

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.12-008.331

Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения

В. А. Цырлин¹, Н. В. Кузьменко^{1,2}, М. Г. Плисс^{1,2}

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

² Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Кузьменко Наталия Владимировна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: kuzmenko@niiiekf.ru

Статья поступила в редакцию
11.09.17 и принята к печати 29.01.18.

Резюме

Известно, что при артериальной гипертензии (АГ) развиваются значительные изменения в структуре сосудов головного мозга. Существует тесная зависимость между функциональной активностью нейронов и интенсивностью их кровоснабжения. Сосудистая деменция — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных патологией нейронов, глии и сосудов. Наиболее типичными проявлениями патологии мозга при сосудистой деменции являются когнитивные расстройства — нарушение памяти, способности к обучению, отсутствие собственного мнения, нарушение эмоционального контроля и социального поведения. В статье приводятся литературные данные об организации церебрального кровообращения и характере его изменений при АГ. Анализируются причины, приводящие к гипоперфузии мозга при повышенном артериальном давлении. Описываются механизмы, обуславливающие когнитивные нарушения у людей с АГ. Освещается вопрос о тактике врача по отношению к пациентам с АГ и когнитивными нарушениями: «Насколько нужно снижать артериальное давление?».

Ключевые слова: артериальная гипертензия, церебральное кровообращение, сосудистая деменция, когнитивные нарушения

Для цитирования: Цырлин В. А., Кузьменко Н. В., Плисс М. Г. Артериальная гипертензия и когнитивные нарушения: причины и механизмы возникновения. Артериальная гипертензия. 2018;24(5):496–507. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507

Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms

V. A. Tsyrlin¹, N. V. Kuzmenko^{1,2}, M. G. Pliss^{1,2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University of St. Petersburg,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nataliya V. Kuzmenko,
Almazov National Medical
Research Centre,
2 Akkuratov street, St Petersburg,
197341 Russia.
E-mail: kuzmenko@niiekf.ru

Received 11 September 2017;
accepted 29 January 2018.

Abstract

Arterial hypertension (HTN) is associated with significant changes in the structure of cerebral vessels. There is a close relationship between the functional activity of neurons and the intensity of their blood supply. Vascular dementia is a heterogeneous group of diseases resulting from the pathology of neurons, glia and vessels. Cognitive disorders are the most typical manifestations of brain pathology in vascular dementia and include memory impairment, decreased learning ability, lack of personal opinion, violation of emotional control and social behavior. The article overviews the data on the organization of cerebral circulation and the mechanisms of its changes in HTN. The article analyzes the causes leading to brain hypoperfusion in elevated blood pressure. The authors discuss the mechanisms resulting in cognitive disorders in hypertensive subjects. We also address the question arising in relation of HTN and cognitive impairments: “To which extent blood pressure should be lowered in hypertensive patients with cognitive decline?”.

Key words: hypertension, cerebral circulation, vascular dementia, cognitive disorders

For citation: Tsyrlin VA, Kuzmenko NV, Pliss MG. Hypertension and cognitive disorders: causes and underlying mechanisms. Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension. 2018;24(5):496–507. doi:10.18705/1607-419X-2018-24-5-496-507

Введение

Артериальная гипертензия (АГ), встречающаяся у 40% населения земного шара, является причиной поражения многих органов и систем. В частности, длительно существующая и неконтролируемая АГ может приводить к развитию ишемического и геморрагического инсультов. При этом заболевании высока вероятность развития и безинсультных («немых») инфарктов головного мозга. Показано, что до 25% лиц пожилого возраста с АГ имеют в анамнезе по крайней мере один «немой» инфаркт мозга [1].

Помимо инсульта среди патологий мозга регистрируется и сосудистая деменция — гетерогенная группа заболеваний, обусловленных патологией нейронов, глии и сосудов [2]. Наиболее популярна

в настоящее время концепция деменции, обусловленной цереброваскулярной патологией. Причем, если в течение длительного времени васкулярная деменция связывалась со склерозом церебральных артерий, приводящим к диффузному ишемическому повреждению и мозговой атрофии, то в дальнейшем [3] были высказаны предположения, что причиной сосудистой деменции являются множественные и дискретные ишемические повреждения мозга у пациентов с васкулярными факторами риска, прежде всего с гипертензией (мультиинфарктная деменция). Из этих предположений вытекает, что предотвращение цереброваскулярных заболеваний может быть существенным моментом в профилактике деменции. Внедрение новых методов исследования показало, что при деменции наблю-

дается деструкция белого вещества мозга, которая называется «лейкоараиозис» [4]. Эти нарушения белого вещества коррелировали с деменцией в большей степени, чем множественные инфаркты. Доказано, что АГ повышает риск развития диффузных поражений белого вещества головного мозга и фигурирует в качестве второго по значимости (после возраста) предиктора развития этой патологии [5]. В то же время необходимо отметить, что в ряде исследований [6] не обнаружилась связь между сосудистой деменцией и тяжестью изменений белого вещества мозга.

По данным Всемирной организации здравоохранения, в настоящее время сосудистая деменция отмечается у 47,5 млн людей. Каждый год эта группа увеличивается на 7,7 млн людей старшего возраста [7].

Сосудистая деменция выявляется у 20% всех больных деменцией [8]. По частоте развития сосудистая деменция у старых людей является второй по частоте деменцией после болезни Альцгеймера [9]. При этом свыше чем у 70% пациентов с АГ эта патология наблюдается у лиц без предварительного инсульта. Отмечается корреляция между выраженностью сосудистой деменции и уровнем систолического артериального давления (АД). Считается, что неблагоприятным является как высокое, так и низкое АД. Важным фактором является и возраст пациентов. Деменция встречается у 4% пожилых людей независимо от уровня АД [10].

Наиболее типичными проявлениями патологии мозга при сосудистой деменции являются когнитивные расстройства — нарушение памяти, способности к обучению, отсутствие собственного мнения, нарушение эмоционального контроля и социального поведения. Эти расстройства возникают при ишемии отделов головного мозга, участвующих в высшей нервной деятельности человека, обеспечивающей сознание, усвоение информации, индивидуальное поведение. К этим отделам относятся: кора больших полушарий, подкорковые образования — гиппокамп, полосатое тело, ретикулярная формация, миндалевидное тело, сосцевидное тело, гипоталамус, составляющие лимбическую систему. Как правило, начинается заболевание после длительно текущей АГ, которая сопровождается редукцией церебрального кровотока и гипоксией мозговой ткани [11].

