

© Коллектив авторов, 2021

УДК 616.858:612.434'14

Быков Ю.Н.¹, Тетюшкин Н.А.¹, Чипизубов В.А.^{2,3}, Калягин А.Н.¹, Лаврик С.Ю.²

Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе болезни Паркинсона

¹ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России, 664003, Иркутск, Россия, ул. Красного Восстания, д. 1;

²Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 664049, Иркутск, Россия, мкр. Юбилейный, д. 100;

³ГБУЗ Иркутская областная ордена «Знак Почёта» клиническая больница, 664049, Иркутск, Россия, мкр. Юбилейный, д. 100

Введение. В настоящее время в научной литературе имеется большой объем данных, посвященных болезни Паркинсона. В то же время недостаточно освещена роль ренин-ангиотензиновой системы (РАС) в патогенезе заболевания.

Цель – оценка современных патогенетически обоснованных подходов к терапии болезни Паркинсона.

Методика. В базах данных Medline (PubMed) и eLibrary осуществлен подбор и анализ современных источников литературы, посвященных изучению роли ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе болезни Паркинсона.

Результаты. Болезнь Паркинсона является хроническим нейродегенеративным заболеванием, которое проявляется моторными и немоторными нарушениями. Анализ литературы показал, что помимо системной ренин-ангиотензиновой системы во многих тканях и органах имеется локальная РАС. Авторами было показано, что дофамин и ангиотензин II взаимодействуют в черной субстанции (SN) и стриатуме в реципрокном отношении. В модельных экспериментах на животных доказано, что снижение уровней дофамина сопровождается гиперактивацией ренин-ангиотензиновой системы. При этом так же отмечается выброс активных форм кислорода, индуцируемый микроглиальной тканью, и развитие нейровоспаления, что сопровождается нейродегенерацией. Применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов в моделях на животных и в клинических испытаниях позволило значительно снизить прогрессирование нейродегенерации черной субстанции.

Заключение. Авторами изложены результаты, свидетельствующие о том, что развитие болезни Паркинсона сопровождается гиперактивацией мозговой РАС. Подразумевается, что на новое звено патогенеза можно терапевтически воздействовать. Необходимы дополнительные исследования для понимания механизмов данных процессов.

Ключевые слова: ренин-ангиотензиновая система; дофамин; окислительный стресс; болезнь Паркинсона

Для цитирования: Быков Ю.Н., Тетюшкин Н.А., Чипизубов В.А., Калягин А.Н., Лаврик С.Ю. Роль ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе болезни Паркинсона. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2021; 65(1): 107-115. DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.107-115

Участие авторов: концепция и дизайн публикации – Быков Ю.Н., Тетюшкин Н.А.; сбор и обработка материала – Тетюшкин Н.А., Чипизубов В.А.; подготовка иллюстративного материала – Тетюшкин Н.А., Калягин А.Н.; статистическая обработка – Тетюшкин Н.А., Лаврик С.Ю.; написание текста – Быков Ю.Н., Тетюшкин Н.А., Чипизубов В.А., Калягин А.Н., Лаврик С.Ю.; редактирование – Быков Ю.Н.
Для корреспонденции: Быков Юрий Николаевич, e-mail: bykov1971@mail.ru

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарность. Авторы выражают благодарность студенту лечебного факультета Иркутского государственного медицинского университета Владиславу Юрьевичу Шенцеву за помощь в подготовке иллюстративного материала.

Поступила 11.01.2019

Принята к печати 21.01.2021

Опубликовано 10.03.2021

Bykov Y.N.¹, Tetyushkin N.A.¹, Chipizubov V.A.^{2,3}, Kalyagin A.N.¹, Lavrick S.Y.²

The role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of Parkinson's disease

¹Irkutsk State Medical University, Krasnogo Vosstaniya Str. 1, Irkutsk 664003, Russian Federation;

²Irkutsk State Medical Academy of Continuing Education, Yubileyniy Microdistrict 100, Irkutsk 664049, Russian Federation;

³Irkutsk Regional Hospital, Yubileyniy Microdistrict 100, Irkutsk 664049, Russian Federation

Background. A large amount of literature on Parkinson's disease is currently available. However, the role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of this disease is not sufficiently covered. **Aim.** To highlight new therapeutic possibilities based on pathophysiological mechanisms of Parkinson's disease.

Methods. The literature retrieved from the PubMed, Medline, and eLibrary databases focusing on the role of the renin-angiotensin system in the pathogenesis of Parkinson's disease was analyzed.

Results. Parkinson's disease (PD) is a chronic neurodegenerative disease associated with persistent neurological disorders. Studies have demonstrated that a local renin-angiotensin system (RAS) exists in many tissues and organs along with the systemic RAS. The authors showed that dopamine and angiotensin II interact reciprocally in the substantia nigra (SN) and striatum. In animal models, a decrease in the dopamine level was accompanied by RAS overactivation. Furthermore, microglial tissue induced production of reactive oxygen species, which was associated with neuroinflammation. The angiotensin receptor blocker treatment used in animal models and clinical trials significantly reduced the progression of SN neurodegeneration.

