

УДК 612.015.11:616.83

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08>

## **БИОФИЗИКА КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ И БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

©**Волобуев А. Н.**, *д-р техн. наук, Самарский государственный медицинский университет,  
г. Самара, Россия, volobuev47@yandex.ru*

©**Романчук П. И.**, *акад. РАМТН, Гериатрический Центр, г. Самара, Россия,  
Romanchukpi@yandex.ru*

## **BIOPHYSICS OF BLOOD CIRCULATION IN VASCULAR DEMENTIA AND ALZHEIMER'S DISEASE**

©**Volobuev A.**, *Dr. habil., Samara State Medical University, Samara, Russia,  
volobuev47@yandex.ru*

©**Romanchuk P.**, *Academician of the RAMTS, Geriatric Center, Samara, Russia,  
Romanchukpi@yandex.ru*

*Аннотация.* Современная рациональная фармакотерапия позволяет соблюдать баланс эффективности и безопасности в клинической гериатрии, который особенно важен у категории пациентов с нейроваскулярной дегенерацией, в том числе при наличии у них тяжелых форм сосудистой коморбидности, требующей многокомпонентной терапии, при условии активного мультидисциплинарного и межведомственного воздействия. Деменция по своему происхождению является смешанной и крайне сложно вычлениить ее первично–дегенеративный или сосудистый компонент. Дифференцированный подход, определяется гетерогенностью патологического процесса, общим для которых является взаимосвязь поражения мозговых сосудов с развитием симптомов поражения головного мозга. Проблема нозологической самостоятельности болезни Альцгеймера является предметом дискуссий для пациентов старших возрастных групп (особенно, у лиц 65 лет и старше). Генез мнестико–интеллектуальных расстройств обусловлен не столько первично–дегенеративными, сколько сосудистыми изменениями, особенно на уровне микроциркуляторного русла. Современная проблема нейродегенерации имеет нейрофизиологическую, биофизическую, геронтологическую, гериатрическую и стратегическую практическую направленность, поскольку констатация причины заболевания обуславливает выбор адекватного лечения. Вследствие большого числа патогенетических механизмов не существует единого и стандартизированного метода лечения сосудистой деменции и болезни Альцгеймера. В любом случае профилактика развития и прогрессирования сосудистой деменции и болезни Альцгеймера должна учитывать этиологические механизмы ее возникновения, т. к. будет различаться у больных с поражением мелких сосудов, окклюзирующим поражением магистральных артерий головы или эмболией кардиогенного генеза. У больных с поражением мелких сосудов основным направлением терапии должна быть нормализация артериального давления, что приводит к улучшению когнитивных функций. В то же время, чрезмерное снижение артериального давления может спровоцировать нарастание мнестико–интеллектуальных нарушений, возможно, вызванным вторичным снижением мозгового кровотока вследствие нарушения ауторегуляции. Биофизика кровообращения при болезни Альцгеймера характеризуется нарушениям ламинарного тока крови и церебральной

гипоперфузией. Как результат, страдает внутриклеточный метаболизм, возникает целый каскад изменений в нейронах, связанный с процессами эксайтотоксичности и оксидантного стресса, что, в свою очередь, стимулирует амилоидогенез. Экспериментально и 25-летними наблюдениями было показано, что длительносуществующее состояние гипоперфузии приводит к гиппокампальным нарушениям. Этот процесс сопровождается нарушениями памяти, структурным изменением капилляров в области гиппокампа, нарушением обмена глюкозы и белков, отложением  $\beta$ -амилоида, активацией глиальной ткани, гибелью нейронов гиппокампа.

*Abstract.* Modern rational pharmacotherapy allows being provided with a balance of efficacy and safety in clinical geriatrics, which is especially important in patients with neurovascular degeneration, including in the presence of severe forms of vascular comorbidity, requiring multi-component therapy, under the condition of active multidisciplinary and interdepartmental impact. Dementia in its origin is mixed and it is extremely difficult to divide into parts its primary degenerative or vascular component. The differentiated approach is determined by the heterogeneity of the pathological process, which common is the relationship of cerebral vascular damages with the development of the brain symptoms damage. The problem of nosological independence of Alzheimer's disease is the subject of discussion for patients of older age groups (especially in people 65 years and older). The genesis of mnestic-intellectual disorders is due not so much to primary-degenerative as vascular changes, especially at the level of the microcirculatory canal. The modern problem of neurodegeneration has a neurophysiological, biophysical, gerontological, geriatric and strategic practical orientation since the diagnosis of the cause of the disease determines the choice of adequate treatment. Due to a large number of pathogenetical mechanisms, there is no single and standardized method of treatment for vascular dementia and Alzheimer's disease. In any case, prevention of the development and progression of vascular dementia and Alzheimer's disease should take into account the etiological mechanisms of its occurrence, because it will vary in patients with failures of small vessels, occlusive damages of the main arteries of the head or an embolism of cardiogenic origin. In patients with failures of small vessels, the main direction of therapy should be the normalization of blood pressure, which leads to improved cognitive functions. At the same time, excessive lowering of blood pressure can provoke an increase in mnestic-intellectual disorders, possibly caused by a secondary decrease in cerebral blood flow due to a violation of autoregulation. Biophysics of blood circulation in Alzheimer's disease is characterized by disorders of laminar blood flow and cerebral hypoperfusion. As a result, failure intracellular metabolism, there is a cascade of changes in neurons associated with the processes of excitotoxicity and oxidant stress, which in turn stimulates amyloidogenesis. Experimental and 25-year observations have shown that the long-existing state of hypoperfusion leads to hippocampal disorders. This process is accompanied by memory impairment, structural changes in the capillaries in the hippocampus, impaired glucose and protein metabolism,  $\beta$ -amyloid deposition, activation of glial tissue, the death of hippocampal neurons.

*Ключевые слова:* биофизика кровообращения головного мозга, болезнь Альцгеймера, висцеральный мозг, когнитивные нарушения, когнитивная нейрофизиология, когнитивная память, нейровизуализация, нейрореабилитация, нейросеть «мозг-микробиота», сосудистая деменция, функциональное питание, хрономедицина.

*Keywords:* brain blood circulation Biophysics, Alzheimer's disease, visceral brain, cognitive impairment, cognitive neurophysiology, cognitive memory, neuroimaging, neurorehabilitation, brain-microbiota neural network, vascular dementia, functional nutrition, chronomedicine.

Государственная стратегия направлений в геронтологии — науке, изучающей биологические, социальные и психологические особенности старения, и в гериатрии — учении о лечении и профилактике заболеваний в пожилом и старческом возрасте - изучение разных аспектов влияния мультидисциплинарных и межведомственных влияний (воздействий) на пожилую организм. Такое внимание обусловлено тем, что не только современная рациональная фармакотерапия с позиции доказательной медицины и П4-медицины позволяет соблюдать баланс эффективности и безопасности в клинической гериатрии, который особенно важен у этой категории пациентов, в том числе при наличии у них тяжелых форм сосудистой коморбидности, требующей многокомпонентной терапии, а также активное и достаточно длительное контролируемое мультидисциплинарное и межведомственное воздействие [1, 15, 16, 22, 28, 29].

Общество 21 века характеризуется всеобщностью стрессоров, воздействующих на каждого человека в разной степени (Рисунок 1). Кроме того, экспериментальные, клинические и эпидемиологические данные показали, что хроническая активация стрессового ответа может участвовать в развитии различных соматических, а также нейропсихиатрических заболеваний. Накопленные данные этиопатогенеза болезни Альцгеймера (БА) показали, что нейроэндокринные и поведенческие изменения, сопровождающие реакцию на стресс, влияют на нейрональный гомеостаз и ставят под угрозу несколько ключевых нейронных процессов. Медиаторы нейроэндокринного стрессового ответа, при многократном или хроническом повышении, оказывают прямое пагубное воздействие на мозг, нарушая нейрональный метаболизм, пластичность и выживание [45].

Стресс-индуцированные гормональные и поведенческие реакции могут также участвовать в развитии гипертонии, атеросклероза, инсулинорезистентности и других периферических нарушений, которые могут косвенно индуцировать невропатологические процессы, участвующие в развитии и прогрессировании БА.

Важно отметить, что вызванные стрессом пагубные эффекты как этиологические факторы БА актуальны, поскольку их коррекция, лечение и профилактика будут способствовать ослаблению прогрессирования БА [45].

Старение само по себе не является самым ведущим фактором риска развития многих заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания, БА и сосудистой деменции. Нормальное физиологическое старение само по себе не приводит к прогрессирующей нейроваскулярной дисфункции.

Деменция — это синдром, обычно хронический или прогрессирующий, при котором происходит деградация когнитивной функции (то есть способности мыслить) в большей степени, чем это ожидается при нормальном старении (Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ), 2017) [33].

Современные методы нейровизуализации и нейропсихологического тестирования позволяют диагностировать структуру и характер «церебрального резерва», «когнитивного мозга» и «когнитивного потенциала» [23].

1. Деменция — это синдром, при котором происходит деградация памяти, мышления, поведения и способности выполнять ежедневные действия.

2. Деменция поражает, в основном, пожилых людей, но она не является нормальным состоянием старения.

3. Во всем мире насчитывается около 50 миллионов людей с деменцией, и ежегодно происходит почти 10 миллионов новых случаев заболевания.

4. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции – на нее приходится 60-70% всех случаев.



инсультом и хронической недостаточностью кровоснабжения головного мозга регулярно попадают также в сферу внимания кардиологов, терапевтов и врачей других специальностей. Хроническая сосудистая мозговая недостаточность – одна из основных причин развития когнитивных нарушений и деменции, а также инвалидизации в пожилом возрасте [7].

Необходимо, подчеркнуть значение второго фактора - старения, поскольку наличие сосудистых нарушений у лиц 65 лет и моложе не приводит к увеличению риска возникновения БА.

Цереброваскулярные заболевания, приводящих к снижению церебрального кровотока, увеличивает риск возникновения сосудистой деменции и БА, а прогрессирование когнитивного дефекта сопровождается снижением регионарного мозгового кровотока в височно-теменных отделах и нарушением метаболизма глюкозы. Кроме того, отмечается дефицит транспортера глюкозы I, локализованного в эндотелиальных клетках.

Регионарный гипометаболизм, выявляемый у пациентов с БА, является не первично-дегенеративным, а сосудистым по своему происхождению, поскольку, он предшествует возникновению первично-дегенеративных изменений.

Абрахам Маслоу в течение всей своей жизни пытался доказать тот факт, что люди постоянно находятся в процессе самоактуализации. Под этим термином он имел в виду стремление человека к саморазвитию и постоянной реализации внутреннего потенциала. Самоактуализация является высшей ступенью среди потребностей, которые составляют несколько уровней в человеческой психике.

Абрахам Маслоу признавал, что люди имеют множество различных потребностей, но также полагал, что эти потребности можно разделить на пять основных категорий (Рисунок 2):

1. Физиологические: голод, жажда и т. д.
2. Потребности в безопасности: комфорт, постоянство условий жизни.
3. Социальные: социальные связи, общение, привязанность, забота о другом и внимание к себе, совместная деятельность.
4. Престижные: самоуважение, уважение со стороны других, признание, достижение успеха и высокой оценки, служебный рост.
5. Духовные: познание, самоактуализация, самовыражение, самоидентификация.

