

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K744>

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И ДЕМЕНЦИЯ – РОЛЬ ДИСФУНКЦИИ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА (ПО МАТЕРИАЛАМ ПОСЛЕДНИХ ЛЕТ)

О.С. Левин^{1, 2}, З.К. Гехаева¹

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1;

²ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 5

Контакты: Зулихан Казбековна Гехаева zulya9589@gmail.com

Представлены описание молекулярной архитектуры и физиологии гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), современные методы оценки состояния ГЭБ, роль его дисфункции при некоторых нейродегенеративных заболеваниях, а также вклад сосудистой патологии. Обсуждаются патогенетические механизмы, с помощью которых нарушение ГЭБ приводит к нейродегенерации. Ранняя диагностика при данных нозологиях имеет решающее значение для адекватной терапии и благоприятного прогноза. В связи с этим рассматривается возможность выявления нейровизуализационных паттернов, указывающих на нарушения проницаемости ГЭБ, а также изучаются патологоанатомические характеристики дисфункции ГЭБ.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, гликокаликс, маркер повреждения ГЭБ, дисфункция ГЭБ, нейровоспаление, деменция

Для цитирования: Левин О.С., Гехаева З.К. Нейродегенеративные заболевания и деменция – роль дисфункции гематоэнцефалического барьера (по материалам последних лет). Клиницист 2025;19(1):74–84.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K744>

Neurodegenerative diseases and dementia: the role of blood-brain barrier dysfunction (based on recent evidence)

O.S. Levin^{1, 2}, Z.K. Gekhaeva¹

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow 125993, Russia;

²Botkin Hospital, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia

Contacts: Zulikhan Kazbekovna Gekhaeva zulya9589@gmail.com

The review describes the molecular architecture and physiology of the blood-brain barrier (BBB), modern methods for assessing the condition of the BBB, the role of its dysfunction in some neurodegenerative diseases, and the contribution of vascular pathology. The pathogenetic mechanisms by which violation of BBB leads to neurodegeneration are discussed. Early diagnosis in these nosologies is crucial for adequate therapy and a favorable prognosis. In this regard, the possibility of identifying neuroimaging patterns indicating violations of BBB permeability is being considered, and the pathoanatomical characteristics of BBB dysfunction are also being studied.

Keywords: blood-brain barrier, glycocalyx, marker of BBB damage, BBB dysfunction, neuroinflammation, dementia

For citation: Levin O.S., Gekhaeva Z.K. Neurodegenerative diseases and dementia: the role of blood-brain barrier dysfunction (based on recent evidence). Klinitsist = The Clinician 2025;19(1):74–84. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1818-8338-2025-19-1-K744>

Введение

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) функционирует на уровне капилляров головного мозга. Через их внутреннюю поверхность, образованную эндотелиальными клетками, в отличие от других частей организма, не может происходить свободный обмен растворенных веществ из крови в мозг и обратно. Это объясняется тем, что эндотелиальные клетки, формирующие ГЭБ, соединяются плотными контактами, что приводит к высокому трансэндотелиальному электрическому сопротивлению и низкой парацеллюлярной и трансклеточной проницаемости [1]. Эндотелиальный монослой снаружи покрыт моноцитами (перицитами в капиллярах и клетками гладкой мускулатуры сосудов в артериолах и артериях) и концевыми отростками («подошвами») астроцитов [2, 3]. В отличие от высокопроницаемых системных капилляров, капилляры головного мозга демонстрируют низкую скорость объемного трансэндотелиального кровотока за счет транцитоза, что вместе с плотно закрытым эндотелием ограничивает поступление большинства молекул из крови в мозг, если только у них нет специализированных переносчиков и/или рецепторов в эндотелии головного мозга, которые облегчают их транспортировку через ГЭБ [4].

Поддержание целостности ГЭБ играет решающую роль для жесткого контроля химического состава интерстициальной жидкости (ИСЖ) головного мозга, которая имеет значение для синаптического функционирования, обработки информации и поддержания нейронных связей. Нарушение целостности ГЭБ сопряжено с повышением проницаемости сосудов, снижением мозгового кровотока и нарушением гемодинамических реакций [1, 3, 5, 6]. Нарушение ГЭБ позволяет токсичным молекулам, клеткам и микробным агентам проникать из крови в мозг, что, в свою очередь, связано с персистирующими воспалительными и иммунными реакциями, которые могут инициировать множественные пути нейродегенерации [7].

Молекулярная архитектура гематоэнцефалического барьера

Эндотелиальные клетки головного мозга соединены плотными и адгезивными контактами. В составе плотных контактов обнаруживаются окклюдин, клаудин-1, клаудин-3, клаудин-5 и клаудин-12, а также мембраносвязанные гуанилаткиназы, белки плотных контактов ZO1, ZO2 и ZO3, тогда как адгезивные контакты включают кадгерин, молекулу адгезии эндотелиальных клеток тромбоцитов и молекулы адгезии в местах соединения (junctional adhesion molecules, JAMS) JAMA, JAMB и JAMC [2]. Отсутствие пиноцитоза и объемного транцитоза жидкости способствует ограничению обмена растворенных веществ через эндотелий капилляров мозга, хотя кислород и углекислый

газ быстро диффундируют через него. Мелкие артериолы и капилляры являются основными источниками снабжения мозга кислородом. Кроме того, небольшие жирорастворимые молекулы и соединения с молекулярной массой <400 Да или <8 водородных связей (такие как этанол) могут проникать через ГЭБ путем простой трансмембранной диффузии [8]. Транспорт, опосредованный растворенными переносчиками, обеспечивает перенос углеводов, аминокислот, жирных кислот, монокарбоновых кислот, нуклеотидов, гормонов, витаминов, органических анионов и катионов через ГЭБ. Рецептор-опосредованный транцитоз обеспечивает трансэндотелиальный транспорт белков и пептидов в обоих направлениях: из крови в мозг (трансферрин и инсулин) и из мозга в кровь (аполипопротеины) [2, 8]. Натрийзависимый симпортер лизофосфатидилхолина 1 транспортирует незаменимые ω 3-жирные кислоты в мозг, что также имеет решающее значение для формирования ГЭБ [9, 10]. Специальные переносчики контролируют приток натрия в мозг в обмен на калий (Na^+ , K^+ -АТФаза) [11]. Другие переносчики регулируют транспорт ионов хлорида и кальция и способствуют обмену натрия на ионы водорода, хлорида — на ионы бикарбоната. АТФ-зависимые транспортеры, экспрессируемые на внутренней стороне ГЭБ, предотвращают накопление в мозге лекарств, ксенобиотиков и их метаболитов [2, 12]. Транспорт, опосредованный растворенными переносчиками, способствует выведению из центральной нервной системы в кровь возбуждающих аминокислот (таких как глутамат и аспартат), тогда как рецептор-опосредованный транцитоз выводит амилоид- β ($\text{A}\beta$) через ГЭБ, некоторые формы которого связаны с болезнью Альцгеймера (БА), поддерживая низкий уровень этих потенциально токсичных веществ в мозге [2, 13, 14].