Conclusions. The authors reviewed the data of literature demonstrating that the progression of Parkinson's disease is associated with overactivation of the cerebral RAS. Apparently, it is possible to influence therapeutically this new pathogenetic component of Parkinson's disease. Further study is required for understanding the mechanisms of this process.

Keywords: renin-angiotensin system; dopamine; oxidative stress; Parkinson's disease

For citation: Bykov Y.N., Tetyushkin N.A., Chipizubov V.A., Kalyagin A.N., Lavrick S.Y. The role of renin-angiotensin system in pathogenesis of Parkinson's disease. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2021; 65(1): 107-115. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2021.01.107-115

Contributions: conception and design – Bykov Y.N., Tetyushkin N.A.; collection and processing – Tetyushkin N.A., Chipizubov V.A.; preparation of illustrative material – Tetyushkin N.A., Kalyagin A.N.; statistical processing – Tetyushkin N.A., Lavrick S.Y.; writing a text – Bykov Y.N., Tetyushkin N.A., Chipizubov V.A., Kalyagin A.N., Lavrick S.Y.; editing – Bykov Y.N.

For correspondence: **Bykov Yuri**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of the Nervous Diseases of the Irkutsk State Medical University, 664003, Irkutsk, Krasnogo Vosstaniya, 1, e-mail: bykov1971@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflicts of interest.

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

Information about the authors:

Bykov Y.N., <https://orcid.org/0000-0002-7836-5179>

Tetyushkin N.A., <https://orcid.org/0000-0003-3828-8743>

Chipizubov V.A., <https://orcid.org/0000-0002-1038-4875>

Kalyagin A.N., <https://orcid.org/0000-0002-2708-3972>

Lavrick S.Y., <https://orcid.org/0000-0003-3125-0486>

Received 11.01.2019

Accepted 21.01.2021

Published 10.03.2021

Введение

Болезнь Паркинсона (БП) занимает одно из ведущих мест среди хронических заболеваний центральной нервной системы (ЦНС) и является вторым по распространенности нейродегенеративным расстройством после болезни Альцгеймера [1, 2]. Заболеваемость БП составляет в среднем 19 случаев на 1000 населения в год, при этом данное патологическое состояние дебютирует, как правило, в возрасте от 50 лет и старше [3]. По данным А. Arnold и соавт. [2], количество людей, страдающих нейродегенеративным заболеванием к 2030 году в Соединенных Штатах и Европе составит более 5 млн.

На сегодняшний день установлено, что ведущим звеном патогенеза БП является избыточное скопление амилоидных агрегатов – телец Леви. Образование телец Леви сопровождается нейротоксическими эффектами, что приводит к нейродегенерации дофаминергических нейронов в черной субстанции (SN), а также

и в других отделах ЦНС. Считается, что формирование белковых бляшек – телец Леви, обусловлено нарушениями клеточных процессов – повышенной активностью лизосомального аппарата, нарушением процессов фолдинга в эндоплазматическом ретикулуме (ЭПР) и аппарате Гольджи [4]. К основным факторам, способствующим развитию БП относят: наследственность, пожилой и старческий возраст, влияние экзогенных и/или эндогенных факторов [5]. Принято считать, что основными симптомами БП являются моторные нарушения: брадикинезия, ригидность, тремор и поструральные расстройства [6], наряду с немоторными – когнитивные расстройства, аффективные нарушения, нарушения со стороны ЖКТ, вегетативные расстройства. Медикаментозная терапия является основным методом лечения пациентов с БП, при этом она носит лишь симптоматический характер [7].

Принято считать, что влияние ренин-ангиотензивной системы (РАС) на головной мозг обусловлено эффектами ангиотензина II (АП) (регуляция артериального давления (АД), натрия и воды), которые реализуются через периферические органы [8]. В ряде зарубежных источников имеются данные о роли РАС в патогенезе БП, а именно дегенерации нейронов SN. При этом вазоактивные вещества (ангиотензины) способны так же оказывать нейропротективное действие, значительно влияя на когнитивные функции и на гемодинамические показатели головного мозга [9].

Выполнен анализ литературных источников в базах данных PubMed, Medline и eLibrary, посвященных изучению роли ренин-ангиотензиновой системы в патогенезе болезни Паркинсона. Цель обзора – анализ современных данных литературы, посвященных изучению роли РАС в патогенезе болезни Паркинсона; выявление возможностей патогенетически обоснованного терапевтического воздействия на основе уточненных патофизиологических данных.

Ренин-ангиотензиновая система мозга. В последнее время, большое внимание уделяется изучению значения РАС в развитии нейродегенеративных заболеваний: болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, бокового амиотрофического склероза (БАС) и болезни Гентингтона [10]. В 1971 году в лаборатории Жака Генет (Jacques Genet) в Монреале была открыта «мозговая РАС». Исследования последних лет показывают, что помимо почек продуцировать и активировать АП способны астроциты [11, 12] и, в меньшей степени, нейроны головного мозга [13].

Известно, что ангиотензиноген (АТГ) является предшественником пептида – неактивного АТ. Более того, в астроцитах продуцируется около 90% АТГ, а оставшаяся часть в нейронах [14, 15]. Выделяют 4 основных нейрогормона мозговой РАС: АТ, АП, АП, АТIV, а также 2 дополнительных: – АТ(1-7), состоящий из 7 аминокислот и аламандин (Alamandine).

