

© Х.М. Марков, 2013
УДК 616.8-092

Х.М. Марков

Мозговой кровоток и церебральный инсульт. Часть 1. Регуляция церебрального кровообращения

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр здоровья детей» Российской академии медицинских наук, 119991, Москва, Ломоносовский просп., 2, стр.1

Представлены данные, касающиеся анатомии мозговых сосудов и основных параметров церебрального кровотока. Рассмотрены механизмы регуляции кровообращения в головном мозге, в том числе сосудорасширяющие (оксид азота, простаглицлин, эндотелиальный гиперполяризирующий фактор, эстроген, кальцитонин) и сосудосуживающие (тромбоксан А₂, эндотелин), а также взаимодействие между ними и другими вазотропными агентами. Подчеркнута ведущая роль сосудистого эндотелия и системы оксида азота в регуляции церебрального кровообращения. Проанализированы механизмы нейрососудистого сопряжения, ауторегуляция мозгового кровотока, влияния различного рода функциональных нагрузок (гипероксия и гипоксия, гиперкапния и гипокания, ацидоз) на кровообращение в головном мозге, различия между ними в центральной и периферической циркуляциях крови, оксидантного стресса, воспаления. Показано значение этих данных для механизмов патогенеза и терапии церебрального инсульта, других физиологических и патофизиологических процессов в головном мозге.

Ключевые слова: мозговой кровоток, церебральный инсульт, ауторегуляция мозгового кровотока, вазотропные агенты

Kh.M. Markov

Brain blood flow and cerebral insult. Part 2. Regulation of cerebral circulation

The data, concerning anatomy of brain vessels and the main parameters of cerebral blood flow, including vascular dilation (nitric oxide, prostacyclin, endothelial hyperpolarising factor, estrogen, calcitonin) and vascular contracting (thromboxan A₂, endothelin) agents, as well the interaction between them have been scrutinized. Emphasized the leading role of vascular endothelium and nitric oxide in the regulation of cerebral circulation. Analysis have been done of mechanisms of neuron/vascular conjugent, autoregulation of the brain blood flow, effects of functional loading (hyperoxia, hypoxia, hypercapnia, hypocapnia, acidosis) on the cerebral circulation, the different reactions between them in central and peripheral circulations, oxidant stress, inflammation. Pointed the significance of these data for the pathogenic mechanisms and therapy of cerebral insult, others physiological and pathophysiological process in the brain.

Key words: brain blood flow, cerebral insult, blood flow autoregulation, vasotropic agent

1. Анатомия сосудов мозга и основные параметры церебрального кровотока

Четыре главные артерии и их разветвления снабжают мозг кровью: две внутренние каротидные, происходящие из общих каротидных артерий и две вертебральные (позвоночные), являющиеся ветвями подключичной артерии. Обе позвоночные артерии соединяются между собой, образуя базилярную артерию, которая соединяется с каротидными и вместе с ними формируют круг Виллиса (circus arteriosus) на нижней поверхности мозга.

Круг Виллиса состоит из правой и левой внутренних каротидных артерий, соединенных с передней связующей артерией. Базилярная артерия разветвля-

ется на правую и левую церебральные артерии, которые анастомозируют с левой и правой каротидными артериями через левую или правую заднюю связующую артерию. Многие артерии происходят из круга Виллиса, включая передние церебральные артерии. Разветвления круга Виллиса переходят в резистивные артериолы, сосуды мягкой мозговой оболочки, которые проникают в паренхиму мозга под прямым углом, как проникающие или паренхимальные артериолы.

С помощью радиоизотопных исследований было показано, что большая часть крови, поступающей в мозг через левую внутреннюю каротидную артерию и левую позвоночную артерию снабжают кровью левое полушарие мозга, а правая внутренняя каротидная и правая позвоночная артерии — правое полушарие. Через каждую артерию кровь поступает в специфиче-

Для корреспонденции: Марков Христо Матеевич, проф., д-р мед. наук, ФГБУ «НЦЗД» РАМН. E-mail: info@nczd.ru

скую область мозга, но, как правило, туда же поступает и определенное количество крови из соседних артерий; происходит дублирование их функций, что имеет большое компенсаторное значение. Такое же, еще более существенное значение имеет круг Виллиса, так как в случае закупорки или сжатия какой-нибудь из формирующих его артерий, кровь в соответствующую область мозга поступает из циркулирующей в круге Виллиса крови из других артерий.

Вены церебральной циркуляции, осуществляющие возврат деоксигенированной крови из мозга, лишены клапанов и имеют очень тонкие стенки. Они проходят через субарахноидальное пространство, арахноидальную ткань, твердую мозговую оболочку и, объединяясь, выносят дексигенированную кровь в венозный синус черепа. Церебральные вены бывают внутренними и наружными. При этом специфические области мозга дренируются специфическими венами (как и в случае с артериями). Наружные церебральные вены, берущие начало на латеральной поверхности полушарий, соединяются, образуя поверхностную церебральную вену.

Постоянное снабжение мозга высоко оксигенированной крови является совершенно необходимым условием его нормального функционирования, а понижение давления в артериях или оксигенации крови (содержание кислорода в процентах) может вызвать серьезные повреждения мозга. В ряде случаев (в зависимости от наличия других факторов) недостаточное снабжение мозга кислородом может приводить к тяжелым поражениям его или смерть через 2—10 мин. Кратковременная потеря сознания (синкоп) также очень часто связана с острой ишемией мозга. Уровень церебрального кровотока (ЦКТ) зависит от ряда факторов, таких как вязкость крови, просвет мозговых сосудов и давление крови в них. Последнее, со своей стороны, зависит от величины системного и внутричерепного давлений. Церебральные сосуды способны самостоятельно изменять ток крови ауторегуляцией; они сокращаются (суживаются), когда АД повышается и расширяются при его понижении. Артериолы также суживаются и расширяются в ответ на различные концентрации кислорода, CO_2 и других факторов.

Церебральное перфузионное давление (ЦПД) представляет собой градиент давления, обеспечивающий кровоток в мозге. Так же как церебральный кровоток, уровень ЦПД должен поддерживаться в узких границах возможных колебаний, поскольку слишком низкое ЦПД может вызвать ишемию мозговой ткани, а слишком высокое — увеличение внутричерепного давления (ВЧД).

Центральное перфузионное давление может быть представлено следующим образом:

$$\text{ЦПД} = \text{СПД}/\text{ЦСС}$$

где:

СПД — системное перфузионное давление;

ЦСС — церебральное сосудистое сопротивление.

При этом три различных вида давления участвуют в определении ЦПД: среднее системное артериальное давление (ССАД), внутричерепное давление (ВЧД) и югулярное венозное давление (ЮВД).

В большинстве тканей церебральное перфузионное давление представляет собой разницу между системным АД и венозным давлением. В некоторых других тканях необходимо учитывать давление, наружное по отношению к церебральным сосудам, если это давление достаточно высокое, чтобы могло препятствовать току крови. Такая ситуация известна, как фактор сопротивления Старлинга. Она имеет место в головном мозге, где наружное давление — это внутричерепное давление. Поэтому, правильное определение центрального перфузионного давления должно быть представлено более полным, более корректным уравнением:

$$\text{ЦПД} = \text{ССАД} - \text{ВЧД} \text{ (если ВЧД выше давления в югулярной вене)}$$

или:

$$\text{ЦПД} = \text{ССАД} - \text{ЮВД} \text{ (если ЮВД выше ЦПД)}.$$

В нормальных условиях жизнедеятельности (уровень ССАД между 60 и 150 мм рт. ст. и ВЧД около 10 мм рт. ст.) церебральное перфузионное давление относительно постоянно, благодаря механизму ауторегуляции. За пределами этих границ повышение ССАД повышает системное перфузионное давление, а повышение ВЧД понижает его (это одна из причин возможной смерти при увеличении ВЧД в травмированном мозге).

Центральное перфузионное давление равняется в норме 70—90 мм рт. ст. у взрослого человека и не может опускаться ниже 70 мм рт. ст. в течение более или менее длительного времени, не вызывая ишемических поражений мозга. У детей это давление должно быть ниже 60 мм рт. ст.

