

ISSN 1607-419X
ISSN 2411-8524 (Online)
УДК 616.831-005



Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и при патологии

Н. С. Буненков^{1, 2}, А. А. Карпов¹, М. М. Галагудза^{1, 2}

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

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

Контактная информация:

Буненков Николай Сергеевич,
ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ
им. И. П. Павлова» Минздрава России,
ул. Л. Толстого, д. 6/8, Санкт-Петербург,
Россия, 197022.
Тел.: 8 (812) 338–62–35.
E-mail: bunenkov_ns@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию
21.08.23 и принята к печати 02.10.23.

Резюме

Метаболические потребности головного мозга (ГМ) в значительной степени зависят от интенсивности функционирования различных его отделов, что требует постоянной регуляции уровня местного кровотока. Важность точной и своевременной регуляции мозгового кровотока усиливается отсутствием запасов субстратов для автономного получения энергии в нервной ткани. При этом состояние системной гемодинамики может оказывать значительное влияние на органный кровоток. В то же время, учитывая роль центральной нервной системы в обеспечении всех физиологических процессов, регуляция органо-мозгового кровотока направлена на минимизацию возможных неблагоприятных последствий влияния нарушений системной гемодинамики. В связи с этим регуляция мозгового кровотока основана на множественных и сложных физиологических механизмах, реализующихся на различных уровнях. Базовым уровнем регуляции мозгового кровотока является миогенная реакция, которая обеспечивает феномен ауторегуляции кровотока в ГМ. В настоящем обзоре будут рассмотрены физиологические механизмы, лежащие в основе миогенной регуляции, а также изменение этой регуляции при различных заболеваниях.

Ключевые слова: головной мозг, мозговой кровоток, миогенная регуляция

Для цитирования: Буненков Н. С., Карпов А. А., Галагудза М. М. Ауторегуляция мозгового кровотока в норме и при патологии. 2024;30(1):21–31. doi:10.18705/1607-419X-2024-2357. EDN: SSSKQV

Autoregulation of cerebral blood flow in normal and pathological conditions

N. S. Bunenkov^{1, 2}, A. A. Karpov¹, M. M. Galagudza^{1, 2}

¹ Almazov National Medical Research Centre,
St Petersburg, Russia

² First Pavlov State Medical University,
St Petersburg, Russia

Corresponding author:

Nikolai S. Bunenkov,
First Pavlov State Medical University,
6/8 L. Tolstoy str., St Petersburg,
197022 Russia.
Phone: 8 (812) 338–62–35.
E-mail: bunenkov_ns@almazovcentre.ru

Received 21 August 2023;
accepted 2 October 2023.

Abstract

The metabolic needs of the brain largely depend on the intensity of the functioning of its various departments, which requires constant regulation of the level of local blood flow. The importance of accurate and timely regulation of cerebral blood flow is enhanced by the lack of substrate stores for autonomous energy production in nervous tissue. In this case, the state of systemic hemodynamics can have a significant effect on organ blood flow. At the same time, given the significant importance of the central nervous system in providing all physiological processes, the regulation of organ cerebral blood flow is aimed at minimizing the possible adverse consequences of the influence of disorders of systemic hemodynamics. In this regard, the regulation of cerebral blood flow is based on multiple and complex physiological mechanisms at various levels. The basic level of regulation of cerebral blood flow is myogenic response, which provides the phenomenon of autoregulation of blood flow in the brain. The review focuses on the physiological mechanisms underlying myogenic regulation as well as the change in this regulation in various diseases.

Key words: brain, cerebral blood flow, myogenic regulation

For citation: Bunenkov NS, Karpov AA, Galagudza MM. Autoregulation of cerebral blood flow in normal and pathological conditions. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2024;30(1):21–31. doi:10.18705/1607-419X-2024-2357. EDN: SSSKQV

Введение

Представления о миогенном принципе регуляции кровотока базируются на впервые описанном в начале XX века феномене Остроумова–Бейлисса [1]. Данный феномен заключается в способности сосудистых гладкомышечных клеток (ГМК) артерий резистивного типа реагировать на изменения силы растяжения, которая в физиологических условиях воздействует на них за счет изменений давления в просвете. Растяжение ГМК в результате увеличения трансмурального давления приводит к их сокращению и уменьшению площади поперечного сечения сосуда [2]. Уменьшение трансмурального давления, напротив, сопровождается расслаблением сосудистых ГМК и вазодилатацией [3, 4]. Феномен Остроумова–Бейлисса представляет собой внутрен-

нее свойство ГМК сосудистой стенки, поскольку он реализуется в деэндоотелизированных и лишенных иннервации сосудах [5]. В то же время высвобождение вазоактивных соединений или метаболитов из других клеток может модулировать миогенную реакцию, усиливая или ослабляя ее. Миогенная регуляция отмечена в сосудах различных органов, но наибольшая ее выраженность зарегистрирована в мелких артериях головного мозга (ГМ) и в приносящих артериолах почки [6]. Миогенная регуляция является важнейшим физиологическим механизмом поддержания сосудистого сопротивления и обеспечивает несколько функций: 1) поддержание постоянного тканевого кровотока при колебаниях артериального давления (АД) (ауторегуляция кровотока), 2) защита капилляров от баротравмы при

резком повышении АД, 3) поддержание перфузии и предотвращение гипоксии тканей во время эпизодов снижения АД.

Миогенная реакция, ее стадии и механизмы

Согласно современным представлениям, миогенная реакция резистивной артерии при постепенном однонаправленном увеличении ее растяжения включает три компонента или фазы: 1) миогенный (или базальный) тонус, 2) миогенный ответ и 3) пассивную дилатацию [7]. При низких значениях внутрипросветного давления (20–40 мм рт. ст.) обычно отмечается максимально выраженная дилатация артерии, и миогенный тонус отсутствует. Однако при нарастании давления и напряжения в стенке от 40 до 60 мм рт. ст. происходит инициация сокращения ГМК, которая приводит к формированию миогенного тонуса. Механизм инициации сокращения связан с механочувствительностью ГМК. Точная молекулярная природа механосенсора до сих пор остается неизвестной, хотя на эту роль претендуют несколько рецепторов, к которым относятся интегрины, G-белок-связанные рецепторы (например, рецептор ангиотензина 1-го типа, рецептор сфингозин-1-фосфата, P2Y пуринергический рецептор), каналы транзитного рецепторного потенциала TRPM4 и TRPC6, а также эпителиальный натриевый канал ENaC [8, 9]. Ключевым событием в запуске сокращения ГМК является повышение концентрации ионизированного кальция (Ca^{2+}) в цитоплазме [10]. Это происходит в результате деполяризации мембраны клетки, возникающей под влиянием механотрансдукции. Деполяризация обеспечивает поступление Ca^{2+} в клетку через потенциал-чувствительные кальциевые каналы $\text{Ca}_v1.2$ [11]. Параллельно происходят активация фосфолипазы C и образование инозитол-3-фосфата, который стимулирует высвобождение Ca^{2+} из саркоплазматического ретикулума через рианодиновые рецепторы. Повышение уровня Ca^{2+} обеспечивает активацию киназы легких цепей миозина, их фосфорилирование и вызывает сокращение ГМК.

