

<https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-01>

Артериальная гипертензия: возможные патогенетические механизмы хронической ишемии мозга

Э.Ф. Баринов, доктор медицинских наук, профессор,
Т.И. Фабер,
В.С. Сохина
Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького, Донецк, Украина
E-mail: barinov.ef@gmail.com

Артериальная гипертензия рассматривается как фактор риска развития хронической ишемии мозга, однако причины этого явления остаются малоизученными. В этой связи обсуждаются роль и взаимодействие симпатoadреналовой и ренин-ангиотензиновой систем организма в нарушении функции комплекса «сосуд–глия–нейрон». В статье представлены факты, касающиеся особенностей адренергической регуляции мозгового кровообращения, возможного участия адренорецепторов в когнитивных нарушениях и развитии нейровоспаления. Рассматривается связь ангиотензина-2 с ремоделированием сосудистой стенки и проницаемостью гематоэнцефалического барьера, активацией глиальных клеток. Приведенные данные обосновывают необходимость изучения селективных агонистов α -, β -адренорецепторов и блокаторов AT_1 -рецепторов для лечения пациентов с нарушениями мозгового кровообращения.

Ключевые слова: неврология, гематология, кардиология, артериальная гипертензия, хроническая ишемия мозга, адренорецепторы, ренин-ангиотензиновая система.

Для цитирования: Баринов Э.Ф., Фабер Т.И., Сохина В.С. Артериальная гипертензия: возможные патогенетические механизмы хронической ишемии мозга. Врач. 2020; 31 (9): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-01>

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ И АКТИВНОСТЬ АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ МОЗГА

Артериальная гипертензия (АГ) рассматривается как фактор риска развития хронической ишемии мозга (ХИМ), однако причины этого явления остаются малоизученными, поскольку априори считается, что повышение АД нарушает функциональное состояние комплекса «сосуд–глия–нейрон». Вероятно, стимуляция α -, β -адренорецепторов и ангиотензиновых рецепторов типа 1 (AT_1 -рецепторов) на структурах мозга оказывает влияние на развитие ХИМ. Однако конкретные механизмы данного процесса не получили должного обсуждения в литературе, что сдерживает разработку таргетной терапии. С нашей точки зрения, можно выделить несколько патологических причинно-

следственных каскадов, развивающихся в мозге при активации симпатoadреналовой системы (САС), которые провоцируют прогрессирование ХИМ.

Адренергическая регуляция регионарного кровообращения. Известно, что гиперактивность САС связана с развитием патологии сердечно-сосудистой системы [1, 2]. В этом контексте просматривается участие адренорецепторов в центральном контроле кровообращения, причем важное место в этой регуляции занимает взаимодействие катехоламинов и ангиотензина-2 (АП) [3], а также – в периферической вазоконстрикции, поскольку α -адренорецепторы представлены в нескольких типах клеток стенки сосудов (эндотелиальных, гладкомышечных и адвентициальных клетках, нервных терминалях) [4]. Адренергическая вазоконстрикция является следствием нарушения баланса между прямым действием катехоламинов на гладкие миоциты стенки сосудов и непрямым вазорелаксантным действием, связанным с высвобождением NO при стимуляции адренорецепторов эндотелия [5]. Полиморфизм экспрессии адренорецепторов лежит в основе процесса старения мозга, ХИМ и индивидуальной реакции сосудов мозга на лекарственные препараты. Адренорецепторы принимают участие в поддержании тонуса церебральных сосудов и ауторегуляции мозгового кровотока [6]. Отмечается сходство изменений микроциркуляторного русла мозга и глаза при повышении системного АД [7], что связано со стереотипной реакцией стенки сосудов в ответ на активацию симпатического отдела вегетативной нервной системы. Данный феномен позволяет анализировать адренергическую регуляцию мозгового кровообращения на основании морфологического изучения сосудов сетчатки глаза. Нейровоспаление и активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) усиливают симпатическую регуляцию сосудистого русла [8].

Роль адренорецепторов при когнитивных нарушениях. Во-первых, установлено, что стресс является провоцирующим фактором при нервно-психических заболеваниях [9]; отмечается высокая проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) для лигандов адренорецепторов [10]; α_2 -адренорецепторы представлены в центральной и периферической нервной системе, в частности, в голубом пятне, медулоспинальных трактах, ростральном вентролатеральном мозговом веществе и дорсальном роге спинного мозга [11], причем активация адренорецепторов, расположенных в интернейронах, изменяет возбудимость пирамидных клеток коры. Агонисты α_2 -адренорецепторов вызывают нейромодуляцию в указанных центрах, что приводит к седации, анальгезии, вазодилатации и брадикардии.

