

УДК 616-092.9

Сосудистые факторы риска болезни Альцгеймера и возможность их модификации с помощью адаптации к периодической гипоксии

Манухина Е.Б.^{1,2}, Горячева А.В.¹, Смирин Б.В.¹, Малышев И.Ю.^{1,2,3}, Буданова О.П.¹, Дауни Г.Ф.²¹ — Федеральное государственное бюджетное научное учреждение

«Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», Москва 125315, Балтийская ул., 8

² — Центр медицинских наук Университета Северного Техаса, Бульвар Кэмп Боуи 3500, Форт-Уэрт 76107, США³ — Московский Государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

Министерства здравоохранения РФ. Москва 127473, ул. Делегатская, 20, стр. 1

Для корреспонденции: Манухина Евгения Борисовна, д.б.н., проф.,

гл.н.с. лаборатории регуляторных механизмов стресса и адаптации ФГБУ «НИИОПП»

и адъюнкт-профессор Института сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний Центра медицинских наук Университета Северного Техаса. E-mail: manukh@mail.ru

Важная роль в развитии болезни Альцгеймера (БА) принадлежит макро- и микрососудистым повреждениям мозга, которые ведут к гипоперфузии мозговой ткани. Постепенное, медленное снижение мозгового кровотока в ходе нормального старения обычно не приводит к значительным когнитивным нарушениям. Однако в присутствии сосудистых факторов риска (ФР) мозговой кровоток падает быстро и достигает критического порога гипоперфузии, за которым начинается необратимое поражение нейронов и выраженные когнитивные нарушения. Определено более 20 сосудистых ФР БА, главными из которых являются гипертензия, сахарный диабет, предшествующий инсульт, атеросклероз, низкая физическая активность, гиперхолестеринемия, ожирение, метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца. Настоящий обзор посвящен экспериментальным и клиническим исследованиям, которые убедительно доказали, что адаптация к периодической гипоксии (АПГ) способна модифицировать ключевые сосудистые ФР БА. Это делает применение АПГ перспективным для замедления развития или предупреждения БА у пациентов с высоким риском.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, сосудистые факторы риска, адаптация к гипоксии, гипоперфузия мозга, нейродегенерация

С увеличением продолжительности жизни людей болезнь Альцгеймера (БА) и сосудистая деменция приобрели характер эпидемии. В 2010 г. деменцией страдало около 36 млн чел., и прогнозируется, что к 2050 г. число таких больных составит 115–140 млн [1, 2]. 60–80% случаев деменции приходится на БА, а остальные — на сосудистую деменцию. Помимо тяжелого бремени самого заболевания для пациентов и их близких, затраты, связанные с лечением БА, стоят на третьем месте после затрат на лечение сердечно-сосудистых заболеваний и депрессии [1].

Небольшой процент случаев БА приходится на наследственную или семейную форму БА, которая поражает людей в сравнительно молодом возрасте — 40–50 лет — быстро прогрессирует и приводит к смерти через 2–3 года после появления первых симптомов. Наиболее распространенной формой является идиопатическая или спорадическая БА, обычно возникающая у лиц старше 65 лет, а к возрасту 85 лет и старше когнитивные нарушения имеются у 40% популяции, причем в 75–80% случаев их причиной является БА [3].

Микрососудистые повреждения играют важную роль в развитии ранних когнитивных нарушений при БА: показано, что степень гемодинамических нарушений в мозге коррелирует со степенью тяжести когнитивных расстройств [4]. Определено более 20 сосудистых ФР БА, главными из которых являются гипертензия, сахарный диабет, предшествующий инсульт, атеросклероз, низкая физическая активность, гиперхолестеринемия, ожирение, метаболический синдром и ишемическая болезнь сердца.

Это ФР практически любых сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, имеющие одну общую характеристику: они приводят к нарушениям мозгового кровообращения [5, 6].

В норме увеличение потребности ткани мозга в кислороде и энергетических ресурсах, связанное с региональной сенсорной и когнитивной активностью [7], легко удовлетворяется путем метаболической ауторегуляции, которая осуществляется за счет локальной дилатации артериол, вызванной высвобождением эндогенных вазодилататоров, включая оксид азота (NO), CO, аденозин и опиоидные пептиды [8–10]. Однако атеросклеротическое поражение сосудов снижает резерв сосудистой ауторегуляции и подвергает мозг риску гипоксии и ишемии [11, 12]. Кроме того, при недостаточно эффективном удалении продуктов метаболизма и токсинов, в частности, β-амилоида, они накапливаются в периваскулярном интерстициальном пространстве [12]. Предполагается, что именно таков механизм развития церебральной амилоидной ангиопатии [13]. Эти метаболические нарушения предшествуют развитию нейродегенерации и когнитивных нарушений при БА [14]. Помимо атеросклеротического поражения сосудов, важный вклад в нарушения мозгового кровообращения вносят разрежение микрососудистой сети [15], невровазкулярная дисфункция [16] и нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера [27]. Патология микро- и макрососудов мозга приводит к угнетению продукции NO, дисфункции эндотелия и прогрессированию гипоперфузии мозговой ткани [18].

В ходе нормального старения мозговой кровотока постепенно и медленно снижается приблизительно на 0,5% в год. К возрасту 65 лет это снижение составляет 5—20% [19] и обычно не приводит к значительным когнитивным нарушениям благодаря упоминавшимся выше механизмам ауторегуляции, обеспечивающим достаточное снабжение нейронов кислородом и питательными веществами. Однако в присутствии сосудистых ФР, когда компенсаторные возможности этих механизмов уменьшаются, мозговой кровоток падает значительно быстрее и достигает критического порога гипоперфузии мозга (*critical attained threshold of cerebral hypoperfusion, CATCH*), за которым начинается интенсивное накопление β -амилоидов, необратимое поражение нейронов и выраженные когнитивные нарушения [20].

Было предложено много фармацевтических способов лечения цереброваскулярной патологии, включая нейротрофины, антагонисты эндотелиновых рецепторов, доноры NO, миметики простаглицина, ингибиторы фосфолипазы и агонисты γ -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом [21]. Однако ни одно из этих средств не улучшало перфузию мозга более эффективно, чем ангиопластика сонных артерий [22], контроль системного АД [23], глюкозы крови [24] и гиперхолестеринемии [25].

Устранение сосудистых ФР замедляет прогрессирование когнитивных нарушений при БА. Результаты 2-летнего мультицентрового рандомизированного клинического исследования FINGER [26] показали, что комплексное вмешательство, включающее диету, физические упражнения, когнитивные тренировки, социальную активность и целенаправленное контролирование сосудистых ФР (сниженная толерантность к глюкозе, ожирение, повышенное АД и гиперхолестеринемия), снизило риск когнитивных нарушений на 31% по сравнению с контрольной группой, в которой лечение не включало модификацию сосудистых ФР [26]. В другом исследовании [6] у пациентов с БА контролирование сосудистых ФР — курения, гипертензии, дислипидемии и глюкозы крови — снижение когнитивной функции протекало значительно медленнее, чем в отсутствие такого контролирования ФР.

Важными ФР БА являются стресс и депрессия, в особенности, связанные с посттравматическим стрессорным расстройством [27]. Показано, например, что деменция, ассоциированная с депрессией, чаще развивается у ветеранов военных действий [27]. Авторы предположили, что связь БА со стрессом осуществляется через сердечно-сосудистые заболевания. Так, стресс оказывает неблагоприятное воздействие на цереброваскулярную функцию. В частности, он повышает риск развития церебрального атеросклероза [28] и вазоспазма [29] и, следовательно, может рассматриваться как сосудистый ФР. Согласно эпидемиологическим исследованиям, стресс и посттравматическое стрессорное расстройство сопряжены с повышенным риском различных форм деменции, несмотря на то сами по себе они вызвать деменцию не способны, а скорее являются ФР, которые вносят вклад в развитие и прогрессирование деменции, включая БА [30]. Таким образом, контролирование сосудистых ФР можно рассматривать как перспективный подход к предупреждению и, возможно, лечению БА.

Многочисленными исследованиями показано, что адаптивное стимулирование эндогенных протекторных механизмов нервных клеток способно замедлить прогрессирование БА. Даже после начала заболевания активация этих механизмов может обеспечить эффективную защиту мозга на длительный срок и предотвратить дальнейшее повреждение нервных клеток. К эндогенным протекторным системам относятся системы антиоксидантов, белков теплового шока (HSP), NO и другие так называемые стресс-лимитирующие системы [31]. Доказано, что острая, но умеренно интенсивная непродолжительная гипоксия, ишемия, аноксия, оксидативный стресс и ингибирование окислительного фосфорилирования в мозге повышают адаптивный потенциал и мобилизуют эндогенные протекторные системы [32].