Следующая фаза миогенной реакции — миогенный ответ (миогенная реактивность) — формируется при увеличении внутрипросветного давления, действующего на сосуд, уже обладающий максимальным миогенным тонусом и демонстрирующий минимальный диаметр. Основное отличие данной фазы заключается в том, что, несмотря на увеличение давления, диаметр остается постоянным, хотя степень напряжения в стенке сосуда линейно увеличивается. Жесткость сосудистой стенки при этом увеличивается за счет усиления фосфорилирования легких цепей миозина, которое дополнительно уси-

ливается при полимеризации актина [12, 13]. Второе отличие состоит в том, что в фазе миогенного ответа не происходит дополнительного увеличения концентрации Ca^{2+} в цитоплазме. При этом, однако, происходит значительное увеличение чувствительности миофиламентов к Ca^{2+} , что связывают с активацией протеинкиназы C и Rho киназы, которые блокируют фосфатазу легких цепей миозина [14, 15]. Миогенный ответ включает в себе по крайней мере один механизм отрицательной обратной связи, который препятствует нарастанию сокращения ГМК и возвращает чувствительность их сократительного аппарата к Ca^{2+} к норме. Данный механизм заключается в активации кальций-активируемых калиевых каналов высокой проводимости (BK_{Ca}), возникающей под действием кальциевых всплесков. Активация BK_{Ca} каналов приводит к входу калия в клетку, гиперполяризации мембраны и ослаблению сокращения, вызванного деполяризацией и повышением внутриклеточной концентрации Ca^{2+} [16, 17].

Третья фаза миогенной реакции — пассивное растяжение — возникает при превышении верхнего предела (срыве) ауторегуляции. В этой фазе отмечается быстрое нарастание диаметра сосуда вследствие потери его тонуса [18]. Хотя название данной фазы предполагает механическое растяжение сосуда под действием чрезмерного увеличения трансмурального давления, ее механизмы могут быть более сложными и включать активную вазодилатацию, возникающую в результате активации кальций-активируемых калиевых каналов или воздействия активных форм кислорода при участии сенсорных тригеминальных волокон, иннервирующих мозговые артерии [19]. Как уже упоминалось выше, несмотря на сосредоточенность всех молекулярных механизмов миогенной реакции в сосудистых ГМК и возможность ее автономной реализации без участия каких-либо дополнительных факторов, существует целый ряд модуляторов данного феномена, к которым можно отнести генетические факторы, вещества эндотелиального и глиального происхождения, нейротрансмиттеры и метаболиты (рис. 1). Например, дилатацию артерий ГМ и прирост мозгового кровотока при снижении АД и гиперкапнии может ограничивать увеличение тонуса симпатических вазомоторных волокон. Действительно, в условиях блокады α_1 -адренорецепторов происходит ослабление прироста мозгового кровотока на гиперкапнию и нарушение динамической ауторегуляции кровотока [20, 21]. Клинические физиологические исследования с применением ганглиоблокаторов или неселективных блокаторов α -адренорецепторов показали, что симпатическая

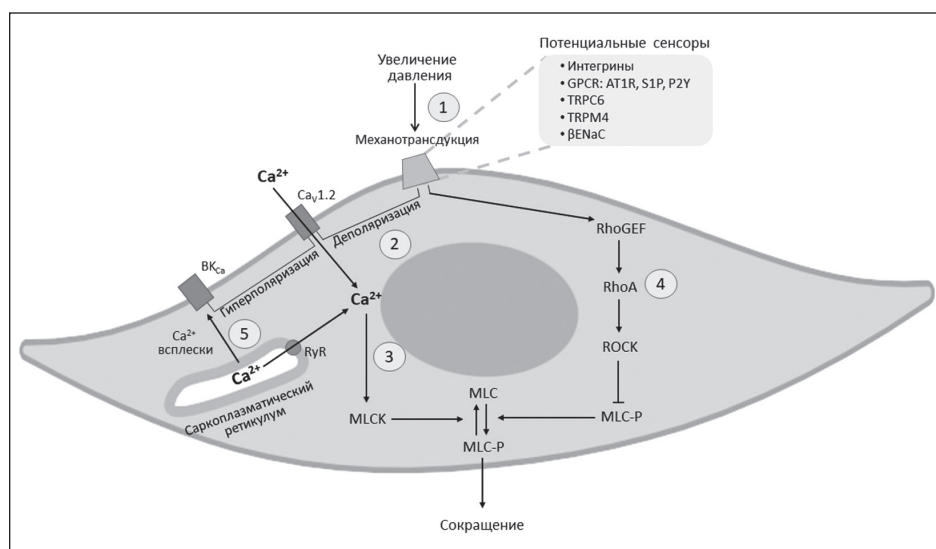


Рисунок 1. Механизм сокращения гладкомышечных клеток при миогенной реакции по J. A. Claassen [25]

Примечание: миогенный ответ инициируется увеличением давления в просвете сосуда (1). Растяжение мембраны ГМК воспринимается механосенсором, на роль которого претендуют несколько молекулярных структур. Следствием активации механосенсора является деполяризация мембраны гладкомышечных клеток (2), которая запускает активацию потенциал-чувствительного кальциевого канала ($Ca_v1.2$). Вход кальция в клетку, а также его высвобождение из саркоплазматического ретикулула через рианодинный рецептор (3) способствуют активации киназы легких цепей миозина, которая фосфорилирует легкие цепи миозина. Наступает сокращение гладкомышечных клеток. Параллельно происходит уменьшение дефосфорилирования легких цепей миозина, так как механосенсор активирует Rho киназу, ингибирующую фосфатазу легких цепей миозина (4). Всплески кальция активируют кальций-активируемый калиевый канал высокой проводимости (BK_{Ca}), который за счет входа калия вызывает гиперполяризацию клетки и функционирует по принципу отрицательной обратной связи, тормозя миогенную реакцию (5). MLC — легкая цепь миозина; MLC-P — фосфорилированная легкая цепь миозина, MLCK — киназа легких цепей миозина, MLCP — фосфатаза легких цепей миозина, GPCR — G-белок связанный рецептор, RyR — рианодинный рецептор; ROCK — Rho киназа; AT1R — рецептор ангиотензина 1-го типа; S1P — сфингозин-1-фосфат; P2Y — пуриnergический рецептор; TRPM4, TRPC6 — каналы транзитного рецепторного потенциала; ENaC — эпителиальный натриевый канал.