2. Сосудосуживающие и сосудорасширяющие факторы регуляции мозговых сосудов

Регуляция церебрального кровотока осуществляется главным образом с помощью синтезируемых и выделяемых эндотелием сосудов вазодилататоров: оксида азота (NO), простаглицина (ПГ₂), простагландина E₂ (ПГЕ₂), гиперполяризующего фактора (ГПФ), монооксида углерода (CO) и сульфида водорода. В нормальных условиях выделение NO преобладает в крупных церебральных артериях, в то время как ГПФ играет более существенную роль в менее

крупных артериях и артериолах. ПГ₂ не принимает активного участия в регуляции базального тонуса мозговых сосудов у взрослых субъектов, но является важным фактором этой регуляции в период развития организма. Церебральные вазоконстрикторы эндотелин-1 (ЭТ-1), тромбоксан А₂ (ТхА₂). ПГФ_{2α} также не участвуют в регуляции тонуса мозговых сосудов в нормальных условиях, но их значение резко возрастает при ряде заболеваний [9].

Оксид азота играет ведущую роль в регуляции мозгового кровообращения. Конститутивные изоформы (NO-синтазы) (NOS) — nNOS и eNOS обнаружены в нейронах и церебральных сосудах соответственно [4]. В отличие от этих изоформ, iNOS в норме не экспрессируется головным мозгом, но ряд стимулов и патологических состояний (липополисахариды, гипертония и др.) вызывают ее экспрессию как в нейронах, так и в кровеносных сосудах [21].

В нормальных условиях выделение NO является основным регулятором базального кровотока в церебральных сосудах. Поэтому, торможение NOS сужает эти сосуды *in vivo* и *in vitro*, понижая кровоток в них. Основным источником сосудистого NO является эндотелиальная NOS (eNOS) [5]. Оксид азота, синтезируемый и локализованный нейрональной NOS (nNOS) в паренхиматозных нейронах и периваскулярных сосудах также принимает активное участие в регуляции церебрального кровотока [13], однако относительное значение eNOS более существенно.

Регуляция eNOS является сложным многофакторным процессом [4]. В церебральных сосудах, как и в сосудах других областей, eNOS первично локализована в кавеолах плазматической мембраны, структурным белком которых является кавеолин-1 [39]. Связывание последнего с eNOS тормозит продукцию ею NO. Кальций вытесняет eNOS из комплекса с кавеолином и активирует ее. Продуцируемый eNO синтазой NO поступает путем диффузии в гладкие мышцы церебральных сосудов, где стимулирует растворимую гуанилат циклазу, повышая содержание цГМФ. Последний активирует протеин киназу G, вызывая релаксацию гладких мышц сосудов путем открытия калиевых каналов и/или уменьшая чувствительность контрактильных структур к кальцию [27]. Этот механизм является преобладающим в вызываемом оксидом азота расширении церебральных артерий и артериол.

В церебральных артериях активность eNOS регулируется и белками теплового шока (БТШ) [43, 70], а также фосфорилированием серин/треонина и тирозина. Показательно, что БТШ и eNOS колокализованы в эндотелиальных клетках. Ингибитор БТШ гелданамицин понижает содержание цГМФ и вызывает сокращение церебральных артерий в такой же

степени, как и торможение NOS. Следовательно, БТШ может участвовать в регуляции базальной продукции NO [70].

Среди других эндогенных регуляторов уровня NO в церебральных сосудах следует отметить *эстроген*, который увеличивает базальную и вызываемую агонистами продукцию NO [22], регулируя соответствующим образом экспрессию и активность eNOS [62]. Эстроген увеличивает экспрессию eNOS, но понижает таковую кавеолина-1, что ведет к повышению активности eNOS. Кроме того, эстроген может активировать сигнальную систему Fl-3 киназу-Акт-eNOS в церебральных сосудах. Таким образом, эстроген оказывает существенное влияние на продукцию NO, запуская несколько контрольных звеньев в механизмах регуляции активности и экспрессии eNOS.

Вскоре после того, как было установлено, что NO является сосудорасширяющим фактором, синтезируемым и выделяемым эндотелием, был открыт другой эндотелий-зависимый вазодилататор, получивший название *эндотелиального гиперполяризующего фактора* (ЭГПФ) [17]. Опосредуемая им вазодилатация возникает независимо от NOS или метаболитов циклооксигеназы и характеризуется как эндотелий-зависимая гиперполяризация сосудистых гладких мышц с активацией калиевых каналов. Агонисты, которые вызывают опосредуемые ЭГПФ реакции, такие, как АТФ, расширяют церебральные артерии *in vitro* после торможения NOS и COX.

Переход вызываемой ЭГПФ гиперполяризации эндотелия в гиперполяризацию сосудистых гладких мышц и последующее расширение церебральных и периферических артерий осуществляется через особые белковые соединения эндотелиальных клеток с клетками сосудистых гладких мышц, локализованные в зазорах между ними (*gap junctions*) [64]. Допускается также выделение эндотелием не идентифицированного пока фактора диффузии в ответ на гиперполяризацию, что вызывает релаксацию гладких мышц. Показано, что механизмы вызываемой эндотелиальным гиперполяризующим фактором дилатации варьируют среди различных видов животных и сосудистых областей; возможно даже между различными стимулами в пределах одного и того же церебрального сосуда [17].

Есть все основания полагать, что ЭГПФ дополняет выделяемый эндотелием NO в регуляции церебрального кровообращения. Во-первых, имеются данные о том, что ЭГПФ становится более важным фактором этой регуляции по мере того, как диаметр церебральных сосудов уменьшается [71]. Например, вызываемая АТФ вазодилатация в изолированных артериолах целиком опосредуется ЭГРФ без какого-либо участия NO [71]. Однако положение о том,

что NO играет менее существенную роль в церебральных сосудах небольшого диаметра, касается не всех возможных агонистов. Ацетилхолиновая вазодилатация опосредуется почти исключительно оксидом азота в пинальных (мягкой мозговой оболочки) артериолах [30]. Во-вторых, вызываемая ЭГПФ вазодилатация увеличивается после перенесенного инсульта и травматических поражений мозга, в то время как опосредуемая эндотелиальным NO вазодилатация резко понижается. Таким образом, в условиях патологии повышение уровня ЭГПФ может компенсировать нарушенные в этих условиях функции системы NO и поддерживать церебральный кровоток. Из всего сказанного следует, что ЭГПФ играет важную роль в регуляции церебрального кровотока, что ранее недооценивалась.

Высвобождаемая фосфолипидом А₂ из мембранных фосфолипидов арахидоновая кислота подвергается метаболизму под влиянием циклооксигеназы (СОХ), липоксигеназы, эпоксигеназы в зависимости от типа клеток, физиологических или патологических состояний [7]. Три изоформы СОХ экспрессируются в нейронах, глии и церебральных сосудах [40]. Принято считать, что СОХ-1 экспрессируется конститутивно, а также под влиянием таких стимулов, как напряжение сдвига (продвижение крови в сосудах и трение ее о стенки этих сосудов — shear stress) и эстроген [22, 62]. СОХ-2 экспрессируется в мозговой ткани и цереброваскулярном эндотелии при воспалении и других состояниях, включая оксидативный стресс [6,7]. Открытая же недавно изоформа СОХ-3 экспрессируется в больших количествах в головном мозге, прежде всего в церебральных сосудах [53].

В нормальных условиях *простаглицлин* и *ПГЕ₂* являются главными метаболитами СОХ в эндотелии сосудов, в том числе мозговых. Наиболее полно и всесторонне изученным метаболитом церебральных сосудов является простаглицлин (ПГ_{I₂}). После его синтеза он диффундирует в гладкие мышцы сосудов, в которых активирует аденилатциклазу через сопряженные с G белком рецепторы, увеличивая содержание цАМФ и активность протеин киназы А [16]. Активация последней открывает калиевые каналы и вызывает гиперполяризацию сосудистых гладких мышц. Вольтаж-чувствительные кальциевые каналы закрываются, понижая концентрацию кальция и расширение сосудов. Опосредуемые эндотелием реакции у новорожденных включают в первую очередь метаболиты СОХ, но по мере развития организма значение NO в осуществлении эндотелием вазодилатации все более увеличивается [72]. У взрослых субъектов эта дилатация опосредуется главным образом NO [72].

