

# Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера

Л.А. Добрынина

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

*Сохранность нейроваскулярной единицы (НВЕ) и взаимодействия ее элементов является основой функционирования головного мозга. Исключительность НВЕ в обеспечении метаболизма всех церебральных процессов обосновывает обязательность участия в патофизиологии широкого круга неврологических заболеваний. Установленное сходство структурных изменений в НВЕ на ранних стадиях старения и гипертензивной церебральной микроангиопатии (ЦМА) позволяет предполагать единство патогенетических механизмов ее повреждения при разных типах патологических процессов и, с учетом обратимости ранних изменений нейроваскулярного взаимодействия (НВВ), дает возможность рассматривать некоторые формы ЦМА в качестве вариантов раннего ускоренного старения сосудистой стенки. Понимание повреждения мелких сосудов в качестве значимого фактора риска болезни Альцгеймера и смешанных форм деменций положило начало пересмотру представлений о развитии когнитивных расстройств. Показана универсальная роль ранних нарушений НВВ в развитии разных видов деменций. Последующие исследования должны улучшить понимание механизмов нарушений НВВ, роль классических и вновь уточняемых факторов риска в их развитии и возможности превентивных стратегий. Очевидно, что успехи могут быть достигнуты при совместной работе исследователей в области нейронаук, позволяющей адаптировать достижения в области фундаментальных исследований в прикладные разработки, востребованные в клинической практике.*

**Ключевые слова:** нейроваскулярная единица, нейроваскулярное взаимодействие, старение, церебральная микроангиопатия, артериальная гипертензия, болезнь Альцгеймера, церебральная перфузия.

**Адрес для корреспонденции:** 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: dobrla@mail.ru. Добрынина Л.А.

**Для цитирования:** Добрынина Л.А. Нейроваскулярное взаимодействие и церебральная перфузия при старении, церебральной микроангиопатии и болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 87–94.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.11

## Neurovascular coupling and cerebral perfusion in aging, cerebral microangiopathy and Alzheimer's diseases

L.A. Dobrynina

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

*Integrity of neurovascular unit (NVU) and interaction of its components is the basis for brain function. Exceptional role of NVU for providing metabolism of all cerebral processes substantiates obligate participation in pathophysiology of wide range of neurological disorders. Established similarity of structural changes in NVU at early stages of aging and hypertensive cerebral microangiopathy (CMA) suggests common pathogenic mechanisms of its damage and, in view of reversibility of early changes in neurovascular coupling (NVC), allows considering several forms of CMA as variants of early accelerated vascular wall aging. Understanding small vessel damage as a significant risk factor for Alzheimer's disease and mixed dementias has encouraged revision of the current concept of the development of cognitive decline. A universal role of early NVC impairments in the development of various dementias has been shown. Further studies should improve our understanding of mechanisms of NVC impairment, role of classical and newly specified risk factors in their development and perspectives for preventive strategies. Apparently, success can be achieved through collaboration of neuroscience researchers, which allows translation of advantages of fundamental studies into clinical practice.*

**Keywords:** neurovascular unit, neurovascular coupling, aging, cerebral microangiopathy, arterial hypertension, Alzheimer's disease, cerebral perfusion.

**For correspondence:** 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye sh., 80, Research Center of Neurology. E-mail: dobrla@mail.ru. Dobrynina L.A.

**For citation:** Dobrynina L.A. [Neurovascular coupling and cerebral perfusion in aging, cerebral microangiopathy and Alzheimer's disease]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 87–94 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.11

## Введение

Концепция нейроваскулярной единицы (НВЕ) лежит в основе феномена гиперемии и отражает ответ на активность нейронов соответствующим увеличением перфузии (кровотока). Мозг использует до 20% кислорода и глюкозы [1] в режиме непрерывной перфузии из-за отсутствия собственных восполняемых источников энергии. Уровень энергопотребления мозга определяется одновременной работой многих нейрональных систем, обеспечивающих когнитивные, двигательные, эмоциональные и иные церебральные процессы в режиме постоянного синаптического взаимодействия нейронов. Это делает НВЕ основной структурно-функциональной единицей мозга, локальной клеточной системой одновременного энергообеспечения (перфузия и метаболизм) и энергопотребления (кодирование и анализ информации). Данные особенности работы НВЕ имеют преимущества в восстановлении утраченных функций при очаговом поражении головного мозга. Сохранность НВЕ вне зоны поражения приводит к формированию новых функциональных связей с перераспределением кровотока. В то же время, при системном поражении входящих в состав НВЕ элементов, будь то мелкие сосуды при развитии возраст-зависимой церебральной микроангиопатии (ЦМА, за рубежом – small vessel disease/cerebral microangiopathy) или дегенерации клеточных элементов при болезни Альцгеймера (БА) и другой церебральной патологии, компенсаторные стратегии мозга ограничены. В связи с этим изучение структуры, клеточных и молекулярных механизмов физиологического и патофизиологического функционирования НВЕ является крайне необходимым для понимания возможностей здорового, стареющего и измененного при заболевании головного мозга. Недавнее признание ВОЗ одной из ведущих мировых проблем стремительное нарастание числа случаев когнитивных расстройств (КР) среди населения планеты [2] подтверждает приоритетность развития данного направления нейронаук.

## Структура НВЕ

Структурные компоненты НВЕ уточнялись по мере развития представлений о ее функционировании на уровне пенетрирующих артерий и артериол, капилляров. Клетки, участвующие в регуляции мозгового кровотока на разных уровнях сосудистого русла, включают нейроны, астроциты, гладкомышечные клетки сосудов (ГМК), перициты и эндотелиальные клетки (ЭК) [3]. На участке пенетрирующих артерий НВЕ состоит из ЭК, плотно прилегающих друг к другу и образующих внутренний слой сосудистой стенки с окружающей его непрерывной базальной мембраной, одним-тремя слоями ГМК и мягкой мозговой оболочкой. Между последней и пограничной глиальной мембраной, образованной ножками астроцитов, располагаются пространства Вирхова–Робена, содержащие цереброспинальную жидкость. ГМК и астроциты иннервируются рядом расположенными нейронами. Следующий участок – пенетрирующие артериолы; они отличаются только тем, что имеют один слой ГМК. Прекапиллярные артериолы могут содержать переходные перициты, имеющие черты как перицитов, так и ГМК. На капиллярном уровне НВЕ состоит из ЭК, лежащих на общей с перицитами базальной мембране. Перициты окутывают капилляры и образуют прямые контакты с ЭК. Перициты и ЭК окружены ножками астроцитов и также иннервируются рядом расположенными нейронами [1, 3, 4].