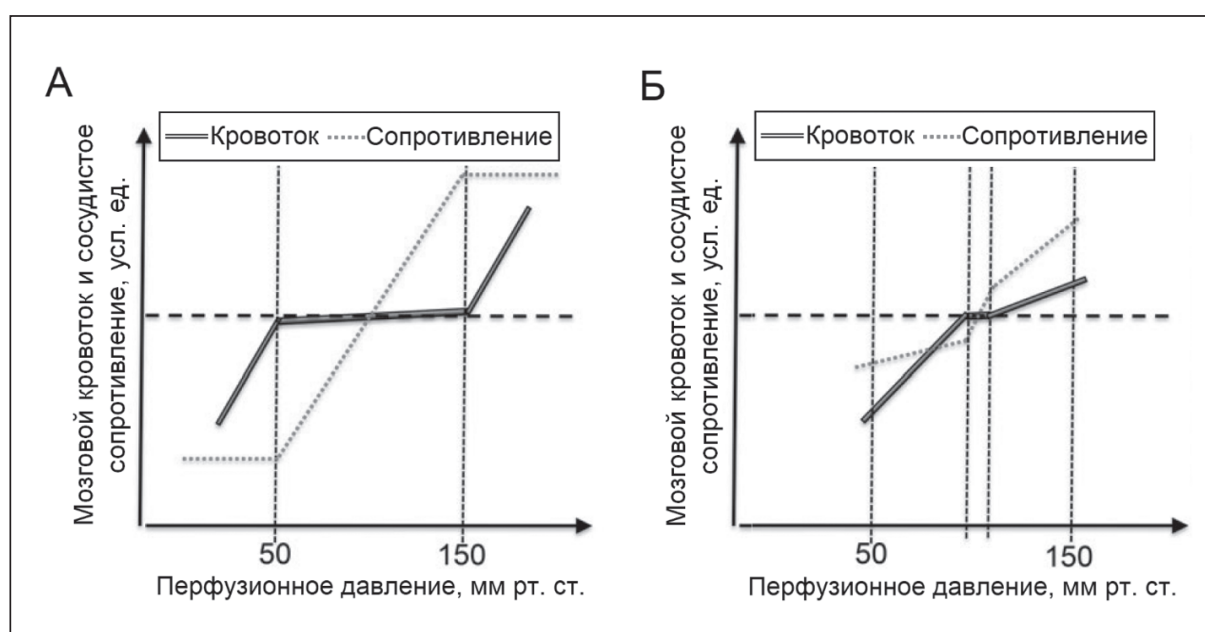


Рисунок 2. Традиционные и уточненные представления об ауторегуляции мозгового кровотока

Примечание: А — традиционная кривая ауторегуляции мозгового кровотока; Б — кривая ауторегуляции, соответствующая современным представлениям о динамической ауторегуляции.

иннервация играет важную роль в обеспечении ауторегуляции мозгового кровотока. Так, например, увеличение линейной скорости кровотока в средней мозговой артерии в ответ на повышение АД под влиянием внутривенной инфузии норадреналина было в четыре раза более выраженным на фоне блокады α -адренорецепторов по сравнению с контролем [22]. Значительный интерес представляет вопрос о взаимосвязи эффективности ауторегуляции и чувствительности ключевого нейрогенного механизма регуляции АД — артериального барорефлекса. В 2010 году Y. C. Tzeng и соавторы показали, что имеется обратная корреляция между чувствительностью барорефлекса и ауторегуляцией, что подразумевает противоположную функциональную направленность этих механизмов [23]. Вместе с тем в более поздних работах было установлено, что, хотя с увеличением возраста и происходит уменьшение регионарного мозгового кровотока, сочетающееся со снижением чувствительности барорефлекса, эффективность ауторегуляции при этом не страдает и ее связь с барорефлексом не обнаруживается [24].

Статическая и динамическая ауторегуляция мозгового кровотока

Классическая концепция ауторегуляции мозгового кровотока появилась после публикации Н. Лассена в 1959 году [26]. Согласно этой концепции, уровень мозгового кровотока поддерживается на постоянном уровне в диапазоне среднего АД от 50 до 150 мм рт. ст. (рис. 2).

Горизонтальная часть кривой ауторегуляции получила в литературе название фазы плато. При построении классической кривой ауторегуляции использовались методы определения мозгового кровотока и АД, которые не позволяли получать эти сигналы в режиме реального времени, а требовали их усреднения на протяжении 10–15 минут. Однако изменения среднего АД могут происходить гораздо быстрее, например, в течение секунд и минут. С появлением современных методов измерения мозгового кровотока, которые занимают несколько десятков секунд, стало очевидно, что физиологическая система ауторегуляции имеет значительную инерционность. Если медленные изменения АД в пределах от 50 до 150 мм рт. ст., возникающие постепенно в течение нескольких часов или дней, действительно не сопровождаются значимыми изменениями мозгового кровотока, то быстрые колебания АД в том же диапазоне, занимающие от нескольких секунд до нескольких минут, оказывают гораздо более выраженное влияние на мозговой кровоток. Первый вариант ауторегуляции, который укладывается в классическую

кривую Лассена, получил название статической ауторегуляции. Примерами причин, вызывающих такие медленные изменения АД, являются снижение АД в ночное время или снижение АД под действием антигипертензивной терапии. В этом случае рассматривается влияние на мозговой кровоток со стороны новых установившихся уровней АД, имеющих место после завершения процесса повышения или снижения АД.

Быстрые изменения АД сопровождаются «сужением» фазы плато на кривой ауторегуляции и возникновением «гистерезиса» за пределами фазы плато, а данный вариант ауторегуляции называется динамической ауторегуляцией. Примеры ситуаций, ассоциированных с динамической ауторегуляцией, включают изменения АД во время хирургических вмешательств, в реанимационном периоде, постуральных реакциях, кашле, физической нагрузке и тому подобном. Динамическая ауторегуляция с практической точки зрения имеет гораздо большее значение, чем статическая [25].