В 80-х годах XX века Iu. V. Postnov (1985) предложил мембранную теорию развития гипертензии, в основе которой лежит изменение кальциевого насоса в клеточной мембране [12]. В настоящее время высказываются предположения, что причиной одной из форм сосудистой деменции является му-

тация в гене трансмембранного рецептора Notch3 [13], которая приводит к нарушению способности мембранного аппарата клетки поддерживать в цитоплазме необходимые концентрации ионов. Известно, что гены рецептора Notch млекопитающих кодируют четыре рецепторных белка Notch. Ген Notch3 кодирует трансмембранный рецептор, представленный преимущественно в клетках гладких мышц артерий, и мутация этого гена приводит к развитию аутосомно-доминантной ангиопатии сосудов головного мозга с лейкоэнцефалопатией и подкорковыми инфарктами. В клинических исследованиях динамики АГ на примере модели $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ противотранспорта в мембране эритроцитов было обнаружено, что более высокая скорость пассивного трансмембранного ионотранспорта ассоциирована со снижением цереброваскулярной реактивности и, соответственно, с более тяжелыми когнитивными нарушениями [14].

Изучая на мышах связь между заболеванием мелких церебральных сосудов и частотой возникновения когнитивных нарушений при экспериментальной ангиотензин-II-индуцированной гипертензии, A. Meissner и соавторы (2017) показали, что в артериях мозга при повышенном АД наблюдается снижение экспрессии кадгерина (основного класса молекул клеточной адгезии, обеспечивающих кальцийзависимое гомофильное соединение клеток в плотных тканях) в сосудистом эндотелии [15]. Морфологические исследования, проведенные авторами, выявили и структурные изменения мозга. Так, при стойком повышении АД наблюдалось увеличение объема III желудочка и атрофия гиппокампа. Поведенческие тесты показали, что у гипертензивных мышей по сравнению с контрольными животными была снижена двигательная активность, наблюдались признаки депрессивного поведения, снижалась способность распознавать новые объекты. Снижение АД, вызываемое длительным введением гидралазина, нормализовало структурные характеристики мозга, а также предотвращало ассоциированную с гипертензией неспособность различать знакомые и новые объекты в задачах памяти, наводя на предположение, что наблюдаемые эффекты опосредуются хроническим повышением АД. При этом авторы зарегистрировали снижение гематоэнцефалического барьера у мышей с АГ.

Причинами возникновения патологии мелких церебральных сосудов могут быть: локальная или глобальная гипоперфузия мозга, генетические нарушения, АГ. О возможных генетических факторах как причине повреждения мелких церебральных сосудов ранее писал и T. Rohn (2014) [16].

Анализируя современную литературу, посвященную связи между АГ и сосудистой деменцией, большинство авторов приходят к твердому заключению, что когнитивные нарушения при АГ связаны с патологией мелких сосудов мозга. Исходя из общепринятых представлений о роли поражений кровеносных сосудов в развитии когнитивных нарушений при АГ, целесообразно сопоставить организацию нормального церебрального кровообращения и его изменения при АГ.

Строение церебрального кровообращения

Мозг является высокоэнергетическим органом, и для поддержания ионного градиента нейронов и синаптической активности нуждается в хорошо регулируемом снабжении кровью. Кровоток серого вещества примерно на 1/3 больше, чем белого.

Кровоснабжение головного мозга осуществляется по внутренним сонным и базилярным артериям, которые образуют кольцо и формируют виллизиев круг. Просвет левой внутренней сонной артерии в норме больше правой на 0,5–1 мм. Виллизиев круг находится в подпаутинном пространстве основания головного мозга, окружая своими составными элементами зрительную хиазму и образования среднего мозга, позади находится варолиев мост, на поверхности которого и расположена базилярная артерия. Три больших ветви отходят от виллизиева круга — задняя, передняя и средняя. Между ними существуют соединительные ветви. Большие церебральные артерии переходят в пиальные артерии, которые формируют коллатеральную сеть, допускающую возможность функционирования мозгового кровотока даже в условиях окклюзии церебральной артерии. Наибольшим постоянством в строении отличаются передние мозговые и сонные артерии, задние мозговые и соединительные ветви очень переменчивы в своей анатомии и особенностях ветвления. Изменения со стороны передней части виллизиева круга имеют большее клиническое значение вследствие более выраженной симптоматики и худшего прогноза.

Передняя мозговая артерия, как правило, хорошо сформирована, и в норме ее просвет достигает полутора-двух с половиной миллиметров. Передняя соединительная артерия такого же просвета и длиной около сантиметра. Средняя мозговая артерия тоже имеет некоторую асимметричность в размерах: слева она толще, чем справа [17].

Виллизиев круг помогает максимально обеспечить мозг кровью при функциональных расстройствах, некоторых вариантах строения артерий, когда сосудистое кольцо все еще остается замкнутым, но диаметр отдельных сосудов не позволяет достав-

лять необходимое количество крови. Роль виллизиева круга резко возрастает при полной окклюзии какой-либо из артерий. Тогда и прогноз, и скорость нарастания симптоматики, и объем очага повреждения нервной ткани будут зависеть от того, как сформировано это кольцо и насколько оно способно перераспределять кровь в ишемизированные регионы. Таким образом, виллизиев круг — это механизм защиты, компенсации нарушенного кровообращения для обеспечения кровью мозга при поражении конкретных артерий.

Ветви пиальных артерий разделяются в мозгу и формируют пенетрирующие (или радиальные) и паренхимальные артериолы, которые входят в мозговую ткань и перфузируют паренхиму. Пенетрирующие артериолы локализованы в пространстве Вирхова–Робина и омываются цереброспинальной жидкостью. Пенетрирующие артериолы связывают пиальные сосуды с паренхимальным артериоларно-капиллярным ложем, которое и кровоснабжает мозговую ткань. Так же, как поверхностные и пиальные артерии, пенетрирующие артериолы имеют сравнительно мало анастомозов. Поэтому пенетрирующие артериолы контролируют кровотоки в очень ограниченном пространстве коры головного мозга и действуют как связь кровотока между поверхностью мозга и капиллярами. Паренхимальные артериолы локализованы в паренхиме вокруг астроцитов.