В современной системе иерархии человеческих потребностей выделяется семь основных уровней (приоритетов) (Рисунок 3):

1. Физиологические потребности: голод, жажда и т. д. (низший).
2. Потребность в безопасности: чувство уверенности, избавление от страха и неудач.
3. Потребность в принадлежности и любви.
4. Потребность в уважении: достижение успеха, одобрение, признание.
5. Познавательные потребности: знать, уметь, исследовать.
6. Эстетические потребности: гармония, порядок, красота.
7. Потребность в самоактуализации: реализация своих целей, способностей, развитие собственной личности (высший).

По мере удовлетворения низлежащих потребностей, все более актуальными становятся потребности более высокого уровня, но это вовсе не означает, что место предыдущей потребности занимает новая, только когда прежняя удовлетворена полностью. Также потребности не находятся в неразрывной последовательности и не имеют фиксированных положений, как это показано на схеме. Такая закономерность имеет место как наиболее устойчивая, но у разных людей взаимное расположение потребностей может варьироваться.



Рисунок 2. Иерархия потребностей по А. Маслоу [36].

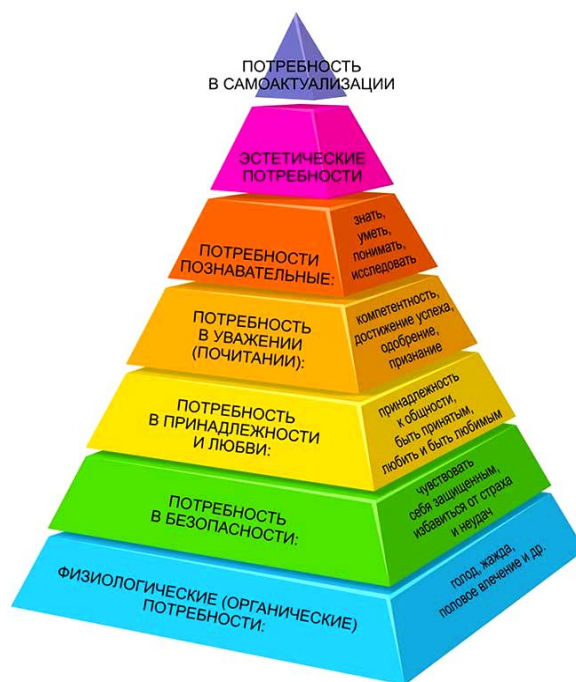


Рисунок 3. Современная иерархии человеческих потребностей. Ступени (снизу вверх): 1. Физиологические. 2. Безопасность. 3. Любовь/Принадлежность к чему-либо. 4. Уважение. 5. Познание. 6. Эстетические. 7. Самоактуализация.

Инновационные методы П4-медицины управления нейропластичностью позволяют провести своевременную профилактику факторов, снижающих нейропластичность, сохранить факторы положительного влияния на нейропластичность, а главное – своевременно применить в практическом здравоохранении комбинированные методы сохранения и развития нейропластичности головного мозга человека.

Своевременное применение в практическом здравоохранении перечисленных ниже десяти комбинированных и/или дополнительных методов управления нейропластичностью позволяют достичь сохранения и развития нейрогенеза и нейропластичности, а также других поставленных целей.

Представляем десять основных факторов, отрицательно влияющих на процессы нейропластичности головного мозга человека [26, 27]:

1. Электромагнитная «перегрузка» и интернет зависимость.
2. Хронический стресс.
3. Бессонница и хронические виды инсомний.
4. Отсутствие культуры жизнедеятельности.
5. Низкий уровень духовности и нравственности.
6. Тунеядство и паразитирование в обществе.
7. Прелюбодеяние.
8. Загрязненная питьевая вода.
9. Плохая экология.
10. Несбалансированное питание и продукты низкого качества.

В последнее время установлены десять основных факторов, положительно влияющих на процессы нейропластичности [26]:

1. Духовность и нравственность личности.
2. Творческие виды деятельности.
3. Здоровый образ жизни, гигиена мозга и гимнастика для мозга.
4. Качественная и чистая питьевая вода.
5. Хорошая экология.
6. Качественное, сбалансированное и функциональное питание [25].
7. Циркадианный сон.
8. Повышение стрессоустойчивости.
9. Персонафицированные геропротекторы.
10. Гармоничная семья.

Десять комбинированных и/или дополнительных методов, которые активируют процессы нейрогенеза и нейропластичность [26]:

1. Творческая личность, постоянно совершенствующая и длительно сохраняющая информационный поток на протяжении всей жизнедеятельности.
2. Гигиена мозга и гимнастика для мозга.
3. Хорошая экология, качественная и чистая питьевая вода, с повышенным содержанием микроэлементов (по требованию).
4. Коммуникации с природой, растительным и животным миром.
5. Нутригеномика и нутригенетика, употребление функциональных продуктов питания «Самарский здоровяк».
6. Управление циркадианными ритмами, региональное и сезонное воздействие на хронобиологические циркадианные процессы.
7. Современные персонафицированные геропротекторы с позиции доказательной медицины.
8. Управление стрессоустойчивостью и ее повышение.
9. Управляемые целевые показатели артериальной гипертензии и артериальной гипотонии.
10. Гармоничная семья, семейные интеллектуальные нейрокоммуникации на протяжении всей жизни.

Человек никогда не бывает статичен, он всегда в динамике, в движении. Как свободное существо человек ответственен за реализацию наибольшего числа жизненных возможностей. С гуманистической точки зрения поиск подлинного существования требует чего-то большего,

чем удовлетворение биологических потребностей, и, даже большего, чем удовлетворение социальных потребностей. Современный *Homo sapiens* отказывается от становления, отрицая заложенную в них возможность полноценного человеческого существования. Для гуманистического психолога такой человек, отказавшийся от поиска смысла, наполнения им своей жизни является предателем самого себя. Тот, кто предал человеческую сущность не в состоянии ответить на основные вопросы своей жизни: кто я? Имеет ли моя жизнь смысл? Как я могу реализовать себя, даже, если я навсегда один? Вместо этого человек может подчиниться требованиям общества и не выходить за эти пределы. Исследователи отмечают, что поиск смысла жизни — дело трудное: многие становятся отчужденными по отношению к себе и другим, некоторым не хватает мужества настоять на своем, иные предпочитают принять то, что говорят друзья и родители, общество в целом. Преодоление этой проблемы может побудить человека сосудистой деменции делать что-нибудь стоящее. *Homo sapiens* должен принять на себя ответственность за выбор и направление своей судьбы, так как он ответственен за одну единственную жизнь — свою собственную (Рисунок 4).

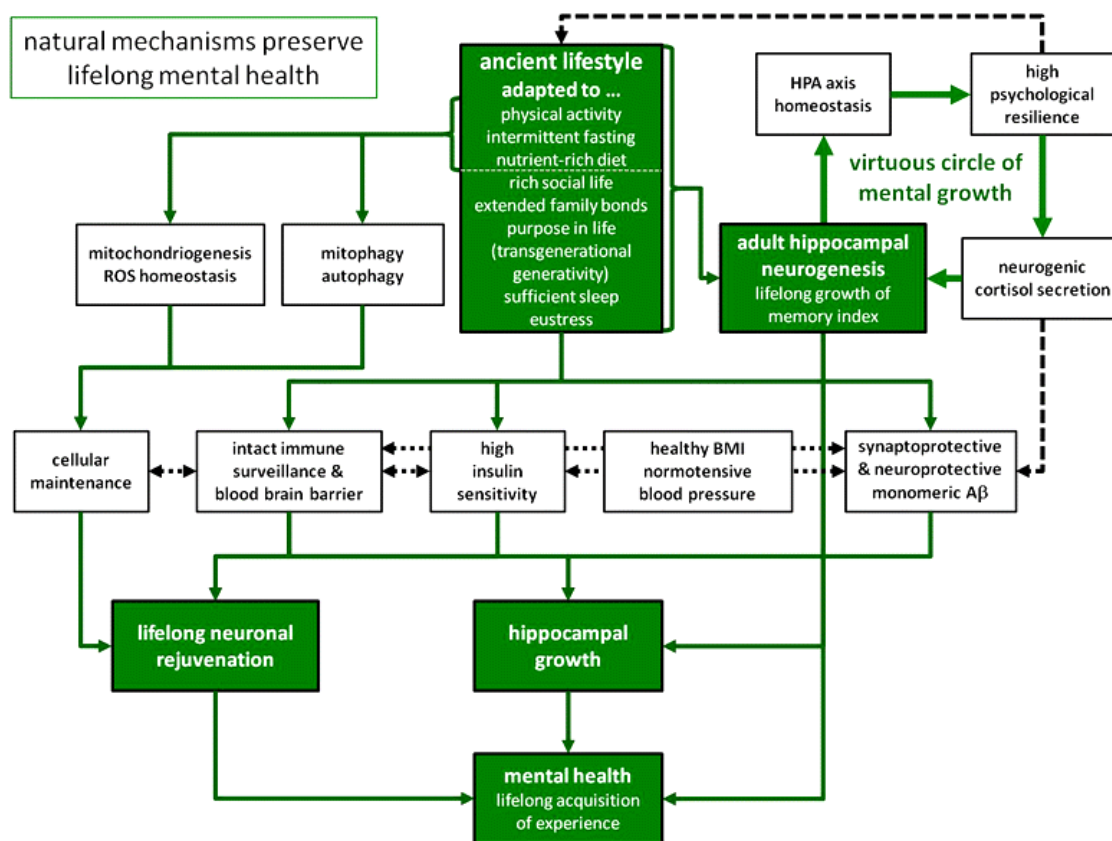


Рисунок 4. Нейрональная профилактика когнитивных нарушений [53].

*Невозможность самоактуализации современным Homo sapiens ведет к депрессивным расстройствам.*

Депрессивные расстройства имеют огромную медицинскую и социальную значимость. Депрессия является серьезным осложнением цереброваскулярной патологии, в значительной степени ухудшающим прогноз и течение основного заболевания. Проведенные исследования показали, что депрессия приводит к нарушениям нейропластичности, что, возможно, служит основой для хронизации процесса и развития когнитивного дефицита. При развитии депрессивных расстройств также отмечается синдром гиперкоагуляции. Гиперкортизолемиа является фактором риска прогрессирования атеросклеротического поражения. Повышение



содержания катехоламинов приводит к активации тромбоцитарного звена гемостаза, повышению фактора VIII и фактора Виллибранда, снижению фибринолитической активности. Важно отметить, что на фоне терапии антидепрессантами отмечается нормализация реологических свойств крови.

Присоединение депрессии к сосудистому поражению головного мозга неизбежно приводит к углублению когнитивных расстройств. В большинстве случаев отмечаются замедление скорости психомоторных реакций, трудности концентрации внимания, нарушения памяти. У больных с постинсультной депрессией в наибольшей степени страдают спонтанная активность, программирование и контроль за выполнением заданий, нейродинамические характеристики.

Тяжесть когнитивных нарушений во многом зависит от тяжести депрессивного расстройства, возраста больного и сопутствующей церебральной патологии [9–10].

Хронический стресс, экологические токсины, хронические инфекции и генетическая предрасположенность ускоряют прогрессирование БА. Указанные взаимодействия между различными патологическими процессами активируют множество порочных циклов, которые делают нейродегенеративный процесс при БА необратимым (Рисунок 5) [53].