Таким образом, классические представления об ауторегуляции мозгового кровотока, согласно которым кровоток сохраняется на уровне ~ 50 мл/мин $\times 100$ г в диапазоне среднего АД от 50 до 150 мм рт. ст., в настоящее время подвергаются пересмотру на основании современных экспериментальных и клинических данных [27]. Основные коррективы касаются следующих аспектов концепции ауторегуляции: 1) существует значительная индивидуальная вариабельность эффективности ауторегуляции мозгового кровотока, как у здоровых лиц, так и у пациентов с различными заболеваниями; 2) динамическая ауторегуляция, которая описывает изменения мозгового кровотока в ответ на быстрые изменения АД, не предполагает возможности полного «сглаживания» кровотока; даже умеренные динамические изменения среднего АД (на 10–15 мм рт. ст.) сопровождаются значимой реакцией со стороны мозгового кровотока. Также показано, что кривая ауторегуляции характеризуется асимметрией в том смысле, что артерии ГМ лучше компенсируют статическое и динамическое повышение АД, чем снижение [28, 29]. Другими словами, сокращение сосудистых ГМК при повышении АД происходит более эффективно, чем расслабление при снижении АД. В то же время важно подчеркнуть, что процесс максимального расслабления мозговых артерий и артериол, который характерен для левой части кривой ауторегуляции, в особенности при уровнях АД меньше нижнего предела ауторегуляции, включает в себя такие дополнительные механизмы, как воздействие метаболических вазодилататоров, высвобождающихся

из клеток в результате гипоксии. К ним относятся протоны, ионы калия, аденозин и другие [3].

Нарушения ауторегуляции мозгового кровотока, как и ситуации, при которых происходит длительный выход АД за пределы фазы плато на кривой ауторегуляции, сопровождаются грубыми изменениями функционального состояния центральной нервной системы, которые при прогрессировании могут приводить к необратимым структурным изменениям. Так, при критическом снижении АД, выходящем за пределы нижнего порога кривой ауторегуляции ($\text{АД} < 50\text{--}55$ мм рт. ст.), наступает глобальная ишемия ГМ, которая в течение короткого времени может компенсироваться увеличением экстракции кислорода [30]. В дальнейшем возникают нарастающие функциональные нарушения в нейронах, завершающиеся формированием необратимых изменений в виде инфаркта ГМ [31]. Не менее опасны изменения, возникающие при превышении верхнего предела ауторегуляции (среднее $\text{АД} > 160$ мм рт. ст.). Типичным примером может являться картина острой гипертонической энцефалопатии, основным механизмом которой является срыв верхнего предела ауторегуляции мозгового кровотока, пассивное растяжение мелких артерий, передача повышенного давления на капиллярную сеть и отек ГМ [32]. Потеря миогенного тонуса при пассивном растяжении артериол приводит к резкому снижению сопротивления сосудистого русла ГМ и непропорциональному приросту мозгового кровотока (на $300\text{--}400\%$) [33].

Влияние различных стимулов на ауторегуляцию в норме

Эффективность ауторегуляции мозгового кровотока может изменяться у здоровых лиц под влиянием таких факторов, как гипоксия, ортостаз, общая анестезия, физическая нагрузка и тренировка. Острая гипоксемия, как и снижение тканевого напряжения кислорода, представляет собой один из важнейших стимулов, вызывающих расширение артерий ГМ и увеличение мозгового кровотока [34]. Мозговой кровоток, как правило, не увеличивается при снижении тканевого pO_2 до 50 мм рт. ст., однако при дальнейшем снижении этого параметра наступает резкое увеличение мозгового кровотока, который может возрастать в 3–4 раза относительно исходного уровня [35]. Выраженность ответа мозговых артерий на гипоксию зависит от текущего значения pCO_2 . Так, при сочетании гипоксии и гиперкапнии чувствительность к гипоксии увеличивается, что приводит к более выраженной вазодилатации и приросту мозгового кровотока. Напротив, при гипокапнии опосредо-

ванная гипоксией вазодилатация становится менее выраженной [36]. Механизмы увеличения мозгового кровотока под действием гипоксии связаны с несколькими явлениями. Во-первых, при дефиците кислорода в сосудистых ГМК происходит снижение концентрации АТФ, что вызывает активацию АТФ-чувствительных калиевых каналов, гиперполяризацию мембраны ГМК и вазодилатацию [37]. Во-вторых, при гипоксии в ткани может увеличиваться концентрация таких местных вазодилаторов, как аденозин и оксид азота [38]. В-третьих, при гипоксии происходит усиление анаэробного пути образования АТФ, побочным продуктом которого является молочная кислота, накопление которой также способствует расслаблению ГМК. Хроническая гипоксия также способствует усилению мозгового кровотока, но данный эффект возникает не вследствие расширения артерий и артериол, а в результате активации ангиогенеза и увеличения плотности капилляров [39]. Активный переход человека из горизонтального положения в вертикальное сопровождается депонированием $300\text{--}500$ мл крови в венах малого таза и нижних конечностей, уменьшением венозного возврата, сердечного выброса и АД. В случае, когда вследствие недостаточности барорефлекса не происходит быстрой нормализации АД при ортостазе, существует вероятность развития ортостатического коллапса с временной потерей сознания. В данном случае скорость и степень снижения АД превосходят возможности динамической ауторегуляции мозгового кровотока, в результате чего происходит критическое снижение перфузии ГМ [40]. Индукция общей анестезии с применением различных анестетиков в целом сопровождается уменьшением интенсивности обменных процессов в ГМ, что приводит к пропорциональному снижению мозгового кровотока [41]. Большинство ингаляционных и внутривенных анестетиков не изменяют ауторегуляцию мозгового кровотока. В то же время имеются данные о том, что галогенсодержащие ингаляционные анестетики могут нарушать ауторегуляцию, поскольку в более высоких дозах эти препараты вызывают вазодилатацию и рассогласование механизма нейрососудистого сопряжения [42]. Характерные изменения мозгового кровотока и его ауторегуляции возникают при монотонно нарастающей физической нагрузке. Известно, что ответ мозгового кровотока на нагрузку имеет двухфазный характер. Первая фаза характеризуется нарастанием мозгового кровотока, причем пик кровотока приходится на значение около 60% от максимального потребления кислорода. Далее происходит стабилизация кровотока, а по мере возрастания нагрузки до максимально переносимой наблюдается его сни-

жение [43]. Механизмы такой динамики достаточно сложны и могут включать влияние АД, изменение напряжения кислорода и CO_2 в крови, а также возрастание симпатической активности. Наиболее важным фактором, определяющим мозговой кровоток при нагрузке, является уровень метаболизма ГМ, который непрерывно увеличивается по мере прироста интенсивности нагрузки. Таким образом, эта закономерность объясняет увеличение кровотока при умеренных нагрузках, но противоречит данным о снижении кровотока при максимальной нагрузке. Считается, что высокая метаболическая активность ГМ на пике нагрузки может поддерживаться не за счет возрастания кровотока, а путем повышения экстракции кислорода и/или переключения на другие субстраты, в частности, лактат [44].