Способность мозга активировать механизмы защиты от последующего повреждения наблюдалась в клинических исследованиях. Так, исходы ишемического инсульта были более благоприятными у пациентов, ранее перенесших транзиторные ишемические атаки [33]. Анализ доли благоприятных исходов в зависимости от длительности предшествующих транзиторных ишемических атак показал, что оптимальный защитный эффект обеспечивался при длительности предшествующей атаки около 10 минут. Разумеется, такое «ишемическое прекондиционирование» не может применяться в клинической практике, но адаптация к периодической гипоксии (АПГ) или «прерывистое гипоксическое кондиционирование» в настоящее время широко изучается в качестве безопасного способа защиты мозга от повреждающих воздействий, играющих важную роль в развитии нейродегенерации. Поскольку периодическая гипоксия в определенной степени имитирует легкие транзиторные ишемические атаки, можно ожидать, что она также будет активировать эндогенные протекторные механизмы.

В экспериментах АПГ оказывала нейропротекторное действие при ишемическом инсульте. Stowe et al. [34] показали, что АПГ защищала мозг мышей от повреждений, вызванных очаговым инсультом, причем этот защитный эффект сохранялся в течение 8 недель после окончания курса АПГ. У адаптированных к гипоксии мышей уменьшались объем инфарктной зоны, постишемическое воспаление, проницаемость эндотелия и проникновение лейкоцитов через гематоэнцефалический барьер. Другие исследования также подтвердили, что АПГ предупреждает поражение коры мозга после ишемического и реперфузионного повреждения [35, 36].

Одно из первых исследований по защите сосудов мозга с помощью АПГ было выполнено на крысах линии КМ, предрасположенных к аудиогенной эпилепсии [37]. Судороги, развивавшиеся в ответ на громкий звуковой сигнал, сопровождались многочисленными субдуральными кровоизлияниями. АПГ предупреждала развитие судорог и значительно уменьшала как частоту возникновения, так и суммарную площадь кровоизлияний по сравнению с неадаптированными животными. Антиэпилептический эффект АПГ был недавно подтвержден в работе Zhen et al. [38]. Адаптация к нормобарической гипоксии снижала частоту и степень тяжести судорог у крыс с эпилепсией, вызванной пилокарпином. При этом у адаптированных крыс уменьшались внутриклеточная перегрузка кальцием и апоптоз в гиппокампе. Сравнение степени защиты от ишемического инсульта у крыс после АПГ и ишемическо-

го прекодиционирования, вызванного кратковременной окклюзией средней мозговой артерии, показало, что при обоих воздействиях площадь инфаркта уменьшалась примерно на одну треть [36]. Однако важно отметить, что АПГ, в отличие от окклюзии артерии, является неинвазивным вмешательством.

Хроническая гипоперфузия мозга и, как следствие, гипоксия является важным ФР БА [39]. Поэтому для предупреждения гипоксии мозга крайне важно улучшить снабжение нервных клеток кислородом. В этом отношении очень перспективна АПГ в режиме, который создает умеренную гипоксию, но не влияет на мозговой кровоток. В исследовании Dunn et al. [40] в мозг крыс, находившихся в гипобарической камере при давлении 0,5 атм. в течение 3 недель, были вживлены кислородные сенсоры. Оказалось, что адаптация к гипоксии напряжение кислорода в коре мозга повысилось на 40%, что, вероятнее всего, было обусловлено увеличением плотности капиллярной сети.

Другой благоприятный и важный для предупреждения гипоперфузии мозга эффект АПГ был продемонстрирован на молодых, здоровых добровольцах, которые прошли 14-дневный курс адаптации к периодической нормобарической гипоксии [41]. АПГ существенно ограничивала как снижение скорости кровотока в средней мозговой артерии, вызванное гипоксией, так и увеличение скорости кровотока, вызванное гиперкапнией. При этом такая стабилизация перфузии мозга в условиях значительных изменений парциального давления CO_2 не влияла на оксигенацию мозга, по-видимому, благодаря повышению эффективности микроциркуляции.

Интересные данные были получены при сравнении смертности от любых причин у пожилых людей, страдающих апноэ сна, и в общей популяции лиц сравнимого возраста, пола и этнического происхождения [42]. Парадоксальным образом, оказалось, что выживаемость пожилых людей с умеренным апноэ сна была лучше, чем в общей популяции. У лиц с тяжелым апноэ смертность была несколько выше, однако эта разница не достигла статистической достоверности. Авторы предположили, что умеренное апноэ сна, подобно адаптации к гипоксии, активирует эндогенные защитные механизмы в пожилом возрасте.

Хотя клинических исследований по влиянию АПГ у пациентов с БА не проводилось, благоприятный эффект АПГ был продемонстрирован у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией — состоянием, часто приводящим к тяжелым когнитивным нарушениям и деменции [43]. У этих пациентов отмечалось увеличение пиковой систолической и пиковой диастолической скорости кровотока в средней мозговой артерии, что отражает повышенный тонус интракраниальных резистивных сосудов. АПГ снижала эти показатели, что сопровождалось уменьшением частоты эпизодов и выраженности головной боли, улучшением ночного сна и кратковременной памяти у этих пациентов.

Атерогенные изменения липидного профиля представляют собой важнейший сосудистый ФР БА, который может быть модифицирован с помощью АПГ [44]. У мужчин с сердечно-сосудистыми ФР после АПГ достоверно снижался уровень в крови общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, и одновременно прослеживалась отчетливая тенденция

к повышению антиатерогенной фракции липопротеидов высокой плотности. В результате индекс атерогенности после АПГ достоверно снизился на 17%. Интересно отметить, что АПГ модифицировала другой важный сосудистый ФР: после адаптации почти 20% курящих пациентов бросили курить. В другом исследовании у пациентов с ишемической болезнью сердца АПГ снизила уровень общего холестерина на 7%, липопротеидов низкой плотности — на 13% и повысила уровень липопротеидов высокой плотности на 12% [45]. Эти изменения были максимальными через 3 месяца после АПГ и сохранялись 6 месяцев. Индекс атерогенности снизился на 26 непосредственно после АПГ и еще больше — на 37% — через 3 месяца после АПГ.

Влияние АПГ на такие сосудистые ФР, как ожирение и метаболический синдром, изучали на группе молодых людей в возрасте 17–25 лет [46]. Пациенты выполняли физические упражнения во время АПГ или в условиях нормоксии. К концу программы в обеих группах снизилась масса тела, жировая масса и индекс массы тела, однако это снижение было больше в группе АПГ. Аналогичный эффект АПГ наблюдался в группе женщин с метаболическим синдромом в постменопаузе [47]. Модификация метаболического синдрома проявлялась в снижении массы тела, индекса массы тела, систолического и диастолического АД, уровня глюкозы крови и инсулина и общего холестерина.

Благоприятные эффекты АПГ при ишемической болезни сердца хорошо известны [31, 48]. В 1993 г. Эренбург и Горбаченков [49] описали лечение пациентов со стабильной стенокардией с помощью АПГ. АПГ уменьшала частоту приступов стенокардии на 56% у пациентов со стенокардией функциональных классов (ФК) I и II и на 51% у пациентов с функциональными классами III и IV. У 55% пациентов АПГ снизила ФК стенокардии. Позднее было выполнено исследование [50], в котором АПГ проводилась у пациентов со стенокардией I–IV ФК, получавших стандартную медикаментозную терапию, включавшую нитраты, бета-блокаторы и антагонисты кальция пролонгированного действия. У 57,4% пациентов группы АПГ наблюдался полный, а у 42,6% — частичный антиаритмический эффект, тогда как только у 16,7% пациентов контрольной группы, получавших только медикаментозную терапию, наблюдался частичный антиаритмический эффект. Частота стенокардических приступов снизилась после АПГ на 45% и только на 1% у пациентов без АПГ. Преимуществом АПГ как дополнения к лекарственной терапии является то, что АПГ не угнетает сократительную функцию миокарда и не нарушает проводимость. Эти данные клинических исследований подтверждаются большим количеством экспериментов на животных, убедительно доказавших антиаритмический и кардиопротекторный эффект АПГ [51, 52].

