

СТРУКТУРНАЯ МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИЯ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА



Индиаминов Сайит Индиаминович¹, Хамраев Акбар Хайруллоевич²

1 - Республиканский научно-практический центр судебно-медицинской экспертизы министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент;

2 - Термизский филиал Ташкентского государственного медицинского университета, Республика Узбекистан, г. Термез

ОДАМ БОШ МИЯСИНИНГ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИТИК ТЎСИҒИНИНГ СТРУКТУРАВИЙ МОРФОЛОГИЯСИ ВА ФУНКЦИЯСИ

Индиаминов Сайит Индиаминович¹, Хамраев Акбар Хайруллоевич²

1 - Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг Республика суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази, Тошкент ш.;

2 - Тошкент давлат тиббиёт университетининг Термиз филиали, Ўзбекистон Республикаси, Термиз ш.

STRUCTURAL MORPHOLOGY AND FUNCTION OF THE BLOOD-ENCEPHALIC BARRIER OF THE HUMAN BRAIN

Indiaminov Sayit Indiaminovich¹, Khamraev Akbar Khairulloevich²

1 - Republican Scientific and Practical Center for Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, Tashkent;

2 - Termiz branch of Tashkent State Medical University, Republic of Uzbekistan, Termez

e-mail: akbar.khamrayev@mail.ru

Резюме. Тадқиқотнинг мақсади патологик ҳолатларда инсон бош миёси гемато-энцефалик тўсиғи бутунлиги бузилишларининг морфологик тузилиши, функционал хусусиятлари ва аниқлаш усулларини аниқлашдан иборат. Материалы и методы. Бош миё гемато-энцефалик тўсиғининг функционал морфологияси ва тузилишига бағишланган илмий адабиётлар таҳлили ўтказилган. Натижалар. ГЕТ марказий асаб тизимининг асосий таркибий қисми бўлиб, унинг функционал ва таркибий яхлитлиги миё гомеостазини сақлаш учун муҳим аҳамиятга эга эканлиги аниқланди. Барьер функциясининг бузилиши кўпгина патологик ҳолатлар патогенезида муҳим роль ўйнаши мумкин. Серебрал микротомир эндотелиал ҳужайралари, уларнинг перитситлар билан ўралган ва астроцитларнинг охирилари билан қопланган зич бирикмалари ГЕТнинг асосий морфофункционал тузилишини ташкил қилади. ГЕТ МНТ учун зарур бўлган моддаларнинг ташилишини тартибга солади, унинг ҳимоясини таъминлайди, шунингдек, гомеостозни қўллаб-қувватлайди. ГЕТ дисфункцияси генетик омиллар натижасида ҳам, нейродегенератив касалликларга олиб келадиган иккиламчи омиллар туфайли ҳам юзага келиши мумкинлиги таъкидланади. Хулосалар. ГЕТ тузилмалари бутунлигининг бузилиши белгиларини, шунингдек, унинг дисфункциясини аниқлаш морфологик ва экспериментал тадқиқотлар вазибаларини ҳал қилиш учун муҳим аҳамиятга эга. Бош миё биологик тўсиқлари тузилмаларининг морфофункционал хусусиятларини меъёрда ва патологик ҳолатларда янада чуқурроқ ўрганиш ушбу тузилмалар бутунлиги бузилиши билан боғлиқ касалликларни олдини олиш, таъхислаш ва даволашни такомиллаштиришида муҳим илмий-амалий аҳамият касб этади.

Калим сўзлар: бош миё, гемато-энцефалик тўсиқ, тузилиши, морфологияси, функцияси, яхлитликнинг бузилиши, таъхислаш усуллари.

Abstract. The aim of the study is to determine the morphological structures, functional features and methods for detecting violations of the integrity of the blood-brain barrier of the human brain in pathological conditions. Materials and methods. An analysis of the scientific literature on the functional morphology and structure of the blood-brain barrier of the brain was carried out. Results. It was established that the BBB is a fundamental component of the central nervous system, the functional and structural integrity of which is important for maintaining brain homeostasis. Impaired barrier function can play a significant role in the pathogenesis of many pathological conditions. Cerebral microvascular endothelial cells, their tight junctions surrounded by pericytes and covered with astrocyte endings constitute the main morphofunctional structure of the BBB. The BBB regulates the transportation of substances necessary for the central nervous system, provides its protection, and maintains homeostasis. It is emphasized that BBB dysfunction can occur both as a result of genetic factors and as a result of secondary factors leading to neurodegenerative diseases. Conclusions.

Identification of signs of violations of the integrity of the BBB structures, as well as its dysfunction, is of great importance for solving the problems of morphological and experimental research. Further study of the morphofunctional properties of the structures of biological barriers of the brain in normal and pathological conditions has important scientific and practical significance in the prevention, diagnosis and improvement of the treatment of diseases associated with violations of the integrity of these structures.

