



Церебральна амілоїдна ангіопатія як один з найпоширеніших видів хвороб дрібних судин головного мозку

Ю.О. Кишук¹, М.О. Черних¹, О.В. Солейко², Д.С. Маковець², А.М. Березовський¹

¹Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна

²Приватний вищий навчальний заклад «Київський медичний університет», Київ, Україна

Анотація. Хвороби дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) включають ряд нозологій, що впливають на дрібні артерії, капіляри та венули головного мозку і часто стають причиною ішемічного інсульту та мозкового крововиливу. Однією з найчастіших ХДСГМ є церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА), що характеризується відкладенням амілоїду в стінках судин, що веде до їх ослаблення та крововиливів. Цей процес часто асоціюється з нейродегенеративними захворюваннями, зокрема хворобою Альцгеймера. Розвиток ЦАА обумовлений множинними патогенними механізмами, зокрема ендотеліальною дисфункцією, порушеннями гематоенцефалічного бар'єра та нейрозапаленням, спричиненим активованими макрофагами. Оксид азоту, що виробляється ендотелієм, має важливе значення для регуляції судинного тону, і його зниження є маркером ендотеліальної дисфункції, що призводить до вазоконстрикції та ішемії. Водночас порушення гематоенцефалічного бар'єра викликає екстравазацію плазми крові, погіршує транспорт кисню та поживних речовин і стимулює нейрозапалення. ЦАА є мультифакторним захворюванням, і дослідження показують, що судинний оксидативний стрес, індукований макрофагами, також є важливим механізмом її розвитку. Оксидативний стрес, викликаний ферментом NOX2 в макрофагах, пошкоджує судини та стимулює накопичення амілоїду, що призводить до погіршення мозкового кровообігу та прогресування хвороби. У статті розглянуто основні механізми патогенезу ХДСГМ та ЦАА, підкреслено важливість ендотеліальної дисфункції та нейрозапалення у їх розвитку. Отримані результати можуть сприяти розробці нових терапевтичних стратегій для корекції ендотеліальної дисфункції та запальних процесів, що відкриває перспективи для лікування ЦАА та інших ХДСГМ.

Ключові слова: хвороби дрібних судин, церебральна амілоїдна ангіопатія, ендотеліальна дисфункція, нейрозапалення.

Вступ

Хвороба дрібних судин головного мозку (ХДСГМ) являє собою кластер нозологій з гетерогенною етіологією та патомеханізмом, що уражає такі елементи судинної системи головного мозку, як дрібні артерії, капіляри, артеріоли та венули [9]. Частка захворювання становить 20–30% випадків ішемічного інсульту [8, 18] та крововиливів у головний мозок [2, 12]. Типові магнітно-резонансні маркери ХДСГМ в головному мозку включають гіперінтенсивність білої речовини, лакуни, мікрокровотечі, збільшений периваскулярний простір та підкіркові інфаркти [6]. Одним з різновидів ХДСГМ є церебральна амілоїдна ангіопатія (ЦАА), яка характеризується аномальним згортанням розчинних білків у нерозчинні фібрилярні білкові форми та відкладенням цих сполук у стінках судин головного мозку. ЦАА є невиліковним захворюванням людей переважно літнього віку, може стати причиною зниження когнітивних функцій та спонтанних внутрішньомозкових крововиливів [13]. Також з ЦАА часто пов'язують розвиток хвороби Альцгеймера.

Мета огляду: аналіз сучасних даних щодо патогенетичних механізмів розвитку ЦАА та інших форм ХДСГМ, вивчення ролі ендотеліальної дисфункції, порушень гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ), нейрозапалення та оксидативного стресу у прогресуванні патології, а також оцінка перспективних терапевтичних підходів до корекції цих порушень.

Об'єкт і методи дослідження

Проаналізовано статті з журналів, які індексуються в науково-метричних базах PubMed та Scopus, а також українські та зарубіжні наукові періодичні видання. Проаналізо-

вано понад 50 статей, з яких до цього огляду включено 18. Відібрано статті, які вказують на патологічні зміни та механізми при ХДСГМ.