## Функциональная гиперемия – универсальный механизм нейроваскулярного взаимодействия (НВВ)

В эксперименте показано, что функциональная гиперемия – ауторегуляторный ответ на нейрональную активацию – обеспечивается всеми участками мелких сосудов, но преимущественно артериолами [4–6]; установлено также, что артериолы доставляют большую часть кислорода в состоянии покоя, что рассматривается как безопасный резерв в доставке кислорода в ткани мозга [7, 8]. Механизмы обеспечения функциональной гиперемии окончательно не уточнены и являются предметом значительного числа продолжающихся исследований [4]. Значимая роль в гиперемии отводится астроцитам, являющимся связующим звеном между эндотелием и нейронами. В эксперименте показано, что первично астроциты реагируют на повышенные концентрации внеклеточного глутамата, высвобождаемого из синапсов во время активации нейронов, что приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция [9, 10]. Кальциевые сигналы в концевых ножках астроцитов запускают множество параллельно активируемых путей, которые ведут к высвобождению медиаторов, изменяющих тонус гладкомышечных клеток сосудов и кровотоков [11, 12]. Среди них наиболее изученным является высвобождение под действием  $Ca^{2+}$ -чувствительной фосфолипазы A2 – арахидоновой кислоты, которая может вызывать как вазоконстрикцию, путем ее конверсии в 20-гидроксизэйкозатетраеновую кислоту (20-НЕТЕ), так и дилатацию за счет продукции простагландина E2 или эпоксизэйкозатриеновой кислоты. Предполагается, что выбор пути регулируется уровнем NO (оксида азота) [12]. Не исключается, что посредством внутриклеточных кальциевых сигналов астроциты могут поддерживать механизм постоянного притока крови [13], что согласуется с установленным для мозга высоким уровнем кровотока в состоянии покоя [8]. Повышение тока кальция в концевой пластинке астроцита приводит к открытию калиевых каналов с высвобождением ионов калия в околососудистую щель, активацией Kir-каналов ГМК, их гиперполяризацией и расширением сосудов [14].

Другим механизмом поддержания гиперемии является высвобождение из астроцитов при стимуляции нейронов АТФ и ее метаболитов, способствующих выработке эндотелиального NO с расширением сосудов [15]. Установлены и механизмы самостоятельного участия нейронов в гиперемии. NO, вырабатываемый нейронами, а также АТФ и аденозин могут прямо воздействовать на ГМК, приводя к их гиперполяризации и расширению сосудов [4]. Наиболее дискутабельной является роль перицитов в гиперемии. Однако установленная *in vivo* способность перицитов к сокращению с изменением интенсивности потока в капиллярах является основанием для утверждения их участия в гиперемии [5]. Среди обсуждаемых механизмов – опосредованные активацией астроцитов выработка 20-НЕТЕ с деполаризацией и сокращением перицитов и активация  $K^+$  каналов с гиперполяризацией и расслаблением перицитов, а также блокирование нейрональным оксидом азота 20-НЕТЕ перицитов [4].

## НВЕ, церебральная патология и церебральная перфузия

Исключительность НВЕ в обеспечении функционирования головного мозга обосновывает обязательность ее участия в патофизиологии всех церебральных заболеваний, начиная от патологии самих мелких сосудов и хроническо-

го дегенеративного процесса с поражением ее клеточных элементов до инфекций, метаболических расстройств и др. Это стало основанием для предложения рассматривать клеточную анатомию НВЕ более широко, с включением циркулирующих воспалительных клеток, взаимодействующих с эндотелием, а также периваскулярных макрофагов и микроглии, участвующих в иммунном ответе в нейроваскулярной «нише» и т.д. [16]. Очевидной становится крайняя важность иных, помимо координирования локального церебрального кровотока, функций НВЕ, таких как регулирование проницаемости гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), транспортных механизмов, нейроиммунных реакций и нейроваскулярного ремоделирования (ангиогенеза и нейрогенеза), а также контроль синаптического гомеостаза медиаторов и электролитов, по разному представленных при разных церебральных патологиях.

НВЕ и регулируемая ею перфузия головного мозга являются важнейшими мишенями при старении, ЦМА с артериальной гипертензией (АГ) и, как показали исследования последних лет, при развитии дегенеративной патологии головного мозга – болезни Альцгеймера (БА).

Имеются значительные расхождения между исследователями в подходах к оценке роли нарушений НВВ в обеспечении перфузии при старении, ЦМА и БА. В то же время, признается, что, несмотря на патогенетические особенности заболеваний, патофизиология повреждения НВЕ будет иметь общие черты [1, 3, 4]. В абсолютном большинстве исследований проводится оценка общей перфузии и ауторегуляции мозгового кровотока, тогда как одновременная оценка обоих компонентов НВВ – ауторегуляторного ответа на нейрональный запрос и способности к экстракции кислорода и глюкозы – ограничена методическими сложностями использования методов их одновременной оценки. К этим методам относятся функциональная МРТ (фМРТ), МРТ-ASL (arterial spin labelling), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ). Предлагаются различные подходы стандартизации контрастирования по кислороду, углекислому, глюкозе, дающие значительные расхождения в результатах исследований. Данные исследования являются большой самостоятельной научной проблемой и не рассматриваются далее в рамках данного обзора.

## **НВЕ и старение**

Старение приводит к поражению всех элементов НВЕ. Наиболее изучены возрастные изменения в клетках артериальной стенки и связанные с ними изменения перфузии.

Микроскопические изменения касаются всех клеток стенки артерий. В ЭК происходит изменение их морфологии, контактов, увеличение жесткости с уменьшением текучести и высвобождения NO [17]. Воспалительный стресс, индуцированный ангиотензином II (ANGII) и фактором некроза опухоли альфа (TNF $\alpha$ ), снижает биодоступность NO [18], запуская активацию каспаз, расщепление ДНК и апоптоз ЭК [19, 20], что ассоциируется со снижением эндотелий-зависимой поток-индуцированной вазодилатации [21]. Сенесцентность ЭК проявляется в укорочении теломер ДНК [22], сопряженной со снижением их способности к репликации, уменьшением количества артериальных ЭК [23], повреждением митохондриальной ДНК [24]. ГМК при старении характеризуются снижением сократительных белков, обогащением промежуточными филаментами, дес-

мином и фетальным белком [25], что проявляется одновременным присутствием субпопуляций пролиферирующих и сенесцентных ГМК. Установлено, что ANGIИ может приводить к прекращению пролиферации ГМК [26]. Преждевременное старение ГМК может быть обусловлено аномальной аккумуляцией внутриклеточного белка преламина А, что вызывает повреждение ДНК и разрушение генома [27]. Для стареющих ГМК характерен возраст-ассоциированный артериальный секреторный фенотип (age-associated arterial secretory phenotype, AAASP) [28]. Старые ГМК секретируют больше интерлейкина 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (IL-6) и TNF- $\alpha$  [18, 28, 29]. Под действием провоспалительных молекул происходит миграция ГМК, что лежит в основе феномена возраст-ассоциированного утолщения интимы [18]. Показана способность ANGIИ увеличивать миграцию ГМК, а его блокатора – снизить [18, 28, 29]. ГМК поддерживают сложную сеть экстраклеточного матрикса через сигнальный путь тканевого фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). При старении происходит активация сигнального пути TGF- $\beta$ 1 II типа, что приводит к увеличению продукции коллагена I, II, III, фибронектина и является причиной увеличения жесткости артерий [30]. Фибробласты с возрастом или в условиях воспаления способны активироваться и синтезировать актин ГМК, превращаясь в миофибробласты. ANGIИ и альдостерон способствуют трансдифференцировке фибробластов в миофибробласты, способствуя утолщению как интимы, так и меди [31].

Изменения в клетках формируют возрастные фенотипы артерий [18], что применительно к артериям, формирующим НВЕ, проявляется повышенной проницаемостью эндотелия, соединительнотканной дезорганизацией, фиброзом и амилоидозом [18]. Данные изменения могут быть оценены при лабораторно-инструментальной диагностике как артериальная жесткость (реактивность, пульсативность) и эндотелиальная дисфункция и составляют основу развития АГ и атеросклероза [18].