Молекулы выводятся из мозга с помощью 2 механизмов: трансвазкулярного транспорта через ГЭБ и параваскулярного транспорта церебральной ИСЖ, которая движется в направлении, обратном потоку крови в артериальных сосудах [1, 2, 15, 16]. Результаты исследований, проведенных в 1980–1990-х годах, показали, что растворенные вещества, переносимые параваскулярным потоком церебральной ИСЖ, достигают субарахноидального пространства, которое заполнено цереброспинальной жидкостью (ликвором), и стекают в грудной лимфатический проток. Результаты дальнейших исследований подтвердили роль дуральной лимфатической системы в выведении ИСЖ и макромолекул пинальными лимфатическими сосудами, которые впадают в шейные лимфатические узлы [17, 18]. В физиологических условиях параваскулярный путь церебральной ИСЖ обеспечивает 15–20 % выведения связанных с БА форм $\text{A}\beta$ из мозга мышей, тогда как 80–85 % выводится путем трансвазкулярного переноса ГЭБ [19].

Эндотелиальный гликокаликс

Состоящий из протеогликанов, гликопротеинов и гликолипидов, эндотелиальный гликокаликс (ЭГК) покрывает всю внутреннюю поверхность эндотелиальных клеток капилляров в пределах ГЭБ [20]. Эта динамическая структура играет ключевую роль в регуляции проницаемости эндотелия, микроваскулярных реакций, адгезии лейкоцитов и продукции оксида азота (NO) [20–22].

Эндотелиальный гликокаликс представляет собой двухслойную волокнистую матрицу. Динамический слой толщиной 460 нм^{-1} мкм контактирует с кровью и состоит в основном (90 %) из гликозаминогликанов, таких как гепарансульфат, гиалуроновая кислота, хондроитинсульфат, дерматансульфат и кератинсульфат. Гликозаминогликаны несут в себе значительное количество отрицательно заряженных участков связывания, которые в зависимости от сульфатирования регулируют связывание с белками и, следовательно, влияют на проницаемость сосудов [23]. Они ковалентно связаны с протеогликанами, такими как синдеканы, которые образуют более плотную сетчатую структуру – стабильный эндотелиальный слой толщиной 200–300 нм. Динамическое взаимодействие между 2 слоями определяет функциональные и механические особенности гликокаликса. В результате этих структурных различий ЭГК может существовать в 3 различных формах в зависимости от его жесткости и толщины: интактной (мягкий и прямой), свернутой (жесткий и плоский) и утильной (более мягкий и плоский) в зависимости от концентрации Na^+ , который регулирует баланс жидкости в организме [24]. Высокая концентрация Na^+ в плазме крови уменьшает высвобождение NO и разрушает ЭГК, что является признаком эндотелиальной дисфункции [24, 25]. Интактный ЭГК указывает на его нормальное функционирование [26, 27]. В физиологически здоровой внеклеточной среде, характеризующейся низким содержанием Na^+ , структура ЭГК относительно стабильна, однако ей постоянно необходимо поддерживать баланс биосинтеза гликозаминогликанов и удаления существующих компонентов [26, 27]. Свернутый и утильный гликокаликсы являются признаками повреждения ЭГК. Свернутое состояние ЭГК вызвано высоким уровнем внеклеточного Na^+ . Утильный ЭГК является результатом действия гепараназы, фактора некроза опухоли α или других провоспалительных цитокинов при высоком содержании Na^+ [25]. Поскольку эти структурные различия связаны с функцией эндотелиоцитов, они используются в качестве маркеров для оценки функционирования ЭГК [24].

Результаты исследований показали, что ЭГК выполняет несколько ролей. Как регулятор проницаемости сосудов он предотвращает взаимодействие крупных молекул с эндотелиальными клетками и способствует поддержанию онкотического градиента [28]. Повреж-

дение ЭГК характеризуется увеличением проницаемости капилляров [22].

Другая роль связана с функцией механорецепторов, которые реагируют на изменение эластичности сосудистой стенки, вызванное воздействием мозгового кровообращения [29]. Более сильное давление, создаваемое кровотоком, увеличивает поглощение альбумина, изменяя свойства гликокаликса и увеличивая его толщину [22]. Это особенно очевидно в артериях с высоким давлением кровотока, где напряжение, оказываемое на сосудистую стенку, намного выше по сравнению с капиллярами. Повышенное напряжение на сосудистую стенку приводит к изменению ее реактивности, следствием чего является выработка NO, который расширяет кровеносные сосуды и снижает адгезию лейкоцитов и тромбоцитов [22, 30]. Неповрежденный ЭГК также обладает противосвертывающими свойствами, продуцируя и высвобождая NO, а также действуя как механотрансдуктор, влияющий на регуляцию кровотока [20, 31]. Эндотелиальные клетки секретируют хондроитинсульфат, крупный компонент ЭГК, который усиливает антикоагулянтные свойства циркулирующего в плазме антитромбина, обеспечивая постоянный уровень мозгового кровообращения [22].

Неповрежденный ЭГК также регулирует клеточную адгезию за счет уменьшения взаимодействия плазматических клеток с молекулами поверхностной адгезии эндотелиальных клеток, такими как молекула межклеточной адгезии 1, молекула адгезии сосудистых клеток 1, ограничивая лиганд-рецепторные взаимодействия, которые способствуют адгезии лейкоцитов [32]. При инфекции этот процесс рекрутирования лейкоцитов является жизненно важным и многоэтапным в иммунологическом ответе организма [22].

Наконец, ЭГК также является регулятором иммунных клеток. Компонентом ЭГК, играющим эту роль, является сиаловая кислота – моносахарид [33]. Сиалированные гликолипиды, гликопротеины и белки плазмы воздействуют на иммунные клетки, что способствует подавлению иммунной системы [33, 34]. В связи с этим десилирование раковых клеток является перспективной терапевтической задачей [33].

Повреждение ЭГК приводит к нарушению ГЭБ, которое считается ранним биомаркером когнитивных нарушений человека [35]. Изменения структуры микрососудов головного мозга, проницаемости ГЭБ и нейрососудистого взаимодействия также связаны с многочисленными неврологическими расстройствами, такими как БА [36]. Однако существует общее понимание, что ЭГК представляет собой динамичную и хрупкую структуру, легко подверженную повреждениям [21].

Сосудистая патология при нейродегенерации

Цереброваскулярная дисфункция и сосудистая патология способствуют снижению когнитивных

способностей и потере нейронов при БА в дополнение к патологии, связанной с отложением Аβ- и τ-протеина [1, 2, 37–40]. Многие данные указывают на то, что нарушение мозгового кровообращения при БА нельзя просто отнести к сопутствующей сосудистой деменции. Например, в 1 исследовании взаимосвязи между цереброваскулярными и нейродегенеративными заболеваниями в подгруппе пациентов с диагнозом БА, у которых не было признаков смешанной деменции, в 80 % случаев имелась сосудистая патология, включая цереброваскулярные заболевания, лакуны и множественные микроинфаркты, свидетельствующие о поражении мелких сосудов, кровоизлияниях, атеросклерозе, артериолосклерозе и церебральной амилоидной ангиопатии (ЦАА) [40]. Две подгруппы пациентов с диагнозом БА или цереброваскулярного заболевания на основании аутопсии продемонстрировали удивительно схожую распространенность сосудистых факторов риска, таких как ишемическая болезнь сердца, гиперхолестеринемия и диабет [40]. Повышение проницаемости ГЭБ у пациентов с ЦАА статистически значимо продемонстрировали в исследовании при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга с динамическим контрастированием (dynamic contrast enhancement, DCE), что, вероятно, прогнозирует отсроченное снижение когнитивных функций [41]. ЦАА, которая является важной причиной нарушения ГЭБ и одним из 3 патологических признаков БА, вызывает различные сосудистые патологии, которые способствуют снижению когнитивных способностей [15, 42]. Заболевание мелких сосудов головного мозга — распространенное состояние у пациентов с БА, оно является причиной ~50 % всех деменций в мире [6].