Keywords: brain, blood-brain barrier, structure, morphology, function, integrity violations, diagnostic methods.

Актуальность. Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) головного мозга является крупнейшим интерфейсом для обмена веществ между кровью и мозгом и образован эндотелиальными клетками, составляющими капилляры головного и спинного мозга большинства млекопитающих и других организмов с хорошо развитой ЦНС. Общая площадь ГЭБ у взрослого человека составляет от 12 до 18 м², исходя из средней площади поверхности микрососудов 150-200 см² на грамм ткани [1]. ГЭБ играет решающую роль в защите паренхимы мозга от проникновений различных экзогенных воздействий, поступающих с кровью в головной и спинной мозг.

Дисфункция ГЭБ все чаще будет наблюдаться по мере увеличения возраста людей, особенно в пожилом возрасте и в некоторой степени они присутствуют практически у каждого человека в возрасте старше 60 лет. Дисфункция ГЭБ приводит к нарушению микроциркуляции головного мозга, влияя на регуляцию мозгового кровотока и на метаболические процессы, а также препятствует удалению токсичных продуктов метаболизма, причиняет вред нейронам и тем самым вызывает нейродегенеративные процессы. В связи [1,4,7]. с этим изучение структурной морфологии и функции ГЭБ в норме и при различных патологических состояниях позволяет выявить патофизиологических основ нарушений целостности этих структур.

Цель исследования- определение морфологических структур, функциональных особенностей и методов выявления нарушений целостности гемато-энцефалического барьера головного мозга человека при патологических состояниях.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ научной литературы, посвященные функциональной морфологии и структуре гемато-энцефалического барьера головного мозга. Информация из научных статей на сайтах MEDLINE и web Scienc получена путём сбора ссылок, цитат и статистических данных, соответствующих статье. Различные поисковые термины использовались в полной и сокращённой форме, включая такие как головной мозг, барьер, гемато-энцефалической структура, морфология, функция, нарушения целостности, способы диагностики.

Результаты исследование и обсуждение. Существование барьера на границе между кровью и мозгом, отделяющего мозг от остального тела, было установлено Paul Ehrlich в 1909 году, когда он заметил, что краситель, введенный в периферию не окрашивают ткань мозга. Позже это было подтверждено его коллегой, который вводил тот же краситель в спинномозговую жидкость и заметил, что краситель окрашивал ткань головного мозга без экстравазации на периферии [5]. Структурные элементы ГЭБ-эндотелиальные клетки микрососудов, их базальная мембрана, астроциты и перициты, вместе с микроглиальными и нейрональными клетками, в настоящее время получили название-нейроваскулярной единицей [6,12].

Эндотелиальные клетки ГЭБ характеризуются уплощенной формой, выраженностью межэндотелиальных клеточных соединений, наличием очень небольшого количества белок caveол на поверхности просвета и большим количеством митохондрий, по сравнению с эндотелиальными клетками из других сосудистых зон [6].

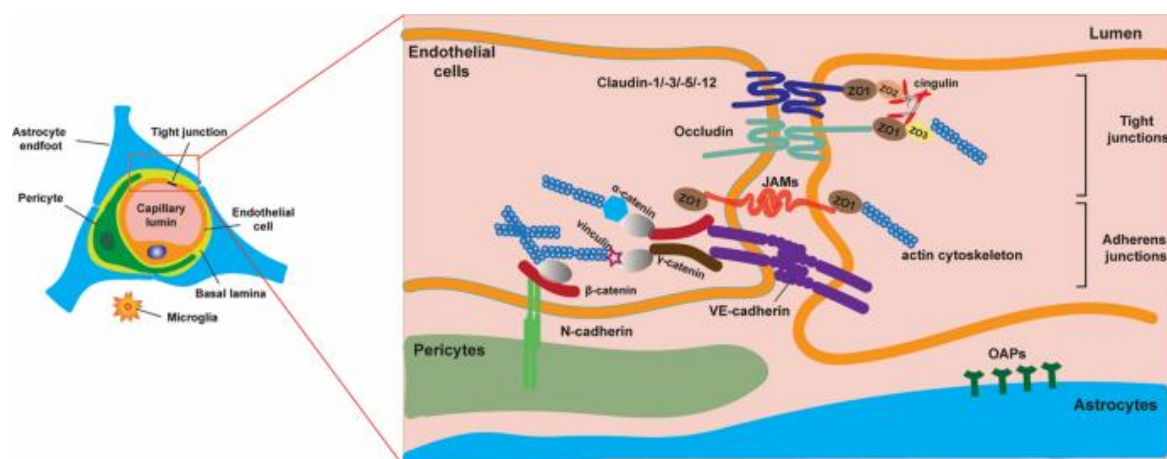


Рис 1. Структуры гемато-энцефалического барьера (Kadry, H., Noorani, B., & Cucullo, L, 2020)

