

Д.О. НАГАЙ¹, В.С. МЕЛЬНИК^{1,2}¹Університетська клініка
Національного медичного університету
імені О.О. Богомольця, Київ²Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, Київ

Роль цереброваскулярної реактивності в патогенезі хронічної ішемії мозку (огляд літератури)

Хронічну ішемію мозку розглядають як синдром, що розвивається внаслідок хронічного порушення мозкового кровообігу, що повільно прогресує, та призводить до поступового накопичення ішемічних і вторинних дегенеративних змін у головному мозку й розвитку неврологічних та нейропсихологічних порушень, що прогресують. Запропоновано низку чинників, які можуть спричиняти недостатність церебрального кровотоку та розвиток хронічної ішемії мозку або прискорювати прогресування захворювання. Їх можна класифікувати на цереброваскулярні та серцево-судинні чинники й системні захворювання. Функціонування головного мозку в нормі та за патології нерозривно пов'язане з фундаментальною здатністю цереброваскулярної системи узгоджувати кровотік із потребами мозкової тканини. Цереброваскулярна реактивність є важливим показником здатності судин головного мозку збільшувати церебральний кровотік у відповідь на вазоактивний стимул. Існує низка методів, які дають змогу вимірювати цереброваскулярну реактивність. Найпростішим та інформативним є метод транскраніальної доплерографії. Установлено, що цереброваскулярна реактивність відрізняється в різних вікових групах, може змінюватись під впливом циркадних біоритмів та має особливості при різних судинних чинниках ризику, таких як атеросклероз, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія тощо. Існують дані щодо впливу змін цереброваскулярної реактивності на когнітивні та нейропсихологічні функції хворих. На підставі проведеного огляду літератури можна припустити, що зміни цереброваскулярної реактивності відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні хронічної ішемії мозку, а подальше вивчення характеру та направленості змін цереброваскулярної реактивності дасть змогу розширити арсенал терапевтичних стратегій у пацієнтів з цією патологією.

Ключові слова: хронічна ішемія мозку, цереброваскулярна реактивність, судинні чинники ризику, когнітивні функції.

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, проблема судинних захворювань головного мозку (ГМ) є одним з актуальних питань клінічної медицини, що пов'язано з динамічним старінням населення планети та зростанням у популяції чинників ризику цереброваскулярних захворювань [100]. Серед форм судинної патології ГМ хронічні порушення кровообігу є найпоширенішими та часто передують розвитку мозкового інсульту або деменції [4].

Нині хронічну ішемію мозку (ХІМ) розглядають як синдром, що розвивається внаслідок хронічного порушення мозкового кровообігу, що повільно прогресує, призводить до поступового накопичення ішемічних і вторинних дегенеративних змін у ГМ, зумовлених повторними ішемічними епізодами внаслідок розвитку атеросклеротичного процесу й артеріальної гіпертензії, та характеризується повільним перебігом із розвитком неврологічних, нейропсихологічних і психічних порушень, що прогресують [1, 2, 4]. За даними МОЗ України, в країні близько 5,6 % населення страждають на ХІМ, за останніх 10 років захворюваність збільшилася майже вдвічі [1, 5].

Стаття надійшла до редакції 27 серпня 2024 р.

У хворих із ХІМ реєструють низку патологічних змін (атрофія кори ГМ, дегенерація нейронів, гіперінтенсивність білої речовини ГМ на магнітно-резонансних томограмах і проліферація гліальних клітин) [113]. Також у них спостерігаються ознаки оксидантного стресу, апоптозу, підсилення експресії чинників запалення та збільшення відкладення бета-амілоїду у тканині мозку [59]. Крім того, на тваринних моделях ХІМ продемонстровано відносно специфічні зміни в нейромедіаторах, таких як ацетилхолін, норадреналін, серотонін і γ -аміномасляна кислота [28, 116].

Запропоновано низку чинників, які можуть зумовлювати недостатність церебрального кровотоку та призводити до розвитку ХІМ або прискорення прогресування захворювання:

- 1) цереброваскулярні чинники (судинний спазм, стеноз або оклюзія в системі хребтової або сонної артерії внаслідок атеросклерозу, васкулітів, хвороби моямоя та артеріовенозної мальформації);
- 2) серцево-судинні чинники (тривала гіпертонія або гіпотонія, церебральна гіперперфузія, спричинена серцевою недостатністю та аритмією);
- 3) системні захворювання (синдром обструктивного апное-гіпноє уві сні, хронічне обструктивне порушення легеневої вентиляції, анемія, аномальний склад крові, хронічне отруєння чадним газом, діабет, куріння та ожиріння) [83, 116].