Пространства Вирхова–Робина представляют собой каналы вдоль внутримозговых кровеносных сосудов. Они формируются на ранних этапах эмбриогенеза вследствие врастания в нервную ткань кровеносных сосудов, которые втягивают за собой сосудистый листок мягкой мозговой оболочки. Пространства Вирхова–Робина играют большую роль в циркуляции цереброспинальной жидкости, в иммунорегуляции, являются составной частью гематоэнцефалического барьера и расширяются при различных патологических процессах. Сосуды могут изменять свой объем в сравнительно широких пределах, не оказывая механических воздействий на ткань мозга. Их моторику обеспечивает своеобразный мышечный аппарат. Периваскулярное пространство ограничено сосудистой базальной мембраной и мембраной глиальных клеток, что ограничивает проникновение в мозг протеинов и пептидов, в том числе Аβ пептида, который идентифицируется как основной компонент паренхимальной (амилоидной) бляшки и сосудистого амилоидного депозита (амилоидной ангиопатии) — патологического маркера болезни Альцгеймера [18]. Внутримозговые артериолы достигают глубоких слоев паренхимы мозга и умень-

шаются в диаметре меньше 100 мкм, периваскулярное пространство исчезает, и мембрана стенки сосудов непосредственно контактирует с мембраной глиальных клеток. Паренхимальные артериолы переходят в капилляры. Число капилляров на 100 г ткани составляет 15×10^7 . Капиллярная сеть распределена в головном мозге неравномерно, причем эта неравномерность отмечается даже в разных слоях коры головного мозга. Наибольшая плотность здесь отмечается в IV слое, где локализованы синаптические структуры. Плотность капилляров в сером веществе мозга в 2–3 раза выше, чем в белом [19]. Эндотелиальные клетки капилляров окружены перицитами, и эти два типа клеток расположены на базальной мембране. Перициты в основном размещаются снаружи от эндотелиального слоя клеток капиллярной сети в мозге. Они представляют собой удлиненные многоотростчатые клетки, расположенные вдоль длинной оси капилляра. Перициты участвуют в формировании гематоэнцефалического барьера. Некоторые авторы называют перициты адвентициальными клетками. Мозговые сосуды структурно и функционально развиваются вместе с нервной тканью, в результате чего формируется нейрососудистая единица [20], важным компонентом которой и являются перициты [21]. Особенностью кровообращения головного мозга является то, что нейроны не вступают в непосредственный контакт с капиллярной сетью, а взаимодействуют с питающими капиллярами через клетки глии или астроциты. Астроциты, как составная часть глиальных клеток, располагаются напротив базальной мембраны, поддерживают нейроны и разделяют их своими телами на группы (компарменты). Нейроны, астроциты, олигодендроциты, так же, как сосудистые и периваскулярные клетки, являются факторами, выполняющими трофические функции, и взаимозависимы в такой степени, что повреждение одного типа клеток приводит к повреждению другого.

Большие церебральные и пиальные артерии оказывают большое сосудистое сопротивление и играют важную роль в регуляции мозгового кровотока. Экспериментальные исследования показали, что при развитии гипертензии различные сегменты сосудистого ложа изменяются, и при установившейся гипертензии небольшие артерии и артериолы оказывают большее сопротивление кровотоку, чем в условиях нормотензии.

Если рассматривать иннервацию сосудов мозга, то необходимо отметить, что пиальные артерии получают симпатическую иннервацию, и нервные волокна формируют сеть внутри адвентиции артерий. По мере продвижения к пространству

Вирхова–Робина нервных волокон становится меньше, и они не представлены в паренхимальных артериолах. Паренхимальные артериолы получают внутреннюю иннервацию из нейропиля. Кортикальные микрососуды получают норадренергическую, холинергическую, серотонинергическую или гамкергическую иннервацию непосредственно от кортикальных нейронов из «locus coeruleus», «raphe nucleus», базальных ядер или локальных кортикальных интернейронов. Крупные артерии сокращаются под влиянием норадреналина, паренхимальные артериолы имеют бета-адренорецепторы и расслабляются под действием адреналина.

В мозговой ткани существует тесная зависимость между функциональной активностью нейронов и интенсивностью кровоснабжения. Это связано с тем, что в мозге отсутствуют как резервы кислорода, так и депо окисляемого субстрата, и усиление функциональной активности ткани мозга требует немедленного притока крови. Так как суммарный мозговой кровоток постоянен, изменения, связанные с перестройкой нейродинамических процессов в нейронах, сводятся к усилению кровоснабжения функционально активных участков мозга и одновременного падения кровотока в других зонах, функциональная активность которых в данный момент понижена [19]. Доказана связь между увеличением локальной нейрональной активности и возрастанием мозгового кровотока (нейроваскулярная связь). Основываясь на быстрой дилатации отдаленных пиальных артерий при кортикальной функциональной гиперемии, выдвинута гипотеза, что сигналы эндотелия могут играть ключевую роль в вазодилатации при функциональной гиперемии мозга. Для этого *in vivo* у крыс кортикальный гемодинамический ответ регистрировался на соматосенсорный стимул до и после деструкции эндотелия [22]. Показано, что дискретное прерывание сигнализации от эндотелия останавливает распространение вазодилатации пиальных артерий, и деструкция эндотелия пиальных артерий ослабляет гемодинамический ответ и возникновение кортикальной гиперемии. Авторы делают вывод, что включение эндотелиальных путей в функциональное нейроваскулярное соединение является новым объяснением возможного прерывания астроцитоопосредованного контроля функциональной гиперемии.

Особенностью мозгового кровообращения является выраженный феномен ауторегуляции — обеспечение независимости мозгового кровотока при изменениях системного АД, поддерживаемого гладкомышечными сосудистыми клетками.

Изменения в структуре церебральных сосудов при гипертензии

В настоящее время накоплено большое количество экспериментальных и клинических исследований, свидетельствующих о значительных изменениях структуры церебральных сосудов при развитии АГ. Для определения многоочагового или диффузного сосудистого поражения головного мозга при АГ существуют такие термины, как дисциркуляторная энцефалопатия, сосудистая лейкоэнцефалопатия (поражение белого вещества головного мозга), гипертензивная энцефалопатия, цереброваскулярная болезнь. Принципиальными являются два заключения — при гипертензии уменьшаются просвет сосудов и их количество в церебральной циркуляции. Так, в исследованиях I. B. Sokolova и соавторов (1985) было показано, что развитие АГ у крыс стока SHR сопровождается rareфакцией (разжижением) — потерей артериол и капилляров [23]. В дальнейшем на различных моделях экспериментальной гипертензии (крысы стока SHR, почечной, ДОКА-солевой гипертензии) было показано, что на 25–50% уменьшается количество пиальных артерий и интрацеребральных капилляров с внутренним диаметром 1,4–5,6 мкм. В то же время ряд авторов не отметили уменьшения количества пиальных артерий, хотя также зарегистрировали уменьшение плотности капилляров у крыс 12-недельного возраста с АГ [24, 25].

Уменьшение количества артериол и капилляров само по себе сопровождается нарушениями нервной ткани, а также приводит к уменьшению церебрального кровотока, что обуславливает хроническую гипоперфузию мозга. У мышей с незначительными поражениями сосудов уменьшение количества капилляров в белом веществе сопровождалось значительными поражениями этого вещества еще до выраженного снижения кровотока. На основании этих экспериментов высказывается предположение, что уменьшение плотности капилляров и может быть основным механизмом, ответственным за увеличение риска сосудистых когнитивных нарушений или сосудистой деменции у пациентов с АГ [17].