Известно, что классическая РАС представлена АТ, АП и ангиотензин-превращающим ферментом (АПФ). При этом выделяют альтернативную РАС, в которую вовлечены и другие нейрогормоны. По данным Vodiga V. и соавт. [13], источником ренина в мозге являются нейроны и астроциты. Так же, отмечено, что нейроны способны продуцировать неактивную форму ренина (проренин) во вне- и внутриклеточное пространство [15]. При этом, проренин имеет высокие концентрации в головном мозге и способен связываться с рецепторами проренина/ренина (PRR). Активированный ренин отщепляет от АТГ 10 аминокислот с образованием неактивного АТ, который под действи-

ем АПФ метаболизируется в АП. Дуалистический характер АП обусловлен активацией АТ₁- и АТ₂-рецепторов. Так, АП под действием аминопептидазы N (АП-N) переходит в АП, который связывается с АТ₁-рецептором. В свою очередь, АП преобразует АТ в АТ (1–9) [21]. В 2000 году была обнаружена изоформа АП – АП2, который превращает АТ(1–9) в АТ(1–7) [22]. Стоит отметить, что АТ (1–7) способен связываться с АТ₂- и Mas- рецепторами [21]. По данным A. Tetzner и соавт. [16], был обнаружен MrgD-рецептор, однако функция его не установлена. Основным лигандом для этого рецептора является аламандин, который образуется из АТ(1–7) под действием фермента – декарбоксилазы (ДК-азы). Аламандин так же может метаболизироваться из ангиотензина А под действием АП2. При этом источником ангиотензина А является АП при участии ДК-азы.

Нейроны экспрессируют рецепторы ангиотензинов на поверхность цитоплазматической мембраны. Более того, нейроны так же имеют внутриклеточные рецепторы (АТ₁-, АТ₂- и Mas-), которые располагаются на митохондриях и ядрах, при этом АТ₄-рецепторы имеют цитозольное расположение [15, 17-21] (рис. 1).

Как уже было сказано ранее, клетки головного мозга (астроциты, нейроны) способны продуцировать ангиотензин и ангиотензиноген, как внутриклеточно, так и внеклеточно. Более того, внутриклеточные нейроактивные гормоны – ангиотензины способны связываться с рецепторами типа: АТ₁ – R, АТ₂ – R и Mas – R. Наличие рецепторов к вазоактивным медиаторам РАС позволяет регулировать окислительно-восстановительные реакции в митохондриях. Авторы полагают, что пусковым механизмом оксидативного стресса является активация рецепторов, расположенных в мембране митохондрий. Внутриклеточный сигнал также может транслироваться в ядро клеток, регулируя внутриядерные процессы и, в определенной степени, продукцию активных форм кислорода (АФК) [18, 21].

Аналогом иммунных клеток в нервной ткани является микроглия, которая синтезирует и активирует медиаторы воспаления. В норме нейроны головного мозга выделяют иммуносупрессивные белки, которые подавляют активность микроглиальной ткани. Однако при их активации, они выделяют провоспалительные цитокины и локализуют периферические иммунные клетки в очаге воспаления. Наличие АТ₁-, АТ₂- и Mas-рецепторов на мембранах митохондрий позволяет регулировать образование АФК [18, 20, 22]. В свою очередь, способность ядерного аппарата клеток воспринимать клеточный сигнал приводит к акти-

действия между ДА и ангиотензином в клетках SN и возможные способы терапевтического воздействия на данный процесс. Также в моделях на мышах они изучали зависимость между низкими уровнями ДА и повышенной экспрессии AT_2 -рецепторов и активностью NADPH-оксидазного (никотинамидадениндинуклеотидфосфат-оксидаза) комплекса в SN и стриатуме [31]. Авторы отметили, что низкие концентрации дофамина стимулируют экспрессию AT_1 - и AT_2 -рецепторов и повышают активность NADPH-оксидазного комплекса. Однако, при этом по мере восстановления уровней ДА активность комплекса NADPH-оксидазы уменьшается. Замечено, что длительное лечение антагонистами AT_1 -рецепторов вызывает компенсаторные изменения в нигростриатной системе – уровни ДА возвращаются к исходным значениям.

Как уже было сказано ранее, рецепторы нейрого르몬ов (АТII, III, IV, (AT1–7) и (AT1–9)) [32–34] и ДА [35, 36] преимущественно локализируются в нейронах SN, микроглии и астроцитах. Можно полагать, что снижение активности дофаминергических нейронов (на начальных стадиях нейродегенеративных процессов) в клетках SN и нейроглии вызывает компенсаторное повышение вазоактивных медиаторов PAC в тканях головного мозга. Достоверно установлено, что активация мозговой PAC запускает воспалительные процессы, активируя микроглиальные клетки, высвобождая АФК, что в свою очередь приводит к нейродегенерации дофаминергических нейронов. Стоит отметить, что дополнительно клетки SN способны подвергаться микролизу посредством активации NADPH-оксидазного комплекса микроглии (рис. 2).