Исследования по оценке перфузии и ауторегуляции при нормальном старении показывают противоречивые результаты [32, 33]; это тем более удивительно, что возраст-зависимое сужение и повышение жесткости артерий предполагают снижение перфузии. Наиболее вероятным предположением, объясняющим общее замедление моторики, мышления и когнитивных процессов, нередко наблюдаемое у здоровых лиц старшего и пожилого возраста, может быть именно изменения НВВ [34, 35]. Экспериментальные исследования подтверждают причинную связь нарушения НВВ и ухудшения когнитивных функций. Фармакологически индуцированное нарушение НВВ привело к нарушению пространственной памяти и восприятия, сходным с фенотипом старения [35]. Было показано, что лечение старых мышей естественным пищевым компонентом – полифенолом ресвератролом – улучшает НВВ и когнитивные функции, а действие таргетного митохондриального антиоксидантного пептида SS-31 приводит к улучшению реакций НВВ со значимым увеличением пространственной рабочей памяти и моторного обучения [35]. Проводятся исследования и других препаратов, воздействующих на механизмы антиоксидантного стресса, индукции NO, инсулин-подобного фактора роста 1 (IGF-1) и 20-НЕТЕ, с целью нивелирования или предотвращения связанных с возрастом патофизиологических изменений НВЕ. Результаты проведенных исследований позволяют с оптимизмом смотреть на обратимость ранних изменений в НВЕ, с улучшением НВВ [32].

Другим возможным объяснением связанного с возрастом замедления когнитивных процессов может быть капиллярная дисфункция [36]. Данное направление активно развивается европейской группой исследователей под руководством Leif Østergaard. В настоящее время авторами получены подтверждения роли капиллярной дисфункции при старении, ЦМА и БА. Авторы постулируют, что, поскольку капиллярный кровоток обеспечивает извлечение кислорода, то все причины, приводящие к его нарушению, могут изменять метаболизм даже в отсутствие сосудистой патологии и в тяжелых случаях быть причиной инсультоподобного синдрома и нейродегенерации [36].

Основными исходными положениями данной теории являются известные факты о том, что усвоение кислорода неэффективно при высокой скорости потока, и что гетерогенность скорости потока через капиллярное русло (функциональное шунтирование) является физиологичной для мозговой ткани, находящейся в состоянии покоя. В нормальном мозге при увеличении церебрального кровотока в ответ на активацию коры капиллярный поток перестает быть неоднородным (происходит гомогенизация капиллярного кровотока), обеспечивая более эффективное усвоение кислорода. Гомогенизация – пассивное свойство нормальных капиллярных сетей, так как при увеличении церебрального кровотока кровь склонна перераспределяться в более гомогенные пути через «идеальные капиллярные сети». Капиллярная дисфункция – это патологическое состояние, при котором происходит изменение функции капилляров и/или их проходимости, либо реологии крови, нарушающей характер капиллярного потока и его гомогенизацию во время гиперемии [36]. Авторы создали модель прогнозируемого нарушения извлечения кислорода при определенном кровотоке (CBF – cerebral blood flow) на основании соотношения капиллярной дисфункции, определяемой по транзитному времени гетерогенного капиллярного кровотока (СТН – capillary transit-time heterogeneity), и нормального времени транзита. Если капиллярная проходимость или свойства эритроцитов изменены, то во время активации коры снижение функционального шунтирования для обеспечения связи поток–метаболизм может быть достигнуто только за счет снижения CBF. Таким образом, сама капиллярная дисфункция приводит к гипоксии через неэффективное усвоение кислорода на микроциркуляторном уровне, а снижение CBF может становиться причиной общей гипоксии мозга. Данные процессы могут быть абсолютно независимыми от причин, ограничивающих мозговой кровоток. Авторами было показано, что снижение CBF для обеспечения гомогенности кровотока и усвоения кислорода может достигать классического ишемического порога (20 мл/100 мл/мин), уравнивая критическую капиллярную дисфункцию и церебральную ишемию с точки зрения экстракции кислорода [36]. Если же снижение CBF не в состоянии компенсировать капиллярную дисфункцию, гипоксия тканей и их повреждение могут возникнуть при значениях CBF выше ишемического порога и даже выше нормальной перфузии головного мозга [36]. Поскольку гипоксия является признанным триггером каскада патофизиологических изменений в НВЕ [37], возможно, что именно ранняя капиллярная дисфункция может инициировать каскад возрастзависимого повреждения сосудистой стенки, а при повторяемости или устойчивости вызывающих ее причин – способствовать более глубоким изменениям в стенке с развитием ЦМА (в том числе на фоне АГ) и отложением  $\beta$ -амилоида. Очевидно, что вновь

полученные знания о капиллярной дисфункции должны инициировать исследования как по уточнению факторов риска ее развития, так и возможностей ее оценки.

## НВЕ и гипертензивная ЦМА

Сходство структурных изменений в НВЕ на ранних стадиях возрастного старения и АГ в виде повреждения эндотелия и других слоев стенки с развитием фиброза, инициируемых хроническим асептическим воспалением, позволило выдвинуть гипотезу о единстве патогенетических механизмов при старении сосудистой стенки и АГ [18, 38]. Развитием данного положения можно отчасти считать предположение Leif Østergaard (2016) о том, что АГ – это системный ответ, направленный на поддержание оксигенации тканей при измененной церебральной перфузии, связанной с капиллярной дисфункцией [36]. Аргументами правомерности данного положения могут служить экспериментальные данные по моделированию гипертензивной ЦМА на линии спонтанно-гипертензивных крыс (SHRSP) [39]. Установлено, что ранней стадии сосудистой патологии у SHRSP соответствует образование эритроцитарных агрегатов в капиллярах и артериолах без повреждения ткани головного мозга. По мере нарастания скоплений эритроцитарных агрегатов постепенно нарастают нарушения ГЭБ и развиваются микрокровоизлияния, тогда как на конечной стадии формируются микротромбы, снижается мозговой кровоток, формируются церебральные инфаркты [39]. Очевидно, что оценка данного механизма у людей имеет большие перспективы для разработки профилактических и терапевтических стратегий развития ЦМА.

К настоящему времени накоплено большое число подтверждений того, что АГ ассоциирована с разрежением мелких сосудов и уменьшением их просвета, связанного с ремоделированием и гипертрофией стенки [40–42]. Данные изменения являются неотъемлемой чертой АГ, ассоциированной с увеличением периферического сосудистого сопротивления. В одном из самых крупных экспериментальных исследований, проведенных на разных моделях крыс (SHRSP и др.), была показана потеря артериол и капилляров, степень выраженности которых зависела от выбранной модели [40]. Потеря капилляров рассматривается как один из возможных механизмов сосудистых когнитивных нарушений и деменции у больных с АГ [43]. Ремоделирование и гипертрофия артерий являются следствием нескольких повреждающих механизмов. Часть исследователей отводит ведущую роль гемодинамическим нагрузкам и рассматривают их в качестве проявлений адаптации, направленной на снижение нагрузки на стенки артерий. Этим объясняют избыточный ответ стенки на сосудосуживающие агенты, а при недостаточном ремоделировании мозговых артерий при АГ – повреждение ГЭБ и вазогенный отек [44]. Однако ведущим фактором ремоделирования все же признаются нарушения в ренин-ангиотензин-альдостероновой системе (РААС), с определяющей ролью ANGII, запускающего молекулярные транскрипционные факторы повреждения стенки сосуда [18, 44]. Ведутся активные исследования и РААС-независимых механизмов ремоделирования при АГ и возможности их блокирования, в том числе с помощью ингибиторов 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-редуктазы (разные группы статинов). Наиболее известным РААС-независимым механизмом ремоделирования является механизм, связанный с активацией хлорных каналов, регулируемых по объему, с запуском  $Ca^{2+}$ -зависимой пролиферации ГМК [44].