Продукты эпоксигеназного пути окисления СОХ арахидоновой кислоты синтезируются в астроцитах и могут участвовать в процессе сопряжения кровотока и нейрональной активности.

В течение нескольких часов после травмы головного мозга содержание тромбоксана А₂ (ТхА₂) (сосудосуживающего метаболита арахидоновой кислоты) повышается [71]. Повышение уровня ТхА₂ ассоциируется с сужением сосудов, которое наступает после реперфузии, так как его содержание остается нормальным после одной только ишемии, но повышается после ишемии-реперфузии. Индукция СОХ-2 происходит в эндотелии и других типах клеток после повреждения мозга. СОХ-1 может участвовать в минимизировании ишемического уменьшения кровотока, в то время как индукция СОХ-2 после повреждения мозга оказывает негативное влияние на биосинтез эйкозаноидов, несмотря на то, что последние могут способствовать вазодилатации и используются в терапевтических целях. Например, инфузия ПГ_{I₂} при болезнях головного мозга увеличивает кровоток и уменьшает повреждение нейронов [15]. Аналогичные эффекты оказывают и селективные ингибиторы СОХ-2 [8, 20].

Исключительно мощным вазодилататором в головном мозге является открытый в 1982 г. нейропептид *кальцитонин* [18]. В этом отношении он превосходит в 10 раз простаглицлины, в 100 раз ацетилхолин и в 100—1000 раз такие классические вазодилататоры, как аденозин, серотонин и субстанция Р, причем его действие длится несколько часов, т.е. больше, чем у любого из отмеченных соединений. Кроме того, он ограничивает вызываемое норадреналином сужение мозговых сосудов, участвует в механизмах ауторегуляции, развитии реактивной гиперемии и в других процессах. Интерес представляет взаимодействие кальцитонина с оксидом азота и простаглицлинами (простаглицлином, ПГЕ₂). Показано, что нанесение NO-донора на твердую мозговую оболочку увеличивает выделение кальцитонина и кровотока в ней, а предварительная аппликация на эту оболочку антагониста рецепторов кальцитонина CGRP8-37 резко уменьшает данный эффект NO. Ингибиторы циклооксигеназы ацетилсалициловая кислота и метимизол такого влияния на эффект NO не оказывают. Был сделан вывод о том, что повышение менингеального кровотока оксидом азота частично опосредуется вазодилататорным действием кальцитонина [19, 46].

В 1988 г. был открыт сильный сосудосуживающий фактор *эндотелин-1* (ЭТ-1) [65]. Вскоре после этого была обнаружена экспрессия двух рецепторов для ЭТ-1 — ЭТ_а и ЭТ_б в эндотелии и гладких мышцах сосудов [69]. ЭТ-1 синтезируется в эндотелии из двух неактивных предшественников — пре-

проэндотелина и проэндотелина. Хотя активность ЭТ-1 варьирует в различных сосудах, он резко суживает большие и малые артериолы, главным образом через ЭТ_А рецепторы [65]. В зависимости от концентрации ЭТ-1 и типа церебральных сосудов он может вызывать и вазодилатацию через ЭТ_В рецепторы [69]. Например, низкие концентрации ЭТ-1 расширяют пиальные артериолы, но не делают этого с базиллярной артерией. Вызываемая ЭТ-1 вазодилатация опосредуется эндотелиальным NO [69].

В нормальных условиях ЭТ-1 не участвует в регуляции церебрального кровотока, указывая на то, что в таких условиях ЭТ-1 не выделяется эндотелием церебральных сосудов. Однако при патологических состояниях система ЭТ-1 активируется и может способствовать возникновению дисфункции эндотелия после ишемии-реперфузии и субарахноидальной геморрагии [5]. Содержание ЭТ-1 увеличивается после вызываемых реперфузией нарушений, что ведет к повышенной вазоконстрикции и нарушению дилатации пиальных артериол [9]. Сужение сосудов может быть опосредовано частично зависимым от протеин киназы С подавлением функции чувствительных к АТФ калиевых каналов [50]. ЭТ-1 может также опосредовать вызываемое гипероксией сужение пиальных артерий. Кроме того, ЭТ-1 участвует в дисфункции церебральных артерий при диабете.

3. Сосудистый эндотелий и нейрососудистое сопряжение в головном мозге

В связи с обсуждаемой здесь проблемой, необходимо особо подчеркнуть два основополагающих положения.

На протяжении более 100 лет сосудистый эндотелий рассматривался лишь как неактивная подкладка кровеносных сосудов и инертная стенка капилляров. В настоящее время он признан активной метаболической системой, поддерживающей сосудистый гомеостаз путем осуществления ряда важнейших функций, в том числе регуляцию сосудистого тонуса и кровотока, ангиогенеза, воспаления, тромбоза и других. Это касается всех отделов сосудистого русла, включая церебральную циркуляцию. Об этом свидетельствует синтез и выделение церебральным сосудистым эндотелием ряда вазоактивных соединений, в том числе большинства упомянутых выше. Эндотелиальные клетки, кроме того, создают плотные соединения, формирующие гематоэнцефалический барьер. Отмеченные и ряд других функций сосудистого эндотелия, а также его дисфункции, делают его в настоящее время центральной проблемой физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы.

Нормальное функционирование мозга требует адекватного (своевременного и строго локализованного) снабжения кислородом и глюкозой. Это осуществляется координированными коммуникациями между нейронами, астроцитами и микрососудами с тем, чтобы обеспечить быстрое и ограниченное участком активированных нейронов повышение церебрального кровотока. Этот сложный процесс получил название «нейрососудистого сопряжения». Механизм сопряжения кровотока с активностью нейронов подвергается интенсивным исследованиям в настоящее время. Анатомические взаимоотношения между нейронами, астроцитами и артериолами создают условия для повышения кровотока только в областях повышенной активности [31]. Полагают, что при повышенной нейронной активности выделяемые астроцитами и нейронами медиаторы должны действовать на гладкие мышцы сосудов таким образом, чтобы вызвать их дилатацию или сужение [56]. Такая интерпретация вначале представлялась во многом интуитивной, так как астроциты считались закрытыми. Впоследствии, однако, было показано, что медиаторы нейронов и/или астроцитов могут проникать сквозь сосудистые гладкие мышцы и стимулировать рецепторы на наружной поверхности эндотелиальных клеток [29]. Стимуляция эндотелиальных рецепторов принимает далее участие в осуществлении нейронально опосредуемой дилатации путем выделения NO, ЭГПФ и/или ПП₂. Сосудорасширяющие агенты, с наружной стороны пиальных артериол, стимулируют рецепторы эндотелия [29]. Астроциты также могут вызывать эндотелий-зависимую дилатацию путем выделения липоксигеназных продуктов. В последнее время были открыты особые, специализированные астроциты («astrocyte end-feet»), которые тесно контактируют с нейронными синапсами и сосудами. Они посылают вазоактивные сигналы (сосудосуживающие и сосудорасширяющие) и в настоящее время рассматриваются, как ключевые медиаторы нейрососудистых сопряжений [32].

Необходимо отметить, что увеличение кровотока в капиллярах, как в головном мозге, так и а периферии, требует комплексной координации процессов в пределах всей сосудистой сети. Расширение просвета сосудов в целом зависит не только от расширения артериол, снабжающих капилляры кровью, но также от дилатации более крупных, расположенных вверх по течению (upstream), артериол и артерий [68]. Дилатация этих церебральных сосудов происходит вслед за стимуляцией нейронов. Эндотелий церебральных сосудов играет важную роль в опосредовании данной дилатации, проводя ее вдоль сосудов к их выше расположенным сегментам. В соответствии с этим положением, локальное нанесение АТФ к артериолам вызы-

вает как локальную вазомоторную реакцию, так и дилатацию выше расположенных сегментов церебральных сосудов [36].

