

УДК 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73

А. А. ЧЕРВАЕВ², М. Г. БУЦКИХ², М. М. ГАЛАГУДЗА^{1, 2}

Механизмы нейрососудистого сопряжения

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6-8
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 22.02.23 г.; принята к печати 07.04.23 г.

Резюме

Головной мозг характеризуется хорошо развитой сосудистой сетью и потребляет значимую долю сердечного выброса относительно его массы. В норме метаболические потребности головного мозга существенным образом зависят от интенсивности функционирования различных его отделов, что требует постоянной регуляции уровня местного кровотока. С другой стороны, состояние системной гемодинамики может оказывать значительное влияние на органнй кровоток. Более того, важность точной и оперативной регуляции мозгового кровотока определяется отсутствием запасов энергии или субстратов для ее автономного получения в нервной ткани и огромной ролью центральной нервной системы в обеспечении всех физиологических процессов. В связи с этим органнй мозговой кровоток имеет сложные физиологические механизмы регуляции, реализующиеся на различных уровнях. При этом выделяют миогенные реакции, которые возникают при изменении степени растяжения гладкомышечных клеток сосудистой стенки под влиянием давления в просвете сосуда, а также под влиянием местных гуморальных воздействий, в том числе оказываемых метаболитами, на тонус сосудов на уровне нейрососудистой единицы. В настоящем обзоре детально рассмотрена роль нейрососудистой единицы в регуляции мозгового кровотока и обеспечении так называемого нейрососудистого сопряжения – гибкого динамического соответствия уровня локальной нейрональной активности и доставки кислорода и нутриентов. Продемонстрированы механизмы и существенное значение нейрососудистого сопряжения в регуляции локального мозгового кровотока, обеспечивающего развитие функциональной гиперемии, а также выполнении ряда других функций, таких как доставка и удаление метаболитов, регуляция температуры, образование цереброспинальной жидкости.

Ключевые слова: головной мозг, регуляции мозгового кровотока, нейрососудистая единица, нейрососудистое сопряжение

Для цитирования: Черваев А. А., Буцких М. Г., Галагудза М. М. Механизмы нейрососудистого сопряжения. Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2023;22(2):67–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73.

UDC 616-092.19
DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73

А. А. CHERVAEV², М. Г. BUTSKIИ², М. М. GALAGUDZA^{1, 2}

Mechanisms of neurovascular coupling

¹ Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia
2, Akkuratova str., Saint Petersburg, Russia, 197341

² Pavlov University, Saint Petersburg, Russia
6-8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022
E-mail: galagudza@almazovcentre.ru

Received 22.02.23; accepted 07.04.23

Summary

The brain is characterized by a well-developed vascular network and consumes a significant proportion of cardiac output relative to its mass. Normally, the metabolic needs of the brain significantly depend on the intensity of the functioning of its various departments, which requires constant regulation of the level of local blood flow. On the other hand, the state of systemic hemodynamics can have a significant impact on organ blood flow. Moreover, the importance of accurate and prompt regulation of cerebral blood flow is determined by the lack of energy reserves or substrates for its autonomous production in the nervous tissue and the huge role of the central nervous system in ensuring all physiological processes. In this regard, the organ cerebral blood flow has complex physiological mechanisms of regulation, which are implemented at various levels. At the same time, myogenic reactions are isolated, which occur when the degree of stretching of the smooth muscle cells of the vascular wall changes under the influence of pressure in the lumen of the vessel, as well as under the influence of local humoral effects, including those exerted by metabolites, on vascular tone at the level of the neurovascular unit. This review considers in detail the role of the neurovascular unit in the regulation of cerebral blood flow and the provision of the so-called neurovascular conjugation – a flexible dynamic correspondence between the level of local neuronal activity and the delivery of oxygen and nutrients. The mechanisms and essential importance of neurovascular coupling in the regulation of local cerebral blood flow, which ensures the development of functional hyperemia, as well as the performance several other functions, such as the delivery and removal of metabolites, temperature regulation, and the formation of cerebrospinal fluid, are demonstrated.

Keywords: brain, regulation of cerebral blood flow, neurovascular unit, neurovascular interface

For citation: Chervaev A. A., Butskih M. G., Galagudza M. M. Mechanisms of neurovascular coupling. Regional hemodynamics and microcirculation. 2023;21(4):67–73. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-2-67-73.