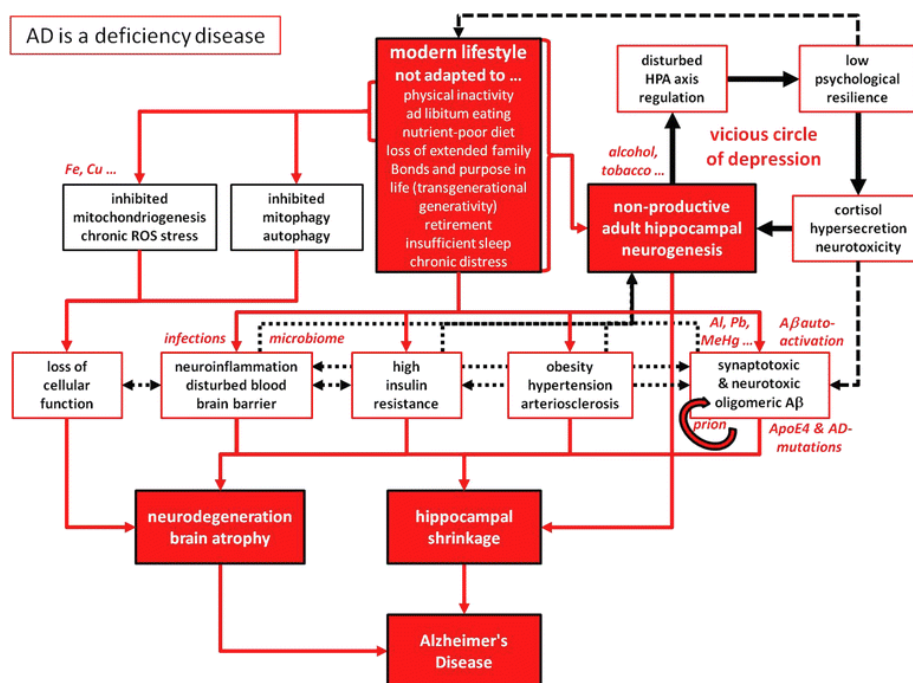


Рисунок 5. Патофизиологическая взаимосвязь нейронального коррелята депрессии с когнитивным и висцеральным мозгом при БА [53].

Пожизненное приобретение знаний, информационные положительные нейрокоммуникации позволяют сохранению психического здоровья и активного долголетия (Рисунок 4).

#### Связь между стрессом и болезнью Альцгеймера

Достоверное уменьшение объема гиппокампа у больных депрессией (по сравнению с группой здоровых испытуемых) уже после первого депрессивного эпизода достигает 11% для серого и до 25% для белого вещества. Значения уменьшения объема нервной ткани (в частности, 10–25% для гиппокампа) у человека и лабораторных животных примерно одинаковы. Это позволяет предполагать, что и длина дендритов гиппокампальных нейронов

у пациентов с депрессией уменьшается не менее чем на 30–50%, т.е. число синаптических контактов и объем перерабатываемой информации сокращается на 1–2 порядка, что и ведет к серьезному нарушению эмоционального реагирования.

По данным функциональной нейровизуализации (магнитно-резонансной спектроскопии или функциональной МРТ — фМРТ и позитронно-эмиссионной томографии — ПЭТ), у больных депрессией в этих лимбических структурах и в префронтальной коре снижены локальный мозговой кровоток и метаболизм глюкозы, тогда как объем миндалины и уровень ее метаболизма увеличены.

Аффективные расстройства у человека, как и вызванные стрессом и сходные с депрессией нарушения поведения у животных, ассоциируются с повреждением лимбических и ряда других структур мозга в виде нарушения морфологии и функции дендритов (их укорочения, снижения числа шипиков и синаптических контактов) и проводящих путей, а также снижения метаболизма и гибели части нервных и глиальных клеток.

Эти данные согласуются с клиническими наблюдениями о высокой коморбидности депрессии и тревоги, а также с современными представлениями о том, что хронический стресс и тревожные расстройства, вызванные стрессогенными факторами, могут не просто предшествовать депрессии или ассоциироваться с ней, но и являться причиной некоторых форм депрессивных расстройств. Локализация морфологических нарушений в лимбической системе, базальных ганглиях и ростральных отделах коры может обуславливать многие как собственно аффективные (снижение настроения, тревога, раздражительность), так и моторные, вегетативные и мнестико-когнитивные расстройства при депрессии.

Основной причиной повреждения и гибели клеток мозга считается эксайтотоксичность (англ. excitotoxicity) — цитотоксическое действие ряда агентов, прежде всего возбуждающих аминокислот (глутамата, NMDA), а также кальция. В норме последовательность синаптических событий приводит к генерации постсинаптическим нейроном нервного импульса. Однако в условиях патологии (при избытке основных возбуждающих нейротрансмиттеров — глутамата и NMDA,  $Ca^{2+}$  и при генетически обусловленном нарушении активности  $Na^+/K^+$ -АТФазы) может происходить лавинообразное увеличение внутриклеточной концентрации  $Ca^{2+}$ , что ведет за собой повреждение и утрату отдельных отростков или гибель нервной клетки.

Этим деструктивным процессам в наибольшей степени способствует повышенное содержание кортикостероидов (главным образом, кортизола), характерное для состояний дистресса и депрессии. Роль гиперактивности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси в нейропластических явлениях подтверждается тем, что у лабораторных животных вызванных стрессом и сходных с депрессией состояниях в крови значительно повышено содержание кортикотропин-рилизинг-фактора (КТРФ), АКТГ и кортизола; искусственное введение кортикостероидов (в отсутствие стресса) вызывает такие же изменения нервной ткани, как и стрессогенная ситуация, а адренэктомия предотвращает влияние стрессоров (Рисунок 6).

У 33–66% больных депрессией отмечается гиперплазия надпочечников, а содержание кортизола повышено и положительно коррелирует с тяжестью состояния [14].

Порочный круг стресса (Рисунок 7). На правой дуге цикла повышенный стресс обостряет БА, вызывая более быстрым развитием патологии и потерей когнитивной функции. На левой дуге цикла болезнь активируют стрессоустойчивые нейронные цепи, вызывая нейропсихиатрические сопутствующие патологии, включая депрессию и агрессивное поведение. Главная и основная роль как в обострении БА стрессом (в центре), это связанные со стрессом симптомы, вызванные продолжающейся нейродегенерацией [46].



Рисунок 6. Нейрофизиологические механизмы депрессии [9, 10, 14].

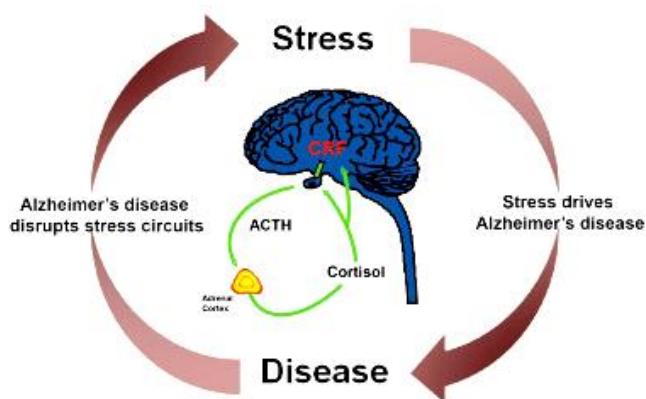


Рисунок 7. Порочный круг стресса [46].

Сосудистая деменция, считающаяся второй по распространенности причиной когнитивных нарушений после БА у пожилых граждан 65 лет и старше (Рисунок 8), предполагает нарушение памяти и когнитивных функций как следствие цереброваскулярных заболеваний. Хроническая церебральная гипоперфузия — распространенное патофизиологическое состояние, часто встречающееся при сосудистой деменции.

Нейроваскулярная дегенерация — нейронные повреждения и нарушения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), бета-амилоидный индуцированный оксидативный и нитрозативный стресс, дисфункция митохондрий и нейроинфламация, способствуют и усугубляют течение болезни. Сосудистые когнитивные нарушения включают гетерогенную группу когнитивных расстройств различной степени тяжести. Патогенные факторы, участвующие в развитии сосудистой деменции, подчеркивают актуальность цереброклеточного стресса и гормональных реакций на нейроваскулярные и нейропротекторные механизмы [52].

Главная функция ГЭБ — поддержание гомеостаза мозга. Он защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из артериального русла в мозг

поступают питательные, биоактивные вещества; в направлении венозного русла с лимфатическим потоком выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани.

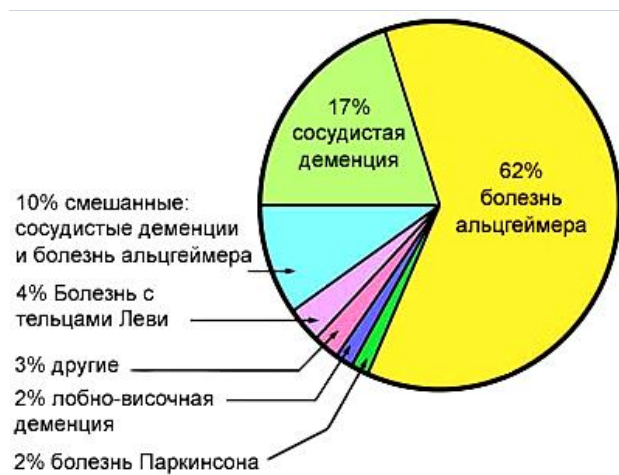


Рисунок 8. Структура нейродегенеративных заболеваний.

Для гомеостаза головного мозга необходим функционирующий ГЭБ (Рисунок 9). При нейродегенеративных заболеваниях (сосудистой деменции и БА) которые вызывают структурно–функциональные изменения мозга, происходит дальнейшая нейродегенерация.

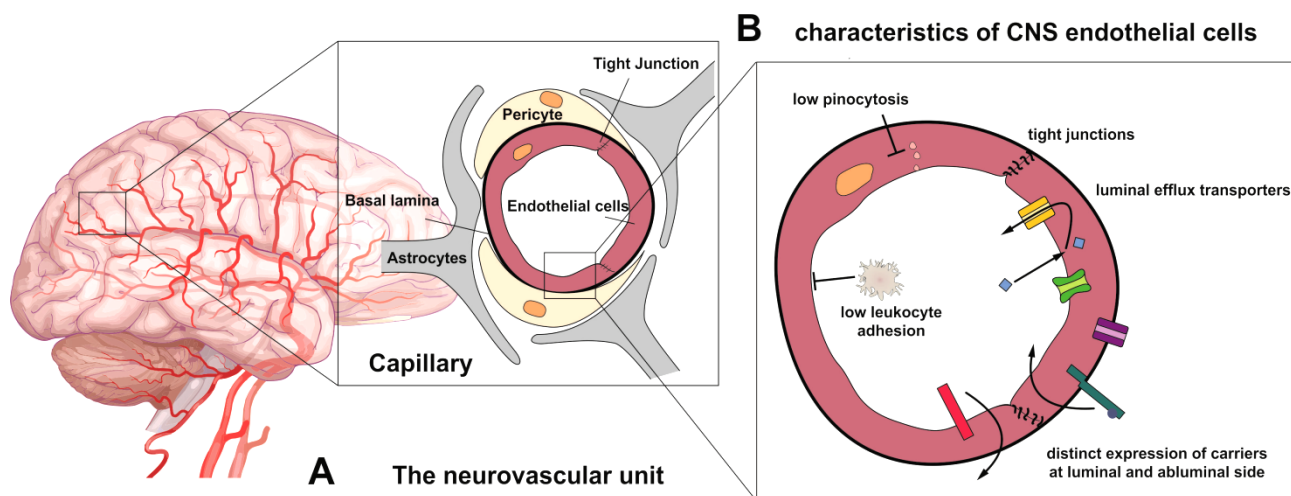


Рисунок 9. Гематоэнцефалический барьер при БА [52].