Роль эндотелия в проведении сигналов на расстояние более чем на 1 мм имеет большое значение для дилататорных реакций церебральных сосудов. Изменения диаметра капилляров могут опосредоваться перипицитами, после чего дилататорный сигнал проводится вдоль эндотелия из капилляров к артериолам, где опосредует дальнейшее расширение сосудов. Такая «перенесенная» дилатация церебральных сосудов увеличивает нейрососудистое сопряжение. Представления о том, как нейроны, глия и сосуды взаимодействуют между собой в контексте о «нейрососудистой единице» постоянно расширяются и углубляются.

4. Ауторегуляция церебрального кровотока

Увеличение внутрисосудистого давления в небольших, оказывающих сопротивление кровотоку артериях и артериолах, вызывает их сокращение [14, 25]. Эта реакция, получившая название «миогенной», возникает независимо от эндотелия, нейрогенных и гуморальных факторов и является внутренне присущей гладкомышечным клеткам [14]. Миогенная реакция играет ведущую роль в осуществлении циркуляторной ауторегуляции кровотока и в определении его базального уровня. Ее механизмы развития состоят из ряда сложных внутриклеточных процессов. Эта, зависящая от давления «механоауторегуляция» (точнее «механоауторегуляция») нарушается только при очень резких изменениях уровня АД (за пределами 60—160 мм рт. ст.), а также в ответ на изменения концентрации CO_2 [45]. Другая форма ауторегуляции церебрального кровотока («хемоауторегуляция») связана с CO_2 и играет важную роль при различного рода метаболических пертурбациях, независимых от колебаний АД [45]. Например, церебральный кровоток увеличивается на 50% при гиперкапнии и уменьшается на 25% при гипервентиляции (усилении дыхания), вызывающей гипокапнии. Следует отметить, что при резком повышении или понижении артериального давления, ауторегуляция нарушается, что необходимо иметь в виду при назначении гипотензивной терапии [42].

Обсуждая механизмы отмеченных двух форм ауторегуляции церебрального кровотока (ЦКТ), необходимо, прежде всего, сказать, что активация вегетативной нервной системы крайне незначительно влияет на ЦКТ, несмотря на наличие адренорецепторов в церебральных сосудах [37]. Показано, что изолированные пиальные (мягкой мозговой оболочки) артерии человека незначительно иннервированы и обладают слабой реактивностью к агонистам адреноре-

цепторов. Больные с резко выраженной недостаточностью вегетативной нервной системы сохраняют свою механоауторегуляцию, несмотря на поражение ее волокон. Блокировка вегетативных ганглиев, а также активация альфа-2 и альфа-1 адренорецепторов не изменяли сколько-нибудь существенно механорегуляцию у здоровых добровольцев [37]. Адреномиметик фенилэфрин же увеличивает региональное сопротивление церебральных сосудов, но не вызывал понижение ЦКТ.

Оксид азота также незначительно влияет на механоауторегуляцию ЦКТ [47]. NO-донор нитропруссид натрия, например, вызывает существенное уменьшение базального сопротивления церебральных сосудов, но при этом их реакция на фенилэфрин, изменения уровня АД и ЦКТ остаются неизменными. Инфузия этого NO-донора в каротидную артерию не изменяет показатели церебрального кровотока, регистрируемые в период инфузии фенилэфрина [38]. Эти и другие данные свидетельствуют о том, что NO не принимает активного участия в механоауторегуляции ЦКТ. Есть все основания полагать, что главным механизмом этой регуляции является миогенная реакция гладких мышц церебральных сосудов.

Имеются, однако, и другие данные, свидетельствующие о роли NO в механоауторегуляции церебрального кровотока, связанной с миогенной реакцией мозговых сосудов и взаимосвязью NO с кавеолином в кавеолах плазматической мембране [24, 54]. Было установлено, что белок кавеолы кавеолин-1 уменьшает миогенное сокращение сосудов в широком диапазоне внутрисосудистого давления церебральных артерий [50]. Подавленное миогенное сужение артерий, лишенных кавеолина-1, является результатом уменьшения давлением деполяризации и вызываемого ею увеличения уровня Ca^{2+} , причем оба эти изменения ослабляют последующее увеличение уровня кальция в артериальной стенке [54]. Таким образом, экспрессия кавеолина-1 и связь его с NOS необходима для того, чтобы внутрисосудистое давление могло вызывать полное миогенное сужение церебральных сосудов [27, 27a]. Из сказанного вытекает, что NO играет существенную роль в определении миогенного тонуса этих сосудов и механоауторегуляции, так как связь NO с кавеолином-1 резко уменьшает выделение NO из кавеол.

Что касается хемоауторегуляции, то роль вегетативной нервной системы при ней также незначительна, как и при механоауторегуляции, хотя может быть несколько более существенна, чем при механоауторегуляции. Однако, у больных с резко выраженной недостаточностью вегетативной нервной системы, обусловленная гипервентиляцией гипокапния может вызвать резкое падение АД. Из этого можно за-

ключить, что вегетативная нервная система играет определенную роль в поддержании уровня АД при гипокапнии. Однако, введение ганглиоблокаторов, вызывающее существенное изменение системной гемодинамики, лишь незначительно влияет на церебральный кровоток при гипокапнии у здоровых людей [37]. Следовательно, симпатическая нервная система все же слабо участвует в модуляции церебрального кровотока CO_2 . Основную роль в этом процессе играет, как оказалось, NO. Экспериментальные исследования на животных показали, что NO принимает участие в зависимой от CO_2 вазомоторной активности. Ингибитор NOS L-NAME увеличивает сопротивление церебральных сосудов и тормозит реакцию на гиперкапнию. Другой ингибитор NOS — L-NMMA понижает церебральный кровоток и ослабляет вазомоторные реакции на гиперкапнию [44]. Показано, кроме того, что увеличение церебрального кровотока в ответ на гиперкапнию полностью блокируется инфузией ингибитора NOS в каротидную артерию. Кроме того, эффект L-NMMA на региональный церебральный кровоток линейно коррелирует с CO_2 и может быть устранен L-аргинином [47].

Интересно отметить, что в ранние утренние часы после пробуждения имеет место уменьшение цереброваскулярной реактивности к CO_2 и/или функции эндотелия, что нарушает хемоауторегуляцию и создает повышенный риск сердечно-сосудистых нарушений в это время суток. Было установлено, что с вечера и до утра происходит понижение динамической церебральной ауторегуляции, эндотелий-зависимой вазодилатации и цереброваскулярной реактивности к CO_2 . Пониженная эндотелий-зависимая вазодилатация связана с понижением реактивности мозговых сосудов к CO_2 . Имеет место временное уменьшение утром скорости кровотока в средней мозговой артерии и кортикальной оксигенации при переходе от клино- в ортостаз по сравнению с данными, полученными вечером (накануне). Создается, иначе говоря, ситуация, при которой уменьшение церебральной ауторегуляции рано утром может способствовать возникновению цереброваскулярных инцидентов, особенно при переходе от клино- в ортостаз.

Следует также сказать, что в условиях хронической системной артериальной гипертензии происходит сдвиг диапазона уровней АД, в котором мозг осуществляет ауторегуляцию своего кровотока, что необходимо иметь в виду при назначении гипотензивной терапии таким больным, а также при других гипертензивных и гипотензивных воздействиях эндогенной и экзогенной природы [12].

5. Газообразные факторы регуляции церебральной циркуляции

Обсуждая механизмы регуляции оксидом азота церебрального кровообращения, необходимо иметь в виду его взаимодействия с другими вазотропными соединениями. Кроме простаноидов, гиперполяризующего фактора, аденозина и некоторых других, о которых подробно говорилось выше, несомненный интерес представляют газообразные факторы. Среди них большое внимание в последние годы привлекают углеродная монооксид (CO) и сульфид водорода (H_2S) [57]. CO расширяет церебральные сосуды при активной гиперемии, ауторегуляции, противодействует вазоконстрикторным эффектам. Она продуцируется в гемме конститутивно экспрессируемым ферментом гемм оксигеназой (HO-2), которого много в головном мозге и индуцируемым ферментом HO-1. Эта продукция регулируется контролируемой доступностью субстрата, каталитической активностью HO-2 и экспрессией HO-1. CO расширяет артериолы, взаимодействуя с геммом, который, со своей стороны, связывается с Ca^{2+} активруемыми ВК-Са каналами, увеличивающими сопряжение Ca^{2+} с открытием ВК-Са каналов. Последние гиперполяризуют гладкие мышцы сосудов, вызывая вазодилатацию.