Нейромодуляция регулирует критические функции синапсов ЦНС, начиная от развития нервной системы и заканчивая когнитивными процессами высокого порядка, включая обучение и память [12]. Эта широкая сфера действия обычно опосредована изменениями силы синаптической передачи (синаптической пла-

стичности). Норадреналин (НА) активирует метаболитные рецепторы, инициируя внутриклеточные сигнальные каскады, которые способствуют длительным изменениям синаптической силы и облегчают хранение памяти [13]. Понимание эффекта катехоламинов в этих процессах может служить основой для совершенствования стратегии лечения множества заболеваний головного мозга, начиная от посттравматического стрессового расстройства и заканчивая болезнью Альцгеймера.

Во-вторых, дифференцированное анатомическое и клеточное распределение подтипов β -адренорецепторов в мозге позволяет предположить, что они играют разные роли в формировании памяти, хотя многое об их специфическом вкладе и механизмах действия еще предстоит выяснить. V. Gao и соавт. [14] показали, что астроцитарные, а не нейронные β_2 -адренорецепторы в гиппокампе играют ключевую роль в консолидации контекстуальной памяти при стрессе. Эти β_2 -адренорецепторы гиппокампа (но не β_1 -адренорецепторы) связаны с зависимым от тренировки высвобождением лактата из астроцитов, что необходимо для формирования долговременной памяти и лежащих в ее основе молекулярных изменений. Метаболическая роль астроцитарных β_2 -адренорецепторов может представлять новый целевой механизм для коррекции связанных со стрессом психопатологий и нейродегенерации.

В-третьих, ХИМ усиливает вызванное НА ингибирование высвобождения глутамата посредством пресинаптических α_2 -адренорецепторов; изменения рассматриваются как адаптация ЦНС к снижению мозгового кровообращения [15].

В-четвертых, эмоциональное возбуждение улучшает восприятие и память высокоприоритетной информации, но ухудшает обработку другой поступающей информации. В основе данного феномена может лежать взаимоотношение локального уровня глутамата и НА. Так, полагают [16], что высокий уровень глутамата в структурах приоритетных представлений информации увеличивает локальное высвобождение НА, создавая «горячие точки (hotspots)». В этих точках локальное высвобождение глутамата и НА усиливают эффекты друг друга и обеспечивают активацию приоритетных представлений. При этом пик выброса НА до, во время или после кодирования информации повышает синаптическую пластичность, вызывая процессы локального синтеза белков, усиливающих селективную консолидацию памяти. Таким образом, норадренергические механизмы способствуют избирательному вниманию и памяти при возбуждении адренорецепторов.

Участие адренорецепторов в нейровоспалении. Первичные и вторичные лимфоидные органы получают обширную симпатическую/норадренергическую иннервацию. При активации САС катехоламины высвобождаются из симпатических нервных окончаний и связываются с адренорецепторами, которые экспрессируются на иммунных клетках [17]. Посредством

стимуляции этих рецепторов контролируются пролиферация, дифференцировка и миграция лимфоцитов, а также модулируется их функциональная активность. НА и адреналин посредством стимуляции сигнального пути β_2 -адренорецептор—цАМФ—протеинкиназа А ингибируют продукцию провоспалительных цитокинов (интерлейкина — ИЛ12, фактора некроза опухоли- α — ФНО α и интерферона- γ — ИФН γ антигенпрезентирующими клетками, Т-хелперами) и стимулируют выработку противовоспалительных цитокинов (ИЛ10, трансформирующий фактор роста- β — ТФР β). Посредством этого механизма системные катехоламины могут вызывать избирательное подавление ответов гуморального и клеточного иммунитета, а также сдвиг Т-хелперов (Th2) в сторону доминирования гуморального иммунитета. При определенных условиях (гипоксия/ишемия) катехоламины могут усиливать региональные иммунные ответы посредством индукции ИЛ1 β , ФНО и ИЛ8. Активация симпатической нервной системы (СНС) во время иммунного ответа может быть направлена на ограничение воспалительного ответа посредством ограничения инфильтрации нейтрофилов и стимуляции более специфических гуморальных иммунных ответов. Фармакологическое управление адренергическим/иммунным интерфейсом с использованием селективных агонистов α_2 - и β_2 -адренорецепторов и ингибиторов фосфодиэстеразы IV типа может оказаться перспективным в лечении ХИМ.