Результати та їх обговорення

Розвиток ЦАА характеризується рядом патоморфологічних змін, деякі з них є спільними для всієї групи ХДСГМ.

Механізмами, які лежать в основі патологічних ознак ХДСГМ, є декілька факторів, таких як ендотеліальна дисфункція, порушення ГЕБ, зміни білої речовини та процес запалення [6].

Ендотеліальні клітини (ЕК) слугують структурним та функціональним бар'єром між кров'ю та нервовою тканиною, модулюючи кровотік, регулюючи транспорт циркулюючих компонентів і беручи участь у запальних процесах. Усе більше сучасних досліджень доводять зв'язок між ендотеліальною дисфункцією та патологічними змінами при ХДСГМ [10]. Пошкодження головного мозку, викликане ендотеліальною дисфункцією, виявляється декількома способами через різні механізми. Однією з основних ролей ЕК є регуляція тону судинної стінки в церебральних артеріях і мікросудинах. Оксид азоту (NO), отриманий з ЕК, є важливою сигнальною молекулою, яка опосередковує розширення судин у відповідь на зовнішні подразники [4]. Знижене вивільнення NO є встановленим показником для виявлення ендотеліальної дисфункції, оскільки це порушення призводить до патологічної вазоконстрикції і, зрештою, ішемії тканин. Рівень ендотеліальної NO-синтази (eNOS), ферменту, який перетворює L-аргінін на NO, також можна використовувати для оцінки виробництва NO. Дослідження на тваринних моделях ХДСГМ та спинномозковій рідині

пацієнтів із ХДСГМ свідчать про зниження eNOS, що вказує на дисфункцію ЕК [10]. Крім того, судинні фактори ризику, такі як старіння та гіпертензія, можуть підвищити рівень активних форм кисню, змушуючи eNOS виробляти руйнівний супероксидний аніон ($O_2^{\cdot-}$), який, своєю чергою, ще більше знижує біодоступність NO [4]. Ендотелін-1 (ЕТ-1) є важливим регульованим фактором для підтримки гомеостазу в судинах, який може впливати на клітини гладких м'язів, викликаючи вазоконстрикцію, але також стимулювати сусідні ЕК виробляти NO, викликаючи вазодилатацію. Дисфункція ЕК призводить до підвищення ЕТ-1 у плазмі крові та порушує баланс між NO та ЕТ-1, що робить ЕТ-1 ще одним фактором патологічної вазоконстрикції [10].

Порушення ГЕБ стає причиною екстравазації рідини та інших компонентів плазми крові, спричиняючи розширення периваскулярного простору, локалізоване пошкодження паренхіми головного мозку, таке як церебральні мікрокровотечі, та зміни білої речовини. Крім того, порушення може також збільшити об'єм інтерстиціальної рідини та потовщити та/або зробити стінки артеріол жорсткішими, посилюючи їх вазодилатацію та ще більше порушуючи транспорт кисню та поживних речовин [17].

Причинами пошкодження ГЕБ при ХДСГМ можуть бути декілька потенційних механізмів. Для цілісності ГЕБ дуже важливим є утворення та підтримка рівня білків TJ claudin-5 і occludin, які експресуються ЕК. У результаті проведених досліджень доведено, що дисфункція ЕК зумовила зниження експресії claudin-5 [11]. Оксидативний стрес через старіння та гіпертензію при ХДСГМ вважається основним фактором ризику порушення ГЕБ, оскільки він знижує біодоступність NO, що призводить до втрати білків TJ [5].

Порушення ГЕБ може спричинити збільшення об'єму інтерстиціальної рідини, а периваскулярний набряк, що виникне в результаті цього, може спричинити інтоксикацію клітин головного мозку. Крім того, руйнування ГЕБ зумовлює надходження потенційно шкідливих токсинів та імунних клітин у головний мозок, що може безпосередньо спричинити шкідливі наслідки. Витік компонентів крові також може опосередковано спричинити травму головного мозку. Наприклад, екстравазований фібриноген перешкоджає дозріванню клітин — попередників олігодендроцитів, тим самим пригнічуючи підтримку та відновлення мієліну [1]. Фібрин, що відщеплюється від фібриногену, здатний викликати місцеве нейрозалпалення шляхом активації мікроглії та залучення периферичних макрофагів, клітин, які, як відомо, зумовлюють прогресування демієлінізації.