Сосудистые (инсульт, гипертония, диабет и т.д.) и генетические факторы (APOE4) — 2 пути, вызывающих нарушение ГЭБ и олигемию (снижение мозгового кровообращения), которые приводят к деменции. Согласно двухфакторной сосудистой гипотезе БА, поражение кровеносных сосудов является начальным этапом, вызывающим дисфункцию ГЭБ и снижение перфузии мозга, что, в свою очередь, приводит к повреждению нейронов и накоплению Аβ в головном мозге [1, 2, 38].

Сосудистая патология также способствует развитию других нейродегенеративных заболеваний. Например, цереброваскулярное заболевание играет важную роль в патогенезе болезни Паркинсона (БП), 2-го по распространенности нейродегенеративного заболевания, которое характеризуется накоплением α-синуклеина и дегенерацией дофаминергических нейронов в черной субстанции [40]. Сосудистые заболевания и факторы риска усугубляют двигательную дисфункцию и когнитивные нарушения при БП [43]. Цереброваскулярные заболевания, нарушение ГЭБ и сосудисто-нервные аномалии также обнаруживаются при болезни Гентинг-

тона (БГ) [44, 45]. Нарушение ГЭБ описано также при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) [46].

Признаки нарушения гематоэнцефалического барьера по данным нейровизуализации

В этом разделе представлены данные обзора результатов недавних исследований целостности и функции ГЭБ при БА и других нейродегенеративных заболеваниях с помощью позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) и МРТ.

Нарушение транспорта глюкозы

Глюкоза является ключевым энергетическим субстратом для мозга. Поглощение глюкозы мозгом измеряют с использованием ¹⁸F-фтор-2-дезоксиглюкозы (ФДГ) в качестве ПЭТ-индикатора [37]. ФДГ проникает в мозг через переносчика глюкозы 1 (GLUT-1), который экспрессируется только в эндотелии ГЭБ, а не в нейронах [2, 47]. Помимо этого, поглощение мозгом ФДГ зависит от мозгового кровообращения, которое снижено при умеренных когнитивных нарушениях (УКР) и на ранней стадии БА и предшествует атрофическим изменениям мозга [1, 5].

Поскольку поглощение ФДГ мозгом через ГЭБ зависит от GLUT-1, а не от прямого поглощения нейронами, сниженное поглощение ФДГ в головном мозге при БА указывает на сосудистый дефицит (то есть на нарушение функции ГЭБ). Уровни GLUT-1 существенно снижаются в микрососудах головного мозга при БА [48, 49]. Снижение транспорта ФДГ через ГЭБ и его поглощение мозгом предшествуют нейродегенерации и атрофии мозга у пациентов с УКР, у которых позже диагностируется БА, а также у пациентов с ранней стадией БА. Этот сосудистый дефицит следует учитывать при постановке доклинической стадии БА [50].

Результаты исследований ФДГ-ПЭТ также показывают, что у лиц с УКР снижено поглощение глюкозы в нескольких областях мозга (включая прекунеус, заднюю поясную извилину, правую угловую извилину и височную кору 2 сторон) до любых обнаруживаемых нейродегенеративных изменений, атрофии мозга и/или перехода в БА [51]. Снижение поглощения глюкозы в гиппокампе, теменно-височной коре и/или задней поясной извилине демонстрировалось с помощью ФДГ-ПЭТ на ранних стадиях БА [52].

Повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера для гадолиния

Нарушение ГЭБ в гиппокампе, центре памяти и обучения, наблюдалось у лиц с УКР при нейровизуализации с помощью DCE-МРТ. При этом методе проницаемость гадолиниевого контрастного вещества в мозг позволяет количественно определить региональную константу проницаемости ГЭБ, K_{trans} , используя метод анализа Патлака [39, 53]. Результаты исследования, в котором сравнивалось нарушение ГЭБ в гиппокампе

у лиц с УКР по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста, показали, что степень нарушения ГЭБ не зависела от сосудистых факторов риска, но коррелировала с повышенными уровнями в ликворе рецептора фактора роста тромбоцитов β (platelet-derived growth factor receptor β , PDGFR β), маркера повреждения перicyтов [39, 54]. Нарушение ГЭБ в гиппокампе произошло до развития его атрофии, которая обычно наблюдается на ранних стадиях БА, что повышает вероятность того, что нарушение ГЭБ может предшествовать нейродегенерации [39, 55].

По данным DCE-MPT-исследований выявлена повышенная проницаемость гадолиния через ГЭБ в коре, теменной и затылочной долях головного мозга у пациентов с деменцией с тельцами Леви по сравнению со здоровыми людьми контрольной группы [56]. У пациентов с БГ при DCE-MPT-анализе выявляется положительная корреляция повышенной проницаемости ГЭБ в хвостатом ядре с увеличением показателя тяжести заболевания [44].

Микрокровоизлияния

Повреждение кровеносных сосудов может привести к выраженному нарушению ГЭБ, проявляющемуся в виде церебральных микрокровоизлияний (микрогеморрагии), что часто наблюдается при БА, УКР и у лиц с повышенным генетическим риском БА (носители аллеля APOE* ϵ 4) [57–59]. ЦАА является одной из основных причин сосудистой дегенерации и долевых микрокровоизлияний при БА, способствуя нарушению ГЭБ, инфарктам, изменениям белого вещества и когнитивным нарушениям [15]. Локализация микрокровоизлияний зависит от этиологии: ЦАА вызывает долевые микрокровоизлияния, а гипертензивная васкулопатия — микрокровоизлияния в базальных ганглиях, таламусе, мозжечке и стволе головного мозга [60]. Микрокровоизлияния при БА преимущественно долевые (аналогично микрокровоизлияниям, связанным с ЦАА) и в основном обнаруживаются в затылочной доле [58, 61].

Поверхностный сидероз коры головного мозга (обнаружение субпиальных отложений гемосидерина) предложен в качестве альтернативного биомаркера визуализации для ЦАА [62, 63]. Степень поверхностного сидероза коры головного мозга, долевых микрокровоизлияний и амилоидных бляшек выше у пациентов с БА, чем в когнитивно-сохранной контрольной группе (как показано при МРТ- и ПЭТ-исследованиях [59]).

Микрокровоизлияния часто используются в качестве критерия для определения заболевания мелких сосудов головного мозга [64]. Небольшие гипоинтенсивные участки при МРТ (T2*, SWI), как полагают, представляют собой отложения гемосидерина, полученные из крови, вероятно, фагоцитированной макрофагами в периваскулярных пространствах после микрокровоизлияний [61]. Сила магнитного поля МРТ

определяет способность обнаруживать микрогеморрагии головного мозга [65]. Например, результаты 3T-MPT-исследований показывают, что примерно у 45 % пациентов с БА и у 25 % с УКР развиваются микрогеморрагии, тогда как результаты 7T-MPT-исследования показали, что у 78 % пациентов с БА есть микрогеморрагии [57, 59]. Поскольку в большинство современных исследований включены 1,5T- и 3T-MPT, частота микрогеморрагий при УКР и БА, вероятно, недооценена.