При изучении плотности и структуры микрососудов в пиальной оболочке молодых крыс стока SHR I. B. Sokolova и соавторы (2016) отметили, что у гипертензивных животных плотность микрососудистой сети была в 1,4, а артериол — в 1,9 раза ниже, чем у нормотензивных животных [26]. При этом кровотоки в сосудах мозга и насыщенность кислородом крови гипертензивных крыс были ниже, чем у нормотензивных животных.

Первоначально термин «ремоделирование» был использован для описания ситуации, когда

уменьшается просвет сосуда и увеличивается отношение «толщина стенки / просвет сосуда». Увеличение отношения «стенка/просвет», которое наблюдается у крыс с АГ, приводит к усилению ответа на констрикторный стимул [27]. Гипертрофия церебральных артерий и ремоделирование являются адаптивным феноменом, который уменьшает стресс на сосудистую стенку и защищает артериолы и капилляры от увеличенного АД. При недостаточной способности церебральных артерий к ремоделированию в ответ на увеличение АД возникают отек и снижение гематоэнцефалического барьера [28].

Структурные изменения (ремоделирование) артерий при АГ связаны с изменениями гладких мышц сосудистой стенки. В обычных условиях гладкие мышцы располагаются циркуляторно к оси сосуда. При АГ в церебральных сосудах происходит дезорганизация гладкомышечных клеток в медиальном слое с уменьшением толщины адвентиции. По мнению S. M. Arribas и соавторов (1999), эти изменения сосудистой стенки являются фактором, способствующим возможному разрыву сосудов и возникновению геморрагического инсульта [29].

Рассматривая ремоделирование артериальной системы, Kogner и соавторы (1995) указывали, что для гладкомышечных клеток вазоконстрикторы и ростковые факторы являются общими гуморальными воздействиями [30]. Контрактильный процесс в гладкой мышце связан с изменением полимеризации актина и пополнением запасов структурных протеинов (винкулина, паксиллина, талина и альфа-актинина). В сосудистой гладкой мышце это «клеточное затверждение» встречается как сопутствующее тирозинфосфорилированию этих протеинов. Так как тирозинкиназная ингибиция предотвращает внутреннее ремоделирование, авторы предположили, что это клеточное затверждение частично обуславливает уменьшение вазодилаторной способности в сосудах при длительном действии вазоконстрикторов (часы). Однако только мышечные механизмы не определяют изменение сосудистой стенки при ремоделировании. Структуры экстраклеточного матрикса, формирующие сосудистую стенку, также определяют упруго-вязкие характеристики сосудистой стенки. Экстрацеллюлярные матриксные белки являются базальной структурой кровеносных сосудов. Они взаимодействуют с гладкомышечными клетками сосудов, связываясь с интегриновыми и неинтегриновыми рецепторами клеточной поверхности. Это способствует синтезу новых матриксных протеинов, в свою очередь приводящему к ремоделированию сосудов.

Отношение коллаген/эластин определяет жесткость сосудистой стенки. Модуль упругости коллагена больше, чем эластина. Изменения этих соотношений меняют податливость сосудистой стенки. В проводниковых артериях процесс наружного ремоделирования с увеличением наружного диаметра связан не только с пролиферацией мышечных клеток, но и с увеличением активности экстрацеллюлярного матрикса.

Большая роль в ремоделировании сосудов принадлежит повышению с возрастом ригидности артерий [31]. Этот процесс связывают с перестройкой средней оболочки артерий (медии), который приводит к диффузному фиброэластическому утолщению интимы, повышению содержания коллагена в медии, фрагментации эластической мембраны с вторичным фиброзом и кальцификацией средней оболочки артерий. Наличие АГ усиливает изменения стенок артерий [32]. В исследованиях на крысах показано, что растяжимость артерий значительно уменьшается с возрастом, как у нормотензивных животных (WKY), так и у спонтанно-гипертензивных крыс (SHR), но у гипертензивных животных в большей степени, чем у нормотензивных [33]. Установлено, что повышение индексов артериальной ригидности взаимосвязано с наличием множественных малых глубинных инфарктов мозга [31].

Все изменения структуры церебральных сосудов неизбежно приводят к изменению ауторегуляции мозгового кровотока. У спонтанно-гипертензивных крыс внутренний диаметр мозговых артериол 1-го, 2-го, 4-го порядка меньше, а отношение толщина стенки / просвет сосуда больше, чем у нормотензивных животных. При этом в экспериментах было показано, что при изменении уровня АД путем кровопотери или введением норадреналина кортикальный кровоток у крыс стока Wistar-Kyoto (WKY) был постоянным при уровнях АД от 70 до 150 мм рт. ст., в то время как у крыс стока SHR — от 100 до 200 мм рт. ст. [34].

В своих исследованиях Y. Li и соавторы (2015) изучили, используя магнитно-резонансную ангиографию, базальный кровоток и цереброваскулярную реактивность к гиперкапнии у крыс стока SHR различного возраста по сравнению с нормотензивными животными [35]. Авторы обнаружили, что у 10-недельных крыс внутренний диаметр сосудов начинал редуцироваться, базальный кровоток и ответ на гиперкапнию были больше при более высоком уровне АД. Не было доказательств стеноза церебральных сосудов по сравнению с крысами стока WKY. У 20-недельных гипертензивных животных внутренний диаметр сосудов мозга был редуци-

рован, кровоток возвращался к нормальному, ответ на гиперкапнию изменялся и делался меньше. У 40-недельных гипертензивных крыс внутренний диаметр сосудов оставался меньше, базальный мозговой кровоток уменьшался по сравнению с крысами стока WKY. У гипертензивных животных в основных церебральных сосудах наблюдался стеноз, ответ на гиперкапнию уменьшался, в некоторых областях мозга наблюдалось даже извращение ответа на гиперкапнию — не увеличение кровотока, а уменьшение, что указывало на снижение цереброваскулярного резерва. Это извращение коррелировало с тяжестью стеноза в артерии, которая снабжала эту область мозга. Также было обнаружено расширение сосудов, расположенных ниже по течению, и образование коллатеральных сосудов в качестве компенсаторных ответов на стеноз сосудов, находящихся выше по течению.