Одним з найбільш поширених типів ХДСГМ є ЦАА. Захворювання характеризується поступовим накопиченням амілоїду в стінках артеріол, особливо в лептоменінгеальних і кортикальних стінках, які стають фрагментованими, і відбувається екстравазація крові [9]. Ця ангіопатія часто відзначається при хворобі Альцгеймера та синдромі Дауна [3]. Поширеність ХДСГМ, пов'язаних з амілоїдозом, зростає з віком. Це може призвести до великих лобарних крововиливів [14], а також церебральних мікрокровотеч [16].

В основі патогенезу ЦАА лежить відкладення амілоїду- β (А β) у церебральних кровонесних судинах [15]. ЦАА має руйнівні наслідки для здоров'я головного мозку, що призводить до паренхіматозних крововиливів, ураження білої речовини та поверхневого кортикального сидерозу, і на сьогодні залишається невиліковним [7].

Дослідження свідчать, що саме збій судинного кліренсу А β є одним із механізмів розвитку ЦАА [7]. Також до факто-

рів ЦАА належать А β -індукований судинний оксидативний стрес, супутня нейроваскулярна дисрегуляція та пошкодження. Основним джерелом оксидативного стресу, який викликає накопичення амілоїдних бляшок і пошкодження судин, є макрофаги кордону мозку (МКМ). Ці клітини розташовані в мозкових оболонках, периваскулярному просторі та судинних сплетеннях. МКМ експресують високий рівень ферменту NOX2, який продукує активні форми кисню (АФК). Ці високореактивні молекули пошкоджують клітини судинної стінки, спричиняючи розвиток запалення та накопичення амілоїду. Рецептор CD36, який експресується на поверхні МКМ, здатний зв'язувати А β . Ця взаємодія активує різноманітні сигнальні шляхи в клітині, що призводить до посилення виробництва АФК та запальних медіаторів. Оксидативний стрес, індукований МКМ, пошкоджує ендотелій судин, що призводить до порушення вазореактивності та зниження церебрального кровотоку. Це, своєю чергою, погіршує умови для кліренсу А β і викликає його подальше накопичення [15]. Активовані МКМ виділяють різноманітні запальні цитокіни, які посилюють запальну реакцію в головному мозку і зумовлюють прогресування ЦАА.

Висновки

ЦАА є складним мультифакторним захворюванням, яке виникає через порушення кліренсу А β , що призводить до накопичення цього білка в стінках судин головного мозку. Одними з основних патогенетичних механізмів є порушення функції ендотеліальних клітин та дисфункція ГЕБ. Роль ендотеліальної дисфункції в розвитку ЦАА підкріплюється зниженням біодоступності NO, підвищенням рівня ЕТ-1, а також активністю макрофагів, що спричиняють розвиток запальних процесів і оксидативного стресу. Ці процеси порушують вазорегуляцію та зумовлюють подальше накопичення амілоїду в судинах головного мозку, що, своєю чергою, викликає локальні крововиливи та пошкодження білої речовини.

Виявлені механізми можуть стати основою для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на корекцію ендотеліальної дисфункції та нейрозапальних процесів, а також на відновлення функції ГЕБ. Оскільки ЦАА тісно пов'язана з хворобою Альцгеймера, вивчення її патогенезу може дати нові підходи до лікування не лише ЦАА, але й інших нейродегенеративних захворювань.

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень повинні зосередитися на глибшому розумінні молекулярних механізмів порушення ГЕБ і функції ендотеліальних клітин, а також на розробці біомаркерів для ранньої діагностики ЦАА. Крім того, важливими є дослідження щодо впливу терапевтичних агентів, які можуть модулювати оксидативний стрес, покращувати кліренс А β або відновлювати нормальну функцію ГЕБ, що відкриває можливості для створення інноваційних лікувальних підходів.