Церебральные микрокровоизлияния были обнаружены в глубоких областях серого вещества (включая хвостатое ядро, таламус, путамен и бледный шар), кортикальных областях и белом веществе у пациентов с БП с помощью T2*-взвешенных МРТ и SWI-MPT. Частота микрокровоизлияний выше у пациентов с БП-деменцией, чем у пациентов с БП без деменции и в контрольной группе, и связана со степенью поражения белого вещества [66, 67]. Гипоинтенсивные участки в коре головного мозга при T2-взвешенной МРТ, свидетельствующие о микрокровоизлияниях, также выявлены у пациентов с БАС [46].

Нарушение функции Р-гликопротеина

Р-гликопротеин опосредует активный транспорт лекарственных средств и ксенобиотических соединений из эндотелия в кровь, тем самым предотвращая их накопление в головном мозге [2, 12]. Р-гликопротеин очищает ГЭБ от А β , для чего требуется белок 1, подобный рецептору липопротеина низкой плотности (low density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1) [68, 69]. Функцию Р-гликопротеина клинически оценивают с помощью ¹¹C-верапамил-ПЭТ. Данные ПЭТ-исследований при БА продемонстрировали повышенное поглощение верапамила в лобной, теменной, височной и затылочной коре, а также в задней и передней поясных извилинах [70]. Аналогичным образом по данным ПЭТ-исследований с применением верапамила у пациентов с легкой формой БА выявлено существенное снижение активности Р-гликопротеина в теменно-височной, лобной и задней поясной извилинах коры головного мозга и гиппокампе [71]. Кроме того, результаты исследований с применением верапамила и ПЭТ показали снижение активности Р-гликопротеина в среднем мозге пациентов с БП, что указывает на дисфункцию ГЭБ [72]. В совокупности эти результаты предполагают, что снижение функции Р-гликопротеина вовлечено в патогенез нейродегенеративных заболеваний — либо за счет накопления ксенобиотических соединений в мозге (высокие уровни которых могут повреждать нейроны и приводить к воспалению), либо за счет снижения клиренса А β через ГЭБ. Таким образом, Р-гликопротеин и LRP-1 могут быть важными терапевтическими мишенями при БА и, возможно, при БП.

Патологоанатомические свидетельства нарушения гематоэнцефалического барьера

В этом разделе рассмотрены доказательства нарушения ГЭБ, полученные на основе анализа посмертных тканей пациентов с БА и другими нейродегенеративными заболеваниями. В этих исследованиях нарушение ГЭБ демонстрируется диффундированием молекул из капилляров мозга, дегенерацией ГЭБ-ассоциированных клеток (включая перициты и эндотелиальные клетки), инфильтрацией мозга циркулирующими лейкоцитами и эритроцитами, aberrантным ангиогенезом и молекулярными изменениями.

Эндотелиальная дегенерация и aberrантный ангиогенез

Сообщалось об уменьшении длины и диаметра капилляров (что указывает на эндотелиальную дегенерацию), снижении экспрессии белков плотных контактов и изменениях базальной мембраны капилляров в ткани головного мозга у пациентов с БА, а также у животных с генетической моделью БА [1, 73–76]. Эти изменения могут отражать aberrантный ангиогенез головного мозга при БА, вызванный низкой экспрессией в эндотелиальных клетках головного мозга гена *MEOX2*, кодирующего гомеобоксный белок *MEOX2* — регулятор пролиферации сосудистых клеток [76]. Растворимые факторы, синтезируемые перицитами, которые поддерживают здоровый эндотелий, также могут отсутствовать в головном мозге при БА из-за дегенерации перицитов, что потенциально может способствовать дегенерации эндотелия, как показано на животных моделях [77].

Эндотелиальная дегенерация с изменениями микрососудов (уменьшение толщины, длины и плотности эндотелиальных клеток), потеря и аномалии белков плотных контактов, а также изменения базальной мембраны также зарегистрированы в ткани головного мозга у пациентов с БП [78]. При иммуногистологическом анализе спинного мозга и мозговой ткани пациентов с БАС выявлены эндотелиальная дегенерация с уменьшением плотности соединений, изменениями базальной мембраны капилляров и увеличением периваскулярных пространств, а также диссоциация концевых ножек астроцитов от капилляров [79, 80]. Повышенная плотность капилляров и сниженное число более крупных микрососудов, свидетельствующие об aberrантном ангиогенезе, обнаружены при БГ в коре головного мозга и черной субстанции [44, 45].

Дегенерация перицитов

Иммуноокрашивание на перицитарный маркер PDGFR β выявило снижение покрытия перицитов и количества капилляров головного мозга в образцах головного мозга пациентов с БА, что свидетельствует о влиянии дозы гена, связанного с количеством аллелей APOE* ϵ 4 (по сравнению с гомозиготностью по APOE* ϵ 3)

[74, 75]. Результаты иммуноанализа кортикальной ткани БА подтвердили потерю перицитарного маркера PDGFR β в прекунеусе — области, поражаемой на ранних стадиях БА [81]. Перициты поддерживают целостность ГЭБ, а их дегенерация приводит к нарушению его функций [3, 77, 82]. Кроме того, перициты выводят A β из мозга, и их потеря ускоряет начало и прогрессирование A β - и τ -патологии у мышиных моделей БА [83]. Для некоторых нейродегенеративных заболеваний также подтверждена роль дегенерации перицитов в дисфункции ГЭБ [46, 80, 84].

Периваскулярная инфильтрация белками

В нескольких посмертных исследованиях ткани головного мозга пациентов с БА обнаружена (с использованием различных методов анализа: иммуногистохимии, иммуноблоттинга и окрашивания берлинской лазурью) периваскулярная инфильтрация белками в префронтальной и энторинальной коре и гиппокампе, включая скопления фибриногена, тромбина, альбумина, иммуноглобулина G и гемосидерина [74, 75, 81, 85]. Это также подтверждается результатами экспериментальных исследований с использованием моделей β -амилоидоза при БА и у трансгенных мышей APOE* ϵ 4 [83, 86]. Признаки нарушения ГЭБ наиболее выражены у лиц — носителей аллеля APOE* ϵ 4 — основной генетический фактор риска развития БА. При БП периваскулярное отложение белков локализуется в полосатом теле, что указывает на нарушение ГЭБ [78, 87]. Отложения фибриногена обнаружены в ткани головного мозга у пациентов с БГ [44]. Также отложения тромбина, иммуноглобулина G и гемосидерина выявлены в головном и спинном мозге у пациентов со спорадическими и семейными формами БАС [46, 79, 80].

Клеточная инфильтрация

Экстравазация эритроцитов обнаружена при БА, БП и БАС [46, 85, 87]. Инфильтрация периферическими макрофагами и нейтрофилами также была показана при БА [88, 89]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что нарушение ГЭБ при БА и других нейродегенеративных заболеваниях не только способствует экстравазации эритроцитов, что вызывает отложение гемосидерина (производного гемоглобина, переносимого эритроцитами), но и активирует врожденный иммунный ответ в головном мозге.