Ремоделирование лежит в основе нарушений ауторегуляции. У здоровых она осуществляется при средних цифрах артериального давления между 60 мм рт. ст. и 150 мм рт. ст. Когда церебральное перфузионное давление поднимается выше или падает ниже ауторегуляторного диапазона, контроль кровотока теряется, и он становится зависимым от среднего артериального давления. Давление выше ауторегуляторного диапазона приводит к увеличению кровотока и последующему вазогенному отеку, ниже ауторегуляторного – к снижению перфузии головного мозга и последующей ишемии [45]. При АГ могут страдать все ранее описанные механизмы регуляции церебрального кровотока на уровне НВЕ [44]. При АГ из-за выраженного ремоделирования стенки особое значение придается миогенному ответу. Величина и продолжительность этого ответа модулируются эндотелием, а удаление эндотелия повышает миогенный тонус. При АГ такие молекулы эндотелия, как NO, простаглицлин и эндотелий-продуцируемый фактор гиперполяризации, обладают способностью снижать миогенную констрикцию, тогда как 20-НЕТЕ – повышать миогенный тонус [44]. Среди механизмов эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса NO-зависимый механизм является наиболее значимым, а эндотелиальная NO-синтаза (eNOS) считается главным источником NO в церебральных артериях. Повышенная продукция NO, наблюдаемая при функциональной гиперемии, уменьшает продукцию 20-НЕТЕ [44]. Показано, что снижение экспрессии eNOS в церебральных микрососудах у крыс линии SHRSP по сравнению с нормотензивными крысами приводит к нарушению эндотелий-зависимой дилатации и ишемическим осложнениям [46]. Получены подтверждения возможности ингибитора фосфодиэстеразы-3 цилостазола повышать активность eNOS (эндотелиальной NO-синтазы) в головном мозге с увеличением мозгового кровотока после ишемии и уменьшением размера инфаркта [47]. Показано, что отмечаемый при АГ окислительный стресс приводит к нарушению NO-зависимой дилатации [48], а также то, что активные формы кислорода и факторы воспаления повышают проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и снижают его способность к регулированию гомеостаза в ЦНС [44]. Установлено свойство миноциклина снижать проницаемость ГЭБ через подавление активности матриксных металлопротеиназ с уменьшением объема зоны ишемии [49]. Среди иных механизмов повреждения ГЭБ при АГ рассматривается дисфункция гликокаликса, которая, по всей вероятности, лежит в основе феномена соль-чувствительности. Гликокаликс – богатая углеводами отрицательно заряженная матрица, которая окружает эритроцит и стенку эндотелия и является буфером для ионов  $Na^+$ . Гликокаликс разрушается под прямым воздействием окислительного стресса, окисленных липопротеинов, при гипергликемии и ишемии. Его повреждение приводит к неспособности удерживать натрий, который в свою очередь может увеличивать проницаемость ГЭБ [50]. Можно предположить, что связанный с данным механизмом отек капилляров является одной из причин капиллярной дисфункции.

## НВЕ и БА

К настоящему времени накоплены бесспорные доказательства, основанные на аутопсиях, что значительная часть случаев деменций являются смешанными: они обусловлены дегенеративной и сосудистой патологией, связанной с поражением мелких сосудов [51–53]. Кроме того, результатом крупномасштабных генетических исследований стало при-

знание того, что развитие деменции лишь в 7% случаев может быть объяснено наследственными факторами, тогда как во всех других случаях деменция носит приобретенный характер [54]. Это привело к формулировке альтернативной, сосудистой гипотезы БА [1]. B.V. Zlokovic и соавторы назвали ее «двухфакторной сосудистой гипотезой». В соответствии с ней, наличие некоторых генетических факторов риска развития БА (например,  $\epsilon 4$ -аллеля аполипопротеина E (APOE4), мутаций генов пресенилина 1 (PSEN1), фосфатидилинозитол-связывающего белка сборки кластрина (PICALM) и кластрина (CLU)), а также сосудистых факторов риска (например, АГ и сахарного диабета (СД)) и изменений факторов внешней среды запускает каскад патофизиологических процессов, приводящих к повреждению мелких артерий, артериол и капилляров и, соответственно, нейроваскулярной дисфункции с нарушением кровотока и проницаемости ГЭБ (первый фактор патологии). В последующем это может приводить к накоплению  $\beta$ -амилоида (A $\beta$ ) вследствие снижения его выведения (A $\beta$ -независимый путь) и/или увеличения образования (A $\beta$ -зависимый путь). Это второй фактор патологии. Оба пути влияют на мелкие артерии, артериолы и капилляры и поддерживают глиальную воспалительную реакцию, могут независимо или совместно вести к нейрональному повреждению, синаптической дисфункции и нейродегенерации и, как следствие – к потере структурной и функциональной связности и деменции [1, 4]. Образ жизни может модифицировать влияние этих факторов. Например, умеренная физическая нагрузка и средиземноморская диета обладают положительным действием на сердечно-сосудистую и цереброваскулярную системы [54]. Показано влияние самой БА на разные типы клеток НВЕ. Например, гиперсократимость и дегенерация ГМК приводит к измененным ответам мелких артерий и артериол, дисрегуляции и снижению CBF независимо или независимо от наличия накоплений A $\beta$ . В A $\beta$ -зависимом пути повреждение мелких артерий и артериол часто связано с ангиопатией вследствие накопления A $\beta$ , а разрыв сосудистой стенки – с микрокровоизлияниями [1, 4]. Дегенерация перицитов ведет к невозможности дилатации капилляров в ответ на нейрональный стимул, гипоперфузии и нарушению проницаемости ГЭБ с накоплением токсинов крови и жидкости в периваскулярных пространствах. Повреждение эндотелия ведет к нарушению эндотелий-зависимой вазодилатации, дисрегуляции и снижению CBF. Сниженный CBF (1-й фактор) и повышение уровня A $\beta$  (2-й фактор) могут независимо друг от друга или синергично приводить к фосфорилированию тау-белка и патологии тау в нейронах, усугублению нейровоспаления. При совмещении все факторы усиливают нейрональное повреждение [1, 4].