Важным реабилитационным и лечебно–профилактическим направлением является нейробиологическая роль механизмов защиты эндогенных клеток от стресса как потенциально инновационного подхода связанного с сосудисто–индуцированным патогенным детерминизмом сосудистой деменции и БА.

Рост числа сердечно–сосудистых заболеваний (сосудистой коморбидности), коррелирующий с возрастом, обусловлен прогрессированием эндотелиальной дисфункции, приводящей к системному атеросклерозу. На фоне локального и/или тотального поражения сосудов организм с трудом обеспечивает и субстратную органную перфузию и адекватное функционирование механизмов синтеза энергии. Если говорить о маркерах ингибирования энергосинтеза, выявляемых у пациентов пожилого возраста, то их можно подразделить на:

–клинические, реализующиеся нарушениями когнитивной, эмоциональной и двигательной сфер;

–лабораторные, характеризующиеся гипергликемией, лактатацидозом и дисбалансом свободно-радикальных процессов с ростом уровня МДА на фоне снижения антипероксидной активности плазмы;

–инструментальные, демонстрирующие наличие очагов лакунарной ишемии и других признаков хронической ишемии мозга при КТ/МРТ, а также снижение амплитуды спектра ЭЭГ и КСА ЭЭГ со сосудистой деменцией сдвигом частотного диапазона в сторону медленных волн, совокупность которых является отражением депрессии электрогенеза мозга [30].

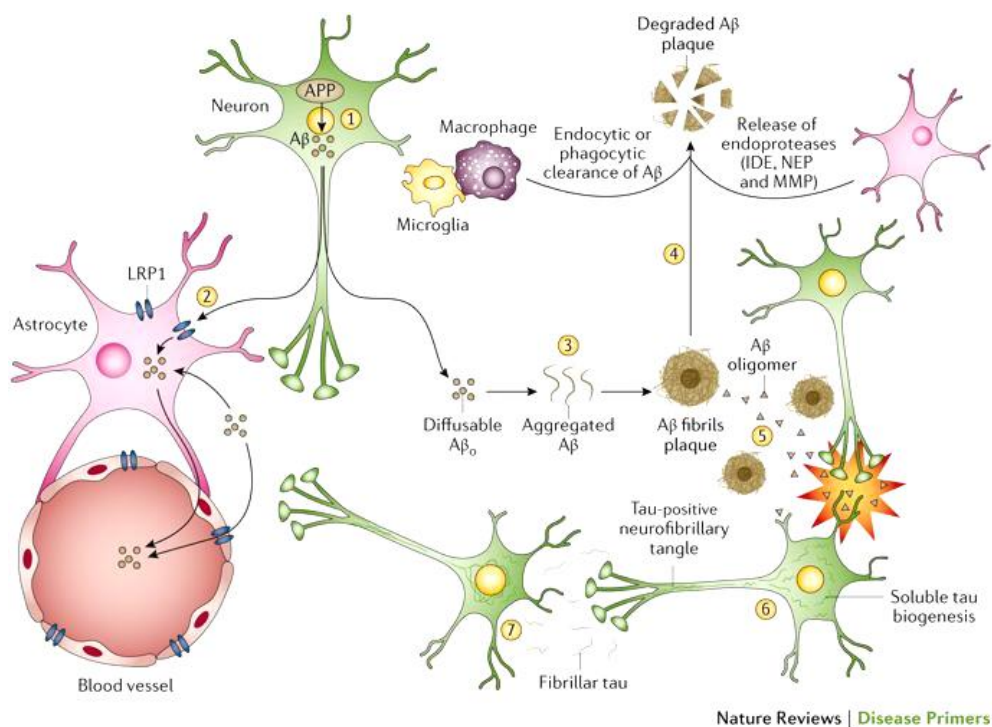


Рисунок 10. Патогенез нейроваскулярной дегенерации [39].

При исследовании взаимосвязи БА и сосудистых изменений, следует учитывать также роль характерной для этого заболевания церебральной амилоидной ангиопатии. Она может приводить не только к лобарным кровоизлияниям (что хорошо известно), но также к поражению мелких церебральных — кортикальных и лептоменингеальных — сосудов с возникновением небольших завершённых и незавершённых инфарктов. Взаимосвязь сосудистых факторов риска с возникновением БА в настоящее время довольно трудно объяснить только теми процессами, которые происходят на клеточном уровне, особое значение в патогенезе этого заболевания придают патологии капилляров, приводящей к церебральной гипоперфузии. По данным целого ряда патоморфологических исследований, при БА отмечаются выраженные изменения капилляров в виде истончения базальной мембраны, дегенерации перицитов, отложения коллагена, изменений эндотелиальных клеток (Рисунок 10) [39].

Рассматривая этиопатогенетическое значение капилляропатии и хронической церебральной гипоперфузии при БА, следует учитывать и тот факт, что поражение капилляров может возникать вследствие характерных для этого заболевания первично-дегенеративных изменений. Поражение капилляров в силу законов гидродинамики приводит к нарушениям ламинарного тока крови и церебральной гипоперфузии. Как результат,

страдает внутриклеточный метаболизм, возникает целый каскад изменений в нейронах, связанный с процессами эксайтотоксичности и оксидантного стресса, что, в свою очередь, стимулирует амилоидогенез. Экспериментально было показано, что длительно существующее состояние гипоперфузии приводит к гиппокампальным нарушениям. Этот процесс сопровождается нарушениями памяти, структурным изменением капилляров в области гиппокампа, нарушением обмена глюкозы и белков, отложением  $\beta$ -амилоида, активацией глиальной ткани, гибелью нейронов гиппокампа [11, 12, 32].

Большинство нейронов не иннервируют непосредственно общую сосудистую систему; большинство нейронно-опосредованных входов составляют скорее глиальные посредники (Рисунок 11). Что касается нейроглиоваскулярной сигнализации, наиболее важными структурно-функциональными единицами считаются астроциты, чьи терминальные процессы называются сосудистой сетью, обертывание вокруг кровеносных сосудов в мозге, чтобы способствовать целостности ГЭБ, а также облегчению нейроваскулярной связи [48].

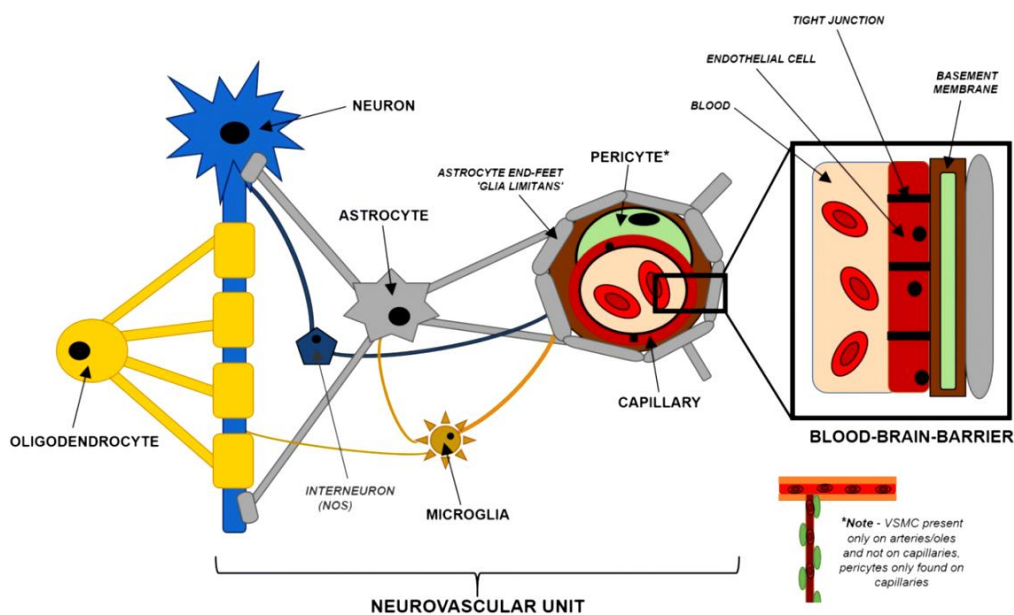


Рисунок 11. Нейроваскулярные структурно-функциональные единицы при сосудистой деменции и БА [48].

Мозг человека составляет всего 2% от общего веса тела, но получает от 15 до 20% от общего сердечного выброса [38]. Поэтому очевидно, что мозг требует эффективного и адекватного кровоснабжения для поддержки метаболических требований, которые он предъявляет. В отличие от большинства органов и тканей, мозг имеет жестко регулируемый ГЭБ, который предотвращает утечку крови в паренхиму и защищает мозг от токсических агентов и инфекции. Нейроны, таким образом, не находятся в прямой ассоциации с кровью, но функционально и структурно связаны с сетью типов клеток в структуре, называемой нейроваскулярной единицей (neurovascular unit (NVU)) [44]. NVU облегчают церебральный кровоток (cerebral blood flow (CBF)) в ответ на метаболическую активность нейронов в отношениях, называемых нейроваскулярной связью [49]. Нейроваскулярные соединения обеспечивает работу мозга пропорционально, которые соответствуют CBF в ответ на невральную деятельность, тем NO менее дисфункция neurovascular соединения, или причиненная патологией или вызреванием самой, может причинить более дополнительные церебральные патологии и неврологические заболевания. Нейроваскулярные связи нарушаются в определенных неврологических условиях. Необходимо, установить как

сердечно-сосудистые заболевания могут повлиять на регуляцию СВФ и нейроваскулярные связи (Рисунок 12) [48].