Изменения ауторегуляции мозгового кровотока при различных заболеваниях

Долгое время считалось, что артериальная гипертензия, в особенности у лиц пожилого возраста, сопровождается сдвигом кривой ауторегуляции вправо и повышением как нижнего, так и верхнего предела ауторегуляции [45]. Повышение нижнего предела ауторегуляции фактически означает сниженную способность артерий мозга к расширению при снижении перфузионного давления. Последствием такого сдвига могут являться гипоперфузия ткани ГМ при ишемии и уменьшение кровотока в ходе эпизодов системной гипотензии [46]. В настоящее время данная концепция активно оспаривается. Появляются данные, свидетельствующие о том, что ауторегуляция сохраняется и при артериальной гипертензии, и у лиц пожилого возраста [47, 48]. При этом назначение антигипертензивной терапии и достижение целевых значений АД не сопровождаются увеличением риска клинических событий, ассоциированных с гипоперфузией ГМ [49].

Несмотря на такие известные цереброваскулярные нарушения при болезни Альцгеймера, как повышение сосудистого сопротивления ГМ, снижение общего и регионарного кровотока, а также ослабление нейрососудистого сопряжения, в большинстве клинических исследований показано отсутствие значимых нарушений статической и динамической ауторегуляции мозгового кровотока у пациентов с болезнью Альцгеймера [50, 51].

Значимые изменения церебральной ауторегуляции кровотока отмечены у пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа [52, 53]. В роли ведущего механизма, ответственного за развитие нарушений ауторегуляции при сахарном диабете, выступает автономная нейропатия. Имеется прямая корреляция между степенью выраженности автономной

нейропатии и тяжестью нарушений ауторегуляции мозгового кровотока.

Большой интерес представляет изучение нарушений динамической ауторегуляции мозгового кровотока при ишемическом инсульте. Хорошо известно, что нарушение проходимости артерии ГМ приводит к резкому снижению перфузионного давления дистальнее места обструкции, что индуцирует максимальную вазодилатацию в зоне инфаркта-зависимой артерии. Вазодилатация на периферии зоны ишемии обеспечивает открытие интракраниальных коллатеральных сосудов (лептоменингеальные анастомозы), что приводит к перераспределению кровотока в пользу ишемического участка [54, 55]. Несмотря на эти компенсаторные реакции, кровоток в центре зоны ишемии быстро снижается до критического уровня, что сопровождается прекращением электрической активности нейронов, острым энергодефицитом, повреждением плазмалеммы, наступлением некроза. Формирующееся ядро инфаркта окружено зоной пенумбры, ткань которой сохраняет жизнеспособность в течение более длительного времени и, в силу этого, представляет собой основную мишень при реваскуляризации [56]. Не менее важную патогенетическую роль могут иметь нарушения ауторегуляции при восстановлении кровотока. Быстрое увеличение внутрипросветного давления в сосудах ранее ишемизированного участка ГМ до нормы при тромблизисе или тромбэкстракции должно сопровождаться вазоконстрикцией, которая в данном случае имеет протективное значение, так как предотвращает гиперперфузию ГМ, которая в условиях повышения проницаемости гематоэнцефалического барьера угрожает развитием отека и геморрагической трансформации. Таким образом, нарушения ауторегуляции при ишемическом инсульте целесообразно рассматривать в зависимости от таких факторов, как продолжительность ишемии и ее локализации. Данные об изменениях динамической ауторегуляции в острой стадии ишемического инсульта (< 48 ч) противоречивы. М. Y. Lam и соавторы (2019) через 24 часа после возникновения инсульта не обнаружили значимых отличий индекса ауторегуляции по сравнению с контролем [57]. При этом в работе N. P. Saeed и соавторов (2013) было отмечено снижение индекса ауторегуляции через 48 часов после инсульта, хотя различий между полушариями не обнаруживалось [58]. В систематическом обзоре, включающем четыре исследования, также не было констатировано различий в ауторегуляции у пациентов, поступавших в течение 48 часов с момента начала симптомов [59]. При этом в большинстве исследований, объектом которых являлись

пациенты с подострым инсультом (2–7 дней), были показаны значимые нарушения ауторегуляции [60, 61]. Более того, в интервале от 5 до 7 дней после инсульта было обнаружено вовлечение в процесс нарушения ауторегуляции неповрежденного полушария, тогда как на более ранней стадии нарушения регистрировались только в поврежденном полушарии [62]. Исследования ауторегуляции в хронической стадии инсульта (> 7 дней) немногочисленны. При этом показано, что снижение ауторегуляции сохраняется на протяжении 14 дней после инсульта, но спустя 1 и 3 месяца уже не отмечается ее нарушений [63].

Динамика нарушений ауторегуляции и их паттерн зависят не только от продолжительности ишемии, но также от объема и локализации ишемии. Так, установлено, что окклюзия крупной мозговой артерии сопровождается преимущественно фокальными нарушениями ауторегуляции только в пораженном полушарии, тогда как лакунарные инфаркты вследствие болезни мелких сосудов ГМ характеризуются более диффузным нарушением ауторегуляции, захватывающим оба полушария [64]. Стенозы экстра- и интракраниальных артерий ГМ ассоциированы с более тяжелыми нарушениями ауторегуляции, причем степень нарушения коррелирует со степенью стеноза. Наличие нарушений ауторегуляции и их выраженность связаны с прогнозом у пациентов с ишемическим инсультом. Так, степень нарушения ауторегуляции в пораженном полушарии через 24 часа после тромбэктомии коррелировала с клиническими исходами, определенными с помощью модифицированной шкалы Рэнкина [65]. Аналогичные данные были получены при включении в анализ пациентов, которым в течение первых 6 часов с момента начала ишемии ревазкуляризация не выполнялась [66]. Эти данные позволяют выдвинуть предположение о том, что количественные характеристики ауторегуляции в перспективе смогут использоваться для выбора тактики лечения у пациентов с ишемическим инсультом. Данное предположение в настоящее время проверяется в крупном многоцентровом проекте [67].