Одним из наиболее тесно связанных с БА сосудистым ФР считается артериальная гипертензия. Как показали экспериментальные и клинические исследования, АПГ способна эффективно и контролировать АД в течение продолжительного времени. У спонтанно-гипертензивных крыс АПГ существенно замедляла развитие гипертензии и полностью предупреждала развитие дисфункции эндотелия [53]. В недавнем клиническом исследовании [54] АПГ снижала АД у пациентов с гипертензией I стадии до нормотензивных значений. Полный антигипер-

тензивный эффект наблюдался у 92% пациентов, а частичный — у 8%. Этот эффект сохранялся не менее 3 месяцев у 85% пациентов.

Антистрессорный эффект АПГ, продемонстрированный в экспериментах, может рассматриваться как еще один путь модификации сосудистых ФР БА. АПГ предупреждает образование стрессорных язв желудка и поведенческие нарушения, вызванные тяжелым стрессом [31]. Согласно данным Zhu et al. [55], полученным с использованием обширного набора специфических поведенческих тестов, АПГ обладает антидепрессантным действием, ассоциированным с нейрогенезом в гиппокампе. Поскольку рентгеновское облучение гиппокампа устраняет оба эффекта, авторы предположили, что антидепрессантный эффект АПГ опосредован адаптивным нейрогенезом.

Выше мы показали, что АПГ способна модифицировать большинство ключевых сосудистых ФР БА и привели данные большого количества клинических исследований, убедительно доказывающих это. Однако до настоящего времени АПГ не использовалась в клинике для профилактики или лечения пациентов с БА. Проведенные в последние годы доклинические исследования на животных с экспериментальной БА показывают, что АПГ может улучшать перфузию мозга и предупреждать развитие нейродегенеративных повреждений и когнитивных нарушений. Поскольку эти защитные эффекты и их механизмы подробно рассмотрены в других обзорах [56, 57], здесь мы лишь кратко остановимся на основных из них.

В наших ранних исследованиях мы впервые обнаружили, что АПГ ограничивает потерю памяти у крыс с экспериментальной БА, вызванной введением токсичного фрагмента Аβ в *n. basalis magnocellularis*. Результаты теста условнорефлекторного пассивного избегания показали, что у крыс с экспериментальной БА способность к запоминанию снижена приблизительно на 30%, а предварительная АПГ существенно ограничивала эту потерю памяти [58].

Развитие и прогрессирование БА сопровождается дегенерацией и утратой нейронов, в особенности в гиппокампе, коре и субкортикальных областях мозга [59, 60]. При этом из-за нарушения нейрональной и синаптической пластичности новые клетки не способны дифференцироваться в зрелые нейроны, что блокирует процесс нейрорегенерации [59, 61]. Показано, что у пациентов с БА введение генетически модифицированных полипотентных стволовых клеток, секретирующих фактор роста нейронов, существенно улучшает когнитивную функцию [62]. Очевидно, лечение БА должно не только замедлять нейродегенерацию, но и стимулировать нейрорегенерацию. АПГ способна стимулировать нейрогенез как *in vitro*, так и *in vivo* [63, 64] за счет стимулирования пролиферации нейропрогениторных клеток [65]. Наши гистологические исследования [66] доказали, что после АПГ в коре крыс с экспериментальной БА практически отсутствуют дегенерирующие нейроны, характерные для неадаптированных животных с БА.

В ходе нормального онтогенеза и нейрорегенерации в коре мозга происходит слияние олигодендроцитов с нейронами с последующим нейронспецифичным репрограммированием ядра олигодендроцита. Образующийся бинуклеарный нейрон, по-видимому, обладает удвоенными функциональными возможностями, компенсирующими утрату нейронов и синапсов при нейродеге-

нерации [67]. Например, образование таких бинуклеарных клеток повышает способность к выживанию при ишемическом инсульте [67]. АПГ достоверно увеличивает число бинуклеарных нейронов в коре, что, предположительно, может играть роль в нейропротекторном эффекте АПГ [68].

Важная роль в патогенезе БА принадлежит оксидативному стрессу [69]. Главными источниками свободных радикалов уже на самых ранних стадиях БА являются отложения бета-амилоида и активированная микроглия [70]. Свободные радикалы, помимо других повреждений, вызывают дисфункцию митохондрий в мозге, нарушение энергетического баланса и, как следствие, апоптоз нейронов [71]. Помимо активации свободнорадикальных процессов, для БА характерно резкое угнетение как локальной, так и системной антиоксидантной защиты [72, 73]. Доказано, что АПГ потенцирует антиоксидантную защиту, повышая активность супероксиддисмутазы, каталазы и глутатиопероксидазы [43, 74]. Кроме того, АПГ ограничивает прооксидантные процессы, что проявляется в снижении концентрации реагентов тиобарбитуровой кислоты [43]. Авторы клинического исследования по применению АПГ при дисциркуляторной энцефалопатии [43] предположили, что именно адаптивное ограничение оксидативного стресса вносит наибольший вклад в улучшение мозгового кровообращения и памяти у этих пациентов. У крыс с экспериментальной БА благоприятное влияние АПГ на память сопровождалось значительным ограничением процессов перекисного окисления липидов в коре и гиппокампе [75].

В процессе развития и прогрессирования БА Аβ прямо и дозозависимо стимулирует продукцию NO индуцибельной NO-синтазой в мозге, преимущественно в микроглии и астроцитах [76]. Маркер нитрозативного стресса — 3-нитротирозин — в большом количестве и очень рано обнаруживается в пораженных областях мозга больных БА и, по-видимому, по мере накопления обуславливает переход от легких к тяжелым когнитивным нарушениям [77]. Одним из защитных механизмов АПГ при БА является ограничение нитрозативного стресса в коре и гиппокампе за счет уменьшения экспрессии индуцибельной NO-синтазы [66] и снижения токсичных концентраций NO путем увеличения его связывания в NO-депонирующие комплексы — S-нитрозотиолы и динитрозильные комплексы железа [78, 79]. Это адаптивное ограничение нитрозативного стресса проявляется в уменьшении накопления в ткани мозга 3-нитротирозина [57, 66].

Несмотря на гиперпродукцию NO в мозге, в организме в целом при БА наблюдается дефицит и/или снижение биодоступности NO; стимулирование эндотелиальной NO-синтазы способно замедлить прогрессирование нейродегенерации в мозге [80]. Мы обнаружили, что АПГ эффективно предупреждает снижение продукции NO при экспериментальной БА [58]. Интересно, что введение животным донора NO, подобно АПГ, ограничивало развитие когнитивных нарушений у крыс с БА, тогда как введение ингибитора NO-синтазы, напротив, усугубляло нарушения памяти [58].

При экспериментальной БА и у трансгенных животных с гиперэкспрессией Аβ ауторегуляция мозгового кровотока нарушена вследствие дисфункции эндотелия мозговых сосудов, степень тяжести которой положительно

коррелирует с концентрацией в мозге Аβ [11]. В наших экспериментах эндотелийзависимая дилатация сосудов в коре мозга крыс с экспериментальной БА была снижена приблизительно на 77% по сравнению с контролем [78]. АПГ сама по себе не влияла на функцию эндотелия в контроле, но практически полностью предупреждала ее нарушение у крыс с БА.

Хорошо известно, что адаптация к гипоксии увеличивает плотность капиллярной сети мозга [81], что сокращает межкапиллярную дистанцию диффузии кислорода [82]. Например, в мозге после 3-недельной гипоксии среднее расстояние между капиллярами уменьшается с ~50 до ~40 мкм [81]. Гипоксическое стимулирование церебрального ангиогенеза опосредовано экспрессией гипоксического фактора транскрипции HIF-1 и фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF) [83]. С возрастом экспрессия VEGF снижается, что замедляет ангиогенез и ухудшает реакцию мозговых сосудов на временные и локальные изменения потребности в кровоснабжении [84]. При БА как у пациентов [15], так и в экспериментах [85] наблюдается разрежение микрососудистой сети в мозге. Мы обнаружили, что АПГ предупреждает это разрежение, и плотность сосудистой сети в коре и гиппокампе адаптированных к гипоксии крыс с БА не отличалась от контроля [85].