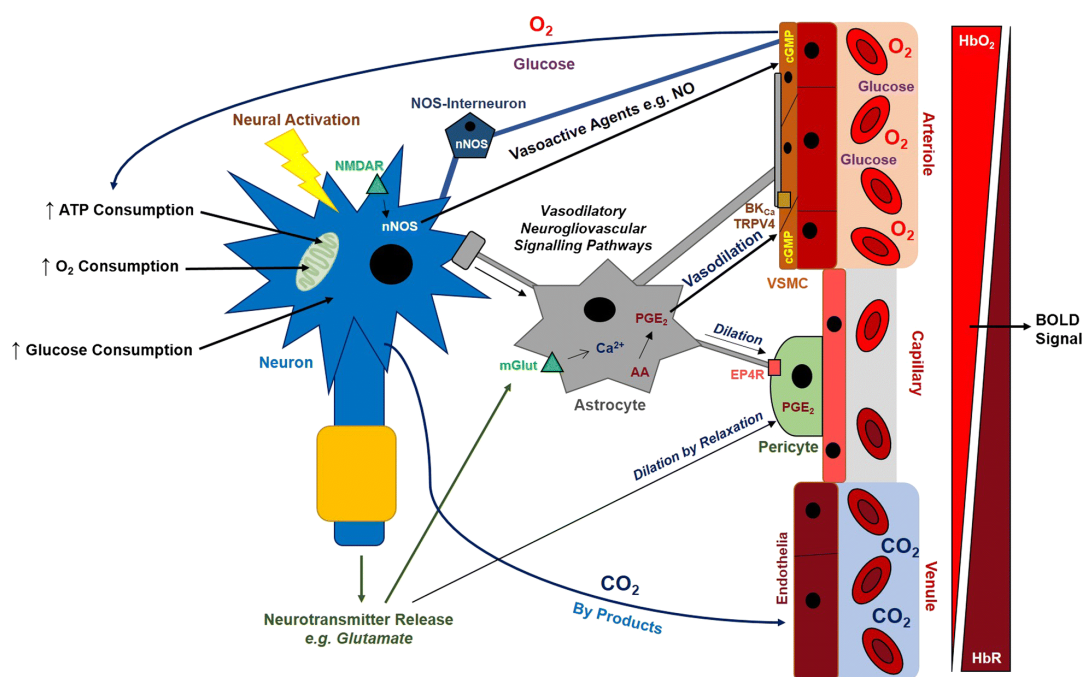


Рисунок 12. Нейрофизиология нейроваскулярных связей при сосудистой деменции и БА [48].

Нейрофизиология нейроваскулярных связей. NVU облегчает гемодинамические изменения (изменение в СВФ) в ответ на нервную деятельность. Эта связь называется нейроваскулярной связью или функциональной гиперемией и необходима для нормального метаболического функционирования нейронов и мозга в целом (Рисунок 11) [49]. Нейроваскулярная связь, как полагают, управляется прямыми нейронными и эндотелиальными взаимодействиями, или через сложные нейроглиоваскулярные сигнальные пути [48].

### *Биофизика церебрального кровообращения при тяжелых нейродегенеративных заболеваниях*

Церебральное кровообращение проявляет большую стабильность, чем кровообращение в любой другой части тела. Перепад давления от артерий к венам совершенно одинаков во всех капиллярных сетях [50]. Мозговые сосуды очень устойчивы к обычным нервным и гуморальным влияниям, что находится в соответствии с более или менее постоянной потребностью ЦНС в кислороде [13].

В истории исследования регуляции мозгового кровообращения долго не был решен вопрос, какими гемодинамическими механизмами он осуществляется – внешними (изменение уровня системного АД) или внутренними (активным изменением величины просвета сосудов самого мозга).

Первоначально думали, что мозговое кровообращение вообще не изменяется. Такое предположение было сделано Монро [47], который рассуждал следующим образом. Ввиду того, что мозг, кровь, находящаяся в его сосудах, церебральная жидкость несжимаемы и помещаются в черепной коробке с абсолютно ригидными стенками, количество крови в полости черепа, заключенное в оболочечных и мозговых сосудах, измениться не может.

Через полвека Келли [42] подкрепил это мнение своими экспериментами на обескровленных животных. Он показал, что кровеносные сосуды мозга оставались после

смертельного кровоизлияния заполненными кровью, в то время как во всех других органах они запустевали. Эта концепция оказалась жизнеспособной и укрепилась в физиологии под названием «доктрина Монро–Келли». Исследования Хилла [41] можно считать рубежом следующего этапа в истории изучения мозгового кровообращения. Его опыты, с одной стороны, подтвердили, что в ригидной черепной коробке количество крови в мозговых сосудах остается относительно стабильным, но с другой стороны, они доказали, что интенсивность мозгового кровообращения может изменяться и это происходит, главным образом, за счет изменения скорости кровотока. Основным выводом Хилла – мозговое кровообращение может изменяться. Однако это происходит только в результате изменений уровня артериального и венозного давлений. Возможность кратковременного изменения суммарного объема артериальной, венозной крови и ликвора в полости черепа долгое время не признавалось, т. к. не удавалось зарегистрировать эти изменения. Однако оказалось, что правило о неизменяемости в полости черепа суммы объемов крови и ликвора фактически не соблюдается во время сердечного цикла. По данным [19] в норме в мозгу кошки за кардиоцикл притекает 0,15–0,20 мл крови, из которых 80% оттекает благодаря компенсаторным механизмам и только 20% задерживается во время систолы в мозговых артериях, что увеличивает радиальный размер мозга не более, чем на 20–30 мкм при условии герметичности полости черепа.

Наличие механизмов, поддерживающих слабый кровоток и кровяное давление в капиллярах при резком падении системного АД характерно, по-видимому, только для мозга, т.к. в других частях организма подобного обнаружено не было. И хотя сохраняющийся при этом капиллярный кровоток в головном мозге очень слабый, он может иметь некоторое значение для поддержания жизнедеятельности ЦНС, для чего достаточно 10% от нормального кровоснабжения [51]. При падении общего АД почти до нулевого уровня начинают активно функционировать различные сосудистые механизмы мозга, в результате чего в его капиллярах в течение нескольких минут может поддерживаться как редуцированный ортоградный кровоток, так и кровяное давление [21]. Это может препятствовать быстрому возникновению необратимых ишемических повреждений мозговой ткани при резком падении АД.

Известно, что спинномозговая жидкость защищает кровеносное русло мозга, прежде всего, от колебаний гидростатического давления. Давление ликвора и давление крови в венах мягкой мозговой оболочки изменяются вместе, поскольку эти жидкости заключены внутри ригидной герметичной камеры. В такой системе давления по обе стороны венозной сосудистой стенки должны быть равны на всех уровнях церебральной полости независимо от ее положения и ориентации в пространстве.

При вертикальном положении тела человека, в областях, расположенных ниже уровня сердца, артериальное и венозное давления увеличиваются. В областях выше сердца вены спадаются и венозное давление становится приблизительно равным давлению окружающих тканей. Артериальное давление в этих областях падает на величину, эквивалентную высоте столба крови, расположенной выше уровня сердца. Мозговое кровообращение, однако, защищено от влияния уменьшения артериального давления. В положении стоя АД в основании черепа на 25 мм рт. ст. меньше, чем системное артериальное давление. Поскольку и артериальное и венозное и экстравакулярное давления в пределах черепа уменьшаются на одну и ту же величину (~25 мм рт. ст.), перфузионное давление и его градиент от артерий к венам в вертикальном положении не изменяется.

Высокая стабильность кровотока в ЦНС обеспечивается, прежде всего, эффективной гидродинамической стабилизацией всех мозговых артерий, которая обеспечивается наличием



ригидного герметичного черепа, мозговых оболочек и ликворной системы. Все мозговые артерии, начиная с основания мозга и до ветвления на прекапилляры заключены в ликворные каналы мягкой мозговой оболочки, заполненные цереброспинальной жидкостью [3, 18, 31]. Ликвороносные каналы начинаются от цистерны основания мозга и представляют собой единую, сильно разветвленную сеть трубочек, с явно оформленными стенками, образованными мощными пучками коллагеновых волокон и арахноэндотелием (Рисунок 13).

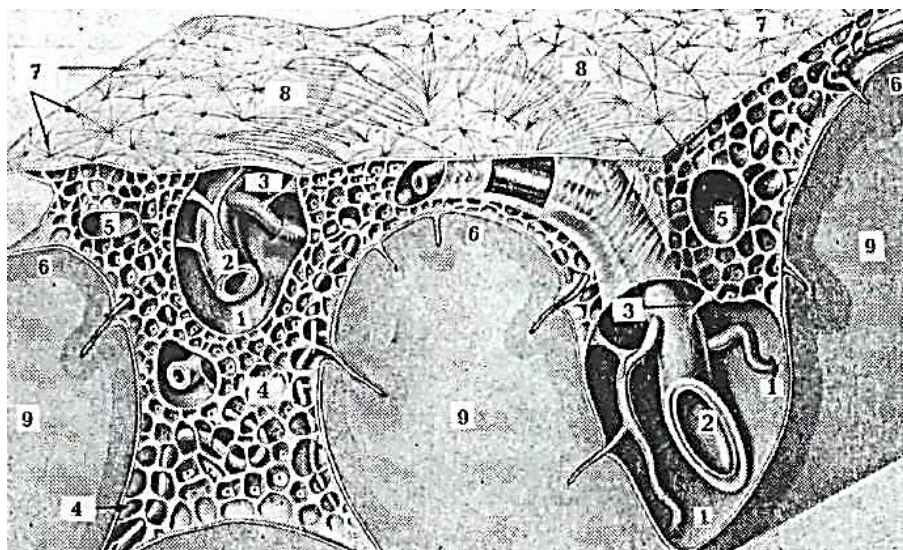


Рисунок 13. Ликворная система головного мозга человека.

Артерии 2, проходящие по ликвороносным каналам 1, сохраняют свое центральное положение благодаря волокнистым конструкциям 3 подвешивающим их к различным структурам мягкой мозговой оболочки. Эти волокнистые струны выполняют роль элементов внешней фиксации сосудистой стенки, удерживающих артерии от спадения в условиях высокого внутричерепного давления. Ликвор, как несжимаемая и неразрывная жидкость, окружающая артерии и заключенная в герметичный и ригидный мешок и костный череп играют основную роль в гидродинамической стабилизации мозговых сосудов, предотвращая резкие изменения геометрии артерий, как в сторону увеличения, так и уменьшения диаметра. Эта универсальная система оказывается эффективной в различных условиях функционирования, предупреждая флаттер и критическое схлопывание артерий при максимальных скоростях кровотока, высоком внутричерепном давлении и низком системном артериальном давлении. По данным [2] при острых колебаниях внутричерепного давления от ~ 250 до 1500 мм вод. ст. не происходит нарушение функции мозга человека. В исследованиях [43] показано, что при достаточно длительном поддержании давления спинномозговой жидкости на уровне 450 мм вод. ст. компенсаторные механизмы, включая рефлекторное повышение АД, оказываются недостаточными и кровоток резко уменьшается. Таким образом, поддержание достаточного уровня кровообращения в головном мозге человека возможно при увеличении внешнего, по отношению к мозговым артериям, давления не более чем на 30 мм рт. ст. Проводились эксперименты по повышению внутричерепного давления и анализу мозгового кровотока у животных. Остановка мозгового кровотока происходит у овец при +25 – 30 мм рт. ст. и при +20 мм рт. ст. у свиней [34], также при +25 – 30 мм рт. ст. у собак [40]. При этом отмечается значительное снижение амплитуды пульсовых колебаний ликвора.

Первой реакцией на повышение внутричерепного давления является венозный стаз без изменений мозгового кровотока. При увеличении внутричерепного давления до 30 мм рт. ст. вначале усиливается венозный отток, а затем происходит постепенное снижение мозгового кровообращения и его остановка.

Нельзя не согласиться с мнением авторов [4] о том, что ригидная герметичная полость черепа, наполненная ликвором, является для мозга как бы естественным плетизмографом. Поэтому изменение величины внутричерепного давления и его пульсовых волн дают ценную информацию об изучаемой системе. На основании многочисленных исследований мозгового кровообращения была сформулирована концепция о структурно–функциональной организации системы внутричерепной гемоликворциркуляции и обоснованы представления о динамике соотношений объемов и давлений в закрытой полости черепа во время сердечного пульсового цикла.