Функціонування ГМ у нормі та за патології нерозривно пов'язане з фундаментальною здатністю цереброваскулярної системи узгоджувати кровотік із потребами мозкової тканини, що передбачає забезпечення киснем і поживними речовинами, а також видалення продуктів метаболізму. Цереброваскулярна фізіологія еволюціонувала таким чином, щоб підтримувати достатній рівень церебрального кровотоку навіть в умовах зниженого перфузійного тиску завдяки механізмам авторегуляції [32].

У нормі цереброваскулярний кровотік (ЦВК) становить 50–55 мл/(100 г мозкової речовини · хв). Зниження ЦВК до 40 мл/(100 г мозкової речовини · хв) може призвести до порушення утилізації глюкози в мозку. При зниженні ЦВК до рівня < 30 мл/(100 г мозкової речовини · хв) виникає порушення синтезу білка, при зниженні до 25–10 мл/(100 г мозкової речовини · хв) починає втрачатися активність нейронів і виникають неврологічні порушення, незважаючи на відсутність незворотного пошкодження нейронів [40, 43, 103]. При ЦВК < 8 мл/(100 г мозкової речовини · хв) може відбутися руйнування клітинної мембрани, що спричинить загибель клітин [116].

Парціальний тиск артеріального вуглекислого газу (P_{aCO_2}), середній артеріальний тиск (САТ), церебральний метаболізм і вегетативна нервова система є основними регуляторами ЦВК. Таким чином, регуляцію ЦВК не слід розглядати як обмежену внутрішньочерепними механізмами. Вона є інтегративним процесом із впливом легеневого

газообміну та серцево-судинної функції додатково до внутрішньочерепних медіаторів опору церебральних судин (а отже, потоку крові) [109].

Цереброваскулярна реактивність (ЦВР) є важливим показником здатності судин ГМ збільшувати церебральний кровотік у відповідь на вазоактивний стимул, наприклад, вуглекислий газ або ацетазоламід [60, 115].

Хоча вся цереброваскулярна система, від великих артерій шиї до кортикальних артеріол, чутлива до зміни концентрації газів у крові, піальні артерії зазвичай вважають місцем модуляції опору. Відповідь піальної судини (розширення) на асфіксію спостерігали ще близько 150 років тому на тваринних моделях [26]. Піальні артерії розширюються до 40 % у відповідь на збільшення як $PaCO_2$, так і PCO_2 спинномозкової рідини [53, 111]. Підвищення $PaCO_2$ призводить до ослаблення гладенької мускулатури, розширення судин і підсилення кровотоку, тоді як гіпокапнія збільшує цереброваскулярний опір і знижує ЦВК [109].

Церебральні артерії (зокрема внутрішня сонна (ВСА) та хребтова) також чутливі до зміни концентрації газів у крові [30, 41, 108] та перфузійного тиску. Піальне артеріолярне русло слугує для модуляції регіонального кровотоку, а великі судини — захистом «першої лінії» для підтримки перфузії мозку [30, 109].

Індукована гіперкапнією релаксація гладеньком'язових клітин в артеріях спричинена збільшенням вмісту CO_2 в інтерстиціальному відділі та ендотеліальних клітинах. Підвищений вміст CO_2 призводить до зниження рН через утворення вуглекислоти з наступною її дисоціацією на протон (H^+) і бікарбонатні іони (HCO_3^-) [114]. CO_2 і рН мають прямий вплив на гладеньком'язові клітини судин. Як збільшення інтерстиціального CO_2 , так і зниження інтерстиціального рН можуть відкрити калієві канали на цих клітинах [16, 74], що призводить до їхньої гіперполяризації. Гіперполяризація гладеньком'язових судинних клітин знижує активність вольтаж-залежних кальцієвих каналів і, таким чином, зменшує кількість внутрішньоклітинних іонів кальцію, що спричинює вазодилатацію [60].

Таким чином, гіперкапнія може більше ніж удвічі збільшити мозковий кровообіг у стані спокою [55]. Відповідно, обмежувальним чинником для збільшення ЦВК є пропускна здатність екстракраніальних сонних і хребтових артерій [31, 32].

Доведено, що в ділянках мозку з обмеженою здатністю до вазодилатації сприйнятливості до ішемічного пошкодження підвищується [93]. Тому змінену церебральну гемодинаміку можна розглядати як ознаку підвищеного ризику цереброваскулярних подій [62].