Введение

Головной мозг характеризуется хорошо развитой сосудистой сетью и потребляет около 15 % сердечного выброса, хотя масса головного мозга составляет всего 2–3 % от массы тела [1]. В норме метаболические потребности головного мозга существенным образом зависят от интенсивности функционирования различных его отделов, что требует постоянной регуляции уровня местного кровотока. Важность точной и оперативной регуляции мозгового кровотока усиливается отсутствием запасов энергии или субстратов для ее автономного получения в нервной ткани [2]. С другой стороны, состояние системной гемодинамики может оказывать значительное влияние на органный кровоток. При этом, с учетом огромной важности центральной нервной системы в обеспечении всех физиологических процессов, регуляция органный мозгового кровотока направлена на минимизацию возможных неблагоприятных последствий влияния нарушений системной гемодинамики. Эти эволюционно выработанные особенности мозгового кровотока нашли выражение в сложных физиологических механизмах его регуляции, реализующихся на различных уровнях [3]. При этом диапазон физиологических значений мозгового кровотока не столь широк и варьирует от 25 до 100 мл/100 г×мин. [4]. Базовым уровнем регуляции мозгового кровотока является миогенная реакция, которая возникает при изменениях степени растяжения гладкомышечных клеток (ГМК) сосудистой стенки под влиянием давления в просвете сосуда. Миогенный ответ обеспечивает феномен ауторегуляции кровотока в головном мозге. Следующий уровень предполагает наличие внешних местных гуморальных воздействий, в том числе оказываемых метаболитами, на тонус сосудов на уровне нейрососудистой единицы. Таким образом, в основном обеспечиваются локальные изменения мозгового кровотока при функциональной гиперемии. В западной литературе для обозначения данного феномена часто используется термин «нейрососудистое сопряжение». В обзоре представлены современные данные о механизмах нейрососудистого сопряжения.

Концепция нейрососудистой единицы

Одной из важнейших особенностей регуляции локального мозгового кровотока является активное участие капилляров в обеспечении прироста кровотока в ответ на активацию нейронов, т. е. в реализации рабочей, или функциональной, гиперемии. Накопление данных о тесных взаимодействиях между нейронами, глией и клетками микроциркуляторного русла привело к формированию в 2021 г. концепции нейрососудистой единицы [5]. Первоначально нейрососудистая единица рассматривалась на уровне капилляров головного мозга. Ее структурными компонентами при этом являются нейроны, астроциты, перicyты и эндотелиоциты. Ключевые функции, реализуемые на уровне нейрососудистой единицы, включают регуляцию локального мозгового кровотока и обеспечение функциональной гиперемии, регуляцию проницаемости гемато-энцефалического барьера, трофику нервной ткани, обеспечение иммунной за-

щиты и иммунного ответа, а также удаление потенциально токсичных метаболитов и молекул из ткани головного мозга. В настоящем обзоре более подробно рассмотрена роль нейрососудистой единицы в регуляции мозгового кровотока и обеспечении так называемого нейрососудистого сопряжения, т. е. гибкого динамического соответствия уровня локальной нейрональной/синаптической активности и доставки кислорода/нутриентов [6]. Примечательно, что на уровне микроциркуляторного русла зона увеличенного кровотока при рабочей гиперемии, по данным функциональной визуализации, несколько превосходит по объему зону нейрональной активации. Например, в слуховой, зрительной и мозжечковой коре зона гиперемии больше, чем зона активации [7]. При этом в обонятельной луковице эти две зоны в точности совпадают [8]. Отсутствие полного совпадения зон гиперемии и возросшей нейрональной активности в коре больших полушарий может объясняться различной топологией сосудов и нейрональных групп, а также феноменом ретроградной вазодилатации [9]. Важно отметить, что феномен нейрососудистого сопряжения имеет существенные онтогенетические особенности. А именно, активация головного мозга у новорожденных крыс в первые 10 дней после рождения не сопровождается повышением мозгового кровотока [10]. Однако на 2–3-ей неделе постнатального развития происходят значительные изменения нейрососудистого сопряжения, которые заключаются в повышении плотности сосудов головного мозга, синаптогенезе, миелинизации и появлении чувствительности артерий головного мозга к вазоактивным стимулам и изменениям системного артериального давления (АД) [10].

В последние годы концепция нейрососудистой единицы получила развитие в связи с раскрытием механизмов нейрососудистого сопряжения не только на уровне мозговых капилляров, но и других сегментов сосудистого русла головного мозга, например паренхиматозных артериол и пияльных артерий. Глубокое молекулярное профилирование клеток нейрососудистой единицы с применением РНК-секвенирования показало, что морфологически одинаковые клетки (например, эндотелиоциты, ГМК) имеют существенные отличия транскриптома и молекулярных маркеров в зависимости от их локализации в сосудистом русле головного мозга [11]. Эти данные позволяют рассматривать нейрососудистые взаимодействия не только на уровне капилляров, а более широко – как цепочку последовательно соединенных сегментов, обладающих собственными уникальными характеристиками (рис. 1). Такая концепция более точно названа «нейрососудистым комплексом» [11].