Функциональные параметры системы мозгового кровообращения (СМК) у человека по данным [37] следующие. Из 1500 г внутричерепной массы на внутрисосудистое пространство приходится 80 мл объема, на спинномозговую жидкость 150 мл. В норме мозговой кровоток у человека составляет 750 мл/мин. Время прохождения крови по сонной артерии до яремной вены 10 с. Внутричерепное давление (ВЧД) в горизонтальном положении 10 мм рт. ст. В вертикальном положении 2–12 мм рт. ст., тогда как на поясничном уровне давление ликвора 30 мм рт. ст. Таким образом, давление спинномозговой жидкости того же порядка, что периферическое венозное давление. Мозговой кровоток и потребление  $O_2$  остаются стабильными, пока ВЧД остается ниже диастолического АД по крайней мере на 40 мм вод. ст. Пиальные вены спадаются лишь при значительном повышении ВЧД. Давление в них выше ВЧД на 5–20 мм вод. ст., в то время как для синусов эта разница 5–7 мм вод. ст.

Кровенаполнение полости черепа – величина непостоянная. Она непрерывно изменяется не только в такт с сокращением сердца и частотой дыхания, но испытывает более медленные отклонения (волны III порядка) [20]. Пульсовые колебания составляют 15–20% от общего объема крови в полости черепа. Кроме того кровенаполнение сосудов мозга осуществляется неравномерно. Так как во время систолы кровенаполнение на уровне нижней поверхности мозга, где сосредоточены артерии вилизиева круга, возрастает, в полости свода черепа оно падает. Это происходит за счет уменьшения объема крови в пиальных венах, которые опорожняются в синусы твердой мозговой оболочки, представляющие собой жесткие трубки треугольного сечения и постоянного объема.

Как показывает анализ биофизической организации СМК, энергия среднего артериального давления определяет доставку крови к капиллярам. Характерным является постоянство среднего давления в артериях мозга вплоть до артериол диаметром 50–40 мкм, причем пульсовые колебания составляют 1/3 от его средней величины. Отток крови от мозга и его оболочек обеспечивается переменным компонентом АД — его пульсовыми колебаниями. Систолический приток крови в полость черепа не может быть компенсирован перемещением ликвора в спинальную полость вследствие высокого сопротивления этому перетоку и основная компенсация осуществляется венами.

15–20% пульсовой прирост объема крови в артериях полости черепа во время систолы может быть компенсирован только одновременным пропорциональным уменьшением объема внутричерепного венозного русла, возникающим при непосредственном взаимодействии интракраниальных артерий и вен в момент прохождения пульсовой волны. Больше всего на такую роль подходят сосуды мягкой мозговой оболочки. Окруженные спинномозговой жидкостью пиальные артерии и вены получают возможность тесного взаимодействия друг с другом через несжимаемую и неразрывную среду.

Пульсовое увеличение объема пиальных артерий в герметичной полости черепа приводит к повышению ликворного внутричерепного давления, которое напрямую передается на пиальные вены и сдавливает их. Ритмичное сжатие вен обуславливает пульсирующий характер кровотока в синусах и внутренней яремной вене. Такой короткозамкнутый способ взаимодействия сосудов предполагает очень высокую скорость передачи волны давления с артерий на вены, во много раз превышающую скорость распространения пульсовой волны по артериям. В экспериментах [17] на кошках и собаках было показано, что скорость распространения волны давления с артериального входа на вены мозга равна 25 м/с, тогда как по экстракраниальным артериям пульсовая волна распространяется со скоростью 5–7 м/с. В артериях виллизиева круга эта скорость оказалась очень низкой 1,2 м/с. На отрезке между сонной артерией и церебральными сосудами происходит наиболее заметное снижение скорости волны давления. Это указывает на значительное увеличение эластичности артериальной системы, снабжающей головной мозг.

Таким образом, ликворное окружение пиальных артерий и вен, расположенных в замкнутой ригидной полости черепа, надежно стабилизирует сосудистую стенку, предотвращая внезапные изменения величины просвета сосудистой трубки, как в сторону расширения, так и в сторону сужения. Изменения геометрии артерий и вен мягкой мозговой оболочки взаимосвязаны. Сужение артерий возможно только при одновременном расширении вен, а расширение артерий возможно только при сужении пиальных вен.

Возрастное изменение состояния сосудистых и ликворных каналов, нарушение регуляции мозгового кровообращения неизбежно приводят к снижению мозгового кровотока. Это уменьшает поступление кислорода и других веществ к нейронам мозга, что приводит к сенильной деменции.

Однако, рассмотренные принципы мозгового кровообращения не позволяют выявить какую-либо одну причину снижения внутричерепного кровообращения. Можно предположить, что развитие атеросклероза мозговых артерий приводит к уменьшению мозгового кровообращения. Однако, сенильная деменция обычно развивается в более позднем возрасте, чем атеросклероз. Поэтому должна существовать другая причина развития сосудистой сенильной деменции.

В [15] выдвинута и доказана гипотеза т. н. «церебрального сердца». Суть этой гипотезы состоит в следующем. Существует механизм активного рефлекторного сокращения пиальных вен. Уменьшаясь в объеме, они освобождают место для артериальной пульсовой волны. Минимальные (1-2 мм вод. ст.) колебания внутричерепного давления при этом возможны только в случае опережающего эту волну сокращения пиальных вен. Такой активный, синхронизированный с артериальной пульсовой волной, механизм уменьшения объема пиальных вен приводит к возможности 5-кратного снижения пульсового давления в мозговых артериях при отсутствии заметных пульсаций ликвора. Пиальные вены от полного схлопывания удерживает ликворная система при условии герметичности черепа. В [35] показано, что снижение вазоконстрикторной функции пиальных вен приводит к возрастанию пульсового давления в полости черепа. Активная функция пиальных вен приводит к появлению пиального венозного насоса, т. е. «церебрального сердца». Эти представления о биофизической организации системы мозгового кровообращения помогают понять не всегда ясные причины нарушений мозгового кровообращения, в частности в старческом возрасте при сосудистой сенильной деменции. Основным условием эффективности «церебрального сердца» является синхронизация ритмических сокращений пиальных вен с артериальной пульсовой волной, точнее, с волной активного расширения мозговых артерий, опережающей волну давления. Волна активного рефлекторного сокращения пиальных вен и артериальная

волна расширения сосудов возникают синхронно и управляются из одного центра – сердечного пейсмекера. Поэтому, для мозгового кровообращения очень важна нормальная работа сердца, его проводящих путей, а также действие функциональной рефлекторной связи сердечного пейсмекера с артериальной, а в полости черепа и с венозной системами. Нарушение рефлекторных связей приводит к снижению активной функции пилальных вен, а следовательно, и мозгового кровообращения. Эти процессы характерны для старческого возраста и ведут к сосудистой сенильной деменции. Главным симптомом такого развития событий можно считать значительное повышение внутричерепного давления.

### *Заключение*

Экспериментально с 1994 г в НИИ «Компьютерной электроструктурографии», Центре артериальной гипертензии г. Самара, Гериатрическом центре и 25-летними наблюдениями было показано, что длительно существующее состояние гипоперфузии приводит к гиппокамальным нарушениям. Этот процесс сопровождается нарушениями памяти, структурным изменением капилляров в области гиппокампа, нарушением обмена глюкозы и белков, отложением  $\beta$ -амилоида, активацией глиальной ткани, гибелью нейронов гиппокампа [5, 6, 8, 28].

Разработанные инновационные методики позволяют осуществить системную и комплексную оценку возрастных изменений сердечно-сосудистой системы организма человека, провести углубленный патогенетический анализ возрастных изменений, а также определить темп старения сердечно-сосудистой системы при различных заболеваниях [29].

Разработанные методики используются в функциональной диагностике, кардиологии, гериатрии и для оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы человека, проведения мониторинга биологического старения сердечно-сосудистой системы, тромботических осложнений [24, 25, 29].

В настоящее время существует множество способов определения биологического возраста человека, использующих разнообразные показатели, закономерно изменяющиеся с возрастом: физиологические и патологические, функциональные и морфологические, клиничко-лабораторные, биохимические, психологические, нервно-психические и ряд других. Для оценки биологического возраста человека предложено более 100 маркеров возрастных изменений.

Оценка старения организма человека в существующих способах, проводится по величине отклонения индивидуального биологического возраста (БВ) человека от его календарного возраста (КВ), при этом определяется повышенный риск раннего развития возрастной патологии, который влияет на качество и продолжительность жизни. Определение БВ и индивидуальной скорости старения особо актуально для оценки и прогнозирования риска развития наиболее распространенных хронических заболеваний современного человека, сцепленных с онтогенетическим развитием и процессами старения человека: артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, ожирение, сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз и др.

Основные направления — это изучения перфузии мозга путем воздействия на разные уровни сердечно-сосудистой системы (системный, регионарный, микроциркуляторный) и влияние на тромбоцитарное звено гемостаза. Оба эти направления, оптимизируя мозговой кровоток, одновременно выполняют и нейропротективную функцию.

Системный подход в оценке возрастных изменений в кровеносных сосудах, региональных сосудистых бассейнах и микроциркуляторном русле человека проводился во взаимосвязи с показателями свертывающей и противосвертывающей системами крови.

Кровоток головного мозга, кроме самокомпенсации, имеет способность к саморегуляции — он стремится поддерживать себя на более стабильном уровне, меньше зависеть от состояния системы кровообращения организма — колебания артериального давления, величины сердечного выброса и т. д. Это помогает мозгу обеспечить качественную работу при повышенной нагрузке. А, также, предупредить возникновение инсульта, или облегчить течение уже наступившего. Регулятором стабильности системного и регионарного кровотока являются каротидные синусы. Это особые нервные клетки. Они находятся в развилке сонных артерий, содержат баро- и хеморецепторы и воспринимают информацию о состоянии артериального давления крови и о химическом составе крови (уровень кислорода и углекислого газа). Сигналы от каротидного узла передаются в ствол мозга — сосудодвигательному и дыхательному центрам. Эти центры регулируют сосудистый тонус, работу сердца, органов дыхания.

Главная функция ГЭБ — поддержание гомеостаза мозга. Он защищает нервную ткань от циркулирующих в крови микроорганизмов, токсинов, клеточных и гуморальных факторов иммунной системы, которые воспринимают ткань мозга как чужеродную. ГЭБ выполняет функцию высокоселективного фильтра, через который из артериального русла в мозг поступают питательные, биоактивные вещества; в направлении венозного русла с лимфатическим потоком выводятся продукты жизнедеятельности нервной ткани.

Учитывая разнообразие патогенетических механизмов, лежащих в основе хронической недостаточности мозгового кровообращения, кроме базовой терапии больным назначают средства, нормализующие реологические свойства крови, микроциркуляцию, венозный отток, оказывающие антиоксидантное, ангиопротективное, нейропротективное и нейротрофическое действие.

Сосудистая деменция связана с недостатком мозгового кровообращения. Одним из механизмов этой патологии является, по-видимому, нейрорефлекторное нарушение в работе «церебрального сердца». Нарушение связано с потерей активного компонента сокращения пиллярных вен в старческом возрасте, когда все регуляторные механизмы снижают свою эффективность. Происходит уменьшение, прежде всего, венозного оттока в церебральном кровообращении. Вследствие этого падает метаболизм нейронов головного мозга. Функция нейронов памяти снижается. Развивается сенильная сосудистая деменция. При раннем обнаружении начавшихся патологических процессов, необходимо проведение лечебных мероприятий, направленных на восстановление церебрального кровотока или, по крайней мере, замедление патологических процессов.