Як зазначено вище, зниження ЦВР пов'язане з кількома чинниками ризику, зокрема зі стенозом судини та/або її оклюзією [24], впливом вазоконстрикторів, таких як ендотелін-1 і β -амілоїд,

при хворобі Альцгеймера [50, 117], пошкодження малих і великих судин у хворих на цукровий діабет (ЦД) [66]. Порушення ЦВР несприятливо впливає на ступінь вазодилатації мозку в умовах стресу [82]. Зокрема без достатнього цереброваскулярного резерву ЦВК не може збільшитися, щоб задовольнити вищі фізіологічні потреби для підтримки функції та метаболізму речовини ГМ [9, 24, 89, 115].

Методи вимірювання цереброваскулярної реактивності

Існує низка методів прямого чи опосередкованого вимірювання ЦВК, а отже, й визначення ЦВР. Позитронно-емісійна томографія (ПЕТ) і однофотонна емісійна комп'ютерна томографія можуть забезпечити вимірювання ЦВК, але потребують використання радіоактивних ізотопів, тому їхнє застосування обмежене. До неіонізуючих методів вимірювання ЦВК належать ультразвукове доплерівське сканування та магнітно-резонансна томографія (МРТ) [47, 17].

Впровадження Rune Aaslid транскраніальної доплерографії (ТКДГ) у 1982 р. [6] стало важливим кроком у неінвазивному дослідженні кровотоку у внутрішньочерепних артеріях. Використовуючи низькочастотний ультразвуковий датчик (наприклад, 2 МГц) над певними вікнами інсонації, можна отримати доступ до артерій, які формують Вілізієве коло. Пізніші технологічні досягнення поліпшили легкість і доступність методу, а також розширили його застосування: впровадження кольорового М-режиму в звичайній транскраніальній доплерографії, транскраніальну кольорову сонографію (ТКС), тривимірну ТКС і контрастне дослідження ТКД [11, 12, 104].

Транскраніальна доплерографія дає змогу контролювати швидкість церебрального кровотоку та пульсацію судин із високою тимчасовою роздільною здатністю. Це відносно недорогий, повторюваний і портативний метод. Однак ефективність ТКДГ є оператор-залежною, а використання методу є обмеженим, оскільки 10—20 % пацієнтів мають недостатні транстемпоральні акустичні вікна. Транскраніальну доплерографію застосовують для діагностики вазоспазму при субарахноїдальному крововиливі, інтракраніального та екстракраніального артеріального стенозу й оклюзії, смерті головного мозку, черепно-мозкової травми, підвищеного внутрішньочерепного тиску, церебральної мікроемболії, а також для інтраопераційного моніторингу й авторегуляторного тестування. У поєднанні з морфологією хвилі показники, отримані на основі швидкості потоку, такі як індекс пульсації Гослінга (PI) і коефіцієнт Ліндегарда (LR), дають змогу ідентифікувати підвищений цереброваскулярний опір, спазм судин і гіпердинамічні стани кровотоку [67].

Оскільки ТКДГ є портативним та неінвазивним методом без іонізуючого випромінювання, його

можна використовувати для оцінки гемодинаміки та визначення церебральної перфузії біля ліжка пацієнтів [12].

Транскраніальна кольорова сонографія використовує ті самі вікна інсонації, що й ТКДГ. Окрім гемодинамічної діагностики, цей метод забезпечує двовимірне зображення внутрішньочерепних структур, а також кольорове доплерівське зображення відповідної судинної мережі, що дає змогу швидше та легше візуалізувати артерії [13, 14]. Ще однією перевагою є корекція кута інсонації, що забезпечує точніше визначення швидкості кровотоку [12].

Транскраніальна доплерографія вимірює швидкість току крові в артерії (часто це середня мозкова артерія (СМА)) як проксі для ЦВК. Щоб використання швидкості як проксі для потоку було дійсним, припускають, що площа поперечного перерізу артерії не змінюється під час введення стимулу і що цей ефект узгоджується між порівнюваними когортами. Однак доведено можливість зміни діаметра кровоносних судин унаслідок гіперкапнії та гіпокапнії [23, 102] з відповідними змінами швидкості кровотоку. Доплерівське ультразвукове дослідження екстракраніальних артерій (ВСА та хребтових) дедалі частіше використовують для подолання цього обмеження, оскільки для розрахунку кровотоку можна одночасно вимірювати діаметр і швидкість [97]. Однак цей метод не так широко застосовують, як ТКДГ, для вимірювання ЦВР, оскільки він технічно складніший. Незважаючи на обмеження щодо швидкості, ТКДГ досі часто використовують для оцінки ЦВР через низьку вартість, портативність і те, що будь-яка когорта може бути досліджена за допомогою цієї методики (тобто має менше протипоказань на відміну від МРТ) [17].