Заключение

К настоящему времени убедительно доказано, что АПГ способна контролировать многие этапы патогенеза БА и благодаря этому в значительной мере замедляет развитие нейродегенерации и когнитивных нарушений в экспериментах. Однако клинических исследований с применением АПГ у пациентов с БА до сих пор не проводилось. Одна из причин этого состоит в том, что БА обычно страдают пожилые пациенты, у которых имеются тяжелые сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и другие сопутствующие их возрасту заболевания. Поэтому нельзя исключить потенциальные риски АПГ у таких пациентов, которые необходимо изучать и учитывать. Кроме того, деменция, включая БА, как правило, выявляется на такой стадии, когда структурные поражения мозга уже зашли настолько далеко, что их обратимость с помощью АПГ представляется сомнительной. Однако, учитывая, что АПГ способна влиять не только на звенья патогенеза, но и ключевые ФР БА, делает ее применение перспективным у пациентов с высоким риском развития БА, к которым относятся пациенты, перенесшие инсульт, транзиторные ишемические атаки, страдающие сахарным диабетом, дисциркуляторной энцефалопатией, посттравматическим стрессорным расстройством, а также носители гена АРО-Е4ε — маркерного ФР БА (13-ЕВМ). У таких пациентов своевременно начатая АПГ, возможно, способна замедлить прогрессирование или даже предотвратить развитие БА. Оценка такой возможности требует проведения дальнейших экспериментальных и клинических исследований.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы

1. Honjo K., Black S.E., Verhoeff N.P.L.G. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β -amyloid cascade. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012; 39: 712-728.
2. Ballard C., Gauthier S., Corbett A., Brayne C., Aarsland D., Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377: 1019-1031.
3. Gandy S., DeKosky S.T. Toward the treatment and prevention of Alzheimer's disease: rational strategies and recent progress. *Annu. Rev. Med.* 2013; 64: 367-383.
4. Stefani A., Sancesario G., Pierantozzi M., Leone G., Galati S., Hainsworth A.H., Diomedei M. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J. Neurol. Sci.* 2009; 283: 109-115.
5. Kalaria R.N., Akinyemi R., Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J. Neurol. Sci.* 2012; 322: 141-147.
6. Deschaintre Y., Richard F., Leys D., Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 674-680.
7. Ito H., Kanno I., Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. *Ann. Nucl. Med.* 2005; 19: 65-74.
8. Armstead W.M. Role of opioids in the physiologic and pathophysiological control of the cerebral circulation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1997; 214: 210-212.
9. Bor-Seng-Shu E., Kita W.S., Figueiredo E.G., Paiva W.S., Fonoff E.T., Teixeira M.J., Panerai R.B. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arg. Neuropsiquiatr.* 2012; 70: 352-356.
10. Park S.S., Hong M., Ha Y., Sim J., Jhon G.J., Lee Y., Suh M. The real-time in vivo electrochemical measurement of nitric oxide and carbon monoxide release upon direct epidural electrical stimulation of the rat neocortex. *Analyst* 2015; 140: 3415-3421.
11. Niwa K., Kazama K., Younkin L., Younkin S.G., Carlson G.A., Iadecola C. Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H315-H323.
12. Zhao Y., Gong C.X. From chronic cerebral hypoperfusion to Alzheimer-like brain pathology and neurodegeneration. *Cell Mol. Neurobiol.* 2015; 35: 101-110.
13. Weller R.O., Djuanda E., Yow H.Y., Carare R.O. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009; 117: 1-14.
14. Sato N., Morishita R. The roles of lipid and glucose metabolism in modulation of β -amyloid, tau, and neurodegeneration in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Front. Aging Neurosci.* 2015; 7: 199. doi: 10.3389/fnagi.2015.00199. eCollection 2015.
15. Brown W.R., Thore C.R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011; 37: 56-74.
16. Nelson A.R., Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1862: 887-900.
17. Ueno M., Chiba Y., Matsumoto K., Murakami R., Fujiwara R., Kawauchi M., Miyakawa H., Nakagawa T. Blood-brain barrier damage in vascular dementia. *Neuropathology* 2016; 36: 115-124.
18. Toda N., Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 32: 569-578.
19. Leenders K.L., Perani D., Lammertsma A.A., Heather J.D., Buckingham P., Healy M.J., Gibbs J.M., Wise R.J., Hatazawa J., Herold S., Beaney R.P., Brooks D.J., Spinks T., Rhodes C., Frackowiak R.S.J. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 2009; 113: 27-47.
20. de la Torre J.C. Vascular risk factors: a ticking time bomb to Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Demen.* 2013; 28: 551-559.
21. Bath P.M., Wardlaw J.M. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int. J. Stroke* 2015; 10: 469-478.
22. Antonopoulos C.N., Kakis J.D., Sfyroeras G.S., Moulakakis K.G., Kallinis A., Giannakopoulos T., Liapis C.D. The impact of carotid artery stenting on cognitive function in patients with extracranial carotid artery stenosis. *Ann. Vasc. Surg.* 2015; 29: 457-469.
23. Hughes T.M., Sink K.M. Hypertension and its role in cognitive function: Current evidence and challenges for the future. *Am. J. Hypertens.* 2015; 29: 149-157.
24. de la Torre J.C. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 32: 553-567.