Нейродегенеративные процессы. Авторы полагают, что в основе ранних процессов нейродегенерации лежит активация окислительного стресса и нейровоспалительные процессы (в том числе микроглиальной NADPH-оксидазы), что приводит к гибели дофаминергических нейронов SN. Совокупность этих процессов наряду с экзо- и/или эндогенными факторами усугубляют прогрессирование БП [37–39]. Замечено, что АТII способен усиливать дофаминергическую дегенерацию нейронов SN через различные механизмы (рис. 2). Источником формирования АФК служит NADPH-оксидаза. В качестве активатора выступает АТII, который взаимодействует с AT_1 -рецепторами, расположенными в цитоплазматической мембране микроглии. При этом, АФК выступают в роли вторичных посредников, запуская процессы воспаления и привлекая иммунные клетки в патологический очаг. Основными источниками АФК являются нейроны SN (NADPH-оксидаза в митохондриях), микроглиальные клетки, а так же раз-

личные нейротоксины [40–45]. Более того, АТII так же способен действовать на микроглиальные клетки, активируя NADPH-оксидазный комплекс, в результате чего повышаются концентрации АФК. В свою очередь, АФК высвобождаются во внеклеточное пространство и тем самым, оказывают отрицательное модулирующее действие на нейроны головного мозга. При этом, активация микроглиальной NADPH-оксидазы приводит к низким уровням АФК. АФК выступают в роли вторичных посредников в клеточных сигналах микроглии, участвуют в процессах воспаления [41, 42].

Как уже было сказано ранее, АТII увеличивает нейротоксические эффекты, вызванные низкими концентрациями дофамина. Однако, применение ингибиторов АПФ и антагонистов AT_1 -рецепторов позволило значительно снизить нейродегенерацию нейронов SN, так же перекисное образование липидов (ПОЛ) и активность микроглии [46–53]. Замечено, что процесс нейродегенерации так же снижался при ингибировании NADPH-оксидазы. Более того, исследования показали, что ряд клеточных механизмов реализуются через активацию пероксисом – пролифератор активирующий рецептор (PPAR- γ) и ингибирование микроглиального RhoA/Rho-киназного пути посредством АТII. Нейропротективные эффекты мозговой PAC обусловлены стимуляцией AT_2 -рецепторов, активация которых усиливает репаративные возможности аксонов головного мозга [52]. Необходимы дополнительные исследования, что бы установить, каким образом мозговая PAC приводит к гибели нейронов SN. Понимание этих процессов позволит разработать новые способы терапевтического воздействия на определенные мишени при лечении БП.

Клинические исследования. Несмотря на значительное количество экспериментальных данных, подтверждающих роль мозговой PAC в развитии нейродегенеративных процессов при болезни Паркинсона [54, 55] данных клинических исследований все еще недостаточно. Замечено, что ингибитор АПФ – периндоприл оказывает выраженное положительное модулирующее действие у пациентов с БП [56]. Отмечено, что рамиприл ослабляет клинические симптомы паркинсонизма. Однако, в двух случаях при использовании каптоприла наблюдались клинические симптомы характерные для каптоприл-индуцированного паркинсонизма [57]. В других исследованиях применялись антагонисты AT_1 -рецепторов (лозартан) в результате чего клинические проявления паркинсонизма значительно снижались. Однако число пациентов, получавших антагонисты AT_1 -рецепторов, составляло малое количество для значимого анализа. Кроме того, широкий

диапазон доз антагонистов AT_1 -рецепторов, которые назначались пациентам, затрудняет обобщение и сравнение полученных результатов. В ряде контролируемых клинических исследований различных гипотензивных препаратов изучался риск возникновения БП [58]. Однако количество больных, получавших антагонисты AT_1 -рецепторов, было недостаточным, чтобы сделать выводы. Кроме того, сомнение вызывает и методология некоторых клинических исследований. В частности, в одном из протоколов авторы регистрировали как связанное с применением гипотензивного препарата появление симптомов БП на протяжении 90 дней с момента последнего его употребления, а не в период непосредственного использования препарата [59]. Большинство исследователей сходится во мнении, что целесообразна организация хорошо проду-

манного и соответствующего современным требованиям клинического исследования препаратов, воздействующих на РАС.

Заключение

Изначально наше представление о РАС ограничивалось ее ролью в регуляции АД и водно – солевого (натрия и воды) баланса. Исследования последних лет показали, что помимо системной РАС, во многих органах присутствует и локальная РАС. Наличие локальной или мозговой РАС в нигростриатной системе, показало ее участие в регуляции уровней дофамина, васкуляризации и процессов нейровоспаления. Результаты модельных экспериментов на животных показали, что «дофаминергическая» гибель нейронов SN, вызванная экзогенными и/или эндогенными факторами, приво-