Пияльные артерии проходят по поверхности головного мозга (ГМ) и окружены субарахноидальным пространством. Они содержат несколько слоев ГМК, которые отделены от эндотелия внутренней эластической мембраной, а также имеют вегетативную и сенсорную иннервацию. Пенетрирующие артериолы погружаются вглубь ткани и окружены периваскулярным пространством, которое снаружи отделено пограничной глиальной мембраной (glia limitans),

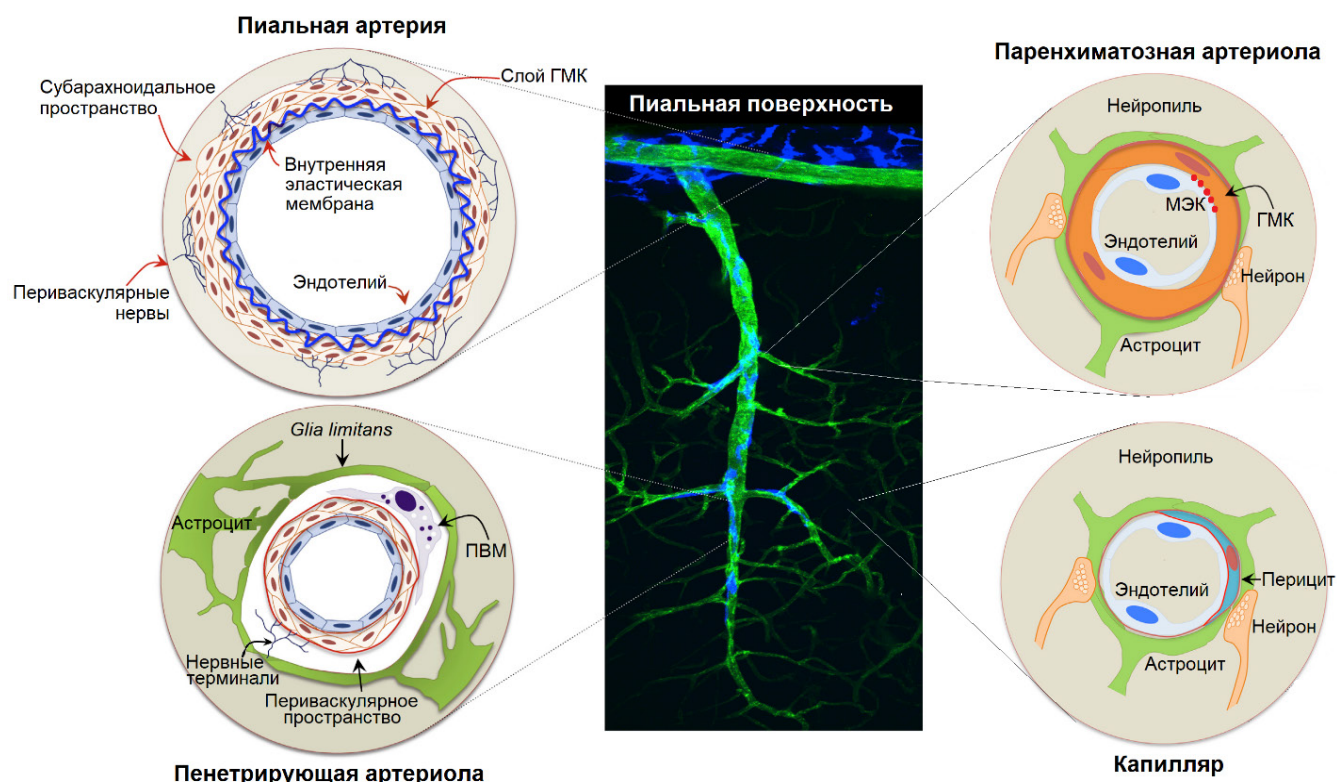


Рис. 1. Нейрососудистые взаимодействия в разных сегментах сосудистого русла ГМ: ГМК – гладкомышечные клетки; ПВМ – периваскулярные макрофаги; МЭК – миоэндотелиальные контакты (по С. Iadecola, 2017 г.)

Fig. 1. Neurovascular interactions in different segments of the vascular bed of the brain: ГМК – smooth muscle cells; ПВМ – perivascular macrophages; МЭК – myoendothelial junctions (by С. Iadecola, 2017)

в формировании которой принимают участие ножки астроцитов. Пенетрирующие артериолы имеют ограниченную вегетативную иннервацию. Паренхиматозные артериолы содержат один слой ГМК, который контактирует с эндотелием посредством миоэндотелиальных контактов. Их наружная поверхность изолирована ножками астроцитов. Капилляры не содержат ГМК, но в их состав входят перicyты.

Механизмы нейрососудистого сопряжения

С исторической точки зрения, первые гипотезы, объясняющие механизм нейрососудистого сопряжения, базировались на представлениях о том, что усиление кровотока в зоне повышенной нейрональной активности вторично по отношению к накоплению в ней метаболитов, обладающих вазорелаксирующим эффектом [12]. Повышение функции нейронов неизбежно сопровождается усилением потребления кислорода, что при неизменном кровотоке приводит к снижению тканевого напряжения O_2 . В результате происходит увеличение образования аденозина, углекислоты и лактата, которые являются метаболитами вазодилататорами (рис. 2). При этом имеются данные, которые показывают, что повышение кровотока может возникать и в результате «прямого» (первичного) механизма, который не связан с накоплением метаболитов. Так, известно, что возникающее увеличение кровотока превышает потребность ткани в кислороде. Кроме того, усиление кровотока может возникать при избытке кислорода и глюкозы в ткани, что свидетельствует о том, что гиперемия возникает не только вследствие истощения субстрата и дефицита кислорода [13]. Хотя эти гипотезы не ис-