25. Dias H.K., Brown C.L., Polidori M.C., Lip G.Y., Griffiths H.R. LDL-lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's disease are inflammatory to microvascular endothelial cells: mitigation by statin intervention. *Clin. Sci. (Lond)* 2015; 129: 1195-1206.
26. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levalhti E., Ahtiluoto S., Antikainen R., Backman L., Hanninen T., Jula A., Laatikainen T., Lindstrom J., Mangialasche F., Paajanen T., Pajala S., Peltonen M., Rauramaa R., Stigsdotter-Neely A., Strandberg T., Tuomilehto J., Soininen H., Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255-2263.
27. Greenberg M.S., Tanev K., Marin M.F., Pitman R.K. Stress, PTSD, and dementia. *Alzheimers Dement.* 2014; 10 (3 Suppl): S155-S165.
28. Loganovsky K.N., Zdanevich N.A. Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster. *CNS Spectr.* 2013; 18: 95-102.
29. Dikanovic M., Demarin V., Kadojic D., Kadojic M., Trkanjec Z., Titlic M., Bitunjac M., Soldo-Butkovic S. Effect of elevated catecholamine levels on cerebral hemodynamics in patients with chronic post-traumatic stress disorder. *Coll. Antropol.* 2011; 35: 471-475.
30. Byers A.L., Yaffe K. Depression and dementias among military veterans. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(3 Suppl): S166-S173.
31. Meerson FZ Essentials of adaptive medicine: protective effects of adaptation. Hypoxia Medical LTD, Moscow, 1994.
32. Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D., Baillieux S. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *Front. Pediatr.* 2015; 3: 58.
33. Moncayo J., de Freitas G.R., Bogousslavsky J., Altieri M., van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology* 2000; 54: 2089-2094.
34. Stowe A.M., Altay T., Freie A.B., Gidday J.M. Repetitive hypoxia extends endogenous neurovascular protection for stroke. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 975-985.
35. Lin A.M., Dung S.W., Chen C.F., Chen W.H., Ho L.T. Hypoxic preconditioning prevents cortical infarction by transient focal ischemia-reperfusion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 993: 168-178.
36. Bigdeli M.R., Rahnema M., Khoshbaten A. Preconditioning with sublethal ischemia or intermittent normobaric hyperoxia up-regulates glutamate transporters and tumor necrosis factor-alpha converting enzyme in the rat brain. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009; 18: 336-342.
37. Меерсон Ф.З., Пинелис В.Г., Кошелев В.Б., Голубева Л.Ю., Рясина Т.В., Арсеньева Е.Н., Крушинский А.Л., Сторожевых Т.П. Адаптация к периодической гипоксии ограничивает субдуральные кровоизлияния при аудиогенных эпилептиформных судорогах у крыс. *Бюл. экпер. биол. мед.* 1993; 116: 572-574.
38. Zhen J., Wang W., Zhou J., Qu Z., Fang H., Zhao R., Lu Y., Wang H., Zang H. Chronic intermittent hypoxic preconditioning suppresses pilocarpine-induced seizures and associated hippocampal neurodegeneration. *Brain Res.* 2014; 1563: 122-130.
39. Kim H.A., Miller A.A., Drummond G.R., Thrift A.G., Arumugam T.V., Phan T.G., Srikanth V.K., Sobey C.G. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of cerebral hypoperfusion and oxidative stress. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2012; 385: 953-959.
40. Dunn J.F., Wu Y., Zhao Z., Srinivasan S., Natah S.S. Training the brain to survive stroke. *PLoS One* 2012; 7: e45108.
41. Zhang P., Shi X., Downey H.F. Two-week normobaric intermittent-hypoxic exposures stabilize cerebral perfusion during hypocapnia and hypercapnia. *Exp. Biol. Med.* 2015; 240: 961-968.
42. Lavie P., Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J. Sleep Res.* 2009; 18: 397-403.
43. Ельчанинова С.А., Кореняк Н.А., Смагина И.В., Пинегин Л.Е., Варшавский Б.Я. Интервальная гипоксия при лечении дисциркуляторной энцефалопатии. *Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова* 2002; 102: 29-32.
44. Алешин И.А., Тиньков А.Н., Коц Я.И. Опыт лечения больных сердечно-сосудистыми заболеваниями методом адаптации к периодической барокамерной гипоксии. *Тер. архив* 1997; 69 (1)
45. Алешин И.А., Коц Я.И., Твердохлеб В.П., Галаяутдинов Г.С., Вдовенко Л.Г., Забириков М.Р., Меерсон Ф.З. Немедикаментозное лечение больных гипертонической болезнью методом адаптации к периодической гипоксии в условиях барокамеры. *Тер. архив* 1993; 65 (8): 7-29.
46. Kong Z., Zang Y., Hu Y. *Sleep Breath* 2014; 18: 591-597.
47. Кшнясева С.К., Константинова О.Д., Тиньков А.Н. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика* 2012; № 5: 55-60.
48. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 307: R1181-R1197.
49. Ehrenbourg I.V., Gorbachenkov A.A. Interval hypoxic training: development of antianginal effects in patients with different functional classes of stable angina. *Hyp. Med. J.* 1993; 1: 12-15.
50. Manukhina E.B., Downey H.F., Lyamina S.V., Lyamina N.P. Beneficial effects of adaptation to hypoxia in patients with ischemic heart disease and extrasystolic arrhythmias. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007; 42: S9.
51. Zong P., Setty S., Sun W., Martinez R., Tune J.D., Ehrenbourg I.V., Tkatchouk E.N., Mallet R.T., Downey H.F. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Exp. Biol. Med.* 2004; 229: 806-812.
52. Белкина Л.М., Смирнова Е.А., Шимкович М.В., Терехина О.Л., Горячева А.В., Чепурнова Д.А., Дауни Г.Ф., Маллет Р.Т., Манухина Е.Б. Кардиопротекторный эффект адаптации к периодической нормобарической гипоксии у крыс. *Патол. физиол. экпер. терапия* 2012; № 4: 44-48.
53. Manukhina E.B., Jasti D., Vanin A.F., Downey H.F. Intermittent hypoxia conditioning prevents endothelial dysfunction and improves nitric oxide storage in spontaneously hypertensive rats. *Exp. Biol. Med.* 2011; 236: 867-873.
54. Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N., Mallet R.T., Downey H.F., Manukhina E.B. Normobaric hypoxia conditioning reduces blood pressure and normalizes nitric oxide synthesis in patients with arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2265-2272.
55. Zhu X.H., Yan H.C., Zhang J., Qiu X.S., Chen L., Li S.J., Cao X., Bean J.C., Chen L.H., Qin X.H., Liu J.H., Bai X.C., Mei L., Gao T.M. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *J. Neurosci.* 2010 30:12653-12663.
56. Manukhina E.B., Downey H.F., Shi X., Mallet R.T. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp. Biol. Med.* 2016; 241: 1351-1363.
57. Манухина Е.Б., Горячева А.В., Мальшев И.Ю., Дауни Г.Ф. Роль гиперпродукции оксида азота в развитии болезни Альцгеймера и возможность ее предупреждения с помощью адаптации к гипоксии. *Патогенез* 2013; 11 (1): 27-35.
58. Манухина Е.Б., Пшенникова М.Г., Горячева А.В., Хоменко И.П., Машина С.Ю., Покидышев Д.А., Мальшев И.Ю. Роль оксида азота в предупреждении когнитивных нарушений при нейродегенеративном повреждении мозга у крыс. *Бюл. экпер. биол. и мед.* 2008; 146 (10): 371-375.
59. Andrade-Moraes C.H., Oliveira-Pinto A.V., Castro-Fonseca E., da Silva C.G., Guimaraes D.M., Szczupak D., Parente-Bruno D.R., Carvalho L.R.B., Polichiso L., Gomes B.V., Oliveira L.M., Rodriguez R.D., Leite R.E.P., Ferretti-Rebustini R.E.L., Wilson Jacob-Filho W.J., Pasqualucci C.A., Grinberg L.T., Lent R. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. *Brain* 2013; 136: 3738-3752.
60. Chan D., Fox N.C., Jenkins R., Scallan R.I., Crum W.R., Rosor M.N. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology* 2001; 57: 1756-1763.
61. Chuang T.T. Neurogenesis in mouse models of Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1802: 872-880.
62. Tuszyński M.H., Thal L., Pay M., Salmon D.P., U H.S., Bakay R., Patel P., Blesch A., Vahlsing H.L., Ho G., Tong G., Potkin S.G., Fallon J., Hansen L., Mufson E.J., Kordower J.H., Gall C., Conner J. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat. Med.* 2005; 11: 551-555.
63. Shingo T., Sorokan S.T., Shimazaki T., Weiss S. Erythropoietin regulates the *in vitro* and *in vivo* production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J. Neurosci.* 2001; 21: 9733-9743.
64. Jin K., Mao X.O., Sun Y., Xie L., Greenberg D.A. Stem cell factor stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 311-319.
65. Zhu L.L., Zhao T., Li H.S., Zhao H., Wu L.Y., Ding A.S., Fan W.H., Fan M. Neurogenesis in the adult rat brain after intermittent hypoxia. *Brain Res.* 2005; 1055: 1-6.

66. Goryacheva A.V., Kruglov S.V., Pshennikova M.G., Smirin B.V., Malyshev I.Y., Barskov I.V., Viktorov I.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Adaptation to intermittent hypoxia restricts nitric oxide overproduction and prevents beta-amyloid toxicity in rat brain. *Nitric Oxide* 2010; 23: 289-299.

67. Paltsyn A., Komissarova S., Dubrovin I., Kubatiev A. Increased cell fusion in cerebral cortex may contribute to poststroke regeneration. *Stroke Res. Treat.* 2013; 2013: 869327.

68. Paltsyn A.A., Manukhina E.B., Goryacheva A.V., Downey H.F., Dubrovin I.P., Komissarova S.V., Kubatiev A.A. Intermittent hypoxia stimulates formation of binuclear neurons in brain cortex—a role of cell fusion in neuroprotection? *Exp Biol. Med.* 2014; 239: 595-600.

69. Gaspar A., Milhazes N., Santana L., Uriarte E., Borges F., Matos M.J. *Curr. Top. Med. Chem.* 2015; 15: 432-445.

70. Lopategui Cabezas I., Herrera Batista A., Penton Rol G. The role of glial cells in Alzheimer disease: potential therapeutic implications. *Neurologia* 2014; 29: 305-309.

71. Ganie S.A., Dar T.A., Bhat A.H., Dar K.B., Anees S., Zargar M.A., Masood A. Melatonin: A potential antioxidant therapeutic agent for mitochondrial dysfunctions and related disorders. *Rejuvenation Res.* 2016; 19: 21-40.

72. Calabrese V., Sultana R., Scapagnini G., Guagliano E., Sapienza M., Bella R., Kanski J., Pennisi G., Mancuso C., Stella A.M., Butterfield D.A. Nitrosative stress, cellular stress response, and thiol homeostasis in patients with Alzheimer's disease. *Antioxid. Redox Signal.* 2006; 8: 1975-1986.

73. Benzi G., Moretti A. Age- and peroxidative stress-related modifications of the cerebral enzymatic activities linked to mitochondria and the glutathione system. *Free Radic. Biol. Med.* 1995; 19: 77-101.

74. Asha Devi S., Subramanyam M.V., Vani R., Jeevaratnam K. Adaptations of the antioxidant system in erythrocytes of trained adult rats: impact of intermittent hypobaric-hypoxia at two altitudes. *Comp. Biochem. Physiol. Toxicol. Pharmacol.* 2005; 140: 59-67.

75. Pshennikova M.G., Popkova E.V., Pokidyshev D.A., Khomenko I.P., Zelenina O.M., Kruglov S.V., Manukhina E.B., Shimkovich M.V., Malyshev I.Yu. Resistance to stress and neurodegenerative damage in rats of different genetic strains: protective effects of adaptation to hypoxia. In: *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials*. eds., Lukyanova L.D., Takeda N., Singal P.K., Narosa Publishers, New Delhi, 2008: 153-163.

76. Ishii K., Muelhauser F., Liebl U., Picard M., Kuhl S., Penke B., Bayer T., Wiessler M., Hennerici M., Beyreuther K., Hartmann T., Fassbender K. Subacute NO generation induced by Alzheimer's β -amyloid in the living brain: reversal by inhibition of the inducible NO synthase. *FASEB J.* 2000; 14: 1485-1489.