Сульфид водорода также функционирует, как дилататор церебральных сосудов. Он продуцируется в их гладких мышцах путем катализируемого ферментом CSE гидролиза L-цистеина. Сульфид водорода расширяет артериолы в физиологических концентрациях способствуя активации NO синтазой K (ATФ) каналов. Кроме того, он тормозит апоптоз сосудистых гладкомышечных клеток и связанное с их пролиферацией ремоделирование сосудов. Таким образом, углеродная монооксид и бисульфид водорода модулируют функции и структуру мозговых сосудов. Было установлено, что системы HO/CO и CSE/ H_2S взаимодействуют с NO и другими вазодилататорами в регуляции церебральной циркуляции [57].

Группа газовых аутокринных-паракринных мессенджеров (передатчиков) продолжает увеличиваться и в настоящее время включает, кроме NO, CO и H_2S , несколько молекул из подгруппы реактивных форм кислорода (РФК). С поразительной скоростью открываются все новые и новые функции этих молекул, указывая на то, что газовые аутокринные-паракринные передатчики имеют исключительно важное значение в физиологии и патологии позвоночных, а может быть и всех живых организмов. Они используются организмом для осуществления высокоспецифических внутри- и внеклеточных коммуникаций во многих, если не во всех, органах и системах.

В то время как газовые передатчики функционируют аналогично гормонам, нейротрансмитерам и липидным медиаторам, они обладают и рядом особенностей. Поскольку эти молекулы растворимы в липидах, они не захватываются и не задерживаются клеточными мембранами. Депонирование их в везикулах для более позднего выделения по мере необходимости не имеет места, хотя считается, что CO и NO связываются с гемм-содержащими белками, которые могут подвергаться индукции с последующим выделением передатчика. (NO может стабилизироваться путем включения в диитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами и S-нитратиолами, образуя депо в тканях) [1, 3, 10]. Основная же передача сигналов газопередатчиками осуществляется путем их синтеза *de novo*. Так как они дифундируют вдоль парциального градиента давления и не захватываются (не задерживаются) клеточными мембранами, специфическое поглощение или метаболизирующие процессы, направленные на прекращение передаваемых ими сигналов, не существует. Это происходит путем падения концентрации газопередатчика из-за уменьшения его продукции, вызываемого реакцией с другими компонентами клетки (в частности, с РФК и NO) или же путем диффузии в другие клетки и межклеточное пространство. Природа взаимодействия газопередатчиков с их рецепторами только начинает изучаться, не считая NO и гуанилат циклазы, в отношении которых уже многое выяснено.

6. Влияние функциональных нагрузок на кровообращение в головном мозге

Как уже говорилось, ауторегуляция церебрального кровотока осуществляется путем сложного взаимодействия миогенных, нейрогенных, метаболических процессов. Этот сложный комплекс ауторегуляторных механизмов основывается на плотном сопряжении метаболических требований мозговой ткани и ее снабжения кислородом, глюкозой, другими жизненно необходимыми ресурсами. При постоянных значениях этих двух параметров, изменения АД компенсируются соответствующими сдвигами тонуса сосудов. С другой стороны, уменьшение доставки кислорода или увеличение требований метаболизма вызывают понижение сосудистого тонуса, что ведет к увеличению церебрального кровотока с тем, чтобы удовлетворить требования ткани мозга в необходимых количествах кислорода. Основную роль в осуществлении сопряжения между снабжением мозга кислородом и тонусом церебральных сосудов играет NO.

Для более полной оценки роли NO в регуляции церебрального кровотока необходимо было изучить особенности этой регуляции в условиях, являющихся

дополнительной (но вместе с тем биологически адекватной, встречающейся в повседневной жизни) нагрузкой на соответствующие регуляторные механизмы. Такие условия нередко возникают при гипоксии, гипер- и гипокапнии, ацидозе. Показано, что все эти воздействия вызывают дилатацию церебральных сосудов и повышение кровотока в них, обусловленные метаболическими требованиями мозговой ткани и опосредованные увеличенной продукцией NO.

На различных видах животных в людях было показано, в частности, что ингибиторы NOS уменьшают вызываемую гипоксией вазодилатацию. На молодых здоровых добровольцах показано [11], что введение ингибитора NOS L-NMMA не оказывает влияния на церебральный кровоток при нормальном уровне кислорода в крови (нормоксии), в то время как гипоксия увеличивает кровоток в головном мозге. В соответствии с этим, церебральное сосудистое сопротивление понижается при гипоксии и восстанавливается после введения L-NMMA. Используя магнитно-резонансный метод, авторы установили, что вызываемое гипоксией расширение мозговых сосудов у людей опосредуется оксидом азота который опосредует сопряжение доставки кислорода в мозговой ткани и тонус церебральных сосудов.

6.1. Гиперкапния и гипокапния, гипероксия и гипоксия, оксид азота

Церебральный кровоток исключительно чувствителен к изменениям парциального давления углекислого газа в артериальной крови. Общеизвестным является положение о том, что гиперкапния вызывает расширение церебральных сосудов и увеличение кровотока в головном мозге, а гипокапния — церебральную вазоконстрикцию и снижение кровотока в головном мозге. Показано, что церебральный кровоток увеличивается на 50% при гиперкапнии и уменьшается на 25% при гипокапнии, вызванной гипервентиляцией (усилением дыхания) [55].

Установлено, что гиперкапнический и нормокапнический ацидоз также вызывают расширение церебральных сосудов; и снижение внутриклеточного pH играет важную роль в вызываемой ацидозом вазодилатации [48], а концентрация углеродных ионов является одним из регуляторов этой реакции. Имеются убедительные данные о том, что nNOS и eNOS участвуют в вызываемой ацидозом дилатации церебральных сосудов.

В отношении участия eNO в вызываемой ацидозом вазодилатации следует иметь в виду два возможных механизма:

1) ацидоз увеличивает продукцию NO, так как он активирует NOS [67];

2) ацидоз защищает спонтанно выделяемый NO от разрушения, так как он стабилен в кислой среде.

По мнению некоторых авторов [49], в церебральной циркуляции NO действует и как усилитель, а не как только медиатор вызываемой ацидозом вазодилатации. Поскольку NO выделяется в базальных условиях и регулирует тонус церебральных артериол [36], возможно, что ацидоз увеличивает действие и базального NO, вызывая расширение артериол.

Таким образом, eNO принимает активное участие в ацидотической вазодилатации церебральных артериол [59]. С клинической точки зрения данный факт заслуживает внимания, поскольку такие патологические состояния, как субарахноидальное кровоотечение или травматическое повреждение мозга могут вызывать дисфункцию эндотелия и церебральный ацидоз [35]. Отсутствие или недостаточно выраженная в этих условиях эндотелиальная рН реакция понижает микрососудистую дилатацию и может способствовать возникновению церебральной гипоперфузии, что имеет место при отмеченных патологических состояниях, несмотря на вызываемый ими ацидоз.

6.2. Различная чувствительность к гиперкапнии центрального и периферического кровотока

Парциальное давление CO_2 является мощным регулятором кровотока и в периферических сосудах [55]. Однако соответствующие эффекты коренным образом отличаются от тех, которые возникают в головном мозге, что имеет важное значение с точки зрения обсуждаемой здесь проблемы.