ключают друг друга, в настоящее время доминирует гипотеза о первичном характере рабочей гиперемии, в соответствии с которой дилатация артериол инициируется высвобождением вазоактивных соединений, являющихся «побочным продуктом» повышенной синаптической трансмиссии, а именно ионов K^+ , NO и простагландинов [14]. Именно «прямой» механизм приводит к тому, что в начальной фазе рабочей гиперемии отмечается пиковое значение кровотока. При этом метаболический механизм, как более инерционный, может способствовать стабилизации кровотока на более низком уровне в завершающей фазе гиперемической реакции [15]. Следует также упомянуть о еще одной интересной концепции, которая является «зеркальным отражением» концепции нейрососудистого сопряжения. Речь идет о так называемом васкуло-нейральном сопряжении, т. е. возможном влиянии гемодинамических изменений на уровень нейрональной активности за счет механической, термической или химической стимуляции, опосредованной астроцитами [16]. Функциональная значимость этих изменений требует дополнительного анализа.

Первичный или «прямой» механизм классического нейрососудистого сопряжения рассматривается как последовательность функциональных изменений в различных клетках НВЕ, начинающаяся с нейрональной активации и завершающаяся расслаблением ГМК (таблица). В роли промежуточных звеньев этой цепи выступают модулирующие влияния субкортикальных нейронов и корковых интернейронов, передача сигнала с участием астроцитов и ретроградное распространение гиперполяризации и дилатации посредством эндотелия.

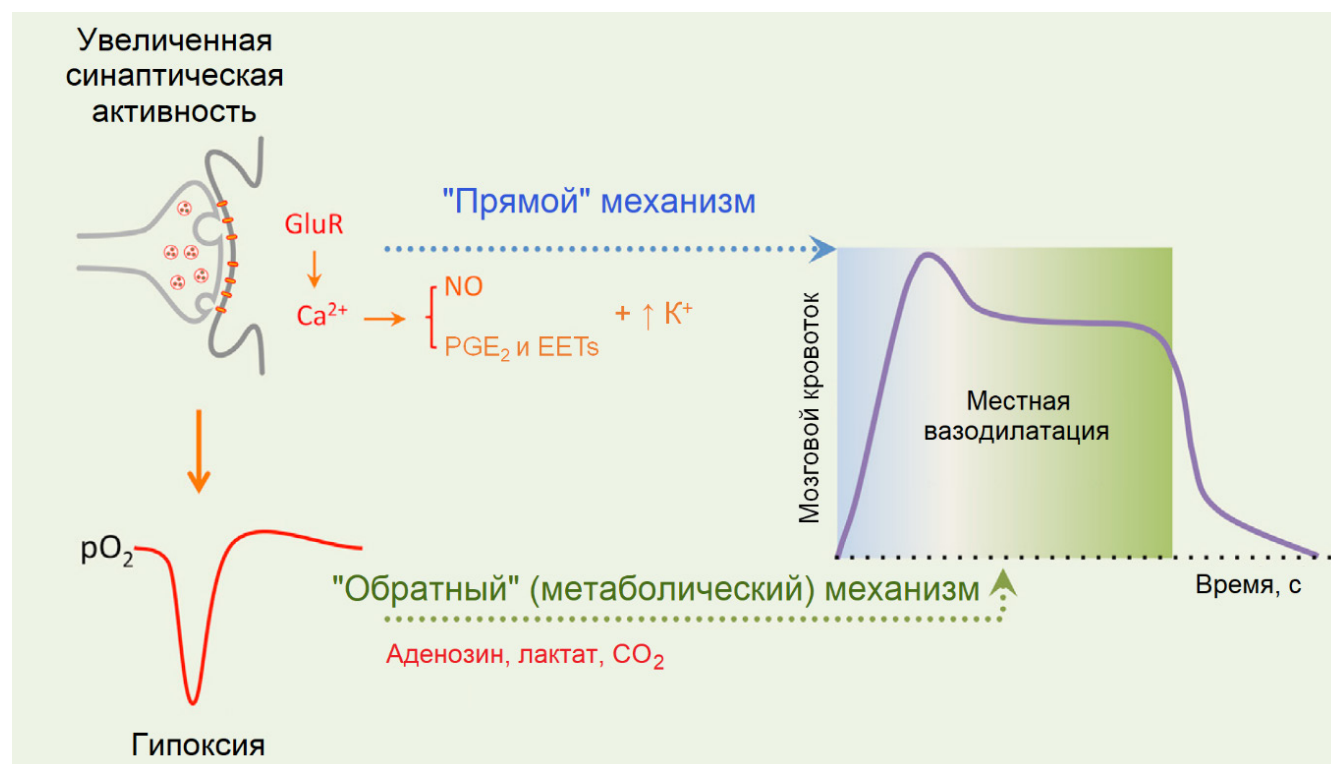


Рис. 2. Возможные механизмы повышения локального мозгового кровотока в результате увеличения нейрональной активности: GluR – рецептор глутамата

Fig. 2. Possible mechanisms for increasing local cerebral blood flow as a result of increased neuronal activity: GluR – glutamate receptor