В физиологических условиях через эндотелий ГЭБ свободно происходит диффузия крови в мозг и диффузия углекислого газа в обратном направлении, также проходят небольшие лимфоидные молекулы (до 400 мк), а более крупные молекулы поглощаются. Глюкоза, аминокислоты и другие питательные вещества поступают в мозг через транспортеры опосредованно [9]. В функциональном отношении перициты играют важную роль в поддержании целостности ГЭБ, способствуя ангиогенезу и микрососудистой стабильности, обеспечивают обмен ионами, метаболитами, вторичными мессенджерами и РНК между двумя типами клеток. Перициты обладают сократительными характеристиками, наподобие гладкомышечных клеток и тем самым могут регулировать диаметр капилляров и мозговой кровотока. Они также проявляют функции фагоцитирования с удалением токсичных метаболитов, обладают способностью мультипатогенных стволовых клеток, экспрессирует рецепторы сосудистых медиаторов-патехоламины, ангиотензин, вазопрессин и др. [2,4,7,10]. Астроциты ГЭБ - наиболее распространенные клетки головного мозга, которые участвуют в различных физиологических и биохимических процессах. В частности: создают компартментализацию нервной паренхимы; поддерживают гомеостаз в клеточном пространстве; регулирует pH; поглощают и обрабатывают нейромедиаторы путем предоставления нейронам богатых энергией субстратов; участвуют в передаче сигналов от нейронов в сосудистую сеть. [2,7,9]. ГЭБ также имеет плотно-адгезивное соединение (TjS), представляющее соединительный комплекс. Они состоят из трёх интегральных и молекул адгезии и мембранных белков-клаудина, окклюдина а также нескольких цитоплазматических белков, снижения этих белков было отмечено у больных с рассеянным склерозом, аутоиммунным энцефаломиелитом и при опухолевых заболеваниях [3,8,11]. Выявления признаков нарушений целостности структур ГЭБ, а также дисфункции его, имеет важное значение для решения задач морфологических и экспериментальных исследований, а также для определения тактики лечения больных, связанных с поражением структур ГЭБ. Разработаны ряд методов и маркеров, применяемых для исследованных проницаемости ГЭБ.

1. Применение красителя Эванс синий (Т-1824) для оценки состояния ГЭБ было сообщено в 1966 году Rössner и Temple. [5,9,12]. С момента введения в сосудистое русло Эванс Синий связывается с сывороточным альбумином и при разрушении структуры ГЭБ краситель просачивается и окрашивает участок головного

мозга в зоне поражения которого много легко визуализировать. До настоящего времени Эванс Синий широко применяется в качестве высокомолекулярного маркера для изучения проницаемости капилляров и клеточных мембран сосудов. Тем не менее, применение данного красителя в экспериментальных исследованиях имеют и ряд недостатков [7,11].

2. Применение пероксидазы хрома-(HRP). Использование пероксидазы хрома позволяет определить природу и локализацию поражений ГЭБ, а также состояния эндотелия, который можно легко визуализировать электронной микроскопией. Однако, при применении пероксидазы хрома необходимо учитывать ряд ограничений. В частности, пероксидаза хрома может вызвать денатурацию тучных клеток, что приводит и высвобождению гистамина и серотонина, что в последствии повлияют на проницаемость сосудов. Однако, такое состояние было отмечено только у отдалённых крыс.

3. Применение флуоресцентного натрия в дозе от 50 мг/кг до 500 мг/кг. Данный маркер значительно менее токсичен, чем Эванс Синий. Отмечено что флуоресцентного натрия можно выявить спектрофото- флуоресцентного методом;

4. Использование радиоактивно меченной сахарозы было предложено. Применение данного маркера позволяет количественно определить проницаемость барьера и считается более распространенным стандартом для измерения проницаемости ГЭБ [4,9]. Сахароза не связывается с белками, метаболический стабильней после парентерального введения. [2,5]. Однако, для выявления поражений ГЭБ этот маркер должен присутствовать в кровообращении достаточно долго;

5. Применение декстрана (полисахарид) является достаточно ценным маркером для установления состояния ГЭБ. Данный маркер позволяет определить путь поступления веществ из спинномозговой жидкости через эпителиальные клетки сосудистого сплетения. [9,12].

6. Периферийные маркеры-белки в спинномозговой жидкости могут быть обнаружены путем люмбальной пункции, и целостность ГЭБ – с помощью КТ с контрастным веществом или на МРТ, что имеет важное диагностическое значение. [1].

Выводы:

1. ГЭБ является фундаментальным компонентом ЦНС, функциональная и структурная целостность которого важна для поддержания гомеостаза мозга. Нарушение функции барьера может играть значительную роль в патогенезе многих патологических состояний.