Известно, что инсульт вызывает многофазный системный иммунный ответ, однако только в последнее время удалось установить влияние этого ответа на атеросклероз — основную причину повторяющихся сосудистых событий. S. Roth и соавт. [18] показали, что инсульт усугубляет атеропрессию через альармин (alarmin)-опосредованное распространение сосудистого воспаления. Высвобождаемый мозгом белок альармин индуцировал активацию моноцитов и эндотелия через рецептор каскада сигнальных продуктов гликирования (RAGE), тем самым увеличивая уязвимость сосудистой стенки. Рекрутирование активированных моноцитов с помощью пути 2-СС-хемокинового рецептора было критическим для индуцированного инсультом сосудистого воспаления. Нейтрализация циркулирующих аларминов или выключение RAGE-каскада ослабляла атеропрессию. Блокада β_3 -адренорецепторов после инсульта ослабляла выход из костного мозга миелоидных моноцитов, тогда как нейтрализация циркулирующих аларминов была необходима для уменьшения системной активации моноцитов и инвазии аорты. Представленные результаты идентифицируют синергический эффект реакции САС и вызванного алармином воспаления через RAGE-каскад как критический механизм усиленной атеропрессию после инсульта.

Известно участие микроглии в нейровоспалении, поскольку клетки глии генерируют и высвобождают провоспалительные медиаторы, такие как цитокины и мета-

болиты арахидоновой кислоты [19]. При этом НА снижает выработку цитокинов активированной микроглией, но усиливает экспрессию циклооксигеназы-2 (ЦОГ2) и продукцию простогландина E2 (ПГЕ2). Последний эффект, вероятно, опосредован β -адренорецепторами, поскольку их агонисты воспроизводят сходные результаты. Учитывая, что ПГЕ2 играет важную роль в нейровоспалительных и нейродегенеративных заболеваниях, можно предположить, что НА может выполнять важную функцию в модуляции этих процессов при ХИМ.

АКТИВНОСТЬ РАС МОЗГА ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Предрасполагающим фактором нейродегенеративных заболеваний считается активация РАС – как на периферии, так и в головном мозге [20].

Имеется гипотеза о существовании независимой РАС мозга, однако доказательства этой концепции слабые. Самое главное – в мозге отсутствует ренин, а уровни ангиотензиногена и АП II исключительно низкие. Фактически уровень АП II в мозге поддерживается его поглощением из циркулирующей крови [21]. Тем не менее исследования пограничной гипертонии у людей и предгипертензивных состояний в эксперименте на животных выявили повышение не только центральной симпатической активности, но и активацию АТ₁-рецепторов [22]. Причем гиперактивация РАС, окислительный стресс и нейровоспаление в сердечно-сосудистых центрах ствола мозга и других областях головного мозга являются ключевыми факторами усиления симпатической активности при гипертонии. Согласно гипотезе этого влияния [23], активация АТ₁-рецепторов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса играет критическую роль в регуляции возбуждающих и тормозных сигналов, модулирующих выброс катехоламинов при регуляции АД. Было показано, что АП II, основной эффекторный пептид РАС, вызывает значительный подъем провоспалительных цитокинов и активных форм кислорода (АФК).

В этой связи необходимо уточнить влияние АП II и нейровоспалительных медиаторов на нарушение кардиорегуляторных центров в головном мозге и исследовать роль глии в АП II-опосредованном возбуждении симпатической регуляции. Понимание механизмов, усиливающих нейровоспаление, и возможных путей противодействия этому процессу может помочь в разработке более эффективных терапевтических стратегий для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

В последнее время удалось установить [24], что повышенный уровень ФНО α в головном мозге при сердечной недостаточности (СН) свидетельствуют об усилении опосредованного TACE (TNF- α -converting enzyme) процесса выделения цитокина; причем TACE усиленно экспрессировался в субфорикулярном органе и паравентрикулярном ядре. Эти данные свидетельствуют о том, что TACE-опосредованное

увеличение уровня растворимого ФНО α в мозге способствует симпатическому возбуждению при СН.

Фактором риска ишемии мозга может быть и хроническая сердечная недостаточность (ХСН), возникающая при АГ. Клинические и биохимические проявления ХСН могут быть обусловлены нейрогуморальными реакциями, такими как активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и СНС. Поскольку ХСН связана с вегетативным дисбалансом, который проявляется гиперактивностью симпатической и отменой парасимпатической активности, данное заболевание часто рассматривают как следствие нарушения медиаторных процессов в головном мозге [25]. Это явление может быть результатом усиления системной и церебральной передачи сигналов АП II, поскольку его уровень в плазме крови повышен у больных ХСН. Активация передачи сигналов АП II в различных участках головного мозга, таких как паравентрикулярное ядро гипоталамуса, ростральное вентролатеральное вещество и область постrema, может увеличивать высвобождение НА, инициировать окислительный стресс и воспаление, что сопровождается увеличением сократимости сердца. При ХСН повышенная концентрация АП II в крови может непосредственно воздействовать на ЦНС через субфорикулярный орган, увеличивая выброс катехоламинов. Это приводит к нейрогуморальной дисфункции, или повышает в вегетативной нервной системе высвобождение и синтез НА, а также ингибирует обратный захват НА в нервных окончаниях, что может поддерживать гиперактивацию САС. Логично, что РАС с учетом ее роли в развитии АГ, нейровоспаления, индукции окислительного стресса, снижении мозгового кровотока, ремоделировании сосудистой стенки, нарушении консолидации и восстановления памяти [26] вызывает значительный интерес в контексте анализа возможных механизмов влияния факторов риска на прогрессирование ХИМ.