Структурным изменениям мозговых сосудов при АГ способствует активация ренин-ангиотензиновой системы. Известно, что снижение АД бета-адреноблокаторами практически не влияет на структуру пиальных артерий. В то же время блокаторы ангиотензинпревращающего фермента и рецепторов к ангиотензину II улучшают структуру этих сосудов [17]. Многие внутриклеточные сигнальные каскады активируются ренин-ангиотензиновой системой, что может стимулировать ремоделирование артерий. Ангиотензин II и альдостерон связаны с продукцией реактивных кислородных субстанций, особенно супероксидов. В этом процессе участвуют и матриксные металлопротеиназы, и экспрессия матричных протеаз модулируется активацией ренин-ангиотензиновой системы.

В пролиферации и миграции гладкомышечных клеток и в ремоделировании матрикса кровеносных сосудов участвуют две протеиназные системы — плазминогенная и металлопротеиназная. Белок PAI-1 (plasminogen activator inhibitor 1), ингибирующий тканевые активаторы плазминогена, экспрессируется в неповрежденных сосудистых гладкомышечных клетках. Предполагается, что плазмин активирует матрикс-деградирующие протеиназы (u-PA, t-PA), в результате чего в мышечной оболочке сосудов осуществляется пролиферация гладкомышечных клеток, которые в дальнейшем при поддержке плазмينا мигрируют в t. intima сосуда. Движение экстрацеллюлярного матрикса в сосудистой стенке также частично преобразуется матриксными металлопротеиназами.

Матриксные металлопротеиназы вызывают не только ремоделирование сосудистой стенки, но и приводят к усилению проницаемости гема-

тоэнцефалического барьера и повреждению миелинизированных волокон. Этот двойной эффект металлопротеиназ приводит к развитию отека белого вещества и сосудистой демиелинизации, которая является признаком субкортикальной ишемической сосудистой болезни, являющейся сосудистой формой деменции и называемой болезнью Бинсвангера (Binswanger) — кардинальным нарушением кровоснабжения в подкорковых областях, приводящим к диффузному разрушению белого вещества. В белом веществе наблюдаются множество кровоизлияний, кисты и небольшие очаги разложения, мозговая ткань уменьшается в объеме, ее часть заменяется жидкостью, а желудочки мозга расширяются [36].

Ремоделирование сосудов при АГ характеризуется не только изменением толщины стенки сосудов, но и реактивности сосудов. J. A. Iddings и соавторы (2015) изучили реактивность паренхимальных церебральных артериол и динамику гладкомышечных клеток в кортикальном слое у нормотензивных (Wistar-Kyoto) и спонтанно-гипертензивных (SHR) крыс. Было обнаружено, что вазоконстрикция при использовании тромбоксана A2 и частота осцилляции гладкомышечной клетки на увеличение концентрации кальция в растворе увеличены в артериолах гипертензивных крыс. У этих же крыс увеличен и миогенный тонус [37].

Еще одним патологическим фактором гипоперфузии мозговой ткани является реакция астроцитов. Считается, что гипоперфузия приводит к активации и дегенерации астроцитов, результатом чего является фиброз экстрацеллюлярного матрикса. Потеря упругости вследствие фиброза церебральных сосудов препятствует нормальному соотношению просвета сосудов и метаболических потребностей. Периодически возникающая гипоксия/ишемия активирует молекулярные повреждающие каскады, приводя к инфарктам и повреждениям белого вещества. Нейровоспалительные процессы, обусловленные гипоксией, активируют комплексы микроглия/макрофаги, освобождая протеазы и свободные радикалы, которые приводят к повреждениям экстрацеллюлярного матрикса и нейронов [38].

В настоящее время высказано предположение, что продолжительная стимуляция резистивных артериол норадреналином или ангиотензином II вызывает в сосудах перекисное окисление липидов, которое приводит к увеличению свободных радикалов, образующихся в период образования перекисей жирных кислот. Перекисное окисление липидов является цепной реакцией, обеспечивающей воспроизводство свободных радикалов, ко-

торые инициируют дальнейшее распространение перекисного окисления. Перекисное окисление липидов и увеличение количества свободных радикалов являются важным вторичным посредником внутриклеточных путей для реализации различных функций, включая рост гладкомышечных клеток.

Важным фактором, способствующим развитию когнитивных нарушений при гипоперфузии мозга, являются структурные изменения нервной ткани и нарушение гематоэнцефалического барьера. В нарушении барьера, по мнению G. Fagoso и соавторов (2016), ключевая роль отводится периваскулярным макрофагам [36]. Исследуя проницаемость гематоэнцефалического барьера введением ангиотензина II, авторы обнаружили увеличение периваскулярного пространства и активацию ангиотензиновых рецепторов 1-го типа в этих клетках. Активация макрофагов приводила к усилению продукции активных форм кислорода с участием супероксидпродуцирующих ферментов. Свободные радикалы изменяют проницаемость (следовательно, и барьерную функцию) цитоплазматических мембран в связи с формированием каналов повышенной проницаемости, что приводит к нарушению водно-ионного гомеостаза нервных клеток. Предполагается, что эти клетки являются потенциальной терапевтической мишенью при заболеваниях, связанных с цереброваскулярным оксидативным стрессом.

Важным фактором, способствующим развитию когнитивных нарушений, является нарушение функциональной (реактивной, рабочей) гиперемии при уменьшении церебрального кровотока. У крыс с АГ функциональная гиперемия ослаблена, она ослаблена и у людей с нелеченой АГ [39, 40]. Показано, в частности, что у пожилых людей, страдающих АГ, не только базальный кровоток снижен в окципитотемпоральной и префронтальной коре и гиппокампе, но и ослаблена функциональная гиперемия в областях мозга с повышенной активностью нервных клеток. Функциональная гиперемия обусловлена высвобождением вазоактивных агентов из нейронов и астроцитов. При увеличении концентрации этих факторов паренхимальные артериолы расширяются и возникает восходящая вазодилатация пиальных артерий. Эти ранние наблюдения подтверждены в последние годы с использованием более современных методик. В работе A. Segurina и соавторов (2017) изучались гемодинамика и метаболизм мозговой ткани при АГ [41]. Было отмечено, что гипертензия в эксперименте сопровождается снижением кровотока через основные мозговые артерии, и это уменьшение приводит к снижению энергетической активности