Молекулярные изменения

Результаты нескольких исследований показали, что эндотелий головного мозга при БА экспрессирует низкие уровни GLUT-1, специфичного для ГЭБ переносчика глюкозы, что приводит к снижению транспорта глюкозы через ГЭБ [47–49]. В микрососудах головного мозга при БА также наблюдается снижение экспрессии LRP-1, основного рецептора клиренса A β в ГЭБ [75, 90]. Снижение экспрессии LRP-1 приводит

к снижению клиренса Аβ из головного мозга, способствуя его накоплению в головном мозге [14]. Таким образом, LRP-1 является ключевой мишенью для повышения трансваскулярного клиренса Аβ [91]. Этот механизм может быть важен для увеличения эффективности современных методов лечения с выводом Аβ на основе анти-Аβ-антител, особенно методов лечения с механизмом действия периферического поглощения Аβ, для которого требуется вывод Аβ из мозга в кровь через ГЭБ [92, 93].

У пациентов с БА повышается уровень рецепторов к конечным продуктам расширенного гликирования (receptor for advanced glycation end products, RAGE) в микрососудах мозга — как в эндотелии, так и в муральных клетках [90]. RAGE транспортирует Аβ в направлении, противоположном LRP-1, опосредуя возвращение циркулирующего Аβ в мозг, что способствует воспалению. По данным экспериментальных исследований RAGE также выявлены в качестве основной терапевтической мишени при БА, что привело к началу клинического испытания азелирагона (блокатор RAGE) у пациентов с БА [94, 95]. Однако испытание соединения потерпело неудачу в исследовании III фазы и было остановлено ввиду неэффективности при дозе 5 мг. В настоящее время продолжаются поиски новых эффективных молекул-блокаторов RAGE.

По сравнению с контрольной группой у пациентов с БА повышены уровни как циклофилина А (провоспалительный цитокин), так и матриксной металлопротеиназы 9 в эндотелии и перицитах головного мозга. Такое увеличение особенно выражено у носителей АРОЕ*ε4, результаты сопоставимы с таковыми у трансгенных мышей АРОЕ*ε4; это позволяет предположить, что данное увеличение представляет собой активацию пути, разрушающего ГЭБ [75, 86]. Поскольку ингибитор циклофилина А алиспоривир показал себя многообещающим в клиническом исследовании III фазы в качестве дополнительного средства для лечения гепатита С, результаты этих исследований повышают вероятность того, что данные препараты также могут быть полезны для стабилизации ГЭБ у носителей аллеля АРОЕ*ε4 [96].

Роль нарушения гематоэнцефалического барьера в развитии нейродегенерации

Нейродегенеративные заболевания, рассмотренные выше, включают патологические изменения стенки сосуда, приводящие к нарушению ГЭБ. Эндотелиальная дегенерация приводит к потере белков плотных контактов и/или увеличению объемного кровотока в эндотелии за счет транцитоза [1, 2]. Связанная с этим дегенерация перицитов вызывает разрушение ГЭБ и запускает множественные пути нейродегенерации вследствие проникновения нескольких нейротоксичных белков из крови, включая плазминоген, тромбин и фибриноген, которые попадают в разные области

центральной нервной системы при различных нейродегенеративных заболеваниях [3, 77, 82].

Интерес представляют данные 2021 г., согласно которым церебролизин, обладающий свойствами естественных нейротрофических факторов, показал способность снижать проницаемость церебрального эндотелия, а также уровень провоспалительных и прокоагулянтных белков, одновременно увеличивая экспрессию белков плотных контактов, таких как окклюдин и клаудин-5, на 50 % в модели tPA-индуцированного повреждения ГЭБ ($p < 0,001$) [97]. В другой экспериментальной работе показаны снижение уровня матриксной металлопротеиназы 9 и повышение фактора роста эндотелия сосудов, что, вероятно, может способствовать улучшению проходимости и целостности сосудов, а также выживанию нейронов под действием церебролизина [98]. Эти результаты указывают на потенциал церебролизина в восстановлении функций ГЭБ.

Экстравазация красных кровяных телец (микровоизлияния) наблюдается почти при всех нейродегенеративных заболеваниях и приводит к периваскулярному накоплению токсичных железосодержащих белков (таких как гемоглобин), которые при расщеплении высвобождают свободное железо (Fe^{2+}), генерируя активные формы кислорода и способствуя развитию окислительного стресса в нейронах [46, 58, 65, 79, 99].

При нейродегенеративных заболеваниях, таких как БА, БП, дисфункция активного транспорта, опосредованного Р-гликопротеином, в ГЭБ приводит к накоплению токсичных ксенобиотических агентов (таких как загрязнители окружающей среды, пищевые добавки, пестициды и лекарства) в головном мозге [70–72]. Сниженные уровни Р-гликопротеина и LRP-1 в ГЭБ и повышенные уровни RAGE в микрососудах головного мозга приводят к нарушению выведения токсичных форм Аβ, связанных с БА, и их накоплению в головном мозге [2, 68, 90, 94]. Снижение кровотока и повышение уровня Аβ могут способствовать развитию τ-патологии — еще одного ключевого патологического признака БА [5].

Накопление нейротоксичных агентов и снижение мозгового кровообращения могут активировать микроглию и астроциты, что приводит к воспалительной реакции с секрецией нейротоксичных цитокинов и хемокинов [38]. Кроме того, при некоторых заболеваниях (таких как БА) инфильтрация мозга периферическими макрофагами и нейтрофилами предполагает активацию врожденного иммунного ответа [88, 89]. Нарушение ГЭБ приводит к образованию некоторых аутоантител к центральной нервной системе у людей, но их роль в патогенезе нейродегенеративных заболеваний до конца не изучена [100].

Заключение

Знания о молекулярных механизмах, лежащих в основе нарушения ГЭБ при немногочисленных нейродегенеративных заболеваниях человека, очень ограничены.

Большинство механистических данных получены на моделях этих заболеваний на животных. Однако разработка передовых методов нейровизуализации, способных выявлять изменения целостности ГЭБ у людей в небольших областях мозга, а также определять частоту и распределение микроповреждений с использованием высокопрочных магнитов 7Т, повысит выявляемость этих сосудистых изменений, которые