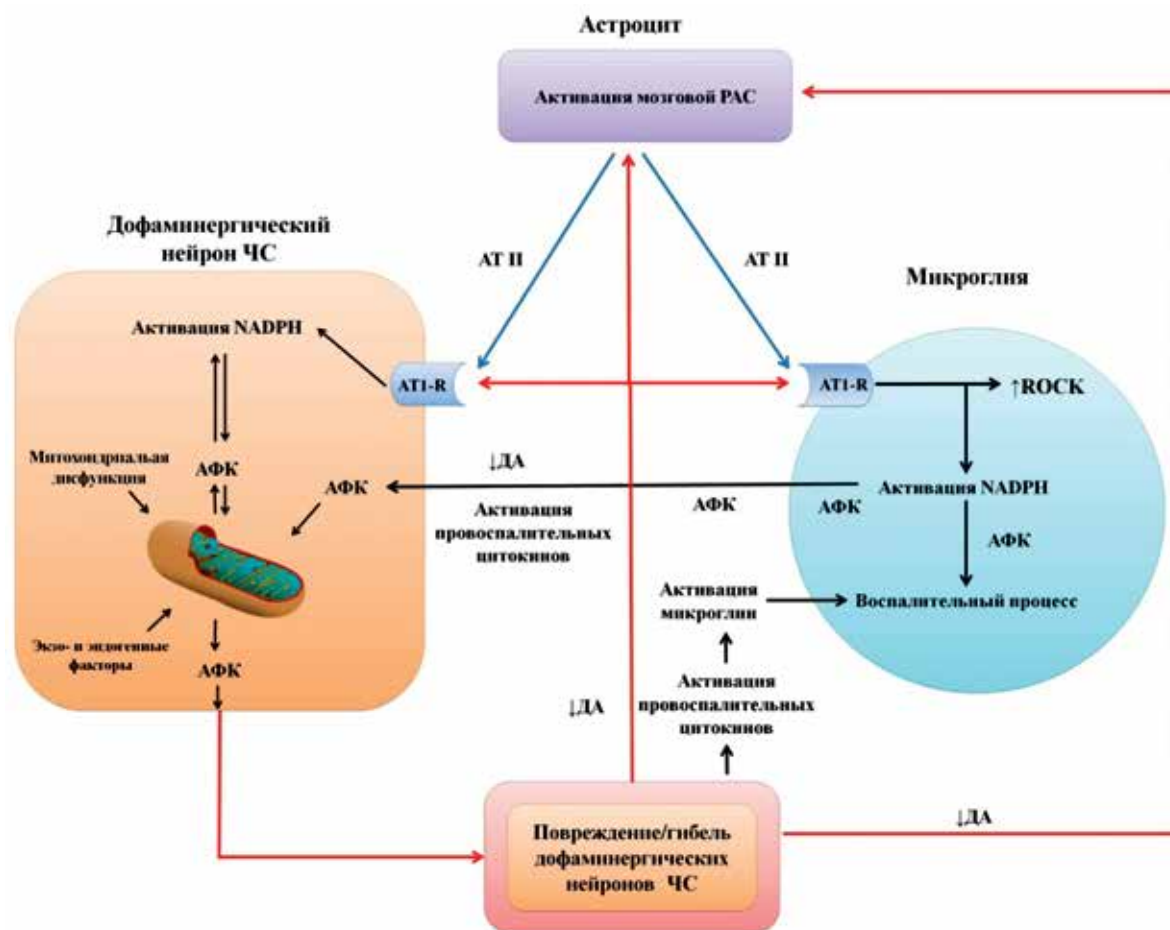


Рис. 2. Схематическое изображение влияния ренин-ангиотензивной системы мозга (РАС) на дофаминергическую гибель нейронов черной субстанции (ЧС).

АФК – активные формы кислорода, ДА – дофамин, АТ II – ангиотензин II, ЧС – черная субстанция, Rho- ассоциированная киназа, NADP – никотинамидадениндинуклеотидфосфат, AT_1-R – рецептор AT_1 .

дит к гиперактивации локальной ренин-ангиотензивной системы. Более того, компенсаторное повышение АП II усугубляет процесс нейродегенерации. Особенностью данного звена патогенеза является то, что он может быть мишенью терапевтического воздействия. Применение блокаторов ангиотензиновых рецепторов и ингибиторов АПФ на доклинических испытаниях позволило значительно уменьшить прогрессирование нейродегенеративных процессов. Необходимо установить, действительно ли нейропротективные эффекты ангиогипертензивных препаратов обусловлены активацией АТ₂- и Mas-рецепторов.

Литература

(п.п. 2-5; 9-23; 25-40; 42-59 см. References)

1. Чипизубов В.А., Шпрах В.В., Петров С.И. Использование основанных на результатах МРТ-исследования индексов атрофических изменений вещества головного мозга при выборе тактики лечения болезни Паркинсона. *Забайкальский медицинский вестник*. 2017; (2): 57–62.
6. Левин О.С., Федорова Н.В. *Болезнь Паркинсона*. М.; 2006.
7. Быков Ю.Н., Бендер Т.В. Медикаментозные методы лечения пациентов с болезнью Паркинсона (обзор литературы). *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2016; 1(3): 65–71.
8. Калягин А.Н. Применение ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов АТ₁-рецепторов ангиотензина. *Сибирский медицинский журнал (Иркутск)*. 2007; 73(6): 98–103.
24. Горяйнов С.А., Процкий С.В., Охотин В.Е., Павлова Г.В., Ревин А.В., Потапов А.А. О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013; 7(1): 45–51.
41. Бочаров Е.В., Кучеряну В.Г., Бочарова О. Функциональные грани дофаминергической системы и рак (часть 1). *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2017; 61(3): 116–26.