префронтальной коры головного мозга. В экспериментальных исследованиях J. A. Iddings и соавторов (2015) было показано, что функциональная гиперемия в областях увеличенного мозгового кровотока при увеличении нейрональной активности ослабляется при АГ [37]. Авторы измерили реактивность паренхимальных артериол и изменения гладкомышечных клеток в кортикальном мозговом слое нормотензивных и гипертензивных крыс. Было обнаружено, что вазоконстрикция в ответ на введение агониста тромбоксана А2 и частота осцилляции гладкомышечной клетки на кальций увеличены в паренхимальных артериолах гипертензивных крыс. У этих крыс увеличен и миогенный тонус, и дилатация при активации метаболитных глутаматных рецепторов. В исследовании В. R. Chen и соавторов (2014) доказана связь между усилением локальной нейрональной активности и увеличением мозгового кровотока (нейроваскулярная связь) [22]. Основываясь на быстрой дилатации отдаленных пиальных артерий при кортикальной функциональной гиперемии, авторы выдвинули гипотезу, что сигналы эндотелия могут играть ключевую роль в вазодилатации при функциональной гиперемии мозга. Для этого *in vivo* у крыс кортикальный гемодинамический ответ регистрировался на соматосенсорный стимул до и после деструкции эндотелия. Показано, что дискретное прерывание сигнализации от эндотелия останавливает распространение вазодилатации пиальных артерий, и деструкция эндотелия пиальных артерий ослабляет гемодинамический ответ и возникновение кортикальной гиперемии. Включение эндотелиальных путей в функциональное нейроваскулярное соединение является новым объяснением возможного прерывания астроцитопосредованного контроля функциональной гиперемии.

Важным моментом, объясняющим когнитивные расстройства при гипоперфузии мозговой ткани, является характер изменения структуры нейронов при этой патологии. Имеются убедительные данные, показывающие, что изменения прежде всего затрагивают дендритное дерево. Дендриты нейронов определяют область синаптических контактов, и потеря дендритных окончаний изменяет количество и качество синаптических контактов. При изучении морфологии дендритов в префронтальной коре, заднем гиппокампе и промежуточном ядре при хроническом повышении АД в эксперименте была показана [42] редукция длины дендритов и плотность дендритных окончаний у взрослых крыс. У крыс стока SHR различного возраста (2, 4, 8 месяцев) были изучены изменения морфологии

дендритов пирамидальных нейронов префронтальной коры и гиппокампа, а также в группе нейронов в вентральной части полосатого тела. Контролем служили крысы стока WKY. Было отмечено, что у животных стока SHR уже в возрасте 4 и 8 месяцев (то есть с развившейся гипертензией) наблюдается уменьшение плотности окончаний дендритов нейронов исследуемых областей мозга [43].

Когнитивные нарушения и антигипертензивная терапия

Совершенно естественной является постановка вопроса о тактике врача по отношению к пациентам с АГ и когнитивными нарушениями: «Насколько нужно снижать артериальное давление?». При этом необходимость антигипертензивной терапии разделяется далеко не всеми исследователями. Еще в 1931 году Paul Dudley White писал [44]: «Лечение гипертензии само по себе является трудной и почти безнадежной задачей при настоящем уровне знаний. Фактически все, что мы знаем, — это то, что гипертензия может быть важным компенсаторным механизмом, в который не надо вмешиваться, даже когда мы уверены, что мы можем контролировать ее».

В 1901 году H. Cushing в опытах на собаках показал, что сокращение церебрального кровотока вызывает повышение АД. В 1959 году Dickinson и Thomason поддержали идею о потенциальной роли гипоперфузии головного мозга при АГ человека [45]. Перфузия тканей головного мозга легла в основу мозаичной теории гипертензии Dr. Irvine Page [46]. E. A. Warnert и соавторы (2016) изучили связь между характеристиками мозгового кровотока и уровнем системного АД [47]. Исследование показало, что у пациентов с АГ были обнаружены гипоплазия вертебральных артерий, неполный виллизиев круг, увеличение сопротивления кровотоку в районе мозговой циркуляции, уменьшение мозгового кровотока. Нелеченые больные АГ имели такой же мозговой кровоток, как и люди с нормальным АД. У лиц с леченой АГ (и, соответственно, «нормальными» величинами АД) выявлены меньшие величины мозгового кровотока. Таким образом, как заключили авторы, нормализация АД у пациентов с АГ может ухудшать мозговую перфузию. В то же время [48] наиболее благоприятным является «оптимальное» АД, которое достигается применением блокаторов ренин-ангиотензиновой системы и бета-адреноблокаторов. Значительное снижение АД может усугубить перфузию мозга. Используя позитронно-эмиссионную томографию, K. Kitagawa (2010) продемонстрировал связь между церебральным кровотоком и когнитивными

нарушениями в течение 3 лет наблюдения больных АГ [49]. Наблюдения показали, что предотвращение падения кровотока при антигипертензивной терапии эффективно для предотвращения когнитивных нарушений у больных с патологией мелких сосудов мозга. По данным J. C. Foster-Dingley и соавторов (2015), снижение АД у пожилых пациентов не сопровождается уменьшением мозгового кровотока [50], а D. Truumbake и соавторы (2013) считают, что антигипертензивная терапия у пожилых пациентов его даже увеличивает [51]. Интересна гипотеза E. C. Hart (2016) о том, что мозговая гипоперфузия, обусловленная повышением сопротивления кровотоку в мозговых сосудах, гипоплазией вертебральных артерий и несостоятельностью заднего виллизиева круга (часть круга, основанного базиллярными артериями), является причиной повышения симпатической нервной активности и патогенетическим механизмом возникающей АГ [45]. По мнению автора, повышение симпатической активности и АД связано с необходимостью поддержать адекватный мозговой кровоток.

К настоящему времени проведена оценка действия различных групп антигипертензивных препаратов на когнитивные функции [52]. J. D. Edwards и соавторы (2017) показали нейропротективный эффект блокаторов рецепторов к ангиотензину II [53]. Терапия препаратами этой группы, по сравнению с терапией ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, вызывала у пожилых пациентов увеличение объема гиппокампа и паренхимальной фракции, уменьшала поражение белого вещества головного мозга, а также улучшала показатели нейрофизиологических тестов. Уменьшение риска развития деменции также установлено при приеме блокаторов кальциевых каналов [54]. В исследованиях R. Gelber и соавторов (2013) разных групп антигипертензивных препаратов терапия бета-блокаторами была ассоциирована со снижением риска развития когнитивных нарушений [55]. В экспериментах на животных было установлено, что блокаторы кальциевых каналов, улучшая ангиогенез и региональный церебральный кровоток, способствуют восстановлению памяти и двигательной функции после ишемического инсульта; блокаторы рецепторов к ангиотензину II и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента улучшали показатели тестов на обучение и память; неселективные блокаторы бета-адренорецепторов уменьшали уровень амилоидов в головном мозге, но не оказывали существенного влияния на когнитивные функции; в противоположность им, селективные блокаторы бета-2-адренорецепторов вызывали значительное ухудшение памяти [56]. В опытах на мышах была

выявлена способность агонистов имидазолиновых и альфа-2-адренергических рецепторов (клонидина и моксонидина) уменьшать деменцию, вызванную ишемией головного мозга [57].