2. Церебральные микрососудистые эндотелиальные клетки, их плотные соединения окруженные перицитами и покрытые окончаниями астроцитов составляют основную морфофункциональную структуру ГЭБ.

3. ГЭБ регулирует транспортировку необходимых для ЦНС веществ, обеспечивает защиту её, а также поддерживает гомеостаз. Дисфункция ГЭБ может возникнуть как в результате генетических факторов, так и вследствие вторичных факторов приводящие к нейродегенеративным заболеваниям.

4. Выявления признаков нарушений целостности структур ГЭБ, а также дисфункции его имеет важное значение для решения задач морфологических и экспериментальных исследований.

5. Дальнейшее изучение морфофункциональных свойств структур биологических барьеров головного мозга в норме и при патологических состояниях имеет важное научно-практическое значение в профилактике, диагностике и совершенствовании лечения заболеваний, связанных с нарушениями целостности этих структур.

Литература:

1. Abbott NJ. Dynamics of CNS barriers: evolution, differentiation, and modulation. *Cell Mol Neurobiol.* 2005;25(1):5–23.
2. Armulik A, Genove G, Betsholtz C. Pericytes: developmental, physiological, and pathological perspectives, problems, and promises. *Dev Cell.* 2011;21(2):193–215.
3. Berndt P, et al. Tight junction proteins at the blood–brain barrier: far more than claudin-5. *Cell Mol Life Sci.* 2019;76(10):1987–2002.
4. Hall CN, et al. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease. *Nature.* 2014;508 (7494):55–60.
5. Liebner S, Czupalla CJ, Wolburg H. Current concepts of blood–brain barrier development. *Int J Dev Biol.* 2011;55(4–5):467–76.
6. Liebner S, Engelhardt B. Development of the blood–brain barrier. In: *The blood brain barrier and its microenvironment: basic physiology to neurological disease.* New York: Taylor and Francis; 2005. p. 1–25.
7. Nakagomi T, et al. Brain vascular pericytes following ischemia have multipotential stem cell activity to differentiate into neural and vascular lineage cells. *Stem Cells.* 2015;33(6):1962–74.
8. Papadopoulos MC, et al. Occludin expression in microvessels of neoplastic and non-neoplastic human brain. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2001;27(5):384–95.

9. Pardridge WM. Blood–brain barrier endogenous transporters as therapeutic targets: a new model for small molecule CNS drug discovery. *Expert Opin Ther Targets.* 2015;19(8):1059–72.

10. Sagare AP, et al. Pericyte loss influences Alzheimer-like neurodegeneration in mice. *Nat Commun.* 2013;4:2932.

11. Uchida Y, et al. Involvement of claudin-11 in disruption of blood–brain, -spinal cord, and -arachnoid barriers in multiple sclerosis. *Mol Neurobiol.* 2019;56(3):2039–56.

12. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci.* 2011;12(12):723–38.

СТРУКТУРНАЯ МОРФОЛОГИЯ И ФУНКЦИЯ ГЕМАТО-ЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

Индияминов С.И., Хамраев А.Х.

Резюме. Цель исследования – определение морфологических структур, функциональных особенностей и методов выявления нарушений целостности гемато-энцефалического барьера головного мозга человека при патологических состояниях. Материалы и методы. Проведен анализ научной литературы, посвященной функциональной морфологии и структуре гемато-энцефалического барьера головного мозга. Результаты. Установлено, что ГЭБ является фундаментальным компонентом ЦНС, функциональная и структурная целостность которого важна для поддержания гомеостаза мозга. Нарушение функции барьера может играть значительную роль в патогенезе многих патологических состояний. Церебральные микрососудистые эндотелиальные клетки, их плотные соединения окруженные перицитами и покрытые окончаниями астроцитов составляют основную морфофункциональную структуру ГЭБ. ГЭБ регулирует транспортировку необходимых для ЦНС веществ, обеспечивает защиту её, а также поддерживает гомеостаз. Подчеркивается, что дисфункция ГЭБ может возникнуть как в результате генетических факторов, так и вследствие вторичных факторов приводящие к нейродегенеративным заболеваниям. Выводы. Выявления признаков нарушений целостности структур ГЭБ, а также дисфункции его имеет важное значение для решения задач морфологических и экспериментальных исследований. Дальнейшее изучение морфофункциональных свойств структур биологических барьеров головного мозга в норме и при патологических состояниях имеет важное научно-практическое значение в профилактике, диагностике и совершенствовании лечения заболеваний, связанных с нарушениями целостности этих структур.

Ключевые слова: головной мозг, гемато-энцефалический барьер, структура, морфология, функция, нарушения целостности, способы диагностики.