Влияние АП II на сосуды мозга. Важное прикладное значение имеет связь АП II с ремоделированием сосудистой стенки и проницаемостью ГЭБ. Приводятся следующие аргументы: во-первых, АП II повышает уровень асимметричного диметиларгинина (ADMA) в крови, который является эндогенным ингибитором синтазы оксида азота (eNOS) и маркером повреждения эндотелия сосудов [27].

Во-вторых, АП II стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, которая является основной причиной ремоделирования сосудистого русла мозга [28]. Выключение субъединицы хлоридного канала (LRRC8A) снижает АП II-индуцированную пролиферацию гладкомышечных клеток посредством ингибирования пути PI3K/Акт. Видимо, хлоридный канал может быть новой молекулярной мишенью в лечении сосудистого ремоделирования и профилактики инсульта.

В-третьих, АП II является сильным стимулом для генерации АФК в сосудистой стенке [29]. Эти соединения

генерируются эндотелиальными и гладкомышечными клетками, а также адвентициальными фибробластами. При гипертонии возникает избыток АФК, который не уравновешивается эндогенными антиоксидантными механизмами, что приводит к состоянию окислительного стресса.

В-четвертых, АТII повышает проницаемость эндотелия, который является структурным элементом ГЭБ. Ангиопоэтины (АТI/АТII) действуют как антагонистические молекулы в регуляции ангиогенеза, поддержании стабильности сосудистой стенки и изменении проницаемости гемокapилляров. Анализ экспрессии белков эндотелиальных клеток головного мозга выявил нарушение регуляторных возможностей молекул плотного/адгезивного соединения, а также увеличение содержания кавеолина-1 – молекулы, связанной с трансцитозной проницаемостью [30]. Эти результаты демонстрируют, что АТII изменяет проницаемость ГЭБ через парацеллюлярные и трансцеллюлярные пути. У пациентов с цереброваскулярными расстройствами при нарушении функционирования ГЭБ уровень АТII был повышенным. Проницаемость эндотелия ограничивалась активацией передачи сигналов Tie2 (Tyrosine-proteinkinase receptor) и не зависела от фосфорилирования VE-кадгерина. Последующие исследования на культуре эндотелиальных клеток головного мозга человека показали, что влияние АТII на проницаемость связано с нарушением мембранного распределения белков межклеточных контактов, снижением экспрессии белков JAM-A, Mfsd2a и увеличением содержания кавеолина-1 [30]. Причем эффекты АТII связаны с дефосфорилированием рецептора PPAR- α (Peroxisome proliferator-activated receptors). Можно прийти к заключению, что АТII – один из регуляторов проницаемости ГЭБ, а сигнальные пути эндотелиальных клеток, связанные с Tie2 и PPAR- α , являются потенциальными терапевтическими мишенями для ограничения этих негативных эффектов при активации PАС.

Роль АТII в когнитивных нарушениях. АГ считается фактором риска развития когнитивных нарушений [31], причем PАС участвует в развитии этой церебральной патологии [32]. Приводятся доказательства развития нейрокогнитивных расстройств при СН [33]. В качестве основных причин рассматриваются церебральная ишемия, нейровоспаление и окислительный стресс. Можно предположить, что на раннем этапе развития СН компенсаторное повышение уровня катехоламинов и АТII способствует генерации АФК в мозге и развитию окислительного стресса, и, как следствие, развивается нейровоспаление. На более поздних этапах СН провоспалительный путь АФК может распространяться в структурах головного мозга и способствовать развитию когнитивных нарушений вследствие активации/ингибирования ключевых молекулярных путей, участвующих в поддержании когнитивных функций;

в этой связи представляет интерес сигнальный путь *Wnt*, изменяющий митохондриальную ДНК.

Митохондриальная дисфункция считается основным механизмом инициации клеточных каскадов, которые приводят к повреждению нейронов после церебральной ишемии [34]. Установлено, что блокаторы АТI-рецепторов обладают нейропротективными свойствами при ишемии мозга, поскольку сохраняют дыхательную функцию митохондрий, ограничивают окислительный стресс, снижают апоптоз нейронов и ограничивают нейровоспаление.