В 1932 г. Lenox и Gibbs [58] сообщили о различиях между церебральной и бедренной циркуляцией в реакциях на гиперкапнию. Последняя увеличивала ток крови в головном мозге, но уменьшала его в нижних конечностях. В дальнейшем было показано, что гиперкапния увеличивает циркуляцию как в головном мозге, так и в нижних конечностях, но в головном мозге в 8 раз больше, чем в нижних конечностях [12]. Такие же примерно данные были получены при сравнении чувствительности к гиперкапнии церебральной и плечевой циркуляции [66]. Это можно легко понять, если учесть, что поддержание оксигенации в мозговой ткани является исключительно важным для жизнедеятельности организма, в целом. Вместе с тем, это создает большой риск возникновения различного рода нарушений в нервных клетках головного мозга при небольших изменениях парциального давления углекислого газа в нем. Следует иметь в виду также, что находящиеся в условиях физиологического покоя мышцы (в том числе сосудистые) обнаруживают низкую активность обмена веществ и метаболические требования к снабжению кислородом по сравнению с нейронами, которые являются одними из наиболее метаболически активными клетками в организме не

велики. Поэтому адаптация периферической циркуляции к гиперкапнии наступает быстрее. В исследованиях Ventamejan с соавторами [66] к 60-й минуте после начала гиперкапнии кровотоков в верхних конечностях понижался существенно, в то время как в головном мозге он оставался повышенным какое-то время и после 60-й минуты (т.е. после устранения гиперкапнии).

Учитывая роль NO и простаглицлина в расширении сосудов, логично думать, что отмеченные различия между реакциями церебральной и периферической циркуляции на гиперкапнию обусловлены различной биодоступностью этих соединений в указанных областях сосудистого русла. Поэтому, очевидно, адаптация периферической циркуляции к гиперкапнии наступает быстрее, чем в церебральной. Другой важный механизм отмеченных различий касается роли симпатической нервной системы в определении чувствительности церебральной и периферической циркуляций к гиперкапнии. Показано, что последняя повышает активность данной системы [60]. В отношении же физиологического значения симпатической иннервации данные расходятся. Одни авторы наблюдали повышение сопротивления церебральных сосудов при активации симпатической нервной системы, уменьшение церебрального кровотока и ослабление реакции последнего на гиперкапнию [37]. По результатам других исследований, симпатическая нервная система не оказывает влияния на сопротивление церебральных сосудов.

Значительно более определенной оказалась роль симпатической нервной системы на периферии. В период слабой гиперкапнии (5% вдыхаемого CO_2) имеет место опосредуемая α -адренергическими рецепторами вазоконстрикция и уменьшение кровотока. При более резкой гиперкапнии (8—30% вдыхаемого CO_2) происходит вазодилатация, указывая на то, что другие регуляторные механизмы (NO, простаглицлин) подавляют симпатическую вазоконстрикцию. Ainslie с соавторами [12] показали, что вызываемая сжатием руки симпатическая вазоконстрикция не меняет церебрального кровотока, но понижает его в нижней конечности. Они привели данные о том, что повышение церебрального кровотока под влиянием гиперкапнии существенно более выражено, чем в задних конечностях. Делается вывод о том, что периферические сосуды находятся под более сильным влиянием симпатической активности. С этим согласуется большее содержание и распространение α -адренорецепторов в периферических, чем в церебральных сосудах [12]. Такой механизм должен иметь существенное значение в предотвращении резкой вазодилатации в период активации скелетной мышцы, поддерживая уровень АД, а также отклонение крови к другим, более важным, для жизнедеятельности организма органам, таким как головной мозг [12].

Другим механизмом, обуславливающим неодинаковую чувствительность церебральных и периферических сосудов к гиперкапнии является постоянная разница давления в них при ортостатической позиции тела (стоя). Имеет место более выраженное торможение сосудистых реакций на эндотелий(НО)-зависимые и эндотелий-независимые вазодилататоры в ногах по сравнению с руками. Это, по-видимому, результат хронически более высокого АД в сосудах нижних конечностей, что ведет к функциональным и морфологическим различиям с сосудах рук. В соответствии с этими положениями имеет место понижение реактивности церебральных сосудов к повышенному АД у больных хронической гипертензией [60]. Выше уже подчеркивалось большое значение NO и простаглицлина в создании различной реактивности сосудов мозга и конечностей к гиперкапнии [33], а также в связи с возможными функциональными и морфологическими различиями эндотелия и гладких мышц отмеченных сосудов.

7. Оксидантный стресс и церебральное кровообращение

Регуляция оксидом азота тонуса мозговых сосудов и кровотока в значительной степени зависит от уровня свободных радикалов (реактивных форм кислорода — РФК), оказывающих сильное, но противоположное NO влияние на кровообращение в головном мозге. С этой точки зрения очень важно знать, возникает ли оксидативный стресс в церебральных сосудах и какова его роль в определении тонуса этих сосудов. Имеются данные о повышенном содержании супероксид аниона в стенке мозговых сосудов при вызываемой ангиотензином-2 гипертензии, гипергомоцистеинемии, резистентности к инсулину, диабете, воспалении, ишемии-реперфузии, субарахноидальном кровотечении. Эти данные имеют большое значение потому, что они касаются главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, в том числе церебрального инсульта [28, 52, 61].

Оксидативный стресс возникает как результат нарушения баланса между реактивными формами кислорода (РФК) и защитными антиоксидантными механизмами клетки. Чаще всего он является следствием энзиматического или неэнзиматического образования супероксид аниона (предшественника многих РФК и реактивных форм азота (РФА), а также пониженной экспрессии или активности антиоксидантных ферментов, которые регулируют внутриклеточное содержание РФК [2, 9]. В настоящее время есть все основания рассматривать оксидативный стресс, как потенциально опасное для церебральной циркуляции состояние. Будучи медиатором эндотелий-зависимой

вазодилатации, NO принимает, как уже говорилось, важное участие в регуляции тонуса больших артерий и микрососудов мозга. Вместе с тем, он активно вступает в реакцию с супероксидом, что ведет к понижению уровня и биодоступности NO. Вызывая дисфункцию сосудистого эндотелия, супероксид не только тормозит зависимость от NO и активации калиевых каналов вазодилатацию [28], но и нарушает также нейрососудистое сопряжение в головном мозге. Опосредование им нарушения сигнальных функций NO и эндотелиальной регуляции сосудистого тонуса находятся в центре внимания проводимых в настоящее время базисных исследований физиологии и патологии церебрального кровообращения.

Оксидативный стресс влияет и на вазоконстрикторные механизмы. Это касается, в частности, Rho-киназы, которая рассматривается как ключевой медиатор сосудосуживающих реакций [40]. Оказалось, что это свойство Rho-киназы является следствием потери тормозящих эффектов NO на нее или же прямого усиления активности Rho-киназы реактивными формами кислорода. Активность Rho-киназы увеличивается в кровеносных сосудах мозга при ряде заболеваний, вызывая их сужение и способствуя возникновению вазоспазмов. Необходимо далее отметить, что потеря сигнальных функций NO при оксидантном стрессе выходит за рамки регуляции ими сосудистого тонуса. Хронический дефицит синтезируемого эндотелием NO вызывает гипертрофию церебральных артерий. Реактивные формы кислорода способствуют гипертрофии сосудов путем инактивации NO или прямой активации сигнальных каскадов, участвующих в росте сосудистых мышц. Показано, что дефицит CuZn-изомеразы супероксид дисмутазы (CuZn-SOD) (ключевого антиоксиданта в кровеносных сосудах) [23], увеличивает содержание супероксида, нарушает зависимые от NO сигнальные процессы и вызывает выраженную гипертрофию микрососудов мозга [34]. Такие структурные изменения могут иметь серьезные последствия, так как гипертрофия сосудистой стенки снижает их способность расширяться. Нарушения внеклеточного матрикса и структуры сосудов могут развиваться и как следствие вызываемой реактивными формами кислорода активации металлопротеиназ матрикса [52]. Увеличение же активности металлопротеиназ увеличивает проницаемость сосудов [52], их ремоделирование и способствует образованию аневризм. Рост сосудов, изменение их структуры, функций могут быть вызваны активацией и редокс-чувствительных киназ, а также факторами транскрипции, включая NF-κB, протеин активатор-1 и вызываемый гипоксией фактор-1(α) [41].

Главная трудность, которая возникает в связи с возможным воздействием на оксидативный стресс в терапевтических целях, является определение источ-

ников РФК. Наибольший интерес в этом плане вызывает NAD(P)H оксидаза — источник супероксид аниона в периферических сосудах. В отношении церебральных сосудов мало известно об относительном значении этого фермента по сравнению с другими источниками супероксида. Имеются, однако, данные о том, что NAD(P)H оксидаза экспрессируется реактивными формами кислорода и является их главным источником в церебральных сосудах при гипертонии и диабете, после церебрального инсульта, под влиянием ангиотензина-2 [51, 52].

