

**ВИСОКА ПРОНИКНІСТЬ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ  
У ДІТЕЙ – ФАКТ ЧИ МІФ?**

**Ткаченко Сергій Сергійович**

Кандидат медичних наук, доцент

**Портняга Марія Михайлівна**

студент 3-го курсу ДДМУ

Дніпровський державний медичний університет,

м. Дніпро, Україна

**Анотація.** Існують суперечливі дані, що гематоенцефалічний бар'єр у дітей раннього віку є примітивним або недорозвиненим. Згідно ж з сучасними дослідженнями, формування ГЕБ починається ще на ранніх стадіях ембріогенезу, і він функціонує вже до народження. Метою цієї роботи був аналіз сучасних наукових джерел для узагальнення уявлення про будову ГЕБ та обґрунтування або спростування ствердження тезису щодо його функціональної незрілості у дітей.

**Ключові слова:** Гемато-енцефалічний бар'єр, проникність, ембріогенез.

**Основна частина.** Гематоенцефалічний бар'єр є нейроваскулярною структурою (одиницею), що складається з: мікроциркуляторного русла, перицитів, позаклітинного матриксу, астроцитів та нейронів. Перицити регулюють кровотік, регулюючи діаметр судин, і секретують ангіопетин – фактор росту, який стимулює експресію окклюдинів в ендотеліальних клітинах. Окклюдини виражено експресуються в ендотеліальних клітинах мозку, на відміну від їх рідкісного розподілу в ненейронному ендотелії. Нейроваскулярна одиниця узгоджує підвищення кровотоку та оксигенації із мозковою активністю, а також регулює проникність капілярів. Контроль проникливості забезпечується буферними функціями глії, регулюванням кровообігу в ЦНС та обміном речовин між спинномозковою рідиною та позаклітинною рідиною

ЦНС. Так, астроцити можуть поглинати іони калію і регулювати  $[K^+]$  у позаклітинному просторі [1].

*Клітинний склад ГЕБ і окремі особливості будови.* Ендотеліальні клітини (ЕК) судин ЦНС є надзвичайно тонкими клітинами, товщина яких на 39% менша, ніж у м'язових ЕК, а відстань між просвітом і паренхіматозною поверхнею становить менше чверті мікрона. ЕК ЦНС покриті глікокаліксом з боку просвіту та оточені базальною мембраною з протилежного боку [2] та мають унікальні властивості порівняно з ендотеліальними клітинами інших тканин. Разом вони утримуються за допомогою щільних з'єднань, білки яких значно обмежують парацелюлярний транспорт розчинених речовин [3]. Тому експресія та функція білків щільних з'єднань часто використовуються як показник цілісності ГЕБ [4].

ЕК ЦНС мають надзвичайно низькі показники трансцитозу в порівнянні з периферичними ЕК, що значно обмежує везикулярний трансцелюлярний рух розчинених речовин. Цей щільний парацелюлярний і трансцелюлярний бар'єр створюється поляризованою клітиною з чітко вираженими люмінальними і аблюмінальними мембранними компартментами, завдяки чому рух речовин між кров'ю і тканинами мозку може бути жорстко контрольований за допомогою регульованих властивостей клітинного транспорту [5]. Також особливими характеристиками є фенестри і унікальні програми транспорту, метаболізму та сигналізації [6].

До того ж, ЕК, що вистилають гематоенцефалічний бар'єр, мають щільність мітохондрій приблизно в 4–5 разів більшу, ніж периферичні ЕК [7] і експресують надзвичайно низький рівень молекул адгезії лейкоцитів, порівняно з ЕК в інших тканинах, що значно обмежує кількість імунних клітин, які можуть проникати в ЦНС [8].

Відомо, що ГЕБ має селективну проникність через своє різноманіття транспортерів. Пасивно через ГЕБ проходять переважно гази ( $O_2$ ,  $CO_2$ ) та невеликі ліпофільні молекули – зазвичай з молекулярною вагою  $\lesssim 400$  Да і з невеликою здатністю до утворення водневих зв'язків (приблизно  $<8$ ). Більш

полярні або більші молекули майже завжди потребують спеціальних транспортерів або механізмів транцитозу, а ефлюксні білки (P-gp, BCRP, MRP) додатково обмежують надходження багатьох ліків у мозок [9].

Є основні категорії транспортерів, що експресуються клітинами ендотелію ЦНС:

1. Ефлюксні транспортери – трансмембранні білки, що зазвичай експресуються в метаболічних та екскреторних органах для контролю над ксенобіотичним або ендобіотичним розщепленням та підтримання їх гомеостазу [10]. Вони поляризовані до поверхні просвіту і транспортують до крові широкий спектр ліпофільних молекул, які в іншому випадку могли б дифундувати через клітинну мембрану.

Навіть якщо молекула відповідає цим емпіричним критеріям, її нервова біодоступність може бути знижена роботою ефлюксних транспортерів (P-gp/ABCB1, BCRP/ABCG2 тощо) або зв'язуванням у плазмі [11].