Результаты экспериментальных исследований подтверждают, что окислительный стресс играет важную роль в нейродегенерации, связанной со старением. Так, при старении мозга у крыс отмечены высокие уровни продукции АТII АФК, а также активация фермента ERK1/2, транскрипционного фактора p53 и гистона γ H2AX, следствием чего является снижение количества капилляров и нейронов [35]. При ХИМ выявлено значительное повышение уровня АТII в крови, коре головного мозга и гиппокампе [36]. При этом обнаружено снижение пространственного обучения и памяти у крыс, а также увеличение апоптоза в гиппокампе. Ингибиторы PАС улучшали пространственное обучение и память крыс и защищали от повреждения головного мозга путем ингибирования апоптоза нейронов. Н. Salmani и соавт. [37] подтвердили, что блокада АТ_I-рецептора улучшает способность к обучению и память, уменьшает тревожное поведение, ограничивает воспаление мозга и окислительный стресс.

Необходимо отметить, что продолжается поиск новых методов лечения, способных ограничить негативное влияние факторов риска развития ХИМ (гипертония, СН, сахарный диабет, хроническое заболевание почек) и обеспечить профилактику ранних нарушений мозгового кровотока, связанных со снижением оксигенации мозга, транспорта и метаболизма глюкозы, развития хронического воспаления и ограничение эксайтотоксичности глутамата. Блокаторы рецепторов к АТII отвечают этим требованиям, поскольку являются нейропротекторами в отношении нейронов, астроцитов, микроглии и эндотелиальных клеток сосудов мозга [38–40].

PАС-индуцированные механизмы нейровоспаления. Помимо хорошо известных механизмов, с помощью которых активация PАС может привести к развитию гипертензии, взаимодействие между АТII и клетками иммунной системы в мозге могут играть существенную роль в патогенезе АГ. Доказано влияние АТII на иммунную систему посредством АТ_I-рецептора, который экспрессируется в клетках лимфоидных органов и надпочечниках, мозге и гипофизе [41]. В физиологических условиях взаимодействие иммунной системы и мозга осуществляется через циркум-вентрикулярную область, лишенную ГЭБ. При гипертензии ГЭБ становится проницаемым, и АТII может получать доступ к ядрам

мозга, контролирующим сердечно-сосудистые функции. АТII также индуцирует активацию Т-лимфоцитов и инфильтрацию стенки сосудов лейкоцитами. Экспериментальные исследования позволили установить, что при моделировании ХИМ возрастает глиальная пролиферация, что сопровождается повышением экспрессии провоспалительных цитокинов (ФНО α , ИЛ1 β и ИЛ6), рецепторов TLR4 (Toll-like receptor) и RAGE (receptor for advanced glycation end products), уровня АТII и фосфорилированных MAPK (mitogen-activated protein kinases – ERK, p38 и JNK) [42]. При этом именно АТII стимулировал провоспалительные и митогенные процессы в астроцитах, что позволяет рассматривать эти глиальные клетки в качестве ключевых элементов при развитии нейровоспаления. Также установлено [43], что АТII увеличивал экспрессию фермента ЦОГ2 в астроцитах мозга. Полагают, что АТII способен стимулировать образование нейровоспалительных медиаторов в астроцитах и тем самым провоцировать развитие АГ. Стимуляция провоспалительных путей в областях мозга, ответственных за симпатическую регуляцию, подтверждается в других исследованиях как основной фактор, способствующий установлению и поддержанию нейрогенной гипертонии [44].

Повышение АД часто сопровождается активацией иммунной системы, в связи с чем концепция участия воспаления в нейродегенерации, связанной с гипертонией, привлекает все большее внимание. В частности, связанное с гипертонией повышение циркулирующей популяции Т-лимфоцитов и повреждение органов-мишеней стимулировали интерес к изучению механизмов, ведущих к нейровоспалению. N. Don-Doncso и соавт. [45] считают, что сфингозин-1-фосфат (S1P) вносит основной вклад в хемотаксис Т-клеток в мозг во время ассоциированного с гипертонией нейровоспаления и развивающихся когнитивных нарушений. Иммунные клетки являются ключевыми регуляторами сосудистого воспалительного ответа, характерного для гипертонии [46]. Так, в эксперименте обнаружено, что регуляторные Т-лимфоциты (Treg, CD4⁺, CD25⁺) предотвращали повреждение сосудов и эндотелиальную дисфункцию при нарушении мозгового кровообращения и АТII-индуцированной гипертонии. Нейропротективные эффекты Treg связывают с модуляцией воспаления в мозге.

Представленные факты позволяют предположить, что использование селективных агонистов α -, β -адренорецепторов и блокаторов АТ₁-рецепторов может привести к разработке новых терапевтических стратегий, позволяющих ограничить нейровоспаление и проницаемость ГЭБ, восстановить пластичность синапсов и ускорить восстановление мозга после нарушения мозгового кровообращения.