Заключение

В норме метаболические потребности ГМ существенным образом зависят от интенсивности функционирования различных его отделов, что требует постоянной регуляции уровня местного кровотока. Важность точной и оперативной регуляции мозгового кровотока усиливается отсутствием запасов энергии или субстратов для ее автономного получения в нервной ткани. С другой стороны, состояние системной гемодинамики может оказы-

вать значительное влияние на органнй кровоток. При этом, с учетом огромной важности центральной нервной системы в обеспечении всех физиологических процессов, регуляция органного мозгового кровотока направлена на минимизацию возможных неблагоприятных последствий влияния нарушений системной гемодинамики. Эти эволюционно выработанные особенности мозгового кровотока нашли выражение в сложных физиологических механизмах его регуляции, реализующихся на различных уровнях. Базовым уровнем регуляции мозгового кровотока является миогенная реакция, которая обеспечивает феномен ауторегуляции кровотока в ГМ. Наибольший интерес в последние годы вызывает концепция динамической ауторегуляции мозгового кровотока, которая реализуется в ответ на быстрые изменения АД. Количественная оценка динамической ауторегуляции мозгового кровотока при различных заболеваниях становится информативным методом оценки клинического статуса пациента и в перспективе может позволить персонализировать терапевтические подходы.

Финансирование / Funding

Работа выполнена в рамках приоритетного государственного задания ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России «Разработка универсального метода мультиорганной консервации донорских органов». / The work was supported within the framework of the priority state task of the Almazov National Medical Research Centre “Development of a universal method of multi-organ preservation of donor organs”

Конфликт интересов / Conflict of interest

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

Список литературы / References

1. Bayliss WM. On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol.* 1902;28(3):220–231. doi:10.1113/jphysiol.1902.sp000911
2. Антонов В. И., Семенютин В. Б., Алиев В. А. Модели и методы исследования ауторегуляции мозгового кровообращения человека. Научно-технические ведомости Санкт-Петербургского государственного политехнического университета. Физико-математические науки. 2020;13(3):136–155. doi:10.18721/JPM.13311 [Antonov VI, Semenyutin VB, Aliev VA. Studies in the autoregulation of human cerebral circulation: models and methods. *St Petersburg Polytechnical State University Journal. Physics and Mathematics.* 2020;13(3):136–155. doi:10.18721/JPM.13311. In Russian].
3. Kontos HA, Wei EP, Raper AJ, Rosenblum WI, Navari RM, Patterson JL et al. Role of tissue hypoxia in local regulation of cerebral microcirculation. *Am J Physiol.* 1978;234(5):H582–H591. doi:10.1152/ajpheart.1978.234.5.H582