представляются многообещающими для будущих исследований. Изменения в структуре и функционировании ГЭБ, работе его рецепторов являются не только перспективными диагностическими маркерами, способными предсказывать развитие когнитивных нарушений за десятилетия до дебюта заболевания, но также представляют собой факторы, которые способствуют прогрессированию нейродегенеративного процесса.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011;12(12):723–38. DOI: 10.1038/nrn3114
2. Zhao Z., Nelson A.R., Betsholtz C., Zlokovic B.V. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell* 2015;163(5):1064–78. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.067
3. Sweeney M.D., Ayyadurai S., Zlokovic B.V. Pericytes of the neurovascular unit: key functions and signaling pathways. *Nat Neurosci* 2016;19(6):771–83. DOI: 10.1038/nn.4288
4. Mann G.E., Zlokovic B.V., Yudilevich D.L. Evidence for a lactate transport system in the sarcolemmal membrane of the perfused rabbit heart: kinetics of unidirectional influx, carrier specificity and effects of glucagon. *Biochim Biophys Acta* 1985;819(2):241–8. DOI: 10.1016/0005-2736(85)90179-8
5. Kiser K., Nelson A.R., Montagne A., Zlokovic B.V. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci* 2017;18(7):419–34. DOI: 10.1038/nrn.2017.48
6. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron* 2013;80(4):844–66. DOI: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
7. Левин О.С., Боголепова А.Н., Лобзин В.Ю. Общие механизмы патогенеза нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваний и возможности их коррекции. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(5):11–6. DOI: 10.17116/jnevro202212205111
Levin O.S., Bogolepova A.N., Lobzin V.Yu. General mechanisms of the pathogenesis of neurodegenerative and cerebrovascular diseases and the possibilities of their correction. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2022;122(5):11–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212205111
8. Pardridge W.M. Targeted delivery of protein and gene medicines through the blood-brain barrier. *Clin Pharmacol Ther* 2015;97(4):347–61. DOI: 10.1002/cpt.18
9. Nguyen L.N., Ma D., Shui G. et al. Mfsd2a is a transporter for the essential omega-3 fatty acid docosahexaenoic acid. *Nature* 2014;509(7501):503–6. DOI: 10.1038/nature13241
10. Ben-Zvi A., Lacoste B., Kur E. et al. Mfsd2a is critical for the formation and function of the blood-brain barrier. *Nature* 2014;509(7501):507–11. DOI: 10.1038/nature13324
11. Mokgokong R., Wang S., Taylor C.J. et al. Ion transporters in brain endothelial cells that contribute to formation of brain interstitial fluid. *Pflugers Arch* 2014;466(5):887–901. DOI: 10.1007/s00424-013-1342-9
12. Abbott N.J., Patabendige A.A., Dolman D.E. et al. Structure and function of the blood-brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010;37(1):13–25. DOI: 10.1016/j.nbd.2009.07.030
13. Vazana U., Veksler R., Pell G.S. et al. Glutamate-mediated blood-brain barrier opening: implications for neuroprotection and drug delivery. *J Neurosci* 2016;36(29):7727–39. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0587-16.2016
14. Storck S.E., Meister S., Nahrath J. et al. Endothelial LRP1 transports amyloid- β (1–42) across the blood-brain barrier. *J Clin Invest* 2016;126(1):123–36. DOI: 10.1172/JCI81108
15. Saito S., Ihara M. Interaction between cerebrovascular disease and Alzheimer pathology. *Curr Opin Psychiatry* 2016;29(2):168–73. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000239
16. Bakker E.N., Bacskaï B.J., Arbel-Ornath M. et al. Lymphatic clearance of the brain: perivascular, paravascular and significance for neurodegenerative diseases. *Cell Mol Neurobiol* 2016;36(2):181–94. DOI: 10.1007/s10571-015-0273-8
17. Aspelund A., Anttila S., Proulx S.T. et al. A dural lymphatic vascular system that drains brain interstitial fluid and macromolecules. *J Exp Med* 2015;212(7):991–9. DOI: 10.1084/jem.20142290
18. Louveau A., Smirnov I., Keyes T.J. et al. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature* 2015;523(7560):337–41. DOI: 10.1038/nature14432
19. Xie L., Kang H., Xu Q. et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science* 2013;342(6156):373–7. DOI: 10.1126/science.1241224
20. Reitsma S., Slaaf D.W., Vink H. et al. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007;454(3):345–59. DOI: 10.1007/s00424-007-0212-8
21. Reed M.J., Damodarasamy M., Banks W.A. The extracellular matrix of the blood-brain barrier: structural and functional roles in health, aging, and Alzheimer's disease. *Tissue Barriers* 2019;7(4):1651157. DOI: 10.1080/21688370.2019.1651157
22. Iba T., Levy J.H. Derangement of the endothelial glycocalyx in sepsis. *J Thromb Haemost* 2019;17(2):283–94. DOI: 10.1111/jth.14371
23. Becker B.F., Chappell D., Bruegger D. et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential. *Cardiovasc Res* 2010;87(2):300–10. DOI: 10.1093/cvr/cvq137
24. Fels J., Jeggle P., Liashkovich I. et al. Nanomechanics of vascular endothelium. *Cell Tissue Res* 2014;355(3):727–37. DOI: 10.1007/s00441-014-1853-5
25. Schierke F., Wyrwoll M.J., Wisdorf M. et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx contribute to Na⁺-induced vascular inflammation. *Sci Rep* 2017;7:46476. DOI: 10.1038/srep46476
26. Wiesinger A., Peters W., Chappell D. et al. Nanomechanics of the endothelial glycocalyx in experimental sepsis. *PLoS One* 2013;8(11):e80905. DOI: 10.1371/journal.pone.0080905
27. Fels J., Kusche-Vihrog K. Endothelial nanomechanics in the context of endothelial (Dys)function and inflammation. *Antioxid Redox Signal* 2019;30(7):945–59. DOI: 10.1089/ars.2017.7327
28. Radeva M.Y., Waschke J. Mind the gap: mechanisms regulating the endothelial barrier. *Acta Physiol (Oxf)* 2018;222(1). DOI: 10.1111/apha.12860
29. Pries A.R., Secomb T.W., Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch* 2000;440(5):653–66. DOI: 10.1007/s004240000307