77. Butterfield D.A., Reed T.T., Perluigi M., De Marco C., Cocchia R., Keller J.N., Markesbery W.R., Sultana R. *Brain Res.* 2007; 1148: 243-248.

78. Машина С.Ю., Александрин В.В., Горячева А.В., Власова М.А., Ванин А.Ф., Мальшев И.Ю., Манухина Е.Б. Адаптация к гипоксии предупреждает нарушения мозгового кровообращения при нейродегенеративном повреждении: роль оксида азота. *Бюлл. экпер. биол. и мед.* 2006; 142 (8): 132-135.

79. Манухина Е.Б., Дауни Г.Ф., Маллет Р.Т., Мальшев И.Ю., Ванин А.Ф. Депо оксида азота (NO) и его адаптивная роль в сердечно-сосудистой системе. *Патогенез* 2012; 10 (2): 19-27.

80. McCarty M.F. Vascular nitric oxide may lessen Alzheimer's risk. *Med. Hypotheses* 1998; 51: 465-476.

81. Lauro K.L., LaManna J.C. Adequacy of cerebral vascular remodeling following three weeks of hypobaric hypoxia. Examined by an integrated composite analytical model. *Adv. Exp. Med. Biol.* 1997; 411: 369-376.

82. LaManna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *J. Exp. Biol.* 2004; 207: 3163-3169.

83. Sun X., Tspis C.P., Benderro G.F., Xu K., LaManna J.C. *Methods Mol. Biol.* 2014; 1135: 251-260.

84. Rivard A., Berthou-Soulie L., Principe N., Kearney M., Curry C., Branellec D., Semenza G.L., Isner J.M. Age-dependent defect in vascular endothelial growth factor expression is associated with reduced hypoxia-inducible factor 1 activity. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 29643-29647.

85. Goryacheva A.V., Barskov I.V., Viktorov I.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Adaptation to intermittent hypoxia prevents rarefaction of the brain vascular net in rats with experimental Alzheimer's disease. *FASEB J.* 2011; 25: 669.3.

References

1. Honjo K., Black S.E., Verhoeff N.P.L.G. Alzheimer's disease, cerebrovascular disease, and the β -amyloid cascade. *Can. J. Neurol. Sci.* 2012; 39: 712-728.

2. Ballard C., Gauthier S., Corbett A., Brayne C., Aarsland D., Jones E. Alzheimer's disease. *Lancet* 2011; 377: 1019-1031.

3. Gandy S., DeKosky S.T. Toward the treatment and prevention of Alzheimer's disease: rational strategies and recent progress. *Annu. Rev. Med.* 2013; 64: 367-383.

4. Stefani A., Sancesario G., Pierantozzi M., Leone G., Galati S., Hainsworth A.H., Diomedei M. CSF biomarkers, impairment of cerebral hemodynamics and degree of cognitive decline in Alzheimer's and mixed dementia. *J. Neurol. Sci.* 2009; 283: 109-115.

5. Kalaria R.N., Akinoyemi R., Ihara M. Does vascular pathology contribute to Alzheimer changes? *J. Neurol. Sci.* 2012; 322: 141-147.

6. Deschaintre Y., Richard F., Leys D., Pasquier F. Treatment of vascular risk factors is associated with slower decline in Alzheimer disease. *Neurology* 2009; 73: 674-680.

7. Ito H., Kanno I., Fukuda H. Human cerebral circulation: positron emission tomography studies. *Ann. Nucl. Med.* 2005; 19: 65-74.

8. Armstead W.M. Role of opioids in the physiologic and pathophysiological control of the cerebral circulation. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 1997; 214: 210-212.

9. Bor-Seng-Shu E., Kita W.S., Figueiredo E.G., Paiva W.S., Fonoff E.T., Teixeira M.J., Panerai R.B. Cerebral hemodynamics: concepts of clinical importance. *Arq. Neuropsiquiatr.* 2012; 70: 352-356.

10. Park S.S., Hong M., Ha Y., Sim J., Jhon G.J., Lee Y., Suh M. The real-time in vivo electrochemical measurement of nitric oxide and carbon monoxide release upon direct epidural electrical stimulation of the rat neocortex. *Analyst* 2015; 140: 3415-3421.

11. Niwa K., Kazama K., Younkin L., Younkin S.G., Carlson G.A., Iadecola C. Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283: H315-H323.

12. Zhao Y., Gong C.X. From chronic cerebral hypoperfusion to Alzheimer-like brain pathology and neurodegeneration. *Cell Mol. Neurobiol.* 2015; 35: 101-110.

13. Weller R.O., Djuanda E., Yow H.Y., Carare R.O. Lymphatic drainage of the brain and the pathophysiology of neurological disease. *Acta Neuropathol.* 2009; 117: 1-14.

14. Sato N., Morishita R. The roles of lipid and glucose metabolism in modulation of β -amyloid, tau, and neurodegeneration in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Front. Aging Neurosci.* 2015; 7: 199. doi: 10.3389/fnagi.2015.00199. eCollection 2015.

15. Brown W.R., Thore C.R. Review: cerebral microvascular pathology in ageing and neurodegeneration. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2011; 37: 56-74.

16. Nelson A.R., Sweeney M.D., Sagare A.P., Zlokovic B.V. Neurovascular dysfunction and neurodegeneration in dementia and Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2016; 1862: 887-900.

17. Ueno M., Chiba Y., Matsumoto K., Murakami R., Fujihara R., Kawachi M., Miyana H., Nakagawa T. Blood-brain barrier damage in vascular dementia. *Neuropathology* 2016; 36: 115-124.

18. Toda N., Okamura T. Cerebral blood flow regulation by nitric oxide in Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 32: 569-578.

19. Leenders K.L., Perani D., Lammertsma A.A., Heather J.D., Buckingham P., Healy M.J., Gibbs J.M., Wise R.J., Hatazawa J., Herold S., Beaney R.P., Brooks D.J., Spinks T., Rhodes C., Frackowiak R.S.J. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain* 2009; 113: 27-47.

20. de la Torre J.C. Vascular risk factors: a ticking time bomb to Alzheimer's disease. *Am. J. Alzheimers Dis. Other Dement.* 2013; 28: 551-559.

21. Bath P.M., Wardlaw J.M. Pharmacological treatment and prevention of cerebral small vessel disease: a review of potential interventions. *Int. J. Stroke* 2015; 10: 469-478.

22. Antonopoulos C.N., Kakisis J.D., Sfyroeras G.S., Moulakakis K.G., Kallinis A., Giannakopoulos T., Liapis C.D. The impact of carotid artery stenting on cognitive function in patients with extracranial carotid artery stenosis. *Ann. Vasc. Surg.* 2015; 29: 457-469.

23. Hughes T.M., Sink K.M. Hypertension and its role in cognitive function: Current evidence and challenges for the future. *Am. J. Hypertens.* 2015; 29: 149-157.

24. de la Torre J.C. Cerebral hemodynamics and vascular risk factors: setting the stage for Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2012; 32: 553-567.

25. Dias H.K., Brown C.L., Polidori M.C., Lip G.Y., Griffiths H.R. LDL-lipids from patients with hypercholesterolaemia and Alzheimer's di-

sease are inflammatory to microvascular endothelial cells: mitigation by statin intervention. *Clin. Sci. (Lond)* 2015; 129: 1195-1206.

26. Ngandu T., Lehtisalo J., Solomon A., Levalahti E., Ahtiluoto S., Antikainen R., Backman R., Hanninen T., Jula A., Laatikainen T., Lindstrom J., Mangialasche F., Paajanen T., Pajala S., Peltonen M., Rauramaa R., Stigsdotter-Neely A., Strandberg T., Tuomilehto J., Soininen H., Kivipelto M. A 2 year multidomain intervention of diet, exercise, cognitive training, and vascular risk monitoring versus control to prevent cognitive decline in at-risk elderly people (FINGER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2015; 385: 2255-2263.

27. Greenberg M.S., Tanev K., Marin M.F., Pitman R.K. Stress, PTSD, and dementia. *Alzheimers Dement.* 2014; 10 (3 Suppl): S155-S165.

28. Loganovsky K.N., Zdanevich N.A. Cerebral basis of posttraumatic stress disorder following the Chernobyl disaster. *CNS Spectr.* 2013; 18: 95-102.

29. Dikanovic M., Demarin V., Kadojic D., Kadojic M., Trkanjec Z., Titlic M., Bitunjac M., Soldo-Butkovic S. Effect of elevated catecholamine levels on cerebral hemodynamics in patients with chronic post-traumatic stress disorder. *Coll. Antropol.* 2011; 35: 471-475.