Список використаної літератури

1. Archie S.R., Al Shoyaib A., Cucullo L. (2021) Blood-Brain Barrier Dysfunction in CNS Disorders and Putative Therapeutic Targets: An Overview. *Pharmaceutics*, 13(11): 1779. doi.org/10.3390/pharmaceutics13111779.
2. Caprio F.Z., Maas M.B., Rosenberg N.F. et al. (2013) Leukoaraisosis on magnetic resonance imaging correlates with worse outcomes after spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke*, 44(3): 642–646. doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.676890.
3. Coria F., Rubio I. (1996) Cerebral amyloid angiopathies. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 22(3): 216–227. doi.org/10.1111/j.1365-2990.1996.tb00897.x



4. De Silva T.M., Faraci F.M. (2020) Contributions of Aging to Cerebral Small Vessel Disease. Annual review of physiology, 82: 275–295. doi.org/10.1146/annurev-physiol-021119-034338.
5. De Silva T.M., Miller A.A. (2016) Cerebral Small Vessel Disease: Targeting Oxidative Stress as a Novel Therapeutic Strategy? Frontiers in pharmacology, 7: 61. doi.org/10.3389/fphar.2016.00061.
6. Gao Y., Li D., Lin J. et al. (2022) Cerebral small vessel disease: Pathological mechanisms and potential therapeutic targets. Frontiers in aging neuroscience, 14: 961661. doi.org/10.3389/fnagi.2022.961661.
7. Greenberg S.M., Bacskaï B.J., Hernandez-Guillamon M. et al. (2020) Cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease — one peptide, two pathways. Nature reviews. Neurology, 16(1): 30–42. doi.org/10.1038/s41582-019-0281-2.
8. Kwon S.M., Choi K.S., Yi H.J. et al. (2018) Impact of brain atrophy on 90-day functional outcome after moderate-volume basal ganglia hemorrhage. Scientific reports, 8(1): 4819. doi.org/10.1038/s41598-018-22916-3.
9. Litak J., Mazurek M., Kulesza B. et al. (2020) Cerebral Small Vessel Disease. Int. J. Mol. Sci., 21(24): 9729. doi.org/10.3390/ijms21249729.
10. Quick S., Moss J., Rajani R.M., Williams A. (2021) A Vessel for Change: Endothelial Dysfunction in Cerebral Small Vessel Disease. Trends in neurosciences, 44(4): 289–305. doi.org/10.1016/j.tins.2020.11.003.
11. Rajani R.M., Quick S., Ruigrok S.R. et al. (2018) Reversal of endothelial dysfunction reduces white matter vulnerability in cerebral small vessel disease in rats. Sci. Translational Med., 10(448): eaam9507. doi.org/10.1126/scitranslmed.aam9507.
12. Ryu W.S., Woo S.H., Schellingerhout D. et al. (2017) Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes. Brain: a journal of neurology, 140(1): 158–170. doi.org/10.1093/brain/aww259.
13. Singh B., Lavezo J., Gavito-Higueroa J. et al. (2022) Updated Outlook of Cerebral Amyloid Angiopathy and Inflammatory Subtypes: Pathophysiology, Clinical Manifestations, Diagnosis and Management. J. Alzheimer's disease reports, 6(1): 627–639. doi.org/10.3233/JADR-220055.
14. Smith E.E., Eichler F. (2006) Cerebral amyloid angiopathy and lobar intracerebral hemorrhage. Arch. Neurol., 63(1): 148–151. doi.org/10.1001/archneur.63.1.148.
15. Uekawa K., Hattori Y., Ahn S.J. et al. (2023) Border-associated macrophages promote cerebral amyloid angiopathy and cognitive impairment through vascular oxidative stress. Molecular neurodegeneration, 18(1): 73. doi.org/10.1186/s13024-023-00660-1.
16. Viswanathan A., Chabriat H. (2006) Cerebral microhemorrhage. Stroke, 37(2): 550–555. doi.org/10.1161/01.STR.0000199847.96188.12.
17. Wardlaw J.M., Smith C., Dichgans M. (2019) Small vessel disease: mechanisms and clinical implications. The Lancet. Neurol., 18(7): 684–696. doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30079-1.
18. Zhang A.J., Yu X.J., Wang M. (2010) The clinical manifestations and pathophysiology of cerebral small vessel disease. Neurosci. bull., 26(3): 257–264. doi.org/10.1007/s12264-010-1210-y.