Процесс нейрососудистого сопряжения начинается с этапа инициации, в ходе которого происходит активация глутаматэргических нейронов и высвобождение глутамата в синаптическую щель с активацией постсинаптических NMDA- и AMPA-рецепторов. Это приводит к входу Ca^{2+} и активации Ca^{2+} -зависимых ферментов – нейрональной NO-синтазы и циклооксигеназы-2, которые, соответственно, образуют NO и простагландины [17]. Кроме этого, глутамат воздействует на метаботропные рецепторы астроцитов, что также приводит к повышению в них концентрации Ca^{2+} и стимулирует высвобождение вазоактивных веществ. Кроме того, нейрональная активность сопровождается увеличением концентрации K^+ в интерстиции, который при концентрациях до 12 ммоль/л оказывает вазодилатирующее действие [18]. Стадия инициации во многом зависит от модулирующих влияний со стороны нейронов подкорковых ядер и интернейронов коры. Важной отличительной характеристикой иннервации артериального русла головного мозга является то, что волокна периферической нервной системы, т. е. вегетативные и сенсорные нервные окончания, осуществляют полноценную иннервацию лишь до уровня пиальных артерий. Плотность нервных терминалей, образованных этими волокнами в адвентиции артерий, резко уменьшается сразу после погружения пиальных артерий в пространство Вирхова–Робина [19]. При этом пенетрирующие и паренхиматозные артериолы, равно как и микрососуды коры, лишены иннервации со стороны периферической нервной системы [20]. Однако они получают иннервацию непосредственно от таких субкортикальных структур головного мозга, как голубое пятно, ядро шва, базальное крупноклеточное ядро переднего

мозга (ядро Мейнерта), а также от кортикальных интернейронов, которые отдают отростки к периваскулярным пространствам, окружающим артериолы [21, 22]. Такой тип иннервации, в противоположность описанному выше «внешнему» по отношению к ткани головного мозга или «периферическому» по его происхождению из соответствующего отдела нервной системы, получил название «внутреннего», или «центрального». Терминали нейронов, осуществляющих центральную иннервацию артериол ГМ, лишь приблизительно в 7 % случаев достигают сосудистой стенки и очень редко формируют контакты с ней [21]. Основная доля контактов нервных терминалей в этом случае приходится на астроциты, окружающих артериолы и капилляры в нейропиле и, таким образом, оказывающих влияние на уровень перфузии [23–25]. Например, стимуляция холинергических нейронов базального крупноклеточного ядра переднего мозга сопровождается диффузным увеличением кровотока в коре, что связано с высвобождением ацетилхолина, увеличением продукции оксида азота в эндотелии и активацией ЦОГ-2-экспрессирующих пирамидных клеток и ГАМК-эргических интернейронов [17].

Важнейшая роль в процессе нейрососудистого сопряжения принадлежит астроцитам, которые фактически являются промежуточным звеном в сигналинге от активированных нейронов к клеткам сосудов. Этот этап нейрососудистого сопряжения получил название нейроваскулярной трансмиссии. Глутамат, уровень которого увеличивается в синаптическом пространстве при повышении синаптической трансмиссии, воздействует на метаботропные NMDA-рецепторы астроцитов, что приводит к образованию инозитол-3-фосфата и высвобождению Ca^{2+} из эндоплазматического ретикулума [26].

**Основные этапы реализации нейрососудистого сопряжения в коре ГМ
(МЭК – миоэндотелиальные контакты)**

**The main stages of the implementation of neurovascular coupling in the cerebral cortex
(МЭК – myoendothelial contacts)**

Этап	Тип клеток	Медиатор(ы)	Клеточные мишени	Сосудистый сегмент
Инициация	Нейроны	Оксид азота Простагландины АТФ K ⁺ Аденозин Гипоксия	Астроциты Эндотелий Перициты ГМК Эритроциты	Артериолы Капилляры
Модуляция/ пространственное распределение	Подкорковые нейроны (центральная иннервация)	Ацетилхолин Серотонин Норадреналин Нейропептиды	Нейроны Астроциты Эндотелий Перициты ГМК	Пиальные артерии Артериолы Капилляры
Нейроваскулярная трансмиссия	Астроциты	K ⁺ Простагландины Аденозин	Эндотелий Перициты ГМК	Артериолы Капилляры
Ретроградное распространение	Эндотелий	Щелевые контакты МЭК Миогенная реакция Поток-зависимая вазодилатация	Эндотелий ГМК	Артериолы Капилляры
Реализация (дилатация)	ГМК Перициты	Гиперполяризация Уменьшение Ca ²⁺ Снижение чувствительности к Ca ²⁺ Сократительные белки	–	Пиальные артерии Артериолы