Взаимодействие NO с супероксидом вызывает образование пероксинитрита, в том числе в церебральных сосудах. Следует отметить в связи с этим, что дисфункция этих сосудов может возникать и как результат нитрозативного стресса. Становится все более очевидным, что пероксинитрит является не только маркером данного стресса, но и медиатором повреждения клеток, в том числе церебральных сосудов. Повреждающие эффекты этого соединения включают активацию поли(АДФ)-рибоз полимеразы (другого маркера дисфункции сосудов) и металлопротеиназы матрикса. Путем нитрирования и инактивации митохондриальной изоформы СОД (Mn-SOD), а также нарушения сопряжения NOS с ее субстратом, оксидативный стресс создает ситуацию, при которой NOS начинает продуцировать супероксид в церебральных сосудах, а не NO.

Необходимо подчеркнуть особо, что отмеченные и другие неблагоприятные (патогенные) эффекты оксидативного стресса возможны только при высоких концентрациях РФК и РФА. Низкие же концентрации РФК функционируют как сигнальные молекулы и участвуют в нормальной регуляции церебральных сосудов.

Список литературы

1. **Ванин А.Ф.** Динитрозильные комплексы железа и S-нитрозотриолы — две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах // Биохимия. — 1998. — Т. 7. — С. 224-238.
2. **Лепкин В.З., Тихазе А.И., Беленков Ю.Н.** Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Кардиология. — 2000. — 7. — С. 48-61.
3. **Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Мальшев И.Ю.** и др. Депонирование оксида азота в сердечно-сосудистой системе.
4. **Марков Х.М.** NO и CO новый класс системных молекул // Успехи физиол. наук. — 1996. — 27(4). — Р. 30-48.
5. **Марков Х.М.** Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия // Кардиология. — 2005. — 12. — С. 62-72.
6. **Марков Х.М.** Оксидантный стресс и дисфункция эндотелия // Патол. физиол. эксп. тер. — 2005. — 4. — С. 5-10.
7. **Марков Х.М.** Простаноиды и сердечно-сосудистая система. — М.: Династия, 2006.
8. **Марков Х.М.** Взаимодействия биорегуляторных систем простаноидов и оксида азота // Патол. физиол. эксп. тер. — 2011 (в печати).
9. **Марков Х.М.** Болезни кровообращения патогенез, терапия, система NO. — М.: Полиграф. сервис, 2011.
10. **Смирин Б.В., Ванин А.Ф., Мальшев И.Ю.** и др. Депонирование оксида азота в кровеносных сосудах in vivo // Бюлл. эксп. биол. мед. — 1999. — 127(6). — Р. 629-632.
11. **Annette Y.M., Mil V., Split A.** et al. NO mediates hypoxia-induced cerebral vasodilation in humans // J. Appl. Physiol. — 2002. — Vol. 92. — P. 962-966.
12. **Ainslie P.N., Ashmead V.C., Ide K.** et al. Differential responses to CO₂ and sympathetic stimulation in the cerebral circulation in humans // J. Physiol. — 2005. — Vol. 566. — P. 613-624.
13. **Atochin D.N., Demchenko T.T., Astern J.** et al. Contributions of nNOS and eNOS to cerebrovascular responses to hyperoxia // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2003. — Vol. 23. — P. 1219-1226.
14. **Bayliss W.M.** On the local reactions of the arterial wall to changes in internal pressure // J. Physiol. — 1902. — Vol. 28. — P. 220-231.
15. **Bentzer P., Venturoli D., Carlsson O.** et al. Low dose prostacyclin improves cortical perfusion following experimental brain injury // J. Neurotrauma. — 2003. — Vol. 20. — P. 477-461.
16. **Bogatcheva N.V., Sergeeva M.G., Dudek S.M., Verin A.D.** Arachidonic acid cascade in endothelial pathobiology // Microvasc. Res. — 2005. — Vol. 69. — P. 107-127.
17. **Brian R.M., You J., Golding E.M., Marrelli S.P.** Endothelium — derived hyperpolarizing factor: a cousin to NO and prostacyclin // Anesthesiology. — 2005. — Vol. 102. — P. 1261-1277.
18. **Brain S.D., Williams T.J., Tippins T.J.** Calcitonin related peptide is a potent vasodilator // Nature. — 1985. — Vol. 313(5997). — P. 54-56.
19. **Brian J.E., Faracu F.M., Nerstad D.D.** Recent insights in to the regulation of cerebral circulation // Clin. Experimental Physiol. — 1996. — Vol. 23. — P. 6-77.
20. **Candelario J.E., Mhadu N.H., Gonzales F.A.** et al. Wide therapeutic time window for nimesulide neuroprotection of transient focal cerebral ischemia // Brain Res. — 2004. — Vol. 1007. — P. 98-108.
21. **Carbera C.L., Bealer S.L., Bohr D.F.** Central depressor action of NO in deficient in genetic hypertension // Am. J. Physiol. — 1996. — Vol. 9. — P. 237-241.
22. **Chambliss K.L., Shaul P.W.** Estrogen modulation of endothelial nitric oxide synthase // Endocrine Reviews. — 2002. — Vol. 23(5). — P. 665-676.
23. **Cooke J.P.** Flow, NO and atherogenesis // PNAS. — 2003. — Vol. 100(3). — P. 768-770.
24. **Danne T., Kordonouri O., Weber B.** Diabetic nephropathy in children // Med. — 1997. — Vol. 14. — P. 1012-1025.
25. **Davis M.J., Hill M.A.** Signaling mechanisms underlying the vascular myogenic response // Physiol. Rev. — 1999. — Vol. 79. — P. 387-423.
26. **Dimont A.S., Dimont R.J., McNeill J.H.** et al. Chronic endothelin antagonism restores cerebrovascular function in diabetes // Neurosurgery. — 2003. — Vol. 52. — P. 633-660.
27. **Drab M., Verkade P., Elger M.** et al. Loss of caveolae, vascular dysfunction and pulmonary defects in caveolin-1 gene-disrupted mice // Science. — 2001. — Vol. 293. — P. 2449-2452.
- 27a. **Shaw L., Sweeney M.A., O'Neill S.C.** et al. Caveolae and sarcoplasmic reticular coupling in smooth muscle cells of pressurized arteries: the relevance of Ca²⁺ oscillations and tone // Kardiovasc. Res. — 2006. — Vol. 69. — P. 825-835.