30. Ebong E.E., Lopez-Quintero S.V., Rizzo V. et al. Shear-induced endothelial NOS activation and remodeling via heparan sulfate, glypican-1, and syndecan-1. *Integr Biol (Camb)* 2014;6(3):338–47. DOI: 10.1039/c3ib40199e
31. Ott I., Miyagi Y., Miyazaki K. et al. Reversible regulation of tissue factor-induced coagulation by glycosyl phosphatidylinositol-anchored tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000;20(3):874–82. DOI: 10.1161/01.atv.20.3.874
32. Shuvaev V.V., Tliba S., Nakada M. et al. Platelet-endothelial cell adhesion molecule-1-directed endothelial targeting of superoxide dismutase alleviates oxidative stress caused by either extracellular or intracellular superoxide. *J Pharmacol Exp Ther* 2007;323(2):450–7. DOI: 10.1124/jpet.107.127126
33. Möckl L. The emerging role of the mammalian glycocalyx in functional membrane organization and immune system regulation. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:253. DOI: 10.3389/fcell.2020.00253
34. Sieve I., Münster-Kühnel A.K., Hilfiker-Kleiner D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases. *Vascul Pharmacol* 2018;100:26–33. DOI: 10.1016/j.vph.2017.09.002
35. Nation D.A., Sweeney M.D., Montagne A. et al. Blood-brain barrier breakdown is an early biomarker of human cognitive dysfunction. *Nat Med* 2019;25(2):270–6. DOI: 10.1038/s41591-018-0297-y
36. Erdő F., Denes L., de Lange E. Age-associated physiological and pathological changes at the blood-brain barrier: A review. *J Cereb Blood Flow Metab* 2017;37(1):4–24. DOI: 10.1177/0271678X16679420
37. Montagne A., Nation D.A., Pa J. et al. Brain imaging of neurovascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2016;131(5):687–707. DOI: 10.1007/s00401-016-1570-0
38. Nelson A.R., Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta* 2016;1862(5):887–900. DOI: 10.1016/j.bbdis.2015.12.016
39. Montagne A., Barnes S.R., Sweeney M.D. et al. Blood-brain barrier breakdown in the aging human hippocampus. *Neuron* 2015;85(2):296–302. DOI: 10.1016/j.neuron.2014.12.032
40. Toledo J.B., Arnold S.E., Raible K. et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain* 2013;136(Pt9):2697–706. DOI: 10.1093/brain/awt188
41. Добрынина Л.А., Шамтиева К.В., Кремнева Е.И. и др. Контролируемая артериальная гипертензия и повреждение гематоэнцефалического барьера у больных с возрастзависимой церебральной микроангиопатией и когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2022;122(11):74–9. DOI: 10.17116/jnevro202212211174
Dobrynnina L.A., Shamtieva K.V., Kremneva E.I. et al. Controlled arterial hypertension and blood-brain barrier damage in patients with age-related cerebral small vessel disease and cognitive impairments. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2022;122(11):74–9. (In Russ.). DOI: 10.17116/jnevro202212211174
42. Hardy J., Allsop D. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci* 1991;12(10):383–8. DOI: 10.1016/0165-6147(91)90609-v
43. Malek N., Lawton M.A., Swallow D.M. et al. Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 2016;31(10):1518–26. DOI: 10.1002/mds.26698
44. Drouin-Ouellet J., Sawiak S.J., Cisbani G. et al. Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: potential implications for its pathophysiology. *Ann Neurol* 2015;78(2):160–77. DOI: 10.1002/ana.24406
45. Lin C.Y., Hsu Y.H., Lin M.H. et al. Neurovascular abnormalities in humans and mice with Huntington's disease. *Exp Neurol* 2013;250:20–30. DOI: 10.1016/j.expneurol.2013.08.019
46. Winkler E.A., Sengillo J.D., Sullivan J.S. et al. Blood-spinal cord barrier breakdown and pericyte reductions in amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol* 2013;125(1):111–20. DOI: 10.1007/s00401-012-1039-8
47. Winkler E.A., Nishida Y., Sagare A.P. et al. GLUT1 reductions exacerbate Alzheimer's disease vasculo-neuronal dysfunction and degeneration. *Nat Neurosci* 2015;18(4):521–30. DOI: 10.1038/nn.3966
48. McDougal D.B., Ferrendelli J.A., Yip V. et al. Use of nonradioactive 2-deoxyglucose to study compartmentation of brain glucose metabolism and rapid regional changes in rate. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990;87(4):1357–61. DOI: 10.1073/pnas.87.4.1357
49. Cunnane S., Nugent S., Roy M. et al. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer's disease. *Nutrition* 2011;27(1):3–20. DOI: 10.1016/j.nut.2010.07.021
50. Piert M., Koeppe R.A., Giordani B. et al. Diminished glucose transport and phosphorylation in Alzheimer's disease determined by dynamic FDG-PET. *J Nucl Med* 1996;37(2):201–8.
51. Rokka J., Grönroos T.J., Viljanen T. et al. HPLC and TLC methods for analysis of [¹⁸F]FDG and its metabolites from biological samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2017;1048:140–9. DOI: 10.1016/j.jchromb.2017.01.042
52. Simpson I.A., Chundu K.R., Davies-Hill T. et al. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1994;35(5):546–51. DOI: 10.1002/ana.410350507
53. Barnes S.R., Ng T.S., Montagne A. et al. Optimal acquisition and modeling parameters for accurate assessment of low K trans blood-brain barrier permeability using dynamic contrast-enhanced MRI. *Magn Reson Med* 2016;75(5):1967–77. DOI: 10.1002/mrm.25793
54. Sagare A.P., Sweeney M.D., Makhanoff J., Zlokovic B.V. Shedding of soluble platelet-derived growth factor receptor-β from human brain pericytes. *Neurosci Lett* 2015;607:97–101. DOI: 10.1016/j.neulet.2015.09.025
55. Whitwell J.L., Dickson D.W., Murray M.E. et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol* 2012;11(10):868–77. DOI: 10.1016/S1474-4422(12)70200-4
56. Gan J., Xu Z., Chen Z. et al. Blood-brain barrier breakdown in dementia with Lewy bodies. *Fluids Barriers CNS* 2024;21(1):73. DOI: 10.1186/s12987-024-00575-z
57. Brundel M., Heringa S.M., de Bresser J. et al. High prevalence of cerebral microbleeds at 7 Tesla MRI in patients with early Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012;31(2):259–63. DOI: 10.3233/JAD-2012-120364
58. Shams S., Martola J., Granberg T. et al. Cerebral microbleeds: different prevalence, topography, and risk factors depending on dementia diagnosis – the Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2015;36(4):661–6. DOI: 10.3174/ajnr.A4176
59. Yates P.A., Desmond P.M., Phal P.M. et al. Incidence of cerebral microbleeds in preclinical Alzheimer disease. *Neurology* 2014;82(14):1266–73. DOI: 10.1212/WNL.0000000000000285
60. Greenberg S.M., Vernooij M.W., Cordonnier C. et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol* 2009;8(2):165–74. DOI: 10.1016/S1474-4422(09)70013-4
61. Viswanathan A., Greenberg S.M. Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 2011;70(6):871–80. DOI: 10.1002/ana.22516
62. Feldman H.H., Maia L.F., Mackenzie I.R. et al. Superficial siderosis: a potential diagnostic marker of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease. *Stroke* 2008;39(10):2894–7. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510826
63. Charidimou A., Ni J., Martinez-Ramirez S. et al. Cortical superficial siderosis in Memory Clinic patients: further evidence for underlying cerebral amyloid angiopathy. *Cerebrovasc Dis* 2016;41(3–4):156–62. DOI: 10.1159/000442299