Сосудистая гипотеза БА находит свое подтверждение в снижении цереброваскулярной реактивности и CBF, повышении проницаемости ГЭБ у больных с БА. Показано, что у пациентов с ранней стадией БА по сравнению с когнитивно сохранными лицами нарушена цереброваскулярная реактивность с изменением CBF в ответ на гиперкапнию с вдыханием  $CO_2$ , при отсутствии изменений артериального давления [55]. У носителя аллеля APOE4 по сравнению с не-носителями раньше появляется нарушение цереброваскулярной реактивности при выполнении заданий на память и вдыхание  $CO_2$  [56]. В исследовании U.S. Yezhuvath (2012) и соавторов у больных БА была показана связь выявленных при фМРТ с вдыханием  $CO_2$  цереброваскулярных нарушений с отложением A $\beta$  при проведении ПЭТ [57]. Ранее исследование большой выборки возрастных лиц показало, что изменение CBF предшествуют когнитивным нарушениям и атрофии гиппокампа, тогда как для

контроля были характерны более высокий СВФ и большие объемы гиппокампа и миндалины [58]. Показано, что при вероятной БА происходит снижение СВФ в задней цингулярной извилине и преклинье еще до потери объема серого вещества [59], что совпадает с одновременным снижением транспорта глюкозы в мозг и СВФ в тех же областях головного мозга [60]. Поскольку повреждение задних отделов мозга соответствует ранней стадии БА, возможно, что нарушение НВВ в этих отделах может запустить нарушение функциональной связности данных структур. Показано, что снижение СВФ в лобной, теменной и височной коре предшествовало появлению умеренных когнитивных нарушений у носителей аллеля *APOE4* по сравнению с не-носителями [61], что согласуется с низким потреблением глюкозы задней цингулярной, теменной, височной и префронтальной корой у молодых носителей аллеля *APOE4* по сравнению с лицами с другими генотипами [62]. Таким образом, одновременное снижение ауторегуляторных механизмов, СВФ и транспорта глюкозы в областях, потенциально наиболее ранимых при БА, может указывать на роль нарушений НВВ в развитии ранних функциональных изменений, предшествующих когнитивным нарушениям при БА.

## Список литературы

1. Zlokovic B. V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (12): 723. DOI: org/10.1038/nrn3114. PMID: 22048062.
2. World Health Organization. Dementia: a public health priority. 2012. www.who.int/mental\_health/publications/dementia\_report\_2012/en/
3. Zhao Z., Nelson A.R., Betsholtz C., Zlokovic B.V. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell* 2015; 163 (5): 1064–1078. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.067. PMID: 26590417.
4. Kisler 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. DOI: 10.1038/nrn.2017.48. PMID: 28515434.
5. Fernández-Klett F., Offenhauser N., Dirmagl U. et al. Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (51): 22290–22295. DOI: org/10.1073/pnas.1011321108. PMID: 21135230.
6. Dunn K.M., Nelson M.T. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 306 (1): H1–H14. DOI: 10.1152/ajpheart.00364.2013. PMID: 24163077.
7. Sakadžić S., Mandeville E.T., Gagnon L. et al. Large arteriolar component of oxygen delivery implies a safe margin of oxygen supply to cerebral tissue. *Nat Commun* 2014; 5: 5734. DOI: 10.1038/ncomms6734. PMID: 25483924.
8. Amin-Hanjani S., Du X., Pandey D.K. et al. Effect of age and vascular anatomy on blood flow in major cerebral vessels. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2015; 35 (2): 312–318. DOI: dx.DOI.org/10.1038/jcbfm.2014.203. PMID: 25388677.
9. Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S. et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003; 6 (1): 43. DOI: dx.DOI.org/10.1038/nn980. PMID: 12469126.
10. Hyder F., Patel A.B., Gjedde A. et al. Neuronal–glial glucose oxidation and glutamatergic–GABAergic function. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2006; 26 (7): 865–877. DOI: org/10.1038/2Fsj.jcbfm.9600263. PMID: 16407855.
11. Straub S.V., Nelson M.T. Astrocytic calcium signaling: the information currency coupling neuronal activity to the cerebral microcirculation. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17 (6): 183–190. DOI: org/10.1016/j.tcm.2007.05.001. PMID: 17662912.
12. Gordon G.R., Mulligan S.J., MacVicar B.A. Astrocyte control of the cerebrovasculature. *Glia* 2007; 55 (12): 1214–1221. DOI: org/10.1002/glia.20543. PMID: 17659528.
13. Rosenegger D.G., Tran C.H.T., Cusulin J.I.W., Gordon G.R. Tonic local brain blood flow control by astrocytes independent of phasic neurovascular coupling. *J Neurosci* 2015; 35 (39): 13463–13474. DOI: dx.DOI.org/10.1523/JNEUROSCI.1780-15.2015. PMID: 26424891
14. Filosa J.A., Bonev A.D., Straub S.V. et al. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain. *Nat Neurosci* 2006; 9 (11): 1397. DOI: org/10.1038/nn1779. PMID: 17013381.
15. Toth P., Tarantini S., Davila A. et al. Purinergic glio-endothelial coupling during neuronal activity: role of P2Y1 receptors and eNOS in functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309 (11): H1837–H1845. DOI: dx.DOI.org/10.1152/ajpheart.00463.2015. PMID: 26453330.
16. Neuwelt E. A., Bauer B., Fahlke C. et al. Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (3): 169. DOI: org/10.1038/nrn2995. PMID: 21331083.

Дальнейшее уточнение молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе раннего патофизиологического каскада при старении, ЦМА и БА, необходимо для понимания возможностей профилактики, связанной с контролем сосудистых факторов риска и направленной на улучшение НВВ.

## Заключение

Таким образом, исследования последнего десятилетия привели к значимым концептуальным изменениям в представлениях о механизмах НВВ и его роли при старении, ЦМА и БА. Дальнейшее изучение молекулярных и клеточных механизмов, лежащих в основе раннего патофизиологического каскада в НВВ и влияние на него классических и вновь выявляемых факторов сосудистого риска позволит уточнить взаимоотношения нормального старения с ЦМА и БА. Это открывает возможности развития новых подходов, направленных на улучшение функционирования НВВ, в профилактике и лечении когнитивных расстройств, связанных со старением, ЦМА и БА.

## References

1. Zlokovic B. V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (12): 723. DOI: org/10.1038/nrn3114. PMID: 22048062.
2. World Health Organization. Dementia: a public health priority. 2012. www.who.int/mental\_health/publications/dementia\_report\_2012/en/
3. Zhao Z., Nelson A.R., Betsholtz C., Zlokovic B.V. Establishment and dysfunction of the blood-brain barrier. *Cell* 2015; 163 (5): 1064–1078. DOI: 10.1016/j.cell.2015.10.067. PMID: 26590417.
4. Kisler 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. DOI: 10.1038/nrn.2017.48. PMID: 28515434.
5. Fernández-Klett F., Offenhauser N., Dirmagl U. et al. Pericytes in capillaries are contractile in vivo, but arterioles mediate functional hyperemia in the mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107 (51): 22290–22295. DOI: org/10.1073/pnas.1011321108. PMID: 21135230.
6. Dunn K.M., Nelson M.T. Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 306 (1): H1–H14. DOI: 10.1152/ajpheart.00364.2013. PMID: 24163077.
7. Sakadžić S., Mandeville E.T., Gagnon L. et al. Large arteriolar component of oxygen delivery implies a safe margin of oxygen supply to cerebral tissue. *Nat Commun* 2014; 5: 5734. DOI: 10.1038/ncomms6734. PMID: 25483924.
8. Amin-Hanjani S., Du X., Pandey D.K. et al. Effect of age and vascular anatomy on blood flow in major cerebral vessels. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2015; 35 (2): 312–318. DOI: dx.DOI.org/10.1038/jcbfm.2014.203. PMID: 25388677.
9. Zonta M., Angulo M.C., Gobbo S. et al. Neuron-to-astrocyte signaling is central to the dynamic control of brain microcirculation. *Nat Neurosci* 2003; 6 (1): 43. DOI: dx.DOI.org/10.1038/nn980. PMID: 12469126.
10. Hyder F., Patel A.B., Gjedde A. et al. Neuronal–glial glucose oxidation and glutamatergic–GABAergic function. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2006; 26 (7): 865–877. DOI: org/10.1038/2Fsj.jcbfm.9600263. PMID: 16407855.
11. Straub S.V., Nelson M.T. Astrocytic calcium signaling: the information currency coupling neuronal activity to the cerebral microcirculation. *Trends Cardiovasc Med* 2007; 17 (6): 183–190. DOI: org/10.1016/j.tcm.2007.05.001. PMID: 17662912.
12. Gordon G.R., Mulligan S.J., MacVicar B.A. Astrocyte control of the cerebrovasculature. *Glia* 2007; 55 (12): 1214–1221. DOI: org/10.1002/glia.20543. PMID: 17659528.
13. Rosenegger D.G., Tran C.H.T., Cusulin J.I.W., Gordon G.R. Tonic local brain blood flow control by astrocytes independent of phasic neurovascular coupling. *J Neurosci* 2015; 35 (39): 13463–13474. DOI: dx.DOI.org/10.1523/JNEUROSCI.1780-15.2015. PMID: 26424891
14. Filosa J.A., Bonev A.D., Straub S.V. et al. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain. *Nat Neurosci* 2006; 9 (11): 1397. DOI: org/10.1038/nn1779. PMID: 17013381.
15. Toth P., Tarantini S., Davila A. et al. Purinergic glio-endothelial coupling during neuronal activity: role of P2Y1 receptors and eNOS in functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2015; 309 (11): H1837–H1845. DOI: dx.DOI.org/10.1152/ajpheart.00463.2015. PMID: 26453330.
16. Neuwelt E. A., Bauer B., Fahlke C. et al. Engaging neuroscience to advance translational research in brain barrier biology. *Nat Rev Neurosci* 2011; 12 (3): 169. DOI: org/10.1038/nrn2995. PMID: 21331083.