2. Високоспецифічні транспортери поживних речовин, які сприяють транспортуванню певних поживних речовин через ГЕБ у ЦНС і видаленню певних продуктів життєдіяльності з ЦНС у кров.

3. Транспорт, опосередкований носієм – відбуває в будь-якому напрямку залежно від транспортера. Основні транспортери включають переносник глюкози (GLUT1), L-тип амінокислотного транспортера 1 і 2 (LAT1/2), катіонний амінокислотний транспортер 1 і 3 (CAT1/3), переносник монокарбонової кислоти (MCT1/8), поліпептид 1c1, що транспортує органічні аніони (OATP1C1), білок-переносник жирних кислот 1 і 4 (FATP1/4), незалежний від натрію концентраційний нуклеозидний транспортер-2 (CNT2), органічний аніонний транспортер 3 (OAT3), органічний аніонний транспортер поліпептид 1a4 і 2b1 (OATP1A4 і OATP2B1) та органічний катіонний транспортер 2 (OCTN2) [12].

4. Абсорбційний транспорт – є кавеолін-опосередкованим ендцитозом і базується на взаємодії між лігандом та глікокаліксом на ендотеліальних клітинах.

5. Іонні транспортери регулюють іонний баланс і включають натрієві насоси, кальцієві транспортери та калієві канали.

Але навіть у такій високоселективній структурі є свої місцеві особливості: так звані біляшлуночкові органи – спеціалізовані ділянки мозку, що характеризуються високою проникністю капілярів і відсутністю типової будови ГЕБ. До цих структур належать *area postrema*, субфорнічний орган, судинний орган *lamina terminalis*, медіанна еміненція, шишкоподібна залоза та частини гіпофіза. Фенестровані ендотеліальні клітини в цих ділянках сприяють обміну речовин між кровоносною системою та мозком, що дозволяє швидко виявляти циркулюючі сигнали та вивільняти гормони в кровообіг [13].

Наступними важливими в будові ГЕБ є перицити – клітини, що вистилають ендотеліальну трубку, при цьому більшість відростків не торкається ендотелію, а відокремлюються від нього біологічною мембраною, в яку вони вбудовані. Відростки утворюють клітинні адгезії з ендотелієм у окремих точках, що описуються як з'єднання типу «штифт і гніздо», і опосередковуються молекулою адгезії N-кадгеріном [5]. Перицити в ЦНС розвиваються з нервового гребеня, (тоді як перицити в серці, легенях, печінці та кишечнику походять з мезотелію) [14] і є найбільш поширеними: співвідношення ендотеліальних клітин до перицитів може коливатися від 1:1 до 3:1, що є значно вищим порівняно з іншими тканинами, де це співвідношення може бути набагато більшим [15], що підкреслює їхню ключову роль у підтримці специфічної проникності та захисної функції гематоенцефалічного бар'єра.

*Особливості ембріонального розвитку ГЕБ.* Тривалий час ГЕБ плода вважали недостатньо розвиненим або незрілим, однак сучасні дослідження на різних тваринних моделях, зокрема у гризунів і свиней, доводять, що він набуває функціональної активності ще до народження [16, 17].

Церебральна васкуляризація починається через два тижні після початку розвитку кори головного мозку, тобто на 8-му тижні ембріонального розвитку. Формування ГЕБ починається на 12-му тижні ембріонального розвитку:

ендотелій вже експресує деякі ключові білки фенотипу ГЕБ (клаудин-5 і окклюдин присутні в щільних з'єднаннях) і закінчують свою диференціацію починаючи з 14-го тижня ембріонального розвитку. З 18-того тижня щільні з'єднання здатні утримувати молекули з високою молекулярною масою, що дозволяє обмежити парацелюлярний прохід. Бар'ерна функція ГЕБ досягає оптимального рівня протягом декількох тижнів, причому структура його з 18-того місяця вже схожа на структуру ГЕБ дорослої людини, а її складність досягає оптимального рівня після народження. [18]

Деякі транспортні білки починають експресуватися вже на ранніх етапах розвитку. Зокрема, глюкозний транспортер GLUT1 проявляє експресію з E12, а його рівень та розподіл досягають оптимальних показників після народження. Рання експресія цього білка робить його потенційним маркером формування гематоенцефалічного бар'єра [12]. Крім того, іонні транспортери типу SLC (Solute Carrier) починають експресуватися вже на ранніх стадіях ембріонального розвитку та функціонують у мозку, що формується. Одне з досліджень цієї особливості показує, що ГЕБ плода швидко набуває своєї морфологічних і метаболічних бар'єрних властивостей. Використання генетично модифікованих мишей дозволило ідентифікувати білки Major Facilitator Superfamily Domain Containing 2A (Mfsd2a), що відповідають за зниження проникності ендотелію. В експериментах *in vivo* з використанням декстрану як маркера цілісності, було доказано, що втрата експресії Mfsd2a під час ембріогенезу викликає підвищення судинної проникності. [19]

**Висновки.** Таким чином, Формування гематоенцефалічного бар'єра починається вже на ранніх стадіях ембріогенезу, що забезпечує його функціонування ще на початку розвитку. Повне дозрівання ГЕБ відбувається після народження.