64. Blair G.W., Hernandez M.V., Thrippleton M.J. et al. Advanced neuroimaging of cerebral small vessel disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2017;19(7):56. DOI: 10.1007/s11936-017-0555-1
65. Shams S., Wahlund L.O. Cerebral microbleeds as a biomarker in Alzheimer's disease? A review in the field. *Biomark Med* 2016;10(1):9–18. DOI: 10.2217/bmm.15.101
66. Ham J.H., Yi H., Sunwoo M.K. et al. Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. *J Neurol* 2014;261(8):1628–35. DOI: 10.1007/s00415-014-7403-y
67. Janelidze S., Lindqvist D., Francardo V. et al. Increased CSF biomarkers of angiogenesis in Parkinson disease. *Neurology* 2015;85(21):1834–42. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002151
68. Cirrito J.R., Deane R., Fagan A.M. et al. P-glycoprotein deficiency at the blood-brain barrier increases amyloid-beta deposition in an Alzheimer disease mouse model. *J Clin Invest* 2005;115(11):3285–90. DOI: 10.1172/JCI25247
69. Wang W., Bodles-Brakhop A.M., Barger S.W. A role for P-glycoprotein in clearance of Alzheimer amyloid β -peptide from the brain. *Curr Alzheimer Res* 2016;13(6):615–20. DOI: 10.2174/1567205013666160314151012
70. Van Assema D.M., Lubberink M., Bauer M. et al. Blood-brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer's disease. *Brain* 2012;135(Pt1):181–9. DOI: 10.1093/brain/awr298
71. Deo A.K., Borson S., Link J.M. et al. Activity of P-glycoprotein, a β -amyloid transporter at the blood-brain barrier, is compromised in patients with mild Alzheimer disease. *J Nucl Med* 2014;55(7):1106–11. DOI: 10.2967/jnumed.113.130161
72. Kortekaas R., Leenders K.L., van Oostrom J.C. et al. Blood-brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain *in vivo*. *Ann Neurol* 2005;57(2):176–9. DOI: 10.1002/ana.20369
73. Горина Я.В., Осипова Е.Д., Моргун А.В. и др. Аберрантный ангиогенез в ткани головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Бюллетень сибирской медицины* 2020;19(4):46–52. DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-46-52
Gorina Ya.V., Osipova E.D., Morgun A.V. et al. Aberrant angiogenesis in brain tissue in experimental Alzheimer's disease. *Byulleten' sibirskoy meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine* 2020;19(4):46–52. (In Russ.). DOI: 10.20538/1682-0363-2020-4-46-52
74. Sengillo J.D., Winkler E.A., Walker C.T. et al. Deficiency in mural vascular cells coincides with blood-brain barrier disruption in Alzheimer's disease. *Brain Pathol* 2013;23(3):303–10. DOI: 10.1111/bpa.12004
75. Halliday M.R., Rege S.V., Ma Q. et al. Accelerated pericyte degeneration and blood-brain barrier breakdown in apolipoprotein E4 carriers with Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2016;36(1):216–27. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.44
76. Wu Z., Guo H., Chow N. et al. Role of the *MEOX2* homeobox gene in neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Med* 2005;11(9):959–65. DOI: 10.1038/nm1287
77. Bell R.D., Winkler E.A., Sagare A.P. et al. Pericytes control key neurovascular functions and neuronal phenotype in the adult brain and during brain aging. *Neuron* 2010;68(3):409–27. DOI: 10.1016/j.neuron.2010.09.043
78. Pienaar I.S., Lee C.H., Elson J.L. et al. Deep-brain stimulation associates with improved microvascular integrity in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 2015;74:392–405. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.12.006
79. Kwan J.Y., Jeong S.Y., Van Gelderen P. et al. Iron accumulation in deep cortical layers accounts for MRI signal abnormalities in ALS: correlating 7 tesla MRI and pathology. *PLoS One* 2012;7(4):e35241. DOI: 10.1371/journal.pone.0035241
80. Garbuzova-Davis S., Hernandez-Ontiveros D.G., Rodrigues M.C. et al. Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. *Brain Res* 2012;1469:114–28. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.05.056
81. Miners J.S., Schulz I., Love S. Differing associations between A β accumulation, hypoperfusion, blood-brain barrier dysfunction and loss of PDGFRB pericyte marker in the precuneus and parietal white matter in Alzheimer's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2018;38(1):103–15. DOI: 10.1177/0271678X17690761
82. Armulik A., Genové G., Mäe M. et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature* 2010;468(7323):557–61. DOI: 10.1038/nature09522
83. Sagare A.P., Bell R.D., Zhao Z. et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun* 2013;4:2932. DOI: 10.1038/ncomms3932
84. Gerrits E., Giannini L.A.A., Brouwer N. et al. Neurovascular dysfunction in GRN-associated frontotemporal dementia identified by single-nucleus RNA sequencing of human cerebral cortex. *Nat Neurosci* 2022;25(8):1034–48. DOI: 10.1038/s41593-022-01124-3
85. Cullen K.M., Kócsi Z., Stone J. Pericapillary haem-rich deposits: evidence for microhaemorrhages in aging human cerebral cortex. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25(12):1656–67. DOI: 10.1038/sj.jcbfm.9600155
86. Bell R.D., Winkler E.A., Singh I. et al. Apolipoprotein E controls cerebrovascular integrity via cyclophilin A. *Nature* 2012;485(7399):512–6. DOI: 10.1038/nature11087
87. Gray M.T., Woulfe J.M. Striatal blood-brain barrier permeability in Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35(5):747–50. DOI: 10.1038/jcbfm.2015.32
88. Zenaro E., Pietronigro E., Della Bianca V. et al. Neutrophils promote Alzheimer's disease-like pathology and cognitive decline via LFA-1 integrin. *Nat Med* 2015;21(8):880–6. DOI: 10.1038/nm.3913
89. Fiala M., Liu Q.N., Sayre J. et al. Cyclooxygenase-2-positive macrophages infiltrate the Alzheimer's disease brain and damage the blood-brain barrier. *Eur J Clin Invest* 2002;32(5):360–71. DOI: 10.1046/j.1365-2362.2002.00994.x
90. Donahue J.E., Flaherty S.L., Johanson C.E. et al. RAGE, LRP-1, and amyloid-beta protein in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2006;112(4):405–15. DOI: 10.1007/s00401-006-0115-3
91. Sagare A.P., Deane R., Zlokovic B.V. Low-density lipoprotein receptor-related protein 1: a physiological A β homeostatic mechanism with multiple therapeutic opportunities. *Pharmacol Ther* 2012;136(1):94–105. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.07.008
92. DeMattos R.B., Bales K.R., Cummins D.J. et al. Brain to plasma amyloid-beta efflux: a measure of brain amyloid burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Science* 2002;295(5563):2264–7. DOI: 10.1126/science.1067568
93. DeMattos R.B., Bales K.R., Cummins D.J. et al. Peripheral anti-A beta antibody alters CNS and plasma A beta clearance and decreases brain A beta burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(15):8850–5. DOI: 10.1073/pnas.151261398
94. Deane R., Singh I., Sagare A.P. et al. A multimodal RAGE-specific inhibitor reduces amyloid β -mediated brain disorder in a mouse model of Alzheimer disease. *J Clin Invest* 2012;122(4):1377–92. DOI: 10.1172/JCI58642
95. 2-Year extension study of azeliragon in subjects with Alzheimer's disease (STEADFAST Extension) US National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02916056>
96. Zeuzem S., Flisiak R., Vierling J.M. et al. Randomised clinical trial: alisporivir combined with peginterferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic HCV genotype 1 infection (ESSENTIAL II). *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42(7):829–44. DOI: 10.1111/apt.13342
97. Teng H., Li C., Zhang Y. et al. Therapeutic effect of Cerebrolysin on reducing impaired cerebral endothelial cell permeability. *Neuroreport* 2021;32(5):359–66. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001598
98. Zhang Y., Chopp M., Meng Y. et al. Improvement in functional recovery with administration of Cerebrolysin after experimental closed head injury. *J Neurosurg* 2013;118(6):1343–55. DOI: 10.3171/2013.3.JNS122061

99. Zhong Z., Ilieva H., Hallagan L. et al. Activated protein C therapy slows ALS-like disease in mice by transcriptionally inhibiting SOD1 in motor neurons and microglia cells. *J Clin Invest* 2009;119(11):3437–49. DOI: 10.1172/JCI38476

100. Calderón-Garcidueñas L., Vojdani A., Blaurock-Busch E. et al. Air pollution and children: neural and tight junction antibodies and combustion metals, the role of barrier breakdown and brain immunity in neurodegeneration. *J Alzheimers Dis* 2015;43(3):1039–58. DOI: 10.3233/JAD-141365

Вклад авторов. Все авторы внесли равный вклад в подготовку публикации.
Authors' contributions. All authors contributed equally to the publication.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.С. Левин / O.S. Levin: <https://orcid.org/0000-0003-3872-5923>

З.К. Гехаева / Z.K. Gekhaeva: <https://orcid.org/0000-0001-5285-7602>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.
Funding. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 14.05.2025. **Принята к публикации:** 23.06.2025. **Опубликована онлайн:** 27.06.2025.
Article submitted: 14.05.2025. **Accepted for publication:** 23.06.2025. **Published online:** 27.06.2025.