17. Kliche K., Jeggle P., Pavenstädt H., Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Arch* 2011; 462 (2): 209–217. DOI: 10.1007/s00424-011-0929-2. PMID: 21318292.
18. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrin Metab* 2014; 25 (2): 72–79. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.002. PMID: 24365513.
19. Csiszar A., Labinskyy N., Zhao X. et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell* 2007; 6 (6): 783–797. DOI: org/10.1111/j.1474-9726.2007.00339.x. PMID: 17925005.
20. Kao C.L., Chen L.K., Chang Y.L. et al. Resveratrol protects human endothelium from H2O2-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (9): 970–979. PMID: 20644332.
21. Asai K., Kudej R. K., Shen Y.T. et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (6): 1493–1499. DOI: 10.1161/01.ATV.20.6.1493. PMID: 10845863.
22. Tanaka Y., Moritoh Y., Miwa N. Age – dependent telomere – shortening is repressed by phosphorylated  $\alpha$ -tocopherol together with cellular longevity and intracellular oxidative – stress reduction in human brain microvascular endothelial cells. *J Cell Biochem* 2007; 102 (3): 689–703. DOI: org/10.1002/jcb.21322. PMID: 17407150.
23. Wang M., Zhang J., Walker S. J. et al. Involvement of NADPH oxidase in age-associated cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48 (4): 765–772. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.01.006. PMID: 20079746.
24. Chen J., Huang X., Halicka D. et al. Contribution of p16 INK4a and p21 CIP1 pathways to induction of premature senescence of human endothelial cells: permissive role of p53. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290 (4): H1575–H1586. DOI: org/10.1152/ajpheart.00364.2005. PMID: 16243918.
25. Wang M., Zhang J., Jiang L. Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50 (1): 219–227. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409. PMID: 17452499
26. Mistry Y., Poolman T., Williams B., Herbert K. E. A role for mitochondrial oxidants in stress-induced premature senescence of human vascular smooth muscle cells. *Redox Biol* 2013; 1 (1): 411–417. DOI: org/10.1016/j.redox.2013.08.004. PMID: 24191234.
27. Ragnauth C.D., Warren D.T., Liu Y. et al. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation* 2010; 121 (20): 2200–2210. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902056. PMID: 20458013.
28. Csiszar A., Sosnowska D., Wang M. et al. Age-associated proinflammatory secretory phenotype in vascular smooth muscle cells from the non-human primate *Macaca mulatta*: reversal by resveratrol treatment. *J Gerontol A Biomed Sci Med Sci* 2012; 67 (8): 811–820. DOI: org/10.1093/gerona/67.8.811. PMID: 22219513.
29. Wang M., Lakatta E. G. The salted artery and angiotensin II signaling: a deadly duo in arterial disease. *J Hypertension* 2009; 27 (1): 19. DOI: org/10.1097%2F-HJH.0b013e32831d1fed. PMID: 19050444.
30. Wang M., Zhang J., Telljohann R. et al. Chronic matrix metalloproteinase inhibition retards age-associated arterial proinflammation and increase in blood pressure. *Hypertension* 2012; 60 (2): 459–466. DOI: org/10.1161%2FHYPERTENSIONAHA.112.191270. PMID: 22689745.
31. Wang Y. L., Liu L. Z., He Z. et al. Phenotypic transformation and migration of adventitial cells following angioplasty. *Exp Ther Med*. 2012; 4 (1): 26–32. DOI: 10.3892/etm.2012.551. PMID: 23060918.
32. Toth P., Tarantini S., Csiszar A. et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 312 (1): H1–H20. DOI: 10.1152/ajpheart.00581.2016. PMID: 27793855.
33. Zhang N., Gordon M. L., Ma Y. et al. The age-related perfusion pattern measured with arterial spin labeling MRI in healthy subjects. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 214. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00214. PMID: 30065646.
34. Rolita L., Verghese, J. Neurovascular coupling: Key to gait slowing in aging? *Ann Neurol* 2011; 70 (2): 189–191. DOI: org/10.1002/ana.22503. PMID: 21823151.
35. Tarantini S., Tran C.H., Gordon G.R. et al. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol*. 2017; 94: 52–58. DOI: 10.1016/j.exger.2016.11.004. PMID: 27845201.
36. Østergaard L., Engedal T.S., Moreton F. et al. Cerebral small vessel disease: capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2016; 36 (2): 302–325. DOI: 10.1177/0271678X15606723. PMID: 26661176.
37. Stanimirovic, D.B., Friedman A. Pathophysiology of the neurovascular unit: disease cause or consequence? *J Cerebral Blood Flow Metab* 2012; 32 (7): 1207–1221. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.25. PMID: 22395208.
38. Kotsis V., Antza C., Doundoulakis I., Stabouli S. Markers of early vascular ageing. *Curr Pharm Des* 2017; 23 (22): 3200–3204. DOI: org/1381612823666170328142433. PMID: 28356037.
39. Schreiber S., Bueche C. Z., Garz C. et al. The pathologic cascade of cerebrovascular lesions in SHRSP: is erythrocyte accumulation an early phase? *J Cerebral Blood Flow Metab* 2012; 32 (2): 278–290. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.122. PMID: 21878945.
40. Sokolova I.A., Manukhina E.B., Blinkov et al. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension.
17. Kliche K., Jeggle P., Pavenstädt H., Oberleithner H. Role of cellular mechanics in the function and life span of vascular endothelium. *Pflügers Arch* 2011; 462 (2): 209–217. DOI: 10.1007/s00424-011-0929-2. PMID: 21318292.