Інформація про авторів:

Кишук Юлія Олександрівна — студентка IV курсу Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. orcid.org/0009-0005-9347-9544

Черних Марія Олександрівна — кандидатка медичних наук, доцентка кафедри гістології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. orcid.org/0000-0002-4093-5957

Солейко Олена Віталіївна — докторка медичних наук, професорка кафедри внутрішніх та професійних хвороб ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна. orcid.org/0000-0002-7233-2886

Маковеев Дмитро Сергійович — аспірант кафедри внутрішніх та професійних хвороб ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна. orcid.org/0009-0007-8761-998X

Березовський Артур Миколайович — кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця, Україна. orcid.org/0000-0001-8791-6713

Cerebral amyloid angiopathy as one of the most common types of small vessel diseases of the brain

Yu.O. Kyshchuk¹, M.O. Chernykh¹, O.V. Soloyeyko²,
D.S. Makoveiev², A.M. Berezovskyi¹

¹Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine

²Private Higher Educational Establishment «Kyiv Medical University», Kyiv, Ukraine

Abstract. Small vessel diseases of the brain (SVD) encompass a range of pathologies affecting small arteries, capillaries, and venules, and are a common cause of ischemic strokes and cerebral hemorrhages. One of the most prevalent forms of SVD is cerebral amyloid angiopathy (CAA), characterized by the deposition of amyloid in the vessel walls, leading to their weakening and subsequent hemorrhages. This process is frequently associated with neurodegenerative disorders, particularly Alzheimer's disease. The development of CAA is driven by multiple pathogenic mechanisms, including endothelial dysfunction, disruption of the blood-brain barrier, and neuroinflammation mediated by activated macrophages. Nitric oxide, produced by the endothelium, plays a crucial role in regulating vascular tone; its reduction serves as a marker of endothelial dysfunction, resulting in vasoconstriction and ischemia. Concurrently, blood-brain barrier disruption promotes plasma extravasation, impairs the transport of oxygen and nutrients, and stimulates neuroinflammatory responses. CAA is a multifactorial disease, and recent studies suggest that vascular oxidative stress induced by macrophages is also a significant contributor to its progression. Oxidative stress caused by the NOX2 enzyme in macrophages damages blood vessels and enhances amyloid accumulation, leading to impaired cerebral circulation and disease progression. This article reviews the key mechanisms underlying the pathogenesis of SVD and CAA, emphasizing the critical roles of endothelial dysfunction and neuroinflammation in their development. The findings may contribute to the development of novel therapeutic strategies aimed at correcting endothelial dysfunction and modulating inflammatory responses, thereby offering new prospects for the treatment of CAA and other SVD.

Key words: small vessel diseases, cerebral amyloid angiopathy, endothelial dysfunction, neuroinflammation.

Information about the authors:

Kyshchuk Yulia O. — 4th year student of the Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine. orcid.org/0009-0005-9347-9544

Chernykh Mariia O. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Histology of the Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine. orcid.org/0000-0002-4093-5957

Soloyeyko Olena V. — Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Internal and Occupational Diseases of the PHEE «Kyiv Medical University», Kyiv, Ukraine. orcid.org/0000-0002-7233-2886

Makoveiev Dmytro S. — Postgraduate Student of the Department of Internal and Occupational Diseases of the PHEE «Kyiv Medical University», Kyiv, Ukraine. orcid.org/0009-0007-8761-998X

Berezovskyi Artur M. — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy of the Vinnitsia National Pirogov Memorial Medical University, Vinnitsia, Ukraine. orcid.org/0000-0001-8791-6713

Надійшла до редакції/Received: 07.06.2025

Прийнято до друку/Accepted: 13.06.2025