ческой сети, активации фосфолипазы A₂ и образованию PGE₂ и эпоксидокотриеновых кислот (ЕЕТ) из арахидоновой кислоты под влиянием, соответственно, ЦОГ и цитохром р450 эпоксигеназы [26, 27]. Полученные в последнее время данные показывают, что роль астроцитов в механизмах нейроваскулярной трансмиссии может быть специфичной только для капилляров и не играть существенной роли в развитии рабочей гиперемии в артериолах, поскольку сигнальные пути гиперемии в этих сосудистых сегментах имеют существенные отличия. Фармакологические эксперименты свидетельствуют, что повышение Ca²⁺ в астроцитах в первую очередь приводит к активации фосфолипазы D₂, активации ЦОГ-1 и образованию PGE₂, который опосредует вазодилатацию за счет действия на EP4-рецепторы, расположенные, предположительно, на перицитах [28]. В отличие от капилляров, нейрососудистое сопряжение в артериолах не предполагает участия астроцитов, а реализуется за счет активации NMDA-рецепторов постсинаптических нейронов и усиления нейрональной продукции NO. Таким образом, медиаторы из астроцитов могут играть важную роль в нейрососудистом сопряжении, по крайней мере, в некоторых сегментах сосудистого русла ГМ [29].

Законы гемодинамики свидетельствуют о том, что в расширение в одном из последовательно соединенных сосудистых сегментов должно повлечь за собой координированное расширение как дистальных, так и проксимальных сегментов во избежание возникновения феномена «обкрадывания» соседних сосудистых сетей [30]. Поскольку при нейрососудистом сопряжении первично происходит расширение дистальных

участков сосудистой сети ГМ (артериолы-капилляры), сигнал должен ретроградно распространяться к более проксимальным артериям для обеспечения их расширения и повышения эффективности перфузии. Это явление подтверждено в экспериментальных и клинических исследованиях. Поскольку оно не может быть объяснено простой диффузией вазоактивных соединений, высвобождаемых активированными нейронами, возникло предположение о ключевой роли эндотелиальной выстилки мозговых сосудов в процессе ретроградного распространения вазодилатации. Данное предположение подкреплено результатами экспериментов, в которых селективное повреждение эндотелия единичной пиальной артерии соматосенсорной коры блокировало процесс проксимального распространения вазодилатации после соматосенсорной активации за пределы зоны повреждения [31]. Основным молекулярным механизмом ретроградного распространения вазодилатации является активация K_{IR} каналов на эндотелиоцитах в результате увеличения концентрации K⁺ в интерстиции. Показано, что воздействие K⁺ в концентрации 6–10 ммоль/л на мозговые капилляры приводит к мощной гиперполяризации эндотелиоцитов, которая распространяется в проксимальном направлении до пенетрирующих артериол и завершается гиперполяризацией ГМК и их расслаблением [32]. Дополнительная роль в ретроградной передаче гиперполяризации по ходу сосудов принадлежит щелевым контактам между соседними эндотелиоцитами и миоэндотелиальным контактам между эндотелиоцитами и ГМК [33].

В роли конечных эффекторных клеток при нейрососудистом сопряжении в стадии его реализации выступают сосудистые ГМК, поскольку именно расслабление ГМК в паренхиматозных и пенетрирующих артериолах, а также в пиальных артериях, обеспечивает усиление кровотока в ответ на нейрональную активацию. Как уже упоминалось выше, расслабление ГМК при нейрососудистом сопряжении наступает либо за счет диффузии к ним вазодилататоров нейронального или астроцитарного происхождения (NO, аденозин, PGE₂, K⁺), либо за счет ретроградного распространения гиперполяризации из эндотелия капилляров. Не исключено, что определенная роль также принадлежит поток-зависимой вазодилатации, поскольку расширение дистальных сосудов приводит к формированию более высокого градиента давления и ускорению линейного кровотока. В капиллярах отсутствуют ГМК, но имеются перициты. Перициты выполняют ряд важных функций в составе нейрососудистой единицы, но их роль в регуляции капиллярного кровотока при нейрососудистом сопряжении нельзя считать твердо установленной. В некоторых исследованиях показано, что часть перицитов способна к сокращению, что влияет на диаметр капилляров [34]. При этом в других работах участие перицитов в регуляции капиллярного кровотока подтверждено не было [35]. Имеющееся явное противоречие, вероятно, связано с сохраняющимися методическими трудностями в выявлении перицитов и их дифференцировании от ГМК. Следует подчеркнуть, что в настоящее время отсутствуют специфичные маркеры перицитов, а диаметр сосудов не является надежным критерием для отнесения их к капиллярам или артериолам. Вопрос дополнительно осложняется неоднородностью клеточной популяции перицитов, в которой как минимум выделяют две разновидности – сокращающиеся и несокращающиеся перициты [36].

Заключение

Таким образом, нейрососудистое сопряжение играет важную роль в регуляции локального мозгового кровотока, обеспечивая развитие функциональной гиперемии, а также выполняя ряд других функций, таких как доставка и удаление метаболитов, регуляция температуры, образование цереброспинальной жидкости. Нейрососудистое сопряжение реализуется на разных уровнях сосудистого русла головного мозга – от капилляров до пиальных артерий. Нейрососудистое сопряжение включает координированное взаимодействие между различными клетками, входящими в состав нейрососудистой единицы – нейронами, астроцитами, эндотелиоцитами, гладкомышечными клетками и перицитами. Вклад каждого типа клеток, природа молекулярных сигналов и последовательность их включения в процесс развития функциональной гиперемии находят в стадии интенсивного изучения.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

Финансирование / Funding

Исследование выполнено при финансовой поддержке государственного задания № 121031100312-7. / The study was financially supported by state task № 121031100312-7.