18. Wang M., Jiang L., Monticone R.E., Lakatta E.G. Proinflammation: the key to arterial aging. *Trends Endocrin Metab* 2014; 25 (2): 72–79. DOI: 10.1016/j.tem.2013.10.002. PMID: 24365513.
19. Csiszar A., Labinskyy N., Zhao X. et al. Vascular superoxide and hydrogen peroxide production and oxidative stress resistance in two closely related rodent species with disparate longevity. *Aging Cell* 2007; 6 (6): 783–797. DOI: org/10.1111/j.1474-9726.2007.00339.x. PMID: 17925005.
20. Kao C.L., Chen L.K., Chang Y.L. et al. Resveratrol protects human endothelium from H2O2-induced oxidative stress and senescence via SirT1 activation. *J Atheroscler Thromb* 2010; 17 (9): 970–979. PMID: 20644332.
21. Asai K., Kudej R. K., Shen Y.T. et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction and apoptosis in old monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 (6): 1493–1499. DOI: 10.1161/01.ATV.20.6.1493. PMID: 10845863.
22. Tanaka Y., Moritoh Y., Miwa N. Age – dependent telomere – shortening is repressed by phosphorylated  $\alpha$ -tocopherol together with cellular longevity and intracellular oxidative – stress reduction in human brain microvascular endothelial cells. *J Cell Biochem* 2007; 102 (3): 689–703. DOI: org/10.1002/jcb.21322. PMID: 17407150.
23. Wang M., Zhang J., Walker S. J. et al. Involvement of NADPH oxidase in age-associated cardiac remodeling. *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48 (4): 765–772. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2010.01.006. PMID: 20079746.
24. Chen J., Huang X., Halicka D. et al. Contribution of p16 INK4a and p21 CIP1 pathways to induction of premature senescence of human endothelial cells: permissive role of p53. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 290 (4): H1575–H1586. DOI: org/10.1152/ajpheart.00364.2005. PMID: 16243918.
25. Wang M., Zhang J., Jiang L. Q. et al. Proinflammatory profile within the grossly normal aged human aortic wall. *Hypertension* 2007; 50 (1): 219–227. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.089409. PMID: 17452499
26. Mistry Y., Poolman T., Williams B., Herbert K. E. A role for mitochondrial oxidants in stress-induced premature senescence of human vascular smooth muscle cells. *Redox Biol* 2013; 1 (1): 411–417. DOI: org/10.1016/j.redox.2013.08.004. PMID: 24191234.
27. Ragnauth C.D., Warren D.T., Liu Y. et al. Prelamin A acts to accelerate smooth muscle cell senescence and is a novel biomarker of human vascular aging. *Circulation* 2010; 121 (20): 2200–2210. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902056. PMID: 20458013.
28. Csiszar A., Sosnowska D., Wang M. et al. Age-associated proinflammatory secretory phenotype in vascular smooth muscle cells from the non-human primate *Macaca mulatta*: reversal by resveratrol treatment. *J Gerontol A Biomed Sci Med Sci* 2012; 67 (8): 811–820. DOI: org/10.1093/gerona/67.8.811. PMID: 22219513.
29. Wang M., Lakatta E. G. The salted artery and angiotensin II signaling: a deadly duo in arterial disease. *J Hypertension* 2009; 27 (1): 19. DOI: org/10.1097%2F-HJH.0b013e32831d1fed. PMID: 19050444.
30. Wang M., Zhang J., Telljohann R. et al. Chronic matrix metalloproteinase inhibition retards age-associated arterial proinflammation and increase in blood pressure. *Hypertension* 2012; 60 (2): 459–466. DOI: org/10.1161%2FHYPERTENSIONAHA.112.191270. PMID: 22689745.
31. Wang Y. L., Liu L. Z., He Z. et al. Phenotypic transformation and migration of adventitial cells following angioplasty. *Exp Ther Med*. 2012; 4 (1): 26–32. DOI: 10.3892/etm.2012.551. PMID: 23060918.
32. Toth P., Tarantini S., Csiszar A. et al. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 312 (1): H1–H20. DOI: 10.1152/ajpheart.00581.2016. PMID: 27793855.
33. Zhang N., Gordon M. L., Ma Y. et al. The age-related perfusion pattern measured with arterial spin labeling MRI in healthy subjects. *Front Aging Neurosci* 2018; 10: 214. DOI: 10.3389/fnagi.2018.00214. PMID: 30065646.
34. Rolita L., Verghese, J. Neurovascular coupling: Key to gait slowing in aging? *Ann Neurol* 2011; 70 (2): 189–191. DOI: org/10.1002/ana.22503. PMID: 21823151.
35. Tarantini S., Tran C.H., Gordon G.R. et al. Impaired neurovascular coupling in aging and Alzheimer's disease: Contribution of astrocyte dysfunction and endothelial impairment to cognitive decline. *Exp Gerontol*. 2017; 94: 52–58. DOI: 10.1016/j.exger.2016.11.004. PMID: 27845201.
36. Østergaard L., Engedal T.S., Moreton F. et al. Cerebral small vessel disease: capillary pathways to stroke and cognitive decline. *J Cerebral Blood Flow Metab* 2016; 36 (2): 302–325. DOI: 10.1177/0271678X15606723. PMID: 26661176.
37. Stanimirovic, D.B., Friedman A. Pathophysiology of the neurovascular unit: disease cause or consequence? *J Cerebral Blood Flow Metab* 2012; 32 (7): 1207–1221. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.25. PMID: 22395208.
38. Kotsis V., Antza C., Doundoulakis I., Stabouli S. Markers of early vascular ageing. *Curr Pharm Des* 2017; 23 (22): 3200–3204. DOI: org/1381612823666170328142433. PMID: 28356037.
39. Schreiber S., Bueche C. Z., Garz C. et al. The pathologic cascade of cerebrovascular lesions in SHRSP: is erythrocyte accumulation an early phase? *J Cerebral Blood Flow Metab* 2012; 32 (2): 278–290. DOI: 10.1038/jcbfm.2011.122. PMID: 21878945.
40. Sokolova I.A., Manukhina E.B., Blinkov et al. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension.