4. Mellander S. Functional aspects of myogenic vascular control. *J Hypertens Suppl.* 1989;7(4):S21–S30. discussion S31
5. Busija DW, Heistad DD. Factors involved in the physiological regulation of the cerebral circulation. *Rev Physiol Biochem Pharmacol.* 1984;101:161–211. doi:10.1007/BFb0027696
6. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(2):405–511. doi:10.1152/physrev.00042.2012
7. Osol G, Brekke JF, McElroy-Yaggy K, Gokina NI. Myogenic tone, reactivity, and forced dilatation: a three-phase model of in vitro arterial myogenic behavior. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2260–H2267. doi:10.1152/ajpheart.00634.2002
8. Hill-Eubanks DC, Gonzales AL, Sonkusare SK, Nelson MT. Vascular TRP channels: performing under pressure and going with the flow. *Physiology (Bethesda).* 2014;29(5):343–360. doi:10.1152/physiol.00009.2014
9. Drummond HA, Grifoni SC, Jernigan NL. A new trick for an old dogma: ENaC proteins as mechanotransducers in vascular smooth muscle. *Physiology (Bethesda).* 2008;23:23–31. doi:10.1152/physiol.00034.2007
10. Schubert R, Lidington D, Bolz SS. The emerging role of Ca^{2+} sensitivity regulation in promoting myogenic vasoconstriction. *Cardiovasc Res.* 2008;77(1):8–18. doi:10.1016/j.cardiores.2007.07.018
11. Moosmang S, Schulla V, Welling A, Feil R, Feil S, Wegener JW et al. Dominant role of smooth muscle L-type calcium channel Cav1.2 for blood pressure regulation. *EMBO J.* 2003;17;22(22):6027–6034. doi:10.1093/emboj/cdg583
12. Cipolla MJ, Gokina NI, Osol G. Pressure-induced actin polymerization in vascular smooth muscle as a mechanism underlying myogenic behavior. *FASEB J.* 2002;16(1):72–76. doi:10.1096/cj.01-0104hyp
13. Coulson RJ, Cipolla MJ, Vitullo L, Chesler NC. Mechanical properties of rat middle cerebral arteries with and without myogenic tone. *J Biomech Eng.* 2004;126(1):76–81. doi:10.1115/1.1645525
14. Lagaud G, Gaudreault N, Moore ED, Van Breemen C, Laher I. Pressure-dependent myogenic constriction of cerebral arteries occurs independently of voltage-dependent activation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2002;283(6):H2187–H2195. doi:10.1152/ajpheart.00554.2002
15. Osol G, Laher I, Cipolla M. Protein kinase C modulates basal myogenic tone in resistance arteries from the cerebral circulation. *Circ Res.* 1991;68(2):359–367. doi:10.1161/01.res.68.2.359
16. Jaggar JH. Intravascular pressure regulates local and global Ca^{2+} signaling in cerebral artery smooth muscle cells. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2001;281(2):439–448. doi:10.1152/ajpcell.2001.281.2.C439
17. Jaggar JH, Porter VA, Lederer WJ, Nelson MT. Calcium sparks in smooth muscle. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2000;278(2):235–256. doi:10.1152/ajpcell.2000.278.2.C235
18. Cipolla MJ, Osol G. Vascular smooth muscle actin cytoskeleton in cerebral artery forced dilatation. *Stroke.* 1998;29(6):1223–1228. doi:10.1161/01.str.29.6.1223
19. Paternò R, Heistad DD, Faraci FM. Potassium channels modulate cerebral autoregulation during acute hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278(6):H2003–H2007. doi:10.1152/ajpheart.2000.278.6.H2003
20. Hamner JW, Tan CO. Relative contributions of sympathetic, cholinergic, and myogenic mechanisms to cerebral autoregulation. *Stroke.* 2014;45(6):1771–1777. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005293
21. Saleem S, Teal PD, Howe CA, Tymko MM, Ainslie PN, Tzeng YC. Is the Cushing mechanism a dynamic blood pressure-stabilizing system? Insights from Granger causality analysis of spontaneous blood pressure and cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(3):R484–R495. doi:10.1152/ajpregu.00032.2018
22. Kimmerly DS, Tutungi E, Wilson TD, Serrador JM, Gelb AW, Hughson RL et al. Circulating norepinephrine and cerebrovascular control in conscious humans. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2003;23(6):314–319. doi:10.1046/j.1475-0961.2003.00507.x
23. Tzeng YC, Lucas SJ, Atkinson G, Willie CK, Ainslie PN. Fundamental relationships between arterial baroreflex sensitivity and dynamic cerebral autoregulation in humans. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(5):1162–1168. doi:10.1152/jappphysiol.01390.2009
24. Xing CY, Tarumi T, Meijers RL, Turner M, Repshas J, Xiong L et al. Arterial pressure, heart rate, and cerebral hemodynamics across the adult life span. *Hypertension.* 2017;69(4):712–720. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08986
25. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol Rev.* 2021;101(4):1487–1559. doi:10.1152/physrev.00022.2020
26. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959;39(2):183–238. doi:10.1152/physrev.1959.39.2.183
27. Brassard P, Labrecque L, Smirl JD, Tymko MM, Caldwell HG, Hoiland RL et al. Losing the dogmatic view of cerebral autoregulation. *Physiol Rep.* 2021;9(15):e14982. doi:10.14814/phy2.14982
28. Brassard P, Tymko MM, Ainslie PN. Sympathetic control of the brain circulation: appreciating the complexities to better understand the controversy. *Auton Neurosci.* 2017;207:37–47. doi:10.1016/j.autneu.2017.05.003
29. Panerai RB, Barnes SC, Nath M, Ball N, Robinson TG, Haunton VJ. Directional sensitivity of dynamic cerebral autoregulation in squat-stand maneuvers. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2018;315(4):R730–R740. doi:10.1152/ajpregu.00010.2018
30. Hossmann KA. Pathophysiology and therapy of experimental stroke. *Cell Mol Neurobiol.* 2006;26(7–8):1057–1083. doi:10.1007/s10571-006-9008-1
31. Moskowitz MA, Lo EH, Iadecola C. The science of stroke: mechanisms in search of treatments. *Neuron.* 2010;67(2):181–198. doi:10.1016/j.neuron.2010.07.002. Erratum in: *Neuron.* 2010;68(1):161.
32. Phillips SJ, Whisnant JP. Hypertension and the brain. The national high blood pressure education program. *Arch Intern Med.* 1992;152(5):938–945.
33. Euser AG, Cipolla MJ. Cerebral blood flow autoregulation and edema formation during pregnancy in anesthetized rats. *Hypertension.* 2007;49(2):334–340. doi:10.1161/01.HYP.0000255791.54655.29
34. Masamoto K, Tanishita K. Oxygen transport in brain tissue. *J Biomech Eng.* 2009;131(7):074002. doi:10.1115/1.3184694
35. Steiner LA, Gupta AK, Menon DK. Cerebral oxygen vasoreactivity and cerebral tissue oxygen reactivity. *Br J Anaesth.* 2003;90(6):774–786. doi:10.1093/bja/aeg104
36. Hoiland RL, Bain AR, Rieger MG, Bailey DM, Ainslie PN. Hypoxemia, oxygen content, and the regulation of cerebral blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310(5):R398–R413. doi:10.1152/ajpregu.00270.2015
37. Taguchi H, Heistad DD, Kitazono T, Faraci FM. ATP-sensitive K^{+} channels mediate dilatation of cerebral arterioles during hypoxia. *Circ Res.* 1994;74(5):1005–1008. doi:10.1161/01.res.74.5.1005
38. Phillis JW. Adenosine and adenine nucleotides as regulators of cerebral blood flow: roles of acidosis, cell swelling, and KATP channels. *Crit Rev Neurobiol.* 2004;16(4):237–270. doi:10.1615/critrevneurobiol.v16.i4.20