References

1. Chipizubov V.A., Shprah V.V., Petrov S.I. The use of MRI-based indices of atrophic changes in the brain substance in the selection of treatment tactics for Parkinson's disease. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik*. 2017; (2): 57–62. (in Russian)
2. Arnold A.C., Okamoto L.E., Gamboa A., et al. Mineralocorticoid Receptor Activation Contributes to the Supine Hypertension of Autonomic Failure. *Hypertension*. 2016; 67: 424–9.
3. Labandeira-García J.L., Garrido-Gil P., Rodríguez-Pallares J., Valenzuela R., Borrajo A., Rodríguez-Perez A.I. Brain renin-angiotensin system and dopaminergic cell vulnerability. *Front Neuroanat*. 2014; 8: 8:67.
4. Perez-Lloret S., Sampaio C., Rascol O. Disease-modifying strategies in Parkinson's Disease. In: Jankovic J., Tolosa E., editors. *Parkinson's Disease and Movement Disorders*. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2015.
5. Kalia L.V., Lang A.E. Parkinson disease in 2015: Evolving basic, pathological and clinical concepts in PD. *Nat Rev Neurol*. 2016; 12: 65–6.

6. Levin O.S., Fedorova N.V. *Parkinson's Disease. [Bolezn' Parkinsona]*. Moscow; 2006. (in Russian)
7. Bykov Yu.N., Bender T.V. Medicinal methods of treatment of patients with Parkinson's disease (literature review). *Bulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2016; 1 (3): 65–71. (in Russian)
8. Kalyagin A.N. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin AT₁ receptor antagonists. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal (Irkutsk)*. 2007; 73 (6): 98–103. (in Russian)
9. Honig, L.S., Boyd, C.D., Treatment of Alzheimer's disease: current management and experimental therapeutics. *Curr. Transl. Geniatr. Exp. Gerontol. Rep*. 2013; 2: 174–181.
10. Farag E., Sessler D.I., Ebrahim Z., Kurz A., Morgan J., Ahuja S., Maheshwari K., John Doyle D. The renin angiotensin system and the brain: New developments. *J Clin Neurosci*. 2017; 46: 1–8.
11. O'Connor A.T., Clark M.A. Astrocytes and the Renin Angiotensin System: Relevance in Disease Pathogenesis. *Neurochem Res*. 2018; 43(7): 1297–307.
12. Marc Y., Llorens-Cortes C. The role of the brain renin-angiotensin system in hypertension: implications for new treatment. *Prog Neurobiol*. 2011; 95 (2): 89–103.
13. Bodiga V.L.; Bodiga S. Renin angiotensin system in cognitive function and dementia. *Asian J. Neurosci*. 2013; 102602.
14. Gironacci M.M., Vicario A., Cerezo G., Silva M.G. The depressor axis of the renin-angiotensin system and brain disorders: a translational approach. *Clinical Science*. 2018; 132: 1021–38.
15. Karamyan V.T., Arsenault J., Escher E., et al. Preliminary biochemical characterization of the novel, non-AT₁, non-AT₂ angiotensin binding site from the rat brain. *Endocrine*. 2010; 37: 442–8.
16. Tetzner A., Gebolys K., Meinert C., Klein S., Uhlich, A., Trebicka J., et al. G-protein-coupled receptor MrgD is a receptor for angiotensin-(1–7) involving adenylyl cyclase, cAMP, and phosphokinase A. *Hypertension* 2016; 68, 185–94.
17. Costa-Besada M.A., Valenzuela R., Garrido-Gil P., Villar-Cheda B., Parga J.A., Lanciego J.L., et al. Paracrine and intracrine angiotensin 1–7/Mas receptor axis in the substantia nigra of rodents, monkeys, and humans. *Mol Neurobiol*. 2018; 55 (7): 5847–67.
18. Royea J., Zhang L., Tong X.K., Hamel E. Angiotensin IV receptors mediate the cognitive and cerebrovascular benefits of losartan in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci*. 2017; 37: 5562–73.
19. Zawada W.M., Mrak R.E., Biedermann J., Palmer Q.D., Gentleman S.M., Aboud O., et al. Loss of angiotensin II receptor expression in dopamine neurons in Parkinson's disease correlates with pathological progression and is accompanied by increases in Nox4- and 8-OH guanosine-related nucleic acid oxidation and caspase-3 activation. *Acta Neuropathol. Commun*. 2015; 3: 9.
20. Valenzuela R., Costa-Besada M.A.; Iglesias-Gonzalez J., Perez-Costas, E., Villar-Cheda B., Garrido-Gil P., et al. Mitochondrial angiotensin receptors in dopaminergic neurons. Role in cell protection and aging-related vulnerability to neurodegeneration. *Cell Death Dis*. 2016; 7: e2427.
21. Villar-Cheda B., Costa-Besada M.A., Valenzuela R., Perez-Costas E., Melendez-Ferro M., Labandeira-García J.L. The intracellular angiotensin system buffers deleterious effects of the extracellular paracrine system. *Cell Death Dis*. 2017; 8: e3044.
22. Mertens B., Vanderheyden P., Michotte Y., Sarre S. The role of the central renin-angiotensin system in Parkinson's disease. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010; 11 (1): 49–56.