Авторы заявляют об отсутствии финансовых и иных конфликтных интересов.

Литература/Reference

1. Von Känel R., Dimsdale J. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis *in vivo*. *Eur J Haematol*. 2000 ;65 (6): 357–69. DOI: 10.1034/j.1600-0609.2000.065006357.x
2. Jordan J. Device-Based Approaches for the Treatment of Arterial Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2017; 19 (7): 59. DOI: 10.1007/s11906-017-0755-9
3. Diaz-Cabiale Z., Parrado C., Fuxe K. et al. Receptor-receptor interactions in central cardiovascular regulation. Focus on neuropeptide/alpha(2)-adrenoreceptor interactions in the nucleus tractus solitaries. *J Neural Transm (Vienna)*. 2007; 114 (1): 115–25. DOI: 10.1007/s00702-006-0559-6
4. McGrath J. Localization of α -adrenoceptors: JR Vane Medal Lecture. *Br J Pharmacol*. 2015; 172 (5): 1179–94. DOI: 10.1111/bph.13008
5. Conti V., Russomanno G., Corbi G. et al. Adrenoreceptors and nitric oxide in the cardiovascular system. *Front Physiol*. 2013; 4: 321. DOI: 10.3389/fphys.2013.00321
6. Purkayastha S., Saxena A., Eubank W. et al. α 1-Adrenergic receptor control of the cerebral vasculature in humans at rest and during exercise. *Exp Physiol*. 2013; 98 (2): 451–61. DOI: 10.1113/expphysiol.2012.066118
7. Kaya S., Kolodjaschna J., Berisha F. et al. Effect of the $\alpha(2)$ -adrenoreceptor antagonist yohimbine on vascular regulation of the middle cerebral artery and the ophthalmic artery in healthy subjects. *Microvasc Res*. 2011; 81 (1): 117–22. DOI: 10.1016/j.mvr.2010.10.001
8. Diaz H., Toledo C., Andrade D. et al. Neuroinflammation in heart failure: NEW insights for an old disease. *J Physiol*. 2020; 598 (1): 33–59. DOI: 10.1113/JP278864
9. Harris N., Isaac A., Günther A. et al. Dorsal BNST α 2A-Adrenergic Receptors Produce HCN-Dependent Excitatory Actions That Initiate Anxiogenic Behaviors. *J Neurosci*. 2018; 38 (42): 8922–42. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0963-18.2018
10. Vucicevic J., Nikolic K., Dobričić V. et al. Prediction of blood-brain barrier permeation of α -adrenergic and imidazoline receptor ligands using PAMPA technique and quantitative-structure permeability relationship analysis. *Eur J Pharm Sci*. 2015; 68: 94–105. DOI: 10.1016/j.ejps.2014.12.014
11. Nguyen V., Tiemann D., Park E. et al. Alpha-2 Agonists. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35 (2): 233–45. DOI: 10.1016/j.anclin.2017.01.009
12. Andrews G., Lavin A. Methylphenidate increases cortical excitability via activation of alpha-2 noradrenergic receptors. *Neuropsychopharmacology*. 2006; 31 (3): 594–601. DOI: 10.1038/sj.npp.1300818
13. Nguyen P., Connor S. Noradrenergic Regulation of Hippocampus-Dependent Memory. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem*. 2019; 19 (3): 187–96. DOI: 10.2174/1871524919666190719163632
14. Gao V., Suzuki A., Magistretti P. et al. Astrocytic β 2-adrenergic receptors mediate hippocampal long-term memory consolidation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2016; 113 (30): 8526–31. DOI: 10.1073/pnas.1605063113
15. Zhang W., Carreño F., Cunningham J. et al. Chronic sustained hypoxia enhances both evoked EPSCs and norepinephrine inhibition of glutamatergic afferent inputs in the nucleus of the solitary tract. *J Neurosci*. 2009; 29 (10): 3093–102. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2648-08
16. Mather M., Clewett D., Sakaki M. et al. Norepinephrine ignites local hotspots of neuronal excitation: How arousal amplifies selectivity in perception and memory. *Behav Brain Sci*. 2016; 39: e200. DOI: 10.1017/S0140525X15000667
17. Elenkov I., Wilder R., Chrousos G. et al. The sympathetic nerve – an integrative interface between two supersystems: the brain and the immune system. *Pharmacol Rev*. 2000; 52 (4): 595–638.
18. Roth S., Singh V., Tiedt S. et al. Brain-released alarmins and stress response synergize in accelerating atherosclerosis progression after stroke. *Sci Transl Med*. 2018; 10 (432): eaao1313. DOI: 10.1126/scitranslmed.aao1313
19. Schlachetki J., Fiebich B., Haake E. et al. Norepinephrine enhances the LPS-induced expression of COX-2 and secretion of PGE2 in primary rat microglia. *J Neuroinflammation*. 2010; 7: 2. DOI: 10.1186/1742-2094-7-2
20. Cui C., Xu P., Li G. et al. Vitamin D receptor activation regulates microglia polarization and oxidative stress in spontaneously hypertensive rats and angiotensin II-exposed microglial cells: Role of renin-angiotensin system. *Redox Biol*. 2019; 26: 101295. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101295
21. Ren L., Lu X., Danser A. Revisiting the Brain Renin-Angiotensin System-Focus on Novel Therapies. *Curr Hypertens Rep*. 2019; 21 (4): 28. DOI: 10.1007/s11906-019-0937-8
22. Haspula D., Clark M. Neuroinflammation and sympathetic over activity: Mechanisms and implications in hypertension. *Auton Neurosci*. 2018; 210: 10–7. DOI: 10.1016/j.autneu.2018.01.002