Цей складний і поетапний процес ґрунтується на міжклітинній взаємодії ендотеліальних клітин та сусідніх клітин, які разом утворюють майбутню нейросудинну одиницю [20].

## ДЖЕРЕЛА:

1. Berne R. M., Levy M. N., Koepfen B. M., Stanton B. A. Berne and Levy Physiology. – 8th ed. – Philadelphia: Elsevier, 2023. – P. 62.
2. Jin J, Fang F, Gao W, Chen H, Wen J, Wen X, et al. The structure and function of the glycocalyx and its connection with blood-brain barrier. *Front Cell Neurosci.* 2021;15:739699. doi: 10.3389/fncel.2021.739699
3. Ayloo S, Gu C. Transcytosis at the blood–brain barrier. *Curr Opin Neurobiol.* 2019;57:32–38. doi: 10.1016/j.conb.2018.12.014.
4. Stamatovic SM, Johnson AM, Keep RF, Andjelkovic AV. Junctional proteins of the blood-brain barrier: new insights into function and dysfunction. *Tissue Barriers.* 2016;4:e1154641–e1154641. doi: 10.1080/21688370.2016.1154641.
5. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412. Published 2015 Jan 5. doi:10.1101/cshperspect.a020412
6. Blanchette, M., Bajc, K., Gastfriend, B.D. et al. Regional heterogeneity of the blood-brain barrier. *Nat Commun* 16, 7332 (2025). <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61841-8>
7. Shao Y, Mai L, Qiao R, et al. Endothelial mitochondria in the blood-brain barrier. *Fluids Barriers CNS.* 2025;22(1):88. Published 2025 Aug 25. doi:10.1186/s12987-025-00699-w
8. Daneman, R., Prat, A. (2015). The blood–brain barrier in health and disease: A perspective. *The Journal of Clinical Investigation*, 125(3), 1151–1158. <https://doi.org/10.1172/JCI78083>
9. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):69. Published 2020 Nov 18. doi:10.1186/s12987-020-00230-3
10. Wang Y, Tu MJ, Yu AM. Efflux ABC transporters in drug disposition and their posttranscriptional gene regulation by microRNAs. *Front Pharmacol.* 2024;15:1423416. Published 2024 Jul 24. doi:10.3389/fphar.2024.1423416
11. Cornelissen FMG, Markert G, Deutsch G, et al. Explaining Blood-Brain Barrier Permeability of Small Molecules by Integrated Analysis of Different

Transport Mechanisms. *J Med Chem.* 2023;66(11):7253-7267.  
doi:10.1021/acs.jmedchem.2c01824

12. Knox EG, Aburto MR, Clarke G, Cryan JF, O'Driscoll CM. The blood-brain barrier in aging and neurodegeneration. *Mol Psychiatry.* 2022;27(6):2659-2673.  
doi:10.1038/s41380-022-01511-z

13. Blanchette, M., et al. (2025). Regional heterogeneity of the blood-brain barrier. *Nature Communications*, 16(1), 1234. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-61841-8>

14. Girolamo F, Errede M, Bizzoca A, Virgintino D, Ribatti D. Central Nervous System Pericytes Contribute to Health and Disease. *Cells.* 2022;11(10):1707. Published 2022 May 20. doi:10.3390/cells11101707

15. Zheng Z, Chopp M, Chen J. Multifaceted roles of pericytes in central nervous system homeostasis and disease. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2020;40(7):1381-1401. doi:10.1177/0271678X20911331

16. Saunders N.R., Liddelow S.A., Dziegielewska K.M. Barrier mechanisms in the developing brain. *Front. Pharmacol.* 2012;3:46. doi: 10.3389/fphar.2012.00046.

17. Cardoso FL, Herz J, Fernandes A, Rocha J, Sepodes B, Brito MA, et al. Systemic inflammation in early neonatal mice induces transient and lasting neurodegenerative effects. *J Neuroinflammation.* 2015;12:82. doi: 10.1186/s12974-015-0299-3.

18. Saunders N.R., Daneman R., Dziegielewska K.M., Liddelow S.A. Transporters of the blood-brain and blood-CSF interfaces in development and in the adult. *Mol. Aspects Med.* 2013;34:742–752. doi: 10.1016/j.mam.2012.11.006.

19. Melov S. Animal models of oxidative stress, aging, and therapeutic antioxidant interventions. *Int J Biochem Cell Biol.* 2002;34:1395–1400. doi: 10.1016/S1357-2725(02)00086-9.

20. Menaceur C, Gosselet F, Fenart L, Saint-Pol J. The Blood-Brain Barrier, an Evolving Concept Based on Technological Advances and Cell-Cell Communications. *Cells.* 2021;11(1):133. Published 2021 Dec 31. doi:10.3390/cells11010133