39. Xu K, Lamanna JC. Chronic hypoxia and the cerebral circulation. *J Appl Physiol* (1985). 2006;100(2):725–730. doi:10.1152/jappphysiol.00940.2005
40. van Wijnen VK, Ten Hove D, Gans ROB, Nieuwland W, van Roon AM, Ter Maaten JC et al. Orthostatic blood pressure recovery patterns in suspected syncope in the emergency department. *Emerg Med J*. 2018;35(4):226–230. doi:10.1136/emmermed-2017-207207
41. Slupe AM, Kirsch JR. Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2018;38(12):2192–2208. doi:10.1177/0271678X18789273
42. Matta BF, Heath KJ, Tipping K, Summors AC. Direct cerebral vasodilatory effects of sevoflurane and isoflurane. *Anesthesiology*. 1999;91(3):677–680. doi:10.1097/00000542-199909000-00019
43. Braz ID, Flück D, Lip GYH, Lundby C, Fisher JP. Impact of aerobic fitness on cerebral blood flow and cerebral vascular responsiveness to CO₂ in young and older men. *Scand J Med Sci Sports*. 2017;27(6):634–642. doi:10.1111/sms.12674
44. Quistorff B, Secher NH, Van Lieshout JJ. Lactate fuels the human brain during exercise. *FASEB J*. 2008;22(10):3443–3449. doi:10.1096/fj.08-106104
45. Strandgaard S, Paulson OB. Regulation of cerebral blood flow in health and disease. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1992;19 (Suppl 6): S89–S93. doi:10.1097/00005344-199219006-00014
46. Shekhar S, Liu R, Travis OK, Roman RJ, Fan F. Cerebral autoregulation in hypertension and ischemic stroke: a mini review. *J Pharm Sci Exp Pharmacol*. 2017;2017(1):21–27.
47. Troisi E, Attanasio A, Matteis M, Bragoni M, Monaldo BC, Caltagirone C et al. Cerebral hemodynamics in young hypertensive subjects and effects of atenolol treatment. *J Neurol Sci*. 1998;159(1): 115–119. doi:10.1016/s0022-510x(98)00147-6
48. Serrador JM, Sorond FA, Vyas M, Gagnon M, Iloputaife ID, Lipsitz LA. Cerebral pressure-flow relations in hypertensive elderly humans: transfer gain in different frequency domains. *J Appl Physiol* (1985). 2005;98(1):151–159. doi:10.1152/jappphysiol.00471.2004
49. Ding J, Davis-Plourde KL, Sedaghat S, Tully PJ, Wang W, Phillips C et al. Antihypertensive medications and risk for incident dementia and Alzheimer's disease: a meta-analysis of individual participant data from prospective cohort studies. *Lancet Neurol*. 2020;19(1):61–70. doi:10.1016/S1474-4422(19)30393-X
50. Claassen JA, Levine BD, Zhang R. Dynamic cerebral autoregulation during repeated squat-stand maneuvers. *J Appl Physiol*. 2009;106(1):153–160. doi:10.1152/jappphysiol.90822.2008
51. van Beek AH, Lagro J, Olde-Rikkert MG, Zhang R, Claassen JA. Oscillations in cerebral blood flow and cortical oxygenation in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2012;33(2): 428.e21–e31. doi:10.1016/j.neurobiolaging.2010.11.016
52. Nasr N, Czosnyka M, Arevalo F, Hanaire H, Guidolin B, Larrue V. Autonomic neuropathy is associated with impairment of dynamic cerebral autoregulation in type 1 diabetes. *Auton Neurosci*. 2011;160(1–2):59–63. doi:10.1016/j.autneu.2010.10.001
53. Vianna LC, Deo SH, Jensen AK, Holwerda SW, Zimmerman MC, Fadel PJ. Impaired dynamic cerebral autoregulation at rest and during isometric exercise in type 2 diabetes patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;308(7): H681–H687. doi:10.1152/ajpheart.00343.2014
54. Markus HS. Cerebral perfusion and stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(3):353–361. doi:10.1136/jnnp.2003.025825
55. Liebeskind DS. Collaterals in acute stroke: beyond the clot. *Neuroimaging Clin N Am*. 2005;15(3):553–573. doi:10.1016/j.nic.2005.08.012
56. Yang M, Yang Z, Yuan T, Feng W, Wang P. A systemic review of functional near-infrared spectroscopy for stroke: current application and future directions. *Front Neurol*. 2019;10:58. doi:10.3389/fneur.2019.00058
57. Lam MY, Haunton VJ, Robinson TG, Panerai RB. Dynamic cerebral autoregulation measurement using rapid changes in head positioning: experiences in acute ischemic stroke and healthy control populations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2019;316(3):H673–H683. doi:10.1152/ajpheart.00550.2018
58. Saeed NP, Panerai RB, Horsfield MA, Robinson TG. Does stroke subtype and measurement technique influence estimation of cerebral autoregulation in acute ischaemic stroke? *Cerebrovasc Dis*. 2013;35(3):257–261. doi:10.1159/000347075
59. Intharakham K, Beishon L, Panerai RB, Haunton VJ, Robinson TG. Assessment of cerebral autoregulation in stroke: a systematic review and meta-analysis of studies at rest. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(11):2105–2116. doi:10.1177/0271678X19871013
60. Guo ZN, Liu J, Xing Y, Yan S, Lv C, Jin H et al. Dynamic cerebral autoregulation is heterogeneous in different subtypes of acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2014;9(3):e93213. doi:10.1371/journal.pone.0093213
61. Tutaj M, Miller M, Krakowska-Stasiak M, Piątek A, Hebda J, Łatka M et al. Dynamic cerebral autoregulation is compromised in ischaemic stroke of undetermined aetiology only in the non-affected hemisphere. *Neurol Neurochir Pol*. 2014;48(2):91–97. doi:10.1016/j.pjnns.2013.12.006
62. Reinhard M, Rutsch S, Lambeck J, Wihler C, Czosnyka M, Weiller C et al. Dynamic cerebral autoregulation associates with infarct size and outcome after ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2012;125(3):156–162. doi:10.1111/j.1600-0404.2011.01515.x
63. Guo ZN, Xing Y, Wang S, Ma H, Liu J, Yang Y. Characteristics of dynamic cerebral autoregulation in cerebral small vessel disease: diffuse and sustained. *Sci Rep*. 2015;5:15269. doi:10.1038/srep15269
64. Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke. *Curr Atheroscler Rep*. 2018;20(8):37. doi:10.1007/s11883-018-0739-5
65. Ito T, Yamakawa H, Bregonzio C, Terrón JA, Falcón-Neri A, Saavedra JM. Protection against ischemia and improvement of cerebral blood flow in genetically hypertensive rats by chronic pretreatment with an angiotensin II AT1 antagonist. *Stroke*. 2002;33(9):2297–2303. doi:10.1161/01.str.0000027274.03779.f3
66. Tian G, Ji Z, Huang K, Lin Z, Pan S, Wu Y. Dynamic cerebral autoregulation is an independent outcome predictor of acute ischemic stroke after endovascular therapy. *BMC Neurol*. 2020;20(1):189. doi:10.1186/s12883-020-01737-w
67. Beishon L, Minhas JS, Nogueira R, Castro P, Budgeon C, Aries M et al. INFOMATAS multi-center systematic review and meta-analysis individual patient data of dynamic cerebral autoregulation in ischemic stroke. *Int J Stroke*. 2020;15(7):807–812. doi:10.1177/1747493020907003

Информация об авторах

Буненков Николай Сергеевич — кандидат медицинских наук, лаборант научно-исследовательской лаборатории патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, хирург ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4331-028X, e-mail: bunenkov_ns@almazovcentre.ru;

Карпов Андрей Александрович — кандидат медицинских наук, заведующий научно-исследовательской лабораторией патологии малого круга кровообращения ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0114-5896, e-mail: karpov_aa@almazovcentre.ru;

Галагуза Михаил Михайлович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой патологической физиологии Института медицинского об-

разования, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры патологической физиологии ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru.

Author information

Nikolai S. Bunenkov, MD, PhD, Laboratory Assistant of the Small Circle of Blood Circulation Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, Surgeon, First Pavlov State Medical University, ORCID: 0000-0003-4331-028X, e-mail: bunenkov_ns@almazovcentre.ru;

Andrei A. Karpov, MD, PhD, Head, Small Circle of Blood Circulation Laboratory, Almazov National Medical Research Centre, ORCID: 0000-0003-0114-5896, e-mail: karpov_aa@almazovcentre.ru;

Mikhail M. Galagudza, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head, Department of Pathological Physiology of the Institute of Medical Education, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre, Professor of the Department of Pathophysiology Physiology, First Pavlov State Medical University, ORCID: 0000-0001-5129-9944, e-mail: galagudza_mm@almazovcentre.ru.