30. Byers A.L., Yaffe K. Depression and dementias among military veterans. *Alzheimers Dement.* 2014; 10(3 Suppl): S166-S173.

31. Meerson FZ Essentials of adaptive medicine: protective effects of adaptation. Hypoxia Medical LTD, Moscow, 1994.

32. Verges S., Chacaroun S., Godin-Ribuot D., Baillieux S. Hypoxic conditioning as a new therapeutic modality. *Front. Pediatr.* 2015; 3: 58.

33. Moncayo J., de Freitas G.R., Bogousslavsky J., Altieri M., van Melle G. Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology* 2000; 54: 2089-2094.

34. Stowe A.M., Altay T., Freie A.B., Gidday J.M. Repetitive hypoxia extends endogenous neurovascular protection for stroke. *Ann. Neurol.* 2011; 69: 975-985.

35. Lin A.M., Dung S.W., Chen C.F., Chen W.H., Ho L.T. Hypoxic preconditioning prevents cortical infarction by transient focal ischemia-reperfusion. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2003; 993: 168-178.

36. Bigdeli M.R., Rahnema M., Khoshbaten A. Preconditioning with sublethal ischemia or intermittent normobaric hyperoxia up-regulates glutamate transporters and tumor necrosis factor-alpha converting enzyme in the rat brain. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2009; 18: 336-342.

37. Meerson F.Z., Pinelis V.G., Koshelev V.B., Golubeva L.Yu., Ryasina T.V., Arsen'eva E.N., Krushinskii A.L., Storozhevyy T.P. Adaptation to a periodic hypoxia limits subdural hemorrhage in rats with audiogenic epileptiform convulsions *Byul. ehksp. biol. Med.* 1993; 116: 572-4. (in Russian)

38. Zhen J., Wang W., Zhou J., Qu Z., Fang H., Zhao R., Lu Y., Wang H., Zang H. Chronic intermittent hypoxic preconditioning suppresses pilocarpine-induced seizures and associated hippocampal neurodegeneration. *Brain Res.* 2014; 1563: 122-130.

39. Kim H.A., Miller A.A., Drummond G.R., Thrift A.G., Arumugam T.V., Phan T.G., Srikanth V.K., Sobey C.G. Vascular cognitive impairment and Alzheimer's disease: role of cerebral hypoperfusion and oxidative stress. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2012; 385: 953-959.

40. Dunn J.F., Wu Y., Zhao Z., Srinivasan S., Natah S.S. Training the brain to survive stroke. *PLoS One* 2012; 7: e45108.

41. Zhang P., Shi X., Downey H.F. Two-week normobaric intermittent-hypoxic exposures stabilize cerebral perfusion during hypocapnia and hypercapnia. *Exp. Biol. Med.* 2015; 240: 961-968.

42. Lavie P., Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J. Sleep Res.* 2009; 18: 397-403.

43. El'chaninova S.A., Korenyak N.A., Smagina I.V., Pinegin L.E., Varshavskii B.Ya. Interval hypoxia in the treatment of dyscirculatory encephalopathy. *Zhurnal nevroi. i psihiatr. im. S.S. Korsakova.* 2002; 102: 29-32. (in Russian)

44. Aleshin I.A., Tin'kov A.N., Kots Ya.I. Experience in the treatment of patients with cardiovascular diseases by the adaptation to periodic hypoxia altitude. *Ter. Arhiv.* 1997; 69 (1): 54-8. (in Russian)

45. Aleshin I.A., Kots Ya.I., Tverdohlib V.P., Galyautdinov G.S., Vdovenko L.G., Zabirow M.R., Meerson F.Z. Non-pharmacological treatment of patients with essential hypertension by the method of adaptation to periodic hypoxia in a pressure chamber. *Ter. Arhiv.* 1993; 65 (8): 7-29. (in Russian)

46. Kong Z., Zang Y., Hu Y. *Sleep Breath* 2014; 18: 591-597.

47. Kshnyaseva S.K., Konstantinova O.D., Tin'kov A.N. Hypobarotherapy in the correction of cardiovascular risk factors in women early postmenopause. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2012; № 5: 55-60. (in Russian)

48. Navarrete-Opazo A., Mitchell G.S. Therapeutic potential of intermittent hypoxia: a matter of dose. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2014; 307: R1181-R1197.

49. Ehrenbourg I.V., Gorbachenkov A.A. Interval hypoxic training: development of antianginal effects in patients with different functional classes of stable angina. *Hyp. Med. J.* 1993; 1: 12-15.

50. Manukhina E.B., Downey H.F., Lyamina S.V., Lyamina N.P. Beneficial effects of adaptation to hypoxia in patients with ischemic heart disease and extrasystolic arrhythmias. *J. Mol. Cell Cardiol.* 2007; 42: S9.

51. Zong P., Setty S., Sun W., Martinez R., Tune J.D., Ehrenbourg I.V., Tkatchouk E.N., Mallet R.T., Downey H.F. Intermittent hypoxic training protects canine myocardium from infarction. *Exp. Biol. Med.* 2004; 229: 806-812.

52. Белкина Л.М., Смирнова Е.А., Шимкович М.В., Терехина О.Л., Горячева А.В., Чепурнова Д.А., Дауни Г.Ф., Маллет Р.Т., Манухина Е.Б. Кардиопротекторный эффект адаптации к периодической нормобарической гипоксии у крыс. *Патол. физиол. экпер. терапия* 2012; № 4: 44-48.

53. Manukhina E.B., Jasti D., Vanin A.F., Downey H.F. Intermittent hypoxia conditioning prevents endothelial dysfunction and improves nitric oxide storage in spontaneously hypertensive rats. *Exp. Biol. Med.* 2011; 236: 867-873.

54. Lyamina N.P., Lyamina S.V., Senchiknin V.N., Mallet R.T., Downey H.F., Manukhina E.B. *J. Hypertens.* 2011; 29: 2265-2272.

55. Zhu X.H., Yan H.C., Zhang J., Qiu X.S., Chen L., Li S.J., Cao X., Bean J.C., Chen L.H., Qin X.H., Liu J.H., Bai X.C., Mei L., Gao T.M. Intermittent hypoxia promotes hippocampal neurogenesis and produces antidepressant-like effects in adult rats. *J. Neurosci.* 2010; 30:12653-12663.

56. Manukhina E.B., Downey H.F., Shi X., Mallet R.T. Intermittent hypoxia training protects cerebrovascular function in Alzheimer's disease. *Exp. Biol. Med.* 2016; 241: 1351-1363.

57. Манухина Е.Б., Горячева А.В., Мальшев И.Ю., Дауни Г.Ф. Роль гиперпродукции оксида азота в развитии болезни Альцгеймера и возможность ее предупреждения с помощью адаптации к гипоксии. *Патогенез* 2013; 11 (1): 27-35.

58. Manukhina E.B., Pshennikova M.G., Goryacheva A.V., Khomenko I.P., Mashina S.Yu., Pokidyshev D.A., Malyshev I.Yu. The role of nitric oxide in the prevention of cognitive impairment in neurodegenerative brain damage in rats. *Byull. ehksp. biol. i med.* 2008: 146 (10): 371-5. (in Russian)

59. Andrade-Moraes C.H., Oliveira-Pinto A.V., Castro-Fonseca E., da Silva C.G., Guimaraes D.M., Szczupak D., Parente-Bruno D.R., Carvalho L.R.B., Polichiso L., Gomes B.V., Oliveira L.M., Rodriguez R.D., Leite R.E.P., Ferretti-Rebustini R.E.L., Wilson Jacob-Filho W.J., Pasqualucci C.A., Grinberg L.T., Lent R. Cell number changes in Alzheimer's disease relate to dementia, not to plaques and tangles. *Brain* 2013; 136: 3738-3752.

60. Chan D., Fox N.C., Jenkins R., Scahill R.I., Crum W.R., Rosor M.N. Rates of global and regional cerebral atrophy in AD and frontotemporal dementia. *Neurology* 2001; 57: 1756-1763.

61. Chuang T.T. Neurogenesis in mouse models of Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta* 2010; 1802: 872-880.

62. Tuszynski M.H., Thal L., Pay M., Salmon D.P., U H.S., Baskay R., Patel P., Blesch A., Vahlsing H.L., Ho G., Tong G., Potkin S.G., Fallon J., Hansen L., Mufson E.J., Kordower J.H., Gall C., Conner J. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat. Med.* 2005; 11: 551-555.