Заключение

В заключение необходимо отметить, что анализ современных литературных данных позволяет утверждать, что основной причиной когнитивных нарушений при АГ является снижение мозгового кровотока, обусловленное изменением структуры мозговых артерий, уменьшением количества функционирующих капилляров, и глюкозный гипометаболизм [58]. Эти факторы запускают нейровоспаление и оксидативный стресс с нарушением эндотелиальной функции и обмена оксида азота, нарушение митохондриальной АТФ, гиперпродукцию эндотелина, накопление амилоида β , церебральную амилоидную ангиопатию, нарушение гематоэнцефалического барьера. Провоспалительные цитокины, эндотелин 1 и оксидативный стресс приводят к увеличению содержания нейронального кальция, нейродегенерации, когнитивным нарушениям.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Список литературы / References

1. Longstreth WT Jr, Bernick C, Manolio TA, Bryan N, Jungreis CA, Price TR. Lacunar infarcts defined by magnetic resonance imaging of 3660 elderly people: the Cardiovascular Health Study. *Arch Neurol.* 1998;55(9):1217–25.
2. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron.* 2013;80(4):844–866.
3. Tomlinson BE, Blessed G, Roth M. Observations on the brains of demented old people. *J Neurol Sci.* 1970;11(3):205–242.
4. Hachinski VC, Potter P, Merskey H. Leuko-araiosis. *Arch Neurol.* 1987;44(1):21–23.
5. Basile AM, Pantoni L, Pracucci G, Asplund K, Chabriat H, Erkinjuntti T et al. Age, hypertension, and lacunar stroke are the major determinants of the severity of age-related white matter changes. *Cerebrovasc Dis.* 2006;21(5–6):315–22.
6. Varghese V, Chandra SR, Christopher, Rajeswaran J, Prasad C, Subasree R et al. Factors determining cognitive dysfunction in cerebral small vessel disease. *Indian J Psychol Med.* 2016;38(1):56–61.
7. Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, Gladman JT, Koenig JJ, Moy CS et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): a Framework for advancing research priorities in the cerebrovascular biology of cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol.* 2016;36(2):281–288.
8. Chui H. Dementia due to subcortical ischemic vascular disease. *Clin Cornerstone.* 2001;3(4):40–51.
9. Venkat P, Chopp M, Chen J. Models and mechanisms of vascular dementia. *Exp Neurol.* 2015;272:97–108. doi:10.1016/j.expneurol.2015.05.006
10. Meissner A. Hypertension and the brain: a risk factor for more than heart disease. *Cerebrovasc Dis.* 2016;42(3–4):255–262.

11. Flores G, Flores-Gómez GD, de Jesús Gomez-Villalobos M. Neuronal changes after chronic high blood pressure in animal models and its implication for vascular dementia. *Synapse*. 2016;70(5):198–205.
12. Постнов Ю. В. Мембранная теория первичной артериальной гипертензии (разработка концепции природы гипертензии). *Кардиология*. 1985;25(10):63–71. [Postnov YuV. The membrane theory of primary arterial hypertension development of the concept of the nature of hypertension. *Kardiologiya*. 1985;25(10):63–71. In Russian].
13. Baron-Menguy C, Domenga-Denier V, Ghezali L, Faraci FM, Joutel A. Increased Notch3 activity mediates pathological changes in structure of cerebral arteries. *Hypertension*. 2017;69(1):60–70.
14. Житкова Ю. В., Гаспарян А. А., Хасанова Д. Р., Хасанов Н. Р., Ослопов В. Н. Генетические и функциональные факторы в развитии когнитивных нарушений при артериальной гипертензии (проспективное исследование). *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2016;8(4):14–20. [Zhitkova YV, Gasparyan AA, Khasanova DR, Khasanov NR, Osloпов VN. Genetic and functional factors in the development of cognitive impairment in hypertension: a prospective study. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016;8(4):14–20. In Russian].
15. Meissner A, Minnerup J, Soria G, Planas AM. Structural and functional brain alterations in a murine model of angiotensin II-induced hypertension. *J Neurochem*. 2017;140(3):509–521.
16. Rohn TT. Is apolipoprotein E4 an important risk factor for vascular dementia? *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(7):3504–3511.
17. Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM. The effects of hypertension on the cerebral circulation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304(12):1598–1614.
18. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013;80(4):844–866.
19. Москаленко Ю. Е. Кровообращение головного мозга. Физиология кровообращения. Физиология сосудистой системы. Л.: Наука, 1984; Гл. 11: 352–381. [Moskalenko YE. Brain circulation. Physiology of circulation. Physiology of the circulatory system. L.: Nauka, 1984; Part 11: 352–381. In Russian].
20. Iadecola C. Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5(5):347–360.
21. Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature*. 2010;468(7323):557–561.
22. Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik MA, Hillman EM. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain. *J Am Heart Assoc*. 2014;3(3):e000787.
23. Sokolova IA, Manukhina EB, Blinkov SM, Koshelev VB, Pinelis VG, Rodionov IM. Rarefaction of the arterioles and capillary network in the brain of rats with different forms of hypertension. *Microvasc Res*. 1985;30(1):1–9.
24. Suzuki K, Masawa N, Sakata N, Takatama M. Pathologic evidence of microvascular rarefaction in the brain of renal hypertensive rats. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2003;12(1):8–16.
25. Paiardi S, Rodella LF, De Ciuceis C, Porteri E, Boari GE, Rezzani R et al. Immunohistochemical evaluation of microvascular rarefaction in hypertensive humans and in spontaneously hypertensive rats. *Clin Hemorheol Microcirc*. 2009;42(4):259–268.
26. Sokolova IB, Sergeev IV, Dvoretzki DP. Influence of high blood pressure on microcirculation in cerebral cortex of young rats. *Bull Exp Biol Med*. 2016;160(3):298–299.
27. Фолков Б., Нил Э. Кровообращение. М.: Медицина, 1976. 463 с. [Folkov B, Nil E. Circulation. M.: Meditsina, 1976. 463 p. In Russian].
28. Iadecola C, Davisson RL. Hypertension and cerebrovascular dysfunction. *Cell Metab*. 2008;7(6):476–484.
29. Arribas SM, Costa R, Salomone S, Morel N, Godfraind T, McGrath JC. Functional reduction and associated cellular rearrangement in SHRSP rat basilar arteries are affected by salt load and calcium antagonist treatment. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1999;19(5):517–527.
30. Korner PI. Cardiovascular hypertrophy and hypertension: causes and consequences. *Blood Press Suppl*. 1995;2:6–16.
31. Гераскина Л. А., Фоякина А. В., Магомедова А. Р. Артериальная ригидность и цереброваскулярные нарушения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2011;3(2):4–8. [Geraskina LA, Fonyakin AV, Magomedova AR. Arterial rigidity and cerebrovascular disorders. *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2011;3(2):4–8. In Russian].
32. Breithaupt-Grogler K, Belz GG. Epidemiology of arterial stiffness. *Pathol Biol (Paris)*. 1999;47(6):604–613.
33. Lindsay G, Ragonnet C, Chimenti S, Villeneuve N, Vayssettes-Courchay C. Age and hypertension strongly induce aortic stiffening in rats at basal and matched blood pressure levels. *Physiol Rep*. 2016;4(10): e12805.
34. Harper SL, Bohlen HG. Microvascular adaptation in the cerebral cortex of adult spontaneously hypertensive rats. *Hypertension*. 1984;6(3):408–419.
35. Li Y, Shen Q, Huang S, Li W, Muir ER, Long JA et al. Cerebral angiography, blood flow and vascular reactivity in progressive hypertension. *Neuroimage*. 2015;111:329–337. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.02.053
36. Faraco G, Sugiyama Y, Lane D, Garcia-Bonilla L, Chang H, Santisteban MM et al. Perivascular macrophages mediate the neurovascular and cognitive dysfunction associated with hypertension. *J Clin Invest*. 2016;126(12):4674–4689.
37. Iddings JA, Kim KJ, Zhou Y, Higashimori H, Filosa JA. Enhanced parenchymal arteriole tone and astrocyte signaling protect neurovascular coupling mediated parenchymal arteriole vasodilation in the spontaneously hypertensive rat. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2015;35(7):1127–1136.
38. Rosenberg GA. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia. *Clin Sci (Lond)*. 2017;131(6):425–437.
39. Girouard H, Iadecola C. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension, stroke, and Alzheimer disease. *J Appl Physiol*. 2006;100(1):328–335.
40. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, Price JC, Greer P, Sutton-Tyrrell K et al. Reduced cerebral blood flow response and compensation among patients with untreated hypertension. *Neurology*. 2005;64(8):1358–1365.
41. Seryapina AA, Shevelev OB, Moshkin MP, Markel AL, Akulov AE et al. Stress-sensitive arterial hypertension, hemodynamic changes and brain metabolites in hypertensive ISIAH rats: MRI investigation. *Exp Physiol*. 2017;102(5):523–532.
42. Flores G, Flores-Gómez GD, de Jesús Gomez-Villalobos M. Neuronal changes after chronic high blood pressure in animal models and its implication for vascular dementia. *Synapse*. 2016;70(5):198–205.
43. Sánchez F, Gómez-Villalobos Mde J, Juárez I, Quevedo L, Flores G. Dendritic morphology of neurons in medial prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens in adult SH rats. *Synapse*. 2011;65(3):198–206.
44. Messerli FH, Williams B, Ritz E. Essential hypertension. *Lancet*. 2007;370(9587):591–603.
45. Hart EC. Human hypertension, sympathetic activity and the selfish brain. *Exp Physiol*. 2016;101(12):1451–1462.
46. Harrison DG. The mosaic theory revisited: common molecular mechanisms coordinating diverse organ and cellular events in hypertension. *J Am Soc Hypertens*. 2013;7(1):68–74.