23. John W. Wright., Leen H. Kavas and Joseph W. Harding. A role for the brain RAS in Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2013; 25. 4: 158.
24. Gorjajnov S.A., Prockij S.V., Ohotin V.E., Pavlova G.V., Revishhin A.V., Potapov A.A. On the role of astroglia in the brain in norm and pathology. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy neurologii*. 2013; 7 (1): 45–51. (in Russian)
25. Arroja M.M., Reid E., McCabe C. Therapeutic potential of the renin-angiotensin system in ischaemic stroke. *Exp. Transl. Stroke Med*. 2016; 8: 8.
26. Labandeira-Garcia J.L., Rodríguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Rodríguez-Pallares J., Lanciego J.L., Guerra M.J. Brain Renin-Angiotensin System and Microglial Polarization: Implications for Aging and Neurodegeneration. *Front Aging Neurosci*. 2017; 3; 9: 129.
27. Garrido-Gil P., Valenzuela, R., Villar-Cheda B., Lanciego J.L., Labandeira-Garcia J.L. Expression of angiotensinogen and receptors for angiotensin and prorenin in the monkey and human substantia nigra: An intracellular renin-angiotensin system in the nigra. *Brain Struct. Funct*. 2013; 218: 373–88.
28. Gildea J.J. Dopamine and angiotensin as renal counterregulatory systems controlling sodium balance. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2009; 18: 28–32.
29. Zeng C., Liu Y., Wang Z, et al. Activation of D3 dopamine receptor decreases angiotensin II type 1 receptor expression in rat renal proximal tubule cells. *Circ Res*. 2006; 99: 494–500.
30. Villar-Cheda B., Rodríguez-Pallares J., Muñoz A., et al. Nigral and striatal regulation of angiotensin receptor expression by dopamine and angiotensin in rodents: implications for progression of Parkinson's disease. *Eur J Neurosci*. 2010; 32: 1695–706.
31. Rodríguez-Pallares J., Rey P., Parga J.A., Muñoz A., Guerra MJ, ~ Labandeira-Garcia J.L. Brain angiotensin enhances dopaminergic cell death via microglial activation and NADPH-derived ROS. *Neurobiol Dis*. 2008; 31: 58–73.
32. Joglar B., Rodríguez-Pallares J., Rodríguez-Perez A.I., Rey P., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. The inflammatory response in the MPTP model of Parkinson's disease is mediated by brain angiotensin: relevance to progression of the disease. *J Neurochem*. 2009; 109: 656–69. 42.
33. Garrido-Gil P., Valenzuela R., Villar-Cheda B., Lanciego J.L., Labandeira-Garcia J.L. Expression of angiotensinogen and receptors for angiotensin and prorenin in the monkey and human substantia nigra: an intracellular renin-angiotensin system in the nigra. *Brain Struct Funct*. 2013; 218: 373–88.
34. Rodríguez-Pallares J., Quiroz C.R., Parga J.A., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. Angiotensin II increases differentiation of dopaminergic neurons from mesencephalic precursors via angiotensin type 2 receptors. *Eur J Neurosci*. 2004; 20: 1489–98.
35. Miyazaki I., Asanuma M., Diaz-Corrales F.J., Miyoshi K., Ogawa N. Direct evidence for expression of dopamine receptors in astrocytes from basal ganglia. *Brain Res*. 2004; 1029: 120–3.
36. Farber K., Pannasch U., Kettenmann H. Dopamine and noradrenaline control distinct functions in rodent microglial cells. *Mol Cell Neurosci*. 2005; 29: 128–38.
37. Joglar B., Rodríguez-Pallares J., Rodríguez-Perez A.I., Rey P., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. The inflammatory response in the MPTP model of Parkinson's disease is mediated by brain angiotensin: relevance to progression of the disease. *J Neurochem*. 2009; 109: 656–69.
38. Gao H.M., Liu B., Zhang W., Hong J.S. Critical role of microglial NADPH oxidase-derived free radicals in the in vitro MPTP model of Parkinson's disease. *FASEB J*. 2003; 17: 1954–6. 61.
39. Wu D., Teisman P., Tieu K., et al. NADPH oxidase mediates oxidative stress in the 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine model of Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100: 6145–50.
40. Doughan A.K., Harrison D.G., Dikalov S.I. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. *Circ Res*. 2008; 102: 488–96. 63.
41. Bocharov E.V., Kucheryanu V.G., Bocharova O. Functional facets of the dopaminergic system and cancer (part 1). *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya*. 2017; 61(3): 116–26. (in Russian)
42. Wosniak J. Jr., Santos C.X., Kowaltowski A.J., Laurindo F.R. Cross-talk between mitochondria and NADPH oxidase: effects of mild mitochondrial dysfunction on angiotensin II-mediated increase in Nox isoform expression and activity in vascular smooth muscle cells. *Antioxid Redox Signal*. 2009; 11: 1265–78.
43. Zawada W.M., Banninger G.P., Thornton J., et al. Generation of reactive oxygen species in 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP1) treated dopaminergic neurons occurs as an NADPH oxidase-dependent two-wave cascade. *J Neuroinflammation*. 2011; 8: 129. 65.
44. Rodríguez-Pallares J., Parga J.A., Joglar B., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. The mitochondrial ATP-sensitive potassium channel blocker 5-hydroxydecanoate inhibits toxicity of 6-hydroxydopamine on dopaminergic neurons. *Neurotox Res*. 2009; 15: 82–95.
45. Rodríguez-Pallares J., Parga J.A., Joglar B., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. Mitochondrial ATP-sensitive potassium channels enhance angiotensin-induced oxidative damage and dopaminergic neuron degeneration. Relevance for aging-associated susceptibility to Parkinson's disease. *Age (Dordr)*. 2012; 34: 863–80.
46. Qin L., Liu Y., Wang T., et al. NADPH oxidase mediates lipopolysaccharide-induced neurotoxicity and proinflammatory gene expression in activated microglia. *J Biol Chem*. 2004; 279: 1415–21.
47. Lopez-Real A., Rey P., Soto-Otero R., Mendez-Alvarez E., Labandeira-Garcia J.L. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce oxidative stress and protect dopaminergic neurons in a 6-hydroxydopamine rat model of parkinsonism. *J Neurosci Res*. 2005; 81: 865–73.
48. Muñoz A., Rey P., Guerra M.J., Mendez-Alvarez E., Soto-Otero R., Labandeira-Garcia J.L. Reduction of dopaminergic degeneration and oxidative stress by inhibition of angiotensin converting enzyme in a MPTP model of parkinsonism. *Neuropharmacology*. 2006; 51: 112–20.
49. Lu J., Wu L., Jiang T., et al. Angiotensin AT2 receptor stimulation inhibits activation of NADPH oxidase and ameliorates oxidative stress in rotenone model of Parkinson's disease in CATH.a cells. *Neurotoxicol Teratol*. 2015; 47: 16–24.
50. Gironacci M.M., Cerniello F.M., Longo Carbajosa N.A., Goldstein J., Cerrato B.D. Protective axis of the renin-angiotensin system in the brain. *Clinical Science*. 2014. 127, 295–306.
51. Wu L., Tian Y.Y., Shi J.P., et al. Inhibition of endoplasmic reticulum stress is involved in the neuroprotective effects of candesartan cilexetil in the rotenone rat model of Parkinson's disease. *Neurosci Lett*. 2013; 548: 50–5.
52. Garrido-Gil P., Joglar B., Rodríguez-Perez A.I., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. Involvement of PPAR-gin the neuroprotective and anti-inflammatory effects of angiotensin type 1 receptor inhibition: effects of the receptor antagonist telmisartan and receptor deletion in a mouse MPTP model of Parkinson's disease. *J Neuroinflammation*. 2012; 9: 38.
53. Villar-Cheda B., Dominguez-Mejide A., Joglar B., Rodríguez-Perez A.I., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. Involvement of mi-