Вимірювання ЦВР за допомогою МРТ найчастіше виконують за допомогою сигналу, що залежить від рівня кисню в крові (BOLD) завдяки високому значенню співвідношення сигнал/шум і легкому доступу до алгоритмів МРТ, які можуть вимірювати цей сигнал. Сигнал BOLD збільшується за наявності низької концентрації дезоксигемоглобіну і відображує складний баланс ЦВК, швидкості церебрального метаболізму споживання кисню та об'єму крові, які разом змінюють концентрацію дезоксигемоглобіну. Оскільки сигнал BOLD чутливий до змін концентрації дезоксигемоглобіну, його вимірюють з венозного русла. Вважають, що він переважно походить із венул [34, 69]. Таким чином, сигнал BOLD забезпечує непряме вимірювання зміни ЦВК у венулах. Сигнал BOLD широко використовують для дослідження відповіді судин ГМ на зовнішній стимул, зокрема на індуковані зміни PaCO_2 . Інші техніки МРТ також використовують для оцінки ЦВР (артеріальне спінове маркування, яке вимірює ЦВК у тканині сірої речовини [8], фазово-контрастна

ангіографія, яка вимірює швидкість і потік крові у великих судинах, таких як СМА). Однак показник BOLD ЦВР є найчастіше використовуваним методом МРТ, хоча й найменш прямим із варіантів МРТ для вимірювання ЦВК [17].

Особливості цереброваскулярної реактивності в різних когортах пацієнтів

Епідеміологічні [19, 35] та експериментальні [38, 72] дослідження свідчать про те, що при вивченні зв'язку між статтю та цереброваскулярними захворюваннями слід урахувати багато аспектів. Згідно з епідеміологічними даними є особливості цереброваскулярних захворювань у чоловіків і жінок, ймовірно, пов'язані з різною структурою статевих гормонів. Зокрема частота атеросклерозу судин у жінок у менопаузі менша, ніж у чоловіків, але ця різниця зникає після менопаузи [10, 18, 62, 91, 110].

Продемонстровано [20], що у молодих жінок ЦВР у СМА перевищувала таку в чоловіків, але різниця не була очевидною в ВСА. Це узгоджується з даними деяких авторів [49, 84], але суперечить результатам інших досліджень, можливо, через різні методології та використання лише вимірювань ТКДГ, оскільки ТКДГ ґрунтується на припущенні, що діаметр СМА не змінюється [87]. Однак це може бути ймовірним під час гіперкапнії [42], оскільки на зміну розширення потенційно можуть впливати вік [23, 63] і стать [64]. Інші автори [63], використовуючи МРТ, продемонстрували, що зниження реакції внутрішньочерепної артерії на гіперкапнію було достовірним з віком у чоловіків, але не в жінок [52].

Долідження [62] свідчить про те, що ЦВР на гіперкапнію в жінок у постменопаузі була значно нижчою, ніж у чоловіків відповідного віку, що свідчить про існування статевих відмінностей у патогенезі інсульту. Це підтверджується тим фактом, що атеросклеротичні ураження судин у чоловіків перебігають тяжче, ніж у жінок аналогічного віку [86, 92]. Можливе патофізіологічне значення зниження ЦВР на гіперкапнію у жінок у постменопаузі не обов'язково означає, що цереброваскулярні розлади після менопаузи слід розглядати переважно на гемодинамічній основі, заперечуючи інші добре відомі механізми ішемічних подій. На основі цих даних можна припустити, що порушення церебральної гемодинаміки, ймовірно, пов'язане з низьким рівнем естрогену, що може мати важливе значення в патофізіології цереброваскулярних захворювань у жінок у постменопаузі [62].

Щодо вікових особливостей ЦВР отримано суперечливі дані. Наприклад, одне перехресне дослідження порівнювало показники ЦВР у старших (55—75 років) та молодших (21—45 років) пацієнтів і виявило, що ЦВР знижується в міру збільшення віку [21]. В іншому лонгітудинальному дослідженні встановлено, що ЦВР загалом знизилась протягом 4-річного періоду спостереження [75], швидше — в

учасників середнього віку (41—60 років) порівняно з учасниками старшого віку (≥ 61 рік) [105].