63. Shingo T., Sorokan S.T., Shimazaki T., Weiss S. Erythropoietin regulates the *in vitro* and *in vivo* production of neuronal progenitors by mammalian forebrain neural stem cells. *J. Neurosci.* 2001; 21: 9733-9743.

64. Jin K., Mao X.O., Sun Y., Xie L., Greenberg D.A. Stem cell factor stimulates neurogenesis *in vitro* and *in vivo*. *J. Clin. Invest.* 2002; 110: 311-319.

65. Zhu L.L., Zhao T., Li H.S., Zhao H., Wu L.Y., Ding A.S., Fan W.H., Fan M. Neurogenesis in the adult rat brain after intermittent hypoxia. *Brain Res.* 2005; 1055: 1-6.

66. Goryacheva A.V., Kruglov S.V., Pshennikova M.G., Smirin B.V., Malyshev I.Y., Barskov I.V., Viktorov I.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Adaptation to intermittent hypoxia restricts nitric oxide overproduction and prevents beta-amyloid toxicity in rat brain. *Nitric Oxide* 2010; 23: 289-299.

67. Paltsyn A., Komissarova S., Dubrovin I., Kubatiev A. Increased cell fusion in cerebral cortex may contribute to poststroke regeneration. *Stroke Res. Treat.* 2013; 2013: 869327.

68. Paltsyn A.A., Manukhina E.B., Goryacheva A.V., Downey H.F., Dubrovin I.P., Komissarova S.V., Kubatiev A.A. Intermittent hypoxia sti-

mulates formation of binuclear neurons in brain cortex—a role of cell fusion in neuroprotection? *Exp Biol Med.* 2014; 239: 595-600.

69. Gaspar A., Milhazes N., Santana L., Uriarte E., Borges F., Matos M.J. Oxidative stress and neurodegenerative diseases: looking for a therapeutic solution inspired on benzopyran chemistry. *Curr Top Med Chem.* 2015; 15: 432-445.

70. Lopategui Cabezas I., Herrera Batista A., Penton Rol G. The role of glial cells in Alzheimer disease: potential therapeutic implications. *Neurologia* 2014 ;29: 305-309.

71. Ganie S.A., Dar T.A., Bhat A.H., Dar K.B., Anees S., Zargar M.A., Masood A. Melatonin: A potential antioxidant therapeutic agent for mitochondrial dysfunctions and related disorders. *Rejuvenation Res.* 2016; 19: 21-40.

72. Calabrese V., Sultana R., Scapagnini G., Guagliano E., Sapienza M., Bella R., Kanski J., Pennisi G., Mancuso C., Stella A.M., Butterfield D.A. Nitrosative stress, cellular stress response, and thiol homeostasis in patients with Alzheimer's disease. *Antioxid Redox Signal.* 2006; 8: 1975-1986.

73. Benzi G., Moretti A. Age- and peroxidative stress-related modifications of the cerebral enzymatic activities linked to mitochondria and the glutathione system. *Free Radic Biol Med.* 1995; 19: 77-101.

74. Asha Devi S., Subramanyam M.V., Vani R., Jeevaratnam K. Adaptations of the antioxidant system in erythrocytes of trained adult rats: impact of intermittent hypobaric-hypoxia at two altitudes. *Comp Biochem Physiol Toxicol Pharmacol.* 2005; 140: 59-67.

75. Pshennikova M.G., Popkova E.V., Pokidyshev D.A., Khomenko I.P., Zelenina O.M., Kanski S.V., Manukhina E.B., Shimkovich M.V., Malyshev I.Yu. Resistance to stress and neurodegenerative damage in rats of different genetic strains: protective effects of adaptation to hypoxia. In: *Adaptation Biology and Medicine: Health Potentials*. eds., Lukyanova L.D., Takeda N., Singal P.K., Narosa Publishers, New Delhi, 2008: 153-163.

76. Ishii K., Muelhauser F., Liebl U., Picard M., Kuhl S., Penke B., Bayer T., Wiessler M., Hennerici M., Beyreuther K., Hartmann T., Fassbender K. Subacute NO generation induced by Alzheimer's

β -amyloid in the living brain: reversal by inhibition of the inducible NO synthase. *FASEB J.* 2000; 14: 1485-1489.

77. Butterfield D.A., Reed T.T., Perluigi M., De Marco C., Coccia R., Keller J.N., Markesbery W.R., Sultana R. *Brain Res.* 2007; 1148: 243-248.

78. Mashina S.Yu., Aleksandrin V.V., Goryacheva A.V., Vlasova M.A., Vanin A.F., Malyshev I.Yu., Manukhina E.B. Adaptation to hypoxia prevents disorders of cerebral circulation during neurodegenerative damage: role of nitric oxide. *Byull. ehksper. biol. i med.* 2006; 142 (8): 132-5. (in Russian)

79. Manukhina E.B., Dauni G.F., Mallet R.T., Malyshev I.Yu., Vanin A.F. Depot of nitric oxide (NO) and its adaptive role in the cardiovascular system. *Patogenez.* 2012; 10 (2): 19-27. (in Russian)

80. McCarty M.F. Vascular nitric oxide may lessen Alzheimer's risk. *Med Hypotheses* 1998; 51: 465-476.

81. Lauro K.L., LaManna J.C. Adequacy of cerebral vascular remodeling following three weeks of hypobaric hypoxia. Examined by an integrated composite analytical model. *Adv Exp Med Biol.* 1997; 411: 369-376.

82. LaManna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain. *J Exp Biol.* 2004; 207: 3163-3169.

83. Sun X., Tship C.P., Benderro G.F., Xu K., LaManna J.C. *Methods Mol Biol.* 2014; 1135: 251-260.

84. Rivard A., Berthou-Soulie L., Principe N., Kearney M., Curry C., Branellec D., Semenza G.L., Isner J.M. Age-dependent defect in vascular endothelial growth factor expression is associated with reduced hypoxia-inducible factor 1 activity. *J Biol Chem.* 2000; 275: 29643-29647.

85. Goryacheva A.V., Barskov I.V., Viktorov I.V., Downey H.F., Manukhina E.B. Adaptation to intermittent hypoxia prevents rarefaction of the brain vascular net in rats with experimental Alzheimer's disease. *FASEB J* 2011; 25: 669.3.

25.07.2015

Vascular risk factors of Alzheimer's disease and a possibility of their modification by adaptation to intermittent hypoxia

Manukhina E.B.¹, Goryacheva A.V.¹, Smirin B.V.¹, Malyshev I.Yu.^{1,3}, Budanova O.P.¹, Downey H.F.²

¹ — FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», 8, Baltiyskaya st., 125315 Moscow, Russian Federation

² — Department of Integrative Physiology, University of North Texas Health Science Center, 3500 Camp Bowie Blvd., Fort Worth, TX 76107, USA

³ — A.I. Yevdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow 127473, st. Delegatskaya, 20, Russian Federation

Macro- and microvascular damage of brain, which result in brain tissue hypoperfusion, plays an important role in development of Alzheimer's disease (AD). The gradual, slow decline of cerebral blood flow characteristic of normal ageing generally does not lead to significant cognitive disorders. However, in the presence of vascular risk factors (RFs), cerebral blood flow drops rapidly and reached the critical attained threshold of cerebral hypoperfusion beyond which irreversible neuronal injury and pronounced cognitive decline begin. More than 20 vascular RFs for AD have been identified, the major of which are hypertension, diabetes mellitus, previous stroke, atherosclerosis, physical inactivity, hypercholesterolemia, obesity, metabolic syndrome, ischemic heart disease, and stress. This review focuses on experimental and clinical studies, which have convincingly demonstrated that adaptation to intermittent hypoxia (AIH) can modify key vascular RFs for AD. This makes AIH a promising method for slowing the development or even prevention of AD in patients at high risk.

Key words: Alzheimer's disease, vascular risk factors, adaptation to hypoxia, cerebral hypoperfusion, neurodegeneration

For correspondence: Manukhina Evgeniya Borisovna, manukh@mail.ru

Сведения об авторах

Манухина Евгения Борисовна, докт. биол. наук, профессор, главный науч. сотр., Manukh@mail.ru

Горячева Анна Владимировна, научный сотрудник

Смирин Борис Викторович, канд.биол.наук., старш.научн.сотр.

Малышев Игорь Юрьевич, докт. мед. наук, профессор, зав. лабораторией регуляторных механизмов стресса и адаптации,

зав.кафедрой патофизиологии Московского Государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова

Буданова Ольга Петровна, старший научный сотрудник

Дауни Г.Ф., профессор Отдела интегративной физиологии Центра медицинских наук Университета Северного Техаса, г.Форт-Уэрт, США.