- croglial RhoA/Rho-Kinase pathway activation in the dopaminergic neuron death. Role of angiotensin via angiotensin type 1 receptors. *Neurobiol Dis.* 2012; 47: 268–79.
54. Zawada W.M., Banninger G.P., Thornton J., et al. Generation of reactive oxygen species in 1-methyl-4-phenylpyridinium (MPP1) treated dopaminergic neurons occurs as an NADPH oxidasedependent two-wave cascade. *J Neuroinflammation.* 2011; 8: 129.
55. Grammatopoulos T.N., Jones S.M., Ahmadi F.A., et al. Angiotensin type 1 receptor antagonist losartan, reduces MPTP-induced degeneration of dopaminergic neurons in substantia nigra. *Mol Neurodegener.* 2007; 2: 1.
56. Juan M. Saavedra. Angiotensin II AT1 receptor blockers as treatments for inflammatory brain disorders. 2012. *Clin Sci (Lond).* 2012; 123 (10): 567-90.
57. Reardon K.A., Mendelsohn F.A., Chai S.Y., Horne M.K. The angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, perindopril, modifies the clinical features of Parkinson's disease. *Aust N Z Med.* 2000; 30: 48–53.
58. Chang Y.P., Shih P.Y. A case of Parkinson's disease worsened by captopril: an unexpected adverse effect. *Mov Disord.* 2009; 24: 790.
59. Ascherio A., Tanner C.M. Use of antihypertensives and the risk of Parkinson's disease. *Neurology.* 2009; 72: 578–9.

Сведения об авторах:

Быков Юрий Николаевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. нервных болезней Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: bykov1971@mail.ru;

Тетюшкин Николай Андреевич, студент 4 курса лечебного факультета Иркутского государственного медицинского университета, e-mail: tetuyshkin.neuro@gmail.com;

Чипизубов Василий Александрович, аспирант каф. неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ РМАНПО Минздрава России, врач-нейрохирург отделения нейрохирургии ГБУЗ «Иркутская ордена «Знак почёта» областная клиническая больница», e-mail: chipizubov.neuro@gmail.com;

Калягин Алексей Николаевич, доктор мед. наук, проф., зав. каф. пропедевтики внутренних болезней Иркутского государственного медицинского университета;

Лаврик Сергей Юрьевич, доктор мед. наук, доцент каф. неврологии и нейрохирургии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ РМАНПО Минздрава России, e-mail: lavrick@irk.ru