Своевременное применение в практическом здравоохранении инновационных десяти комбинированных и/или дополнительных методов управления нейропластичностью позволяют достичь сохранения и развития нейрогенеза и нейропластичности, а также других поставленных целей.

Пожизненное приобретение знаний, информационные положительные нейрокоммуникации позволяют сохранению психического здоровья и активного долголетия.

Инновационные методы П4-медицины управления нейропластичностью позволяют провести своевременную профилактику факторов, снижающих нейропластичность, сохранить факторы положительного влияния на висцеральный и когнитивный мозг, а главное — своевременно применить в практическом здравоохранении комбинированные методы сохранения и развития когнитивного мозга человека.

*Список литературы:*

1. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Булгакова С. В. Нейросеть «мозг-микробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №2. С. 33-52. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05>.
2. Бакай Л., Ли Д. Отек мозга. М.: Медицина, 1969. 184 с.
3. Барон М. А., Майорова Н. А. Функциональная стереоморфология мозговых оболочек: Атлас. М.: Медицина, 1982. 352 с.
4. Вайнштейн Г. Б., Москаленко Ю. Е. Значение пульсаторного фактора для функционирования системы мозгового кровообращения // Физиологический журнал им. Сеченова. 1995. Т. 81. №6. С. 54-58.
5. Волобуев А. Н., Давыдкин И. Л., Пятин В. Ф., Романчук Н. П. Проблема «Информационного голода» в пери- и постперинатальном периоде // Врач. 2018. Т. 29. №8. С. 35-36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>
6. Волобуев А. Н., Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Булгакова С. В., Давыдкин И. Л. Когнитивная дисфункция при перевозбуждении структур головного мозга // Врач. 2018. Т. 29. № 9. С.17-20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>.
7. Волобуев А. Н., Захарова Н. О., Романчук Н. П., Романов Д. В., Романчук П. И., Адыширин-Заде К. А. Современные принципы гериатрического анализа в медицине // Успехи геронтологии. 2016. Т. 29. №3. С. 461-470.
8. Волобуев А. Н., Петров Е. С., Кондурцев В.А., Романчук П. И. Некоторые принципы подбора лекарственных препаратов при комбинированной лекарственной терапии первичной артериальной гипертонии // Врач. 2013. №3. С. 49-51.
9. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Депрессивные расстройства у больных с цереброваскулярной патологией. М. 2008.
10. Гусев Е. И., Боголепова А. Н. Роль процессов нейропластичности в развитии депрессивных расстройств // Трудный пациент. 2010. Т. 8. №10. С. 11-16.
11. Дамулин И. В. Значение сосудистых нарушений в патогенезе болезни Альцгеймера у пожилых // Лечащий врач. 2002. №12. С. 72-76.
12. Дамулин И. В., Парфенов В. А., Скоромец А. А., Яхно Н. Н. Нарушения кровообращения в головном и спинном мозге // Болезни нервной системы. М.: Медицина, 2005. С. 232-303.
13. Джонсон П. К. Принципы регуляции периферического кровообращения // Периферическое кровообращение. М.: Медицина, 1982. С. 142-175.
14. Изнак А. Ф. Нейропластичность и нейропротекция в патогенезе и терапии депрессий // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2006. №3. С. 7-12.
15. Кошев В. И., Петров Е. С., Волобуев А. Н. Гидродинамический флаттер и антифлаттерная стабилизация в сердечно-сосудистой системе // Гидродинамическая модель и общая теория кровообращения. Самара: ОФОРТ, 2007. 408 с.
16. Кузнецов С. И., Романчук П. И., Шишин Г. Г. Артериальная гипертония и артериальная гипотония: инновации комбинированной терапии. Самара, 2011. 288 с.
17. Науменко А. И., Антонов А. К., Москаленко Ю. Е., Сазонов С. Я. Новые данные о механизме внутричерепного кровообращения // Физиологический журнал. 1962. Т. XLVIII. №10. С. 1253-1259.
18. Макаров А. Ю. Клиническая ликворология. Л.: Медицина. 1984. 216 с.
19. Москаленко Ю. Е. Динамика кровообращения головного мозга в норме и при гравитационных нагрузках. Л., 1967. 218 с.

20. Москаленко Ю. Е., Хилькл В. А. Принципы изучения сосудистой системы головного мозга человека. Л.: Наука, 1984. 70 с.
21. Мчедлишвили Г. И. Функция сосудистых механизмов головного мозга, их роль в регулировании и патологии мозгового кровообращения. Л.: Наука, 1968. 203 с.
22. Петров Е. С., Кошев В. И., Волобуев А. Н. Взгляды и суждения, анализ и выводы по некоторым вопросам фундаментальной и прикладной медицины. Самара. Изд-во СНЦ РАН, 2012. 187 с.
23. Пятин В. Ф., Романчук Н. П., Волобуев А. Н. Нейровизуализация и нейропластичность: инновации в диагностике и лечении // Бюллетень науки и практики. 2017. №9 (22). С. 51-61.
24. Романов Д. В., Романчук Н. П. Ранняя диагностика когнитивных нарушений. Самара, 2014. 34 с.
25. Романчук Н. П. Способ производства зернового компонента для пищевого продукта быстрого приготовления и способ производства функционального пищевого продукта быстрого приготовления. Патент РФ на изобретение №2423873.
26. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейропластичность: современные методы управления // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Т. 18. №9. С. 92-94.
27. Романчук Н. П., Пятин В. Ф., Волобуев А. Н. Нейрофизиологические и биофизические принципы нейропластичности // Здоровье и образование в XXI веке. 2017. Т. 19. №2. С. 97-101.
28. Романчук П. И., Волобуев А. Н., Сиротко И. И., Никитин О. Л. Активное долголетие: биофизика генома, нутригеномика, нутригенетика, ревитализация. Самара, 2013. 416 с.
29. Романчук П. И., Романчук Н. П. Способ оценки возрастных изменений сердечно-сосудистой системы. Патент РФ на изобретение 2485886. 2013.
30. Румянцева С. А., Силина Е. В., Цукурова Л. А., Ступин В. А., Чичановская Л. В., Назаров М. В., Коваленко А. Л., Кабаева Е. Н. Современные методы коррекции энергетического гомеостаза у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. 2014. Т. 27. №4. С. 746-752.
31. Хэм А., Кормак Д. Гистология. М.: Мир, 1983. Т. 3. 293 с.
32. Яхно Н. Н., Захаров В. В., Локшина А. Б. и др. Деменции. М.: МЕДпресс-информ, 2010.
33. Деменция. Всемирная организация здравоохранения. Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia> (дата обращения 12.01.2019).
34. Anile C., Rinaldi A., Mangiola A. Biomechanics regulation of cerebral blood flow // 8-th Int. Symp. Intracranial Pressure. Rotterdam, 1991. P. 196.
35. Cardoso E. R., Bruni E. Intracranial Pressure. Final Program and Abstr // 8-th Int. Symp. Rotterdam, 1991. P. 177.
36. Taylor C., Lillis C., LeMone P., Lynn P. A. Fundamentals of nursing // The art and science of nursing care. Philadelphia: Lippincott, 2001. С. 530-540.
37. Saliou G., Théaudin M., Vincent C. J. L., Souillard-Scemama R. Thrombose veineuse cérébrale // Guide pratique des urgences neurovasculaires. Paris: Springer, 2011. [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0178-0\\_11](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0178-0_11).
38. Clarke D. D. Circulation and energy metabolism of the brain // Basic neurochemistry: Molecular, cellular, and medical aspects. 1999.
39. Cummings J. L., Cole G. Alzheimer disease // Jama. 2002. V. 287. №18. P. 2335-2338. DOI: 10.1001/jama.287.18.2335.

40. Hayashi N., Tsubokawa T., Moriyasu N. Cerebral venous circulation mechanism during intracranial hypertension // *Intracranial Pressure*. Berlin, Heidelberg: Springer, 1983. P. 348-351. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-69204-8\\_58](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69204-8_58).
41. Hill L. The physiology and pathology of the cerebral circulation: an experimental research. J. & A. Churchill, 1896.
42. Kellie G. An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some Reflections on the Pathology of the Brain: Part I // *Transactions. Medico-Chirurgical Society of Edinburgh*. 1824. V. 1. P. 84-122.
43. Kety S. S. Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging // *Journal of chronic diseases*. 1956. V. 3. №5. P. 478-486. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(56\)90146-1](https://doi.org/10.1016/0021-9681(56)90146-1).
44. Maki T, Hayakawa K, Pham L. D., Xing C, Lo E. H., Arai K. Biphasic mechanisms of neurovascular unit injury and protection in CNS diseases // *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*. 2013. V. 12. №3. P. 302-315.
45. Mravec B., Horvathova L. Padova A. Brain Under Stress and Alzheimer's Disease // *Cellular and Molecular Neurobiology*. 2018. №38. P. 73. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0521-1>.
46. Nicholas J. Justice The relationship between stress and Alzheimer's disease // *Neurobiology of Stress*. 2018. V. 8. P. 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.04.002>.
47. Monro A. Observation on the structure and function of the nervous system. Edinburgh, 1783.
48. Shabir O., Berwick J., Francis S. E. Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis // *BMC neuroscience*. 2018. V. 19. №1. P. 62. <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0465-5>.
49. Pasley B. N., Freeman R. D. Neurovascular coupling // *Scholarpedia*. 2008. V. 3. №3. P. 5340. DOI: 10.4249/scholarpedia.5340.
50. Rushmer R. F., Beckman E. L., Lee D. Protection of the cerebral circulation by the cerebrospinal fluid under the influence of radial acceleration // *American Journal of Physiology-Legacy Content*. 1947. V. 151. №2. P. 355-365. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.151.2.355>.
51. Schneider M. Brain circulation and revival after ischemia with remarks on the problem of vasospasm in the brain // *Journal medical libanais*. 1959. V. 12. P. 18-41.
52. Storck S. E., Pietrzik C. U. The Blood brain-barrier and its role in Alzheimer's disease // *Neuroforum*. 2018. V. 24. №4. P. A197-A205. <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A014>.
53. Calabrese V., Giordano J., Signorile A., Laura Ontario M., Castorina S., De Pasquale C., Eckert G., Calabrese E. J. Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: Roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection // *Journal of Neuroscience Research*. 2016. V. 94. №12. P. 1588-1603. <https://doi.org/10.1002/jnr.23925>.

#### References:

1. Volobuev, A., Romanchuk, P., & Bulgakova, S. (2019). Brain-microbiota neural network: regulation of the visceral brain and accumulation of cognitive memory. *Bulletin of Science and Practice*, 5(2), 33-52. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05>. (in Russian).
2. Bakay, L., & Lee, D. (1969). Swelling of the brain. Moscow, Medicine, 184. (in Russian).
3. Baron, M. A., & Mayorova, N. (1982). Functional stereometriya meninges: satin. Moscow, Medicine, 352. (in Russian).