28. **Erdos B., Simandle S.A., Suipes J.A.** et al. Potassium channel dysfunction in cerebral arteries of insulin resistant rats is mediated by reactive oxygen species // *Stroke*. — 2004. — Vol. 35. — P. 964-969.
29. **Faraci F.M., Lynch C., Lamping K.G.** Responses of cerebral arterioles to ADP: eNOS — dependent and eNOS — in dependent mechanisms // *Am. J. Physiol.* — 2004. — Vol. 287. — H2871-H2876.
30. **Faraci F.M., Sobey C.G.** Role of potassium channels in regulation of cerebral vascular tone // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1998. — Vol. 18. — P. 1047-1063.
31. **Fellin T., Carmignoto G.** Neurone-to-astrocyte signaling in the brain represents a distinct multifunctional unit // *J. Physiol.* — 2004. — Vol. 559. — P. 3-15.
32. **Filosa J.A., Blanco V.M.** Neurovascular coupling in the mammalian brain // *Experimental pathology*. — 2007. — Vol. 92. — P. 641-646.
33. **Hattori K., Tsuchida S., Tsuchihara H.** et al. Augmentation of NO-mediated vasodilation in metabolic acidosis // *Life Sci.* — 2002. — Vol. 71. — P. 1439-1447.
34. **Haubach G.I., Didion S.P., Faraci F.M.** Deficiency of copper-zinc dismutase promotes cerebral vascular superoxide hypertrophy // *FASEB J.* — 2003. — Vol. 17. — A61-A64.
35. **Hoffman W.E., Wheeler P., Edelman G.** et al. Hypoxic brain tissue following subarachnoid hemorrhage // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 92. — P. 442-446.
- 35a. **Park K.W., Metais C., Dai H.B.** et al. Microvascular endothelial dysfunction and its mechanism in subarachnoid hemorrhage // *Anesth. Analg.* — 2001. — Vol. 92. — P. 990-996.
36. **Horiuchi T., Dietrich H.H., Hongo K.** Role of eNOS and smooth muscle potassium channels in cerebral arteriolar dilation in response to acidosis.
37. **Jordan J., Shannon J.R., Diedrich A.** et al. Interaction of carbon dioxide and sympathetic nervous system activity in the regulation of cerebral perfusion in humans // *Hypertension*. — 2000. — Vol. 36. — P. 383-388.
38. **Joshi S., Young W.L., Duong H.** et al. Intracarotid nitroprussid does not augment cerebral blood flow in human subjects // *Anesthesiology*. — 2002. — Vol. 96. — P. 60-66.
39. **Okamoto T., Schlegel A., Schzorer P.E., Losani M.P.** Caveolins, a family of scaffolding proteins for organizing «preassembled signaling complexes» in the plasma membrane // *J. Biol. Chem.* — 1998. — Vol. 272. — P. 5419-5422.
40. **Park Y., Capobianco S., Fack J.R.** et al. Role of EDHF in type 2 diabetes-induced endothelial dysfunction // *J. Exp. Med.* — 2008. — Vol. 205(9). — P. 2053-2063.
41. **Polli G., Loonarduzzi G., Baisi F.** et al. Oxidative stress and cell-signaling // *Current Medicol. Chem.* — 2004. — Vol. 11. — P. 1163-1182.
42. **Ruland S., Aiyagari V.** Cerebral Autoregulation and blood pressure lowering. *Hypertension*. — 2007. — Vol. 49. — P. 977-981.
43. **Schleisinger M.I.** Heat Shock proteins // *J. Biol. Chemistry*. — 1990. — Vol. 265(21). — P. 12111-12114.
44. **Schmetterer L., Findli O., Strenn K.** et al. Role of NO in the O₂ and CO₂ responsiveness of cerebral and ocular circulation in humans // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — R2005-R2012.
45. **Standgaard S., Paulson O.B.** Cerebral autoregulation // *Stroke*. — 1984. — Vol. 15. — P. 413-416.
46. **Strecker T., Dux M., Messlinger K.** Increase in meningeal blood flow by NO interaction with calcitonin related peptide receptor and prostaglandin synthetase inhibition // *Cephalalgia*. — 2002. — Vol. 22(3). — P. 233-241.
47. **Thompson B.G., Pluta R.M., Girton M.E.** et al. NO mediation of thermoregulation, but not autoregulation of cerebral blood flow in primates // *J. Neurosurg.* — 1996. — Vol. 84. — P. 71-78.
48. **Tian R., Vogel P., Lassen N.A.** et al. Role of extracellular and intracellular acidosis for hypercapnia-induced inhibition of tension of isolated cerebral arteries // *Circul. Res.* — 1995. — Vol. 76. — P. 269-275.
49. **Toda N., Okamura T.** Nitroxidergic nerve: regulation of vascular tone and blood flow in the brain // *J. Hypertens.* — 1996. — Vol. 14. — P. 423-434.
50. **Kasemsri T., Armstead W.M.** Endothelin impairs ATP-sensitive K⁺ channel function after brain injury // *Am. J. Physiol.* — 1997. — Vol. 273. — H2639-H2647.
51. **Kharana V.G., Feteric K., Springett M.J.** et al. Functional independence and colocalization of NOS and heat shock protein 90 in cerebral arteries // *J. Cereb. Blood flow Metab.* — 2000. — Vol. 20. — P. 1563-1570.
52. **Kim G.W., Gasche Y., Grzeschik S.** et al. Neurodegeneration in striatum: role of matrix metalloproteinase-9 in early blood-brain barrier disruption // *J. Neurosci.* — 2003. — 23. — P. 8733-8742.
53. **Kis B., Snipes A., Bari F., Busija.** Regional distribution of COX-3mRNA in the central nervous system // *Mol. Brain Res.* — 2004. — Vol. 126. — P. 78-80.
54. **Knot H.J., Nelson M.T.** Regulation of membrane potential and diameter by voltage-dependent K⁺ channels in myogenic cerebral arteries // *Am. J. Physiol.* — 1995. — Vol. 269. — H348-H355.
55. **Kontos H.A.** Role of hypercapnic acidosis in the local regulation of blood flow in skeletal muscle // *Circul. Res.* — 1971. — Vol. 33. — P. 98-105.
56. **Ladecola C.** Neurovascular regulation in the normal brain and in Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2004. — 5. — P. 347-360.
57. **Leffer C.W., Parfenova H., Juggar J.** Carbon monoxide and hydrogen sulfide: gaseous messengers in cerebrovascular circulation // *J. Appl. Physiol.* — 2006. — Vol. 100(3). — P. 1065-1076.
58. **Lennox W.G., Gibbs E.I.** The blood flow in the brain and log of man and the changer induced by alteration of blood gases // *J. Clin. Invest.* — 1932. — Vol. 11. — P. 1155-1175.
59. **Lindauer U., Kunz A., Angstwurm** et al. NO from perivascular nerves modulates cerebral arterial pH reactivity // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 281. — H1353-H1363.
60. **Macda H., Marrelli S.P., Eckmann M.S.** et al. Reactivity of cerebral blood flow to carbon dioxide in hypertensive patients // *J. Hypertens.* — 1994. — Vol. 12. — P. 191-197.
61. **Madamanchi N.R., Vendrov A., Runge M.S.** et al. Oxidative stress and vascular disease // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2005. — Vol. 25. — P. 29-38.
62. **MacRitchie A.N., Jun S.S., Chen Z.** et al. Estrogen upregulates eNOS synthase gene expression in artery endothelium // *Circul. Res.* — 1997. — Vol. 81. — P. 355-362.
63. **Miao L., Dai Y., Zhang J.** Mechanism of Rho/Rho kinase activation in endothelin-induced contraction in rabbit basilar artery // *Am. J. Physiol.* — 2002. — Vol. 283. — H983-H987.
64. **Ujiie H., Chaytor A.T., Bakker L.M.** et al. Essential role of Gap junctions in NO- and prostanoid independent relaxation evoked by acetylcholine in intracerebral arteries // *Stroke*. — 2003. — Vol. 34. — P. 544-550.
65. **Van Gruder G.P., Westby C.M., Greiner J.J.** Endothelin-1 vasoconstrictor tone increases with age // *Hypertension*. — 2007. — Vol. 50. — P. 403-410.
66. **Vantanajal J.S., Ashmed J.C., Anderson** et al. Differential sensitivity of cerebral and branchial blood flow to hypercapnia in humans // *J. Appl. Physiol.* — 2007. — Vol. 102. — P. 87-93.
67. **Wang Q., Paulson O.B., Lassen.** Effect of NO blockade by L-NAME on cerebral blood flow response to changes in carbon dioxide tension // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 1992. — Vol. 12. — P. 947-952.

68. **Welsh D.G., Segal S.S.** Endothelial and smooth muscle cells conduction in arterioles controlling blood flow // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — H178-H186.

69. **Williams W.G., Jones D.L., Colton C.D.** Endothelin ET_A and ET_B receptors raise vasoconstriction in human-resistant vessels // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 1991. — Vol. 180. — P. 475-480.

70. **Wu C.** Heat shock Transcription factors: structure and regulation // *Annual review of cell and developmental biology.* — 1995. — Vol. 11. — P. 441-469.

71. **Yergey J.A., Heyes M.P.** Brain eicosanoid formation following acute penetration injury as studies by in vivo micro-

dialysis // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* — 2002. — Vol. 38. — P. 137-145.

72. **You J.M., Golding E.M., Bryan R.M.** Arachidonic acid metabolites, hydrogen peroxide, and EDHF in cerebral arteries // *Am. J. Physiol.* — 2005. — Vol. 289. — H1077-H1083.

72a. **Lis B., Snipes J.A., Simandle S.A., Busija D.W.** Acetaminophen-sensitive prostaglandin production in cerebral endothelial cells // *Am. J. Physiol.* — 2005. — Vol. 288. — R897-R902.

Поступила 08.06.11