23. Don-Doncow N., Vanherle L., Zhang Y. et al. T-Cell Accumulation in the Hypertensive Brain: A Role for Sphingosine-1-Phosphate-Mediated Chemotaxis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (3): E537. DOI: 10.3390/ijms20030537

24. Yu Y., Cao Y., Bell B. et al. Brain TACE (Tumor Necrosis Factor- α -Converting Enzyme) Contributes to Sympathetic Excitation in Heart Failure Rats. *Hypertension.* 2019; 74 (1): 63–72. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12651

25. Singh R., Hristova K., Fedacko J. et al. Chronic heart failure: a disease of the brain. *Heart Fail Rev.* 2019; 24 (2): 301–7. DOI: 10.1007/s10741-018-9747-3

26. Wright J., Harding J. Contributions by the Brain Renin-Angiotensin System to Memory, Cognition, and Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2019; 67 (2): 469–80. DOI: 10.3233/JAD-181035

27. Sunami E., Nomura K., Nishiyama Y. et al. Effects of Candesartan Cilexetil Compared with Amlodipine on Serum Asymmetric Dimethylarginine Levels in the Chronic Stage of Cerebral Infarction: A Preliminary Study. *J Nippon Med Sch.* 2016; 83 (6): 272–6. DOI: 10.1272/jnms.83.272

28. Lu J., Xu F., Zhang J. Inhibition of angiotensin II-induced cerebrovascular smooth muscle cell proliferation by LRRc8A downregulation through suppressing PI3K/AKT activation. *Hum Cell.* 2019; 32 (3): 316–25. DOI: 10.1007/s13577-019-00260-6

29. Masi S., Uliana M., Virdis A. Angiotensin II and vascular damage in hypertension: Role of oxidative stress and sympathetic activation. *Vascul Pharmacol.* 2019; 115: 13–7. DOI: 10.1016/j.vph.2019.01.004

30. Gurnik S., Devraj K., Macas J. et al. Angiotensin II-induced blood-brain barrier compromise and increased stroke size are rescued by VE-PTP-dependent restoration of Tie2 signaling. *Acta Neuropathol.* 2016; 131 (5): 753–73. DOI: 10.1007/s00401-016-1551-3

31. Mukerjee S., Gao H., Xu J. et al. ACE2 and ADAM17 Interaction Regulates the Activity of Presympathetic Neurons. *Hypertension.* 2019; 74 (5): 1181–91. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13133

32. Higaki A., Mogi M., Iwanami J. et al. Beneficial Effect of Mas Receptor Deficiency on Vascular Cognitive Impairment in the Presence of Angiotensin II Type 2 Receptor. *J Am Heart Assoc.* 2018; 7 (3): e008121. DOI: 10.1161/JAHA.117.008121

33. Toledo C., Andrade D., Diaz H. et al. Neurocognitive Disorders in Heart Failure: Novel Pathophysiological Mechanisms Underpinning Memory Loss and Learning Impairment. *Mol Neurobiol.* 2019; 56 (12): 8035–51. DOI: 10.1007/s12035-019-01655-0

34. Gupta V., Dhull D., Joshi J. et al. Neuroprotective potential of azilsartan against cerebral ischemic injury: Possible involvement of mitochondrial mechanisms. *Neurochem Int.* 2019; 132: 104604. DOI: 10.1016/j.neuint.2019.104604

35. Fan L., Geng L., Cahill-Smith S. Nox2 contributes to age-related oxidative damage to neurons and the cerebral vasculature. *J Clin Invest.* 2019; 129 (8): 3374–86. DOI: 10.1172/JCI125173

36. Huang X., Lu G., Li G. et al. Dynamic Changes in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and the Beneficial Effects of Renin-Angiotensin-Aldosterone Inhibitors on Spatial Learning and Memory in a Rat Model of Chronic Cerebral Ischemia. *Front Neurosci.* 2017; 11: 359. DOI: 10.3389/fnins.2017.00359

