders as a modifier of disease progression suggests correlations between the albumin index in the cerebrospinal fluid and indicators of disease progression within 1 year. However, recent interest in immunotherapy in mild to moderate Alzheimer's disease has been one of the reasons for overestimating the failure or stability of GEBs, as intact GEBs are a potential barrier to effective antamyloid immunoglobulin therapy. **Conclusions.** Impaired transport of metabolites through HEB due to its increasing dysfunction affects brain health and cognitive functioning and consequently serves as a starting point for neurodegenerative diseases. Alzheimer's disease exacerbates GEB dysfunction and activates irreversible neurodegenerative changes, in which the leading role belongs to the amyloid protein of endothelial inflammation and provokes angiogenesis. Diseases such as cerebral amyloid angiopathy may contribute to the destruction of the non-encephalic barrier.

Keywords: blood-brain barrier; endothelial cells; angiogenesis; Alzheimer's disease; CNS; beta-amyloid protein.

ІНФОРМАЦІЯ ПРО АВТОРІВ

Борисюк Ірина Юріївна, доктор фармацевтичних наук, завідувач Кафедри технології ліків, Одеський національний медичний університет, Кафедра технології ліків, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна, <https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>.

Замкова Альона Вікторівна, кандидат біологічних наук, старший викладач, Одеський національний медичний університет, Кафедра технології ліків, Валіховський провулок, 2, м. Одеса, 65082, Україна, <https://orcid.org/0000-0002-8647-9301>.

Кампі Юрій Юрійович, кандидат медичних наук, доцент, Ужгородський національний університет, Кафедра онкології та радіології, вул. Грибоедова, 20, м. Ужгород, Україна, <https://orcid.org/0000-0001-7465-4398>.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Borysiuk Iryna Yuriyivna, Doctor of Pharmaceutical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Drug Technology, Odessa National Medical University, Department of Drug Technology, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0003-2824-9118>.

Zamkovaya Alyona Viktorivna, PhD in Biological Science, Senior lecturer, Odessa National Medical University, Department of Drug Technology, Valikhovskiy lane, 2, Odessa, 65082, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0002-8647-9301>.

Kampi Yuriy Yuriyovych, PhD in Medical Science, Associate Professor, Uzhhorod National University, Department of Oncology and Radiology, Griboyedova street, 20, Uzhhorod, Ukraine, <https://orcid.org/0000-0001-7465-4398>.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Citation (APA):

Borysiuk, I. Yu., Zamkovaja, A. V., & Kampi, Yu. Yu. (2022). Hemato-encephalic barrier as a unique internal space of the nervous system. *Likars'ka sprava*, (1-2), 14-24. [Ukrainian]. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(1-2\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(1-2)-02)

Цитування (ДСТУ):

Борисюк І. Ю., Замкова А. В., Кампі Ю. Ю. Гематоенцефалічний бар'єр як унікальний внутрішній простір нервової системи. *Лікарська справа*. 2022. (1-2), 14-24. [https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-\(1-2\)-02](https://doi.org/10.31640/2706-8803-2022-(1-2)-02)