4. Weinstein, G. B., & Moskalenko, Yu. E. (1995). The value of the pulsator factor for the functioning of the cerebral circulation system. *Physiological journal. Sechenov*, 81(6), 54-58. (in Russian).
5. Volobuev, A. N., Davydkin, I. L., Pyatin, V. F., & Romanchuk, N. P. (2018). The problem of 'Information hunger' in peri- and postperinatal period. *Vrach*, 29(8), 35-36. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-08-08>. (in Russian).
6. Volobuev, A. N., Pyatin, V. F., Romanchuk, N. P. Bulgakova, S. V., & Davydkin, I. L. (2018). Cognitive dysfunction in the over-stimulation of the brain structures. *Vrach*, 29(9), 17-20. <https://doi.org/10.29296/25877305-2018-09-04>. (in Russian).
7. Volobuev, A. N., Zakharova, N. O., Romanchuk, N. P., Romanov, D. V., Romanchuk, P. I., & Adyshirin-Zade, K. A. (2016). Modern principles in analysis of geriatric medicine. *Advances in gerontology*, 29(3), 461-470. (in Russian).
8. Volobuev, A. N., Petrov, E. S., Kondurtsev, V. A., & Romanchuk, P. I. 2013. Some principles of selection of drugs in combination drug therapy of primary arterial hypertension. *Vrach*, (3), 49-51. (in Russian).
9. Gusev, E. I., & Bogolepova, A. N. (2008). *Depressivnye rasstroistva u bol'nykh s tserebrovaskulyarnoi patologiei*. Moscow. (in Russian).
10. Gusev, E. I., & Bogolepova, A. N. (2010). The role of neuroplasticity processes in the development of depressive disorders. In: *Difficult patient, Moscow*, 232-303. (in Russian).
11. Damulin, I. V. (2002). Znachenie sosudistykh narushenii v patogeneze bolezni Al'tsgeimera u pozhilykh. *Attending physician*, (12), 72-76. (in Russian).
12. Damulin, I. V., Parfenov, V. A., Skoromets, A. A., & Yakhno, N. N. (2005). Narusheniya krovoobrashcheniya v golovnom i spinnom mozge. In: *Bolezni nervnoi sistemy, Moscow, Meditsina*, 232-303. (in Russian).
13. Dzhonson, P. K. (1982). Printsipy regulyatsii perifericheskogo krovoobrashcheniya. In: *Perifericheskoe krovoobrashchenie. Moscow, Meditsina*, 142-175. (in Russian).
14. Iznak, A. F. (2006). Neuroplasticity and neuroprotection in pathogenesis and therapy of depression. *Review of psychiatry and medical psychology. V. M. Bekhterev*, (3), 3. (in Russian).
15. Koshev, V. I., Petrov, E. S., & Volobuev, A. N. (2007). Hydrodynamic flutter and anti-flutter stabilization in the cardiovascular system. In: *Hydrodynamic model and General theory of blood circulation. Samara, OFORT*, 408. (in Russian).
16. Kuznetsov, S. I., Romanchuk, P. I., & Shishin, G. G. (2011). Hypertension and arterial hypotension: innovation combination therapy. Samara, 288. (in Russian).
17. Naumenko, A. I., Antonov, A. K., Moskalenko, Yu. E., & Sazonov, S. Ya. (1962). New data on the mechanism of intracranial blood circulation. *Physiol. Journal USSR*, 58(10), 1253-1259.
18. Makarov, A. Y. (1984). *Klinicheskaya likvorologiya*. Leningrad, Meditsina, 216. (in Russian).
19. Moskalenko, Yu. E. (1967). Dynamics of blood circulation of the brain in normal and gravitational loads. Leningrad, 218. (in Russian).
20. Moskalenko, Yu., & Hillk, V. A. (1984). Principles study of the vascular system of the human brain. Leningrad, Nauka, 70. (in Russian).
21. Mchedlishvili, G. I. (1968). Funktsiya sosudistykh mekhanizmov golovnogo mozga, ikh rol' v regulirovanii i patologii mozgovogo krovoobrashcheniya. Leningrad, Nauka, 203. (in Russian).
22. Petrov, E. S., Koshev, V. I., & Volobuev, A. N. (2012). Views and judgments, analysis and conclusions on some issues of fundamental and applied medicine. Samara, SNTs RAN, 187. (in Russian).

23. Pyatin, V., Romanchuk, N., & Volobuev, A. (2017). Neurovisualization and neuroplasticity: innovations in diagnosis and treatment. *Bulletin of Science and Practice*, (9), 51-61.
24. Romanov, D. V., & Romanchuk, N. P. (2014). Early diagnosis of cognitive disorders. *Samara*, 34. (in Russian).
25. Romanchuk, N. P. (2006). Sposob proizvodstva zernovogo komponenta dlya pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya i sposob proizvodstva funktsional'nogo pishchevogo produkta bystrogo prigotovleniya. Patent RF na izobrenenie no. 2423873. (in Russian).
26. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2016). Neuroplasticity: modern methods of management. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 18(9), 92-94. (in Russian).
27. Romanchuk, N. P., Pyatin, V. F., & Volobuev, A. N. (2017). Neurophysiological and biophysical principles of neuroplasticity. *Zhurnal nauchnykh statei Zdorovie i obrazovanie v XXI veke*, 19(2), 97-101. (in Russian).
28. Romanchuk, P. I., Volobuev, A. N., Sirotko, I. I., & Nikitin, O. L. (2013). Aktivnoe dolgoletie: biofizika genoma, nutrigenomika, nutrigenetika, revitalizatsiya. *Samara*, 416. (in Russian).
29. Romanchuk, P. I., & Romanchuk, N. P. (2013). Sposob otsenki vozrastnykh izmenenii serdechno-sosudistoi sistemy. Patent RF na izobrenenie, no. 2485886. (in Russian).
30. Rummyantseva, S. A., Silina, E. V., Tsukurova, L. A., Stupin, V. A., Chichanovskaya, L. V., Nazarov, M. V., Kovalenko, A. L., & Kabaeva, E. N. (2014). Modern methods of energy homeostasis correction in elderly patients. *Advances in gerontology*, 27(4), 746-752. (in Russian).
31. Ham, A., & Cormac, D. (1983). Histology. Moscow, Mir, 293. (in Russian).
32. Yakhno, N. N., Zakharov, V. V., & Lokshina, A. B. (2010). Demetsii. Moscow, MEDpress-inform. (in Russian).
33. Demetsiya. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Available at: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/dementia>, accessed 12.01.2019.
34. Anile, C., Rinaldi, A., & Mangiola, A. (1991). Biomechanics regulation of cerebral blood flow. In: *8-th Int. Symp. Intracranial Pressure. Rotterdam*, 196.
35. Cardoso, E. R., & Bruni, E. (1991). Intracranial Pressure. Final Program and Abstr. In: *8-th Int. Symp. Rotterdam*. 177.
36. Taylor, C., Lillis, C., LeMone, P., & Lynn, P. A. (2001). Fundamentals of nursing. In: *The art and science of nursing care. Philadelphia, Lippincott*, 530-540.
37. Saliou, G., Théaudin, M., Vincent, C. J. L., & Souillard-Scemama, R. (2011). Thrombose veineuse cérébrale. In: *Guide pratique des urgences neurovasculaires. Springer, Paris*. [https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0178-0\\_11](https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0178-0_11).
38. Clarke, D. D. (1999). Circulation and energy metabolism of the brain. In: *Basic neurochemistry: Molecular, cellular, and medical aspects*.
39. Cummings, J. L., & Cole, G. (2002). Alzheimer disease. *Jama*, 287(18), 2335-2338. doi:10.1001/jama.287.18.2335.
40. Hayashi, N., Tsubokawa, T., & Moriyasu, N. (1983). Cerebral venous circulation mechanism during intracranial hypertension. In: *Intracranial Pressure V Springer. Berlin, Heidelberg*, 348-351. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-69204-8\\_58](https://doi.org/10.1007/978-3-642-69204-8_58).
41. Hill, L. (1896). The physiology and pathology of the cerebral circulation: an experimental research. J. & A. Churchill.
42. Kellie, G. (1824). An Account of the Appearances Observed in the Dissection of Two of Three Individuals Presumed to Have Perished in the Storm of the 3d, and Whose Bodies Were Discovered in the Vicinity of Leith on the Morning of the 4th, November 1821; with Some

Reflections on the Pathology of the Brain: Part I. *Transactions. Medico-Chirurgical Society of Edinburgh, 1*, 84-122.

43. Kety, S. S. (1956). Human cerebral blood flow and oxygen consumption as related to aging. *Journal of chronic diseases, 3*(5), 478-486. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(56\)90146-1](https://doi.org/10.1016/0021-9681(56)90146-1).

44. Maki, T., Hayakawa, K., Pham, L. D. D., Xing, C., Lo, E. H., & Arai, K. (2013). Biphasic mechanisms of neurovascular unit injury and protection in CNS diseases. *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets, 12*(3), 302-315.

45. Mravec, B., Horvathova, L. Padova, A. (2018). Brain Under Stress and Alzheimer's Disease. *Cellular and Molecular Neurobiology, (38)*. 73. <https://doi.org/10.1007/s10571-017-0521-1>.

46. Nicholas, J. (2018). Justice The relationship between stress and Alzheimer's disease. *Neurobiology of Stress, 8*, 127-133. <https://doi.org/10.1016/j.ynstr.2018.04.002>

47. Monro, A. (1783). Observation on the structure and function of the nervous system. Edinburgh.

48. Shabir, O., Berwick, J., & Francis, S. E. (2018). Neurovascular dysfunction in vascular dementia, Alzheimer's and atherosclerosis. *BMC neuroscience, 19*(1), 62. <https://doi.org/10.1186/s12868-018-0465-5>

49. Pasley, B. N., & Freeman, R. D. (2008). Neurovascular coupling. *Scholarpedia, 3*(3), 5340. doi:10.4249/scholarpedia.5340.

50. Rushmer, R. F., Beckman, E. L., & Lee, D. (1947). Protection of the cerebral circulation by the cerebrospinal fluid under the influence of radial acceleration. *American Journal of Physiology-Legacy Content, 151*(2), 355-365. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1947.151.2.355>.

51. Schneider, M. Brain circulation and revival after ischemia with remarks on the problem of vasospasm in the brain. *Journal medical libanais, 12*(18), 18-41.

52. Storck, S. E., & Pietrzik, C. U. (2018). The Blood brain-barrier and its role in Alzheimer's disease. *Neuroforum, 24*(4), A197-A205. <https://doi.org/10.1515/nf-2018-A014>.

53. Calabrese, V., Giordano, J., Signorile, A., Laura Ontario, M., Castorina, S., De Pasquale, C., Eckert, G. & Calabrese, E. J. (2016). Major pathogenic mechanisms in vascular dementia: Roles of cellular stress response and hormesis in neuroprotection. *Journal of Neuroscience Research, 94*(12), 1588-1603. doi:10.1002/jnr.23925.

Работа поступила  
в редакцию 15.03.2019 г.

Принята к публикации  
21.03.2019 г.

Ссылка для цитирования:

Волобуев А. Н., Романчук П. И. Биофизика кровообращения при сосудистой деменции и болезни Альцгеймера // Бюллетень науки и практики. 2019. Т. 5. №4. С. 76-102. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08>.

Cite as (APA):

Volobuev, A., & Romanchuk, P. (2019). Biophysics of Blood Circulation in Vascular Dementia and Alzheimer's Disease. *Bulletin of Science and Practice, 5*(4), 76-102. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/41/08>. (in Russian).