

## ОЦЕНКА УРОВНЯ RAGE В КЛЕТКАХ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

© 2021 г. Я. В. Горина<sup>1, \*</sup>, Е. Д. Осипова<sup>1</sup>, А. В. Моргун<sup>1</sup>, Е. Б. Бойцова<sup>1</sup>,  
О. Л. Лопатина<sup>1</sup>, А. Б. Салмина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>НИИ молекулярной медицины и патобиохимии Красноярского государственного медицинского университета им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения РФ, Красноярск, 660022 Россия

\*E-mail: yana\_20@bk.ru

Поступила в редакцию 28.09.2020 г.

После доработки 27.10.2020 г.

Принята к публикации 28.10.2020 г.

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, при котором накопление  $\beta$ -амилоида и нейрофибриллярных клубков является определяющим патологическим признаком. Активация передачи сигналов белков RAGE (рецептора поздних продуктов гликозилирования) играет решающую роль в продукции  $\beta$ -амилоида, образовании нейрофибриллярных клубков и дегенерации нейронов. Цель работы – оценить влияние RAGE и его лиганда  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ 1-42) на клетки эндотелия церебральных микрососудов в *in vitro* модели гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) при экспериментальной БА. При моделировании экспериментальной БА *in vitro* выявлено значимое ( $P \leq 0.05$ ) повышение уровня RAGE на клетках эндотелия и снижение величины трансэндотелиального электрического сопротивления (ТЭС) как в статической, так и динамической моделях ГЭБ. Однако блокирование активности белка RAGE привело к стойкому и длительному повышению величины ТЭС. При этом лиганд RAGE (A $\beta$ 1-42) вызвал уменьшение величины ТЭС. БА сопровождается изменением уровня RAGE на клетках эндотелия, что приводит к нарушению структурно-функциональной целостности ГЭБ. Однако блокирование активности белка RAGE ингибирует развитие эндотелиальной дисфункции и восстанавливает целостность ГЭБ, нарушенную действием  $\beta$ -амилоида.

**Ключевые слова:** RAGE,  $\beta$ -амилоид, эндотелий, ГЭБ, болезнь Альцгеймера

**DOI:** 10.31857/S0041377121010041

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой хроническое нейродегенеративное заболевание, поражающее различные области головного мозга и характеризующееся церебральным накоплением бляшек  $\beta$ -амилоида, которые усиливают образование нейрофибриллярных клубков (Jeong, 2017; Chen, 2018). Это способствует гибели нейронов и нарушению синаптической пластичности, усиливая воспаление, окислительный стресс и развитие церебральных микрососудистых осложнений (Sengupta et al., 2016).

Известно, что увеличение продукции  $\beta$ -амилоида в ткани головного мозга, характерное для большинства случаев БА, может быть вызвано различными причинами, при этом снижение скорости клиренса приводит к его накоплению в паренхиме головного мозга и, в конечном итоге, образованию сенильных

бляшек как ключевого признака БА (Oh et al., 2018). Рецептор конечных продуктов гликирования (RAGE), являющийся мультилигандным рецептором семейства иммуноглобулинов, участвует в патогенезе неврологических нарушений при БА, например, за счет участия в развитии нейровоспаления и взаимодействия с молекулой  $\beta$ -амилоида, выступающей в качестве его лиганда (Fang et al., 2010; Успенская и др., 2015). Гиперэкспрессия RAGE запускает каскад патологических событий, которые способствуют развитию окислительного стресса и нейровоспаления за счет повышения уровня ядерного фактора NF- $\kappa$ B и провоспалительных цитокинов, что, в конечном итоге, приводит к дисфункции нервных клеток (Tóbon-Velasco et al., 2014).

Интересно, что повышение уровня RAGE диагностируется уже на ранней стадии развития БА (Takeuchi et al., 2007). Кроме того, RAGE обладает значимой транспортной активностью, что было показано не только для  $\beta$ -амилоида, но и для нейропептидов, в частности, окситоцина (Yamamoto et al., 2019). Экспериментально установлено, что аномальная транслокация  $\beta$ -амилоида через гематоэнцефа-

**Принятые сокращения:** БА – болезнь Альцгеймера; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; ТЭС – трансэндотелиальное электрическое сопротивление; LRP1 – low density lipoprotein receptor-related protein 1 (белок 1, подобный рецептору липопротеинов низкой плотности); A $\beta$ 1-42 –  $\beta$  амилоид.