Литература / References

1. Attwell D, Laughlin SB. An energy budget for signaling in the grey matter of the brain // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2001;21(10):1133–1145. Doi: 10.1097/00004647-200110000-00001.
2. Бабиянц А.Я., Хананашвили Я.А. Мозговое кровообращение: физиологические аспекты и современные методы исследования // *Журн. фундаментальной мед. и биол.* – 2018. – № 3. – С. 46–54. [Babiyants AY, Khananashvili YA. Cerebral circulation: physiological aspects and modern research methods // *Fundamental Med and Biol.* 2018;(3):46–54. (In Russ.)]
3. Claassen JAHR, Thijssen DHJ, Panerai RB, Jurgen AHR, Faraci FM. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation // *Physiol Rev.* 2021;101(4):1487–1559. Doi: 10.1152/physrev.00022.2020.
4. Thomas SN, Schroeder T, Secher NH, Mitchell JH. Cerebral blood flow during submaximal and maximal dynamic exercise in humans // *J Appl Physiol.* 1989;67(2):744–748. Doi: 10.1152/jappl.1989.67.2.744.
5. Iadecola C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease // *Neuron.* 2017;96(1):17–42. Doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.030.
6. Kaplan L, Chow BW, Gu C. Neuronal regulation of the blood-brain barrier and neurovascular coupling // *Nat Rev Neurosci.* 2020;21(8):416–432. Doi: 10.1038/s41583-020-0322-2.
7. O'Herron P, Chhatbar PY, Levy M, Shen Z, Schramm AE, Lu Z, Prakash K. Neural correlates of single-vessel haemodynamic responses in vivo // *Nature.* 2016;534(7607):378–382. Doi: 10.1038/nature17965.
8. Chaigneau E, Oheim M, Audinat E, Charpak S. Two-photon imaging of capillary blood flow in olfactory bulb glomeruli // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(22):13081–13086. Doi: 10.1073/pnas.2133652100.
9. Blinder P, Tsai PS, Kaufhold JP, Per MK, Suhl H, Kleinfeld D. The cortical angiome: an interconnected vascular network with noncolumnar patterns of blood flow // *Nat Neurosci.* 2013;16(7):889–897. Doi: 10.1038/nn.3426.
10. Kozberg MG, Chen BR, DeLeo SE, Bouchard MB, Hillman EMC. Resolving the transition from negative to positive blood oxygen level-dependent responses in the developing brain // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2013;110(11):4380–4305. Doi: 10.1073/pnas.1212785110.
11. Schaeffer S, Iadecola C. Revisiting the neurovascular unit // *Nat Neurosci.* 2021;24(9):1198–1209. Doi: 10.1038/s41593-021-00904-7.
12. Freeman RD, Li B. Neural-metabolic coupling in the central visual pathway // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1705):20150357. Doi: 10.1098/rstb.2015.0357.
13. Raichle ME, Mintun MA. Brain work and brain imaging // *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:449–476. Doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.112819.
14. Attwell D, Buchan AM, Charpak S, Lauritzen M, MacVicar BA, Newman AE. Glial and neuronal control of brain blood flow // *Nature.* 2010;468(7321):232–243. Doi: 10.1038/nature09613.
15. Drew PJ, Shih AY, Kleinfeld D. Fluctuating and sensory-induced vasodynamics in rodent cortex extend arteriole capacity // *Proc Natl Acad Sci USA.* 2011;108(20):8473–8478. Doi: 10.1073/pnas.1100428108.