- Microvasc Res.* 1985; 30 (1): 1–9. DOI: org/10.1016/0026-2862(85)90032-9. PMID: 4021832.
41. Ганнушкина И.В., Лебедева Н.В. Гипертоническая энцефалопатия. М.: Медицина, 1987.
42. Тулевская Т.С., Моргунов В.А. Патологическая анатомия нарушений мозгового кровообращения при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 2009.
43. de La Torre J. C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012: 1–15. DOI: 10.1155/2012/367516.
44. Pires P.W., Dams Ramos C.M., Matin N., Dorrance A.M. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304 (12): H1598–H1614. DOI: 10.1152/ajpheart.00490.2012. PMID: 23585139.
45. Cipolla M.J. The cerebral circulation. *Integrated systems physiology: From molecule to function.* 2009; 1 (1): 1–59. PMID: 21452434.
46. Coyle P. Dorsal cerebral collaterals of stroke – prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) and Wistar Kyoto rats (WKY). *Anat Rec* 1987; 218 (1): 40–44. DOI: 10.1002/ar.1092180108. PMID: 3605659.
47. Oyama N., Yagita Y., Kawamura M. et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2011; 42: 2571–2577. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.60983. PMID: 21799161.
48. Touyz R.M., Briones A.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 5. DOI: 10.1038/hr.2010.201. PMID: 20981034.
49. Yenari M.A., Xu L., Tang X.N. et al. Microglia potentiate damage to blood–brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke*. 2006; 37(4): 1087–1093. DOI: 10.1161/01.str.0000206281.77178.ac. PMID: 16497985.
50. Oberleithner H., Wilhelmi M. Vascular glycocalyx sodium store-determinant of salt sensitivity? *Blood Purif* 2015; 39 (1–3): 7–10. DOI: 10.1159/000368922. PMID: 25659848.
51. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120 (3): 287–296. DOI: 10.1007/s00401-010-0718-6. PMID: 20623294.
52. Deramaccourt V., Slade J.Y., Oakley A. E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78 (14): 1043–1050. DOI: org/10.1212/wnl.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
53. Grinberg L.T., Nitrini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68 (8): 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
54. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390 (10113): 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.
55. Den Abeelen A.S., Lagro J., van Beek A.H., Claassen J.A. Impaired cerebral autoregulation and vasomotor reactivity in sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11: 11–17. DOI: org/10.2174/1567205010666131119234845.
56. Suri S., Mackay C. E., Kelly M. E. et al. Reduced cerebrovascular reactivity in young adults carrying the APOE ε4 allele. *Alzheimers Dement* 2015; 11 (6): 648–657. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.05.1755. PMID: 25160043.
57. Yezhuvath U.S., Uh J., Cheng Y. et al. Forebrain-dominant deficit in cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33 (1): 75–82. DOI: org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.005. PMID: 20359779.
58. Ruitenberg A., den Heijer T., Bakker S. L. et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005; 57 (6): 789–794. DOI: 10.1002/ana.20493. PMID: 15929050.
59. Hirao K., Ohnishi T., Matsuda H. et al. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2006; 27 (2): 151–156. DOI: 10.1097/01.nmm.0000189783.39411.ef. PMID: 16404228.
60. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2016; 95: 943–972. DOI: 10.1002/jnr.23777. PMID: 27350397.
61. Thambisetty M., Beason-Held L., An Y. et al. APOE ε4 genotype and longitudinal changes in cerebral blood flow in normal aging. *Arch Neurol* 2010; 67: 93–98. DOI: 10.1001/archneurol.2009.913. PMID: 20065135.
62. Reiman E. M., Chen K., Alexander G. E., Caselli R. J. et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (1): 284–289. DOI: 10.1073/pnas.2635903100. PMID: 14688411.
- Microvasc Res.* 1985; 30 (1): 1–9. DOI: org/10.1016/0026-2862(85)90032-9. PMID: 4021832.
41. Gannushkina I.V., Lebedeva N.V. *Gipertonicheskaya ehncefalopatiya* [Hypertensive encephalopathy]. Moscow: Medicine, 1987. (in Russ.).
42. Gulevskaya T.S., Morgunov V.A. *Patologicheskaya anatomiya narushenij mozgovogo krovoobrashcheniya pri ateroskleroze i arterial'noj gipertonii* [Pathologic anatomy of cerebrovascular diseases in atherosclerosis and arterial hypertension]. Moscow: Medicine, 2009. (in Russ.).
43. de La Torre J. C. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovasc Psychiatry Neurol* 2012; 2012: 1–15. DOI: 10.1155/2012/367516.
44. Pires P.W., Dams Ramos C.M., Matin N., Dorrance A.M. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2013; 304 (12): H1598–H1614. DOI: 10.1152/ajpheart.00490.2012. PMID: 23585139.
45. Cipolla M.J. The cerebral circulation. *Integrated systems physiology: From molecule to function.* 2009; 1 (1): 1–59. PMID: 21452434.
46. Coyle P. Dorsal cerebral collaterals of stroke – prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) and Wistar Kyoto rats (WKY). *Anat Rec* 1987; 218 (1): 40–44. DOI: 10.1002/ar.1092180108. PMID: 3605659.
47. Oyama N., Yagita Y., Kawamura M. et al. Cilostazol, not aspirin, reduces ischemic brain injury via endothelial protection in spontaneously hypertensive rats. *Stroke* 2011; 42: 2571–2577. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.60983. PMID: 21799161.
48. Touyz R.M., Briones A.M. Reactive oxygen species and vascular biology: implications in human hypertension. *Hypertens Res* 2011; 34 (1): 5. DOI: 10.1038/hr.2010.201. PMID: 20981034.
49. Yenari M.A., Xu L., Tang X.N. et al. Microglia potentiate damage to blood–brain barrier constituents: improvement by minocycline in vivo and in vitro. *Stroke*. 2006; 37(4): 1087–1093. DOI: 10.1161/01.str.0000206281.77178.ac. PMID: 16497985.
50. Oberleithner H., Wilhelmi M. Vascular glycocalyx sodium store-determinant of salt sensitivity? *Blood Purif* 2015; 39 (1–3): 7–10. DOI: 10.1159/000368922. PMID: 25659848.
51. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol* 2010; 120 (3): 287–296. DOI: 10.1007/s00401-010-0718-6. PMID: 20623294.
52. Deramaccourt V., Slade J.Y., Oakley A. E. et al. Staging and natural history of cerebrovascular pathology in dementia. *Neurology* 2012; 78 (14): 1043–1050. DOI: org/10.1212/wnl.0b013e31824e8e7f. PMID: 22377814.
53. Grinberg L.T., Nitrini R., Suemoto C.K. et al. Prevalence of dementia subtypes in a developing country: a clinicopathological study. *Clinics* 2013; 68 (8): 1140–1145. DOI: 10.6061/clinics/2013(08)13. PMID: 24037011.
54. Livingston G., Sommerlad A., Orgeta V. et al. Dementia prevention, intervention, and care. *Lancet* 2017; 390 (10113): 2673–2734. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)31363-6. PMID: 28735855.
55. Den Abeelen A.S., Lagro J., van Beek A.H., Claassen J.A. Impaired cerebral autoregulation and vasomotor reactivity in sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2014; 11: 11–17. DOI: org/10.2174/1567205010666131119234845.
56. Suri S., Mackay C. E., Kelly M. E. et al. Reduced cerebrovascular reactivity in young adults carrying the APOE ε4 allele. *Alzheimers Dement* 2015; 11 (6): 648–657. DOI: 10.1016/j.jalz.2014.05.1755. PMID: 25160043.
57. Yezhuvath U.S., Uh J., Cheng Y. et al. Forebrain-dominant deficit in cerebrovascular reactivity in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2012; 33 (1): 75–82. DOI: org/10.1016/j.neurobiolaging.2010.02.005. PMID: 20359779.
58. Ruitenberg A., den Heijer T., Bakker S. L. et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study. *Ann Neurol* 2005; 57 (6): 789–794. DOI: 10.1002/ana.20493. PMID: 15929050.
59. Hirao K., Ohnishi T., Matsuda H. et al. Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2006; 27 (2): 151–156. DOI: 10.1097/01.nmm.0000189783.39411.ef. PMID: 16404228.
60. Daulatzai M.A. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2016; 95: 943–972. DOI: 10.1002/jnr.23777. PMID: 27350397.
61. Thambisetty M., Beason-Held L., An Y. et al. APOE ε4 genotype and longitudinal changes in cerebral blood flow in normal aging. *Arch Neurol* 2010; 67: 93–98. DOI: 10.1001/archneurol.2009.913. PMID: 20065135.
62. Reiman E. M., Chen K., Alexander G. E., Caselli R. J. et al. Functional brain abnormalities in young adults at genetic risk for late-onset Alzheimer's dementia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (1): 284–289. DOI: 10.1073/pnas.2635903100. PMID: 14688411.

**Информация об авторах:** Добрынина Лариса Анатольевна – д.м.н., зав. 3-м неврологическим отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Larisa A. Dobrynina, D.Sci (Med.), Head of the 3d Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.