47. Warnert EA, Rodrigues JC, Burchell AE, Neumann S, Ratcliffe LE, Manghat NE et al. Is high blood pressure self-protection for the brain? *Circ Res.* 2016;119(12):140–151.

48. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *J Clin Invest.* 2016;126(12):4674–4689.

49. Kitagawa K. Cerebral blood flow measurement by PET in hypertensive subjects as a marker of cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):855–859.

50. Foster-Dingley JC, Moonen JE, de Craen AJ, de Ruijter W, van der Mast RC, van der Grond J. Blood pressure is not associated with cerebral blood flow in older persons. *Hypertension.* 2015;66(5):954–960.

51. Tryambake D, He J, Firbank MJ, O'Brien JT, Blamire AM, Ford GA. Intensive blood pressure lowering increases cerebral blood flow in older subjects with hypertension. *Hypertension.* 2013;61(6):1309–1315.

52. Yasar S, Schuchman M, Peters J, Anstey KJ, Carlson MC, Peters R. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part I. Review of human studies and clinical trials. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):67.

53. Edwards JD, Ramirez J, Callahan BL, Tobe SW, Oh P, Berezuk C et al. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Antihypertensive treatment is associated with MRI-Derived markers of neurodegeneration and impaired cognition: a propensity-weighted cohort study. *J Alzheimers Dis.* 2017;59(3):1113–1122.

54. van Middelaar T, van Vught LA, van Charante EPM, Eurelings LSM, Ligthart SA, van Dalen JW et al. Lower dementia risk with different classes of antihypertensive medication in older patients. *J Hypertens.* 2017;35(10):2095–2101.

55. Gelber R, Webster Ross G, Petrovitch H, Masaki KH, Launer LJ, White L. Antihypertensive medication use and risk of cognitive impairment. The Honolulu-Asia Aging Study Neurology. 2013;81(10):888–895.

56. Peters R, Schuchman M, Peters J, Carlson MC, Yasar S. Relationship between antihypertensive medications and cognitive impairment: Part II. Review of Physiology and Animal Studies. *Curr Hypertens Rep.* 2016;18(8):66.

57. Gupta S, Sharma B. Pharmacological modulation of I(1)-imidazoline and α 2-adrenoceptors in sub acute brain ischemia induced vascular dementia. *Eur J Pharmacol.* 2014;723:80–90. doi:10.1016/j.ejphar.2013.12.003

58. Daulatzai MA. Cerebral hypoperfusion and glucose hypometabolism: key pathophysiological modulators promote neurodegeneration, cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Neurosci Res.* 2017;95(4):943–972.

Информация об авторах

Цырлин Виталий Александрович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Кузьменко Наталия Владимировна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник отдела экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, лаборатории биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России;

Плисс Михаил Геневич — кандидат медицинских наук, заведующий отделом экспериментальной физиологии и фармакологии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, заведующий лабораторией биофизики кровообращения ГБОУ ВПО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России.

Author information

Vitaliy A. Tsyrlin, MD, PhD, DSc, Professor, Leading Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre;

Nataliya V. Kuzmenko, PhD in Biology Sciences, Senior Researcher, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centrs, Senior Researcher, Laboratory of Byophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg;

Mikhail G. Pliss, MD, PhD, Head, Department for Experimental Physiology and Pharmacology, Almazov National Medical Research Centre, Head, Laboratory of Byophysics of Blood Circulation, First Pavlov State Medical University of St. Petersburg.