16. Moore CI, Cao R. The hemo-neural hypothesis: on the role of blood flow in information processing // *J Neurophysiol.* 2008;99(5):2035–2047. Doi: 10.1152/jn.01366.2006.
17. Lecrux C, Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states // *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2016;371(1705):20150350. Doi: 10.1098/rstb.2015.0350.
18. Filosa JA, Bonev AD, Straub SV, Meredith AL, Wilkerson KM, Aldrich RW, Nelson MT. Local potassium signaling couples neuronal activity to vasodilation in the brain // *Nat Neurosci.* 2006;9(11):1397–1403. Doi: 10.1038/nn1779.
19. Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone // *J Appl Physiol.* 2006;100:1059–1064. Doi: 10.1152/japplphysiol.00954.2005.
20. Faraci FM, Mayhan WG, Werber AH, Heistad DD. Cerebral circulation: effects of sympathetic nerves and protective mechanisms during hypertension // *Circulation Res.* 1987;61:102–106. Doi: 10.1161/res.61.5_supplement.ii-102.
21. Cohen Z, Molinatti G, Hamel E. Astroglial and vascular interactions of noradrenaline terminals in the rat cerebral cortex // *J Cereb Blood Flow Metab.* 1997;17:894–904. Doi: 10.1097/00004647-199708000-00008.
22. Estrada C, Mengual E, Gonzalez C. Local NADPH-diaphorase neurons innervate pial arteries and lie close or project to intracerebral blood vessels: a possible role for nitric oxide in the regulation of cerebral blood flow // *J Cereb Blood Flow Metab.* 1993;13:978–984. Doi: 10.1038/jcbfm.1993.122.
23. Allaman I, Pellerin L, Magistretti PJ. Protein targeting to glycogen mRNA expression is stimulated by noradrenaline in mouse cortical astrocytes // *Glia.* 2000;30(4):382–391. Doi: 10.1002/(sici)1098-1136(200006)30:4<382::aid-glia70>3.0.co;2-0.
24. Kotter K, Klein J. Adrenergic modulation of astroglial phospholipase D activity and cell proliferation // *Brain Res.* 1999;29:138–145. Doi: 10.1016/s0006-8993(99)01416-x.
25. Cohen Z, Bonvento G, Lacombe P, Hamel E. Serotonin in the regulation of brain microcirculation // *Prog Neurobiol.* 1996;50(4):335–362. Doi: 10.1016/s0301-0082(96)00033-0.
26. Mishra A. Binaural blood flow control by astrocytes: listening to synapses and the vasculature // *J Physiol.* 2017;595(6):1885–1902. Doi: /10.1113/jp270979.
27. Harder DR, Alkayed NJ, Lange AR, Gebremedhin D, Roman RJ. Functional hyperemia in the brain: hypothesis for astrocyte-derived vasodilator metabolites // *Stroke.* 1998;29(1):229–234. Doi: 10.1161/01.str.29.1.229.
28. Mishra A, Reynolds JP, Chen Y, Gourine AV, Ruskov DA, Attwell D. Astrocytes mediate neurovascular signaling to capillary pericytes but not to arterioles // *Nat Neurosci.* 2016;19(12):1619–1627. Doi: 10.1038/nn.4428.
29. Takahashi S. Metabolic contribution and cerebral blood flow regulation by astrocytes in the neurovascular unit // *Cells.* 2022;11(5):813. Doi: 10.3390/cells11050813.
30. Segal SS. Integration and modulation of intercellular signaling underlying blood flow control // *J Vasc Res.* 2015;52(2):136–157. Doi: 10.1159/000439112.
31. Chen BR, Kozberg MG, Bouchard MB, Shaik AM, Hillman EMC. A critical role for the vascular endothelium in functional neurovascular coupling in the brain // *J Am Heart Assoc.* 2014;3(3):e000787. Doi: 10.1161/jaha.114.000787.
32. Longden TA, Dabertrand F, Koide M, Gonzales AL, Tykocki NR, Brayden JE, Hill-Eubanks D, Nelson MT. Capillary K⁺-sensing initiates retrograde hyperpolarization to increase local cerebral blood flow // *Nat Neurosci.* 2017;20(5):717–726. Doi: 10.1038/nn.4533.
33. Tallini YN, Brekke JF, Shui B, Doran R, Hwang S, Nakai J, Salama G, Segal SS, Kotlikoff MI. Propagated endothelial Ca²⁺ waves and arteriolar dilation in vivo: measurements in Cx40BAC GCaMP2 transgenic mice // *Circ Res.* 2007;101(12):1300–1309. Doi: 10.1161/circresaha.107.149484.
34. Hall CN, Reynell C, Gesslein B, Hamilton NB, Mishra A, Sutherland BA, O'Farrell FM, Buchan AM, Lauritzen M, Attwell D. Capillary pericytes regulate cerebral blood flow in health and disease // *Nature.* 2014;508(7494):55–60. Doi: 10.1038/nature13165.
35. Cudmore RH, Dougherty SE, Linden DJ. Cerebral vascular structure in the motor cortex of adult mice is stable and is not altered by voluntary exercise // *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(12):3725–3743. Doi: 10.1177/0271678x16682508.
36. Hartmann DA, Underly RG, Grant RI, Ashley NW, Lindner V, Shih AY. Pericyte structure and distribution in the cerebral cortex revealed by high-resolution imaging of transgenic mice // *Neurophotonics.* 2015;2(4):041402. Doi: 10.1117/1.nph.2.4.041402.

Информация об авторах

Черваев Аль-Халим Амирович – студент, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: khalim.chervae@mail.ru.

Буцких Максим Геннадьевич – студент, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: mbutskih@gmail.com.

Галагузда Михаил Михайлович – д-р мед. наук, профессор и член-корр. РАН, директор института экспериментальной медицины, профессор кафедры патофизиологии с курсом клинической патофизиологии, ПСПбГМУ им. И. П. Павлова, Санкт-Петербург, Россия, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.

Authors information

Chervae Al-Khalim A. – student of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: khalim.chervae@mail.ru.

Butskih Maxim G. – student of the Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: mbutskih@gmail.com.

Galagudza Michael M. – MD, Dr. of Med. Sci., Professor and Corresponding Member of the Russian Academy of Science, Director of the Institute of Experimental Medicine, Almazov National Medical Research Centre; Professor at the Department of Pathophysiology, Pavlov University, Saint Petersburg, Russia, e-mail: galagudza@almazovcentre.ru.