37. Salmani H., Hosseini M., Baghchehgi Y. et al. Losartan modulates brain inflammation and improves mood disorders and memory impairment induced by innate immune activation: The role of PPAR- γ activation. *Cytokine.* 2020; 125: 154860. DOI: 10.1016/j.cyto.2019.154860

38. Saavedra J. Evidence to Consider Angiotensin II Receptor Blockers for the Treatment of Early Alzheimer's Disease. *Cell Mol Neurobiol.* 2016; 36 (2): 259–79. DOI: 10.1007/s10571-015-0327-y

39. Panahpour H., Nekooeian A., Dehghani G. Blockade of Central Angiotensin II AT1 Receptor Protects the Brain from Ischemia / Reperfusion Injury in Normotensive Rats. *Iran J Med Sci.* 2014; 39 (6): 536–42.

40. Timaru-Kast R., Gotthardt P., Luh C. et al. Angiotensin II Receptor 1 Blockage Limits Brain Damage and Improves Functional Outcome After Brain Injury in Aged Animals Despite Age-Dependent Reduction in AT1 Expression. *Front Aging Neurosci.* 2019; 11: 63. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00063

41. Iovino M., Messina T., De Pergola G. et al. Brain Angiotensinergic Regulation of the Immune System: Implications for Cardiovascular and Neuroendocrine Responses. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2020; 20 (1): 15–24. DOI: 10.2174/1871530319666190617160934

42. Kim M., Bang J., Lee J. et al. Ginkgo biloba L. extract protects against chronic cerebral hypoperfusion by modulating neuroinflammation and the cholinergic system. *Phytomedicine.* 2016; 23 (12): 1356–64. DOI: 10.1016/j.phymed.2016.07.013

43. O'Connor A., Clark M. Angiotensin II induces cyclooxygenase 2 expression in rat astrocytes via the angiotensin type 1 receptor. *Neuropeptides.* 2019; 77: 101958. DOI: 10.1016/j.npep.2019.101958

44. Mowry F., Biancardi V. Neuroinflammation in hypertension: the renin-angiotensin system versus pro-resolution pathways. *Pharmacol Res.* 2019; 144: 279–91. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.04.029

45. Don-Doncow N., Vanherle L., Zhang Y. et al. T-cell accumulation in the hypertensive brain: a role for sphingosine-1-phosphate-mediated chemotaxis. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (3): E537. DOI: 10.3390/ijms20030537

46. Iulita M., Duchemin S., Vallerand D. et al. CD4+ Regulatory T Lymphocytes Prevent Impaired Cerebral Blood Flow in Angiotensin II-Induced Hypertension. *J Am Heart Assoc.* 2019; 8 (1): e009372. DOI: 10.1161/JAHA.118.009372

ARTERIAL HYPERTENSION: POSSIBLE PATHOGENETIC MECHANISMS FOR THE DEVELOPMENT OF CHRONIC BRAIN ISCHEMIA

Professor **E. Barinov, MD; T. Faber; V. Sokhina**
M. Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

Arterial hypertension is considered as a risk factor for the development of chronic cerebral ischemia (CCI) but the causes of this phenomenon remain poorly understood. Due to the role and interaction of the sympathoadrenal and renin-angiotensin systems of the body in impaired function of the «vessel-glia-neuron» system is discussed. The review presents facts regarding the features of adrenergic regulation of cerebral circulation, the possible participation of adrenoceptors in cognitive impairment and the development of neuroinflammation. The relationship of angiotensin-2 with remodeling of the vascular wall and the permeability of the blood-brain barrier, activation of glial cells is considered. These data substantiate the need to study selective agonists of α - β -adrenergic receptors and blockers of AT₁ receptors for the treatment of patients with cerebrovascular disorders.

Key words: neurology, hematology, cardiology, arterial hypertension, chronic brain ischemia, adrenergic receptors, renin-angiotensin system.

For citation: Barinov E., Faber T., Sokhina V. Arterial hypertension: possible pathogenetic mechanisms for the development of chronic brain ischemia. *Vrach.* 2020; 31 (9): 5–10. <https://doi.org/10.29296/25877305-2020-09-01>

ВЕНЛАФАКСИН ОРГАНИКА
антидепрессант

Профилактика и лечение депрессий различной этиологии

Жизнь ярче, чем кажется!

ОРГАНИКА
Вместе к исцелению!
www.organika-nk.ru

г. Новокузнецк, ш. Кузнецкое, 3
тел. (3843) 994-286, 994-205
e-mail: inform@organika.eu

интересует противопоказания, противопоказания
следует ознакомиться с инструкцией