Порівняно з молодшими особами (22—30 років у 11 дослідженнях) літні пацієнти (55—75 років) мали нижчу ЦВР або в цілому мозку [95, 98], сірій речовині [21, 45, 57], або в певних ділянках, таких як скронева частка [21, 96], поясна звивина [21] та кора потиличної частки [44, 96]. Також окремі дослідження виявили, що в осіб похилого віку гемодинамічні реакції на CO_2 були повільнішими порівняно з молодшою групою [57, 78]. Однак інші автори [79] повідомили, що хоча не було вікової різниці за амплітудою зміни сигналу BOLD на CO_2 , площа активації в сірій речовині була більшою в молодих осіб порівняно з літніми пацієнтами [105]. Однак продемонстровано, що в разі використання транскраніального доплерівського УЗД літні особи мали значно більшу ЦВР порівняно з молодими учасниками [17]. За результатами МРТ (BOLD-MRI) відмінності між групами не зареєстровані [52].

Циркадні ритми та цереброваскулярна реактивність

Вивчення добових особливостей фізіологічних і патологічних процесів залишається актуальним. Циркадні ритми модулюються мелатоніном — основним секреторним продуктом епіфізу.

Доведено, що існують добові особливості змін системи гемостазу та фібринолізу [3]. У дослідженнях на тваринних і людських моделях виявлено, що церебральний кровотік має циркадний ритм, зазвичай він нижчий вночі (диппер) [27, 61, 106]. Особи без адекватного нічного зниження артеріального тиску (АТ) мають підвищений ризик розвитку інсульту, гіперінтенсивності білої речовини на МРТ, лакунарних інфарктів і когнітивних порушень [76, 88, 101, 112]. Дослідження [37] показало, що особи без диппера також мають більшу ЦВР і меншу швидкість кровотоку в церебральних артеріях, особливо в положенні з підйомом голови. Це може вплинути на церебральну перфузію під час ранкової активності, коли людина займає вертикальне положення. Необхідно провести дослідження, щоб з'ясувати ступінь додаткового впливу на підвищений ризик розвитку інсульту та симптомів гіперперфузії вранці [37].

Судинні чинники ризику та цереброваскулярна реактивність

Добре відомо, що артеріальна гіпертензія, куріння і дисліпідемія порушують судинний гомеостаз, що призводить до розвитку ендотеліальної дисфункції, яка пришвидшує розвиток серцево-судинних захворювань [58] та спричинює зниження екскреції дилатаційних чинників (NO) і ЦВР [80].

Гіпертонія та її наслідки пов'язані з понад 50 % ішемічних і 70 % геморагічних інсультів, але, незважаючи на задовільний контроль АТ, залишається 10 % ризик повторних цереброваскулярних подій.

Немає перевіреної стратегії запобігання судинним когнітивним порушенням. Проте досліджень зв'язку між гіпертензією та ЦВР мало через неузгодженість щодо методів вимірювання ЦВР [107].

Дослідження впливу гіпертензії на ЦВР виявило, що гіпертонія пов'язана з нижчою ЦВР, що свідчить про те, що ЦВР може бути корисним біомаркером впливу системних судинних ризиків на головний мозок. Установлено, що особи з гіпертензією в анамнезі, які добре контролювали АТ за допомогою препаратів, мали значно вищу ЦВР, ніж особи із поганим контролем АТ [75]. Можливо, це пояснюється тим, що тонус гладенької мускулатури судин опосередковується NO, що походить від ендотеліальних клітин і нейронів [29], а пацієнти з гіпертензією характеризуються зниженою біодоступністю NO, що призводить до зниження ЦВР [15]. Дослідження на тваринних моделях продемонстрували поліпшення функції ендотелію та утворення NO за допомогою антигіпертензивних препаратів [70]. Спостереження [75] надає докази того, що ЦВР є модифікованим біомаркером візуалізації порівняно з гіперінтенсивністю білої речовини, яку вважають незворотною [25].

Також у популяційній вибірці осіб середнього віку було виявлено, що функціональний показник ЦВР був зниженим у ділянках мозку, що лежать в основі «Мережі пасивного режиму роботи мозку» (МППРМ), в осіб із передгіпертензією/гіпертензією порівняно з учасниками з нормальним тиском. Подібне, але незначне зниження зареєстрували в пацієнтів із діабетом і дисліпідемією порівняно з особами без діабету та дисліпідемії. МППРМ становить мережу в стані спокою, яка є набором ділянок мозку, які спільно активуються, коли суб'єкти перебувають у стані спокою, і спільно дезактивуються, коли суб'єкти починають виконувати зовнішні когнітивні завдання (наприклад, епізодичне навчання) [33, 77].

Цереброваскулярна реактивність знижена у пацієнтів із тривалим ЦД 2 типу. Це порушення обернено пропорційне тривалості діабету [33]. Автори також виявили, що пацієнти з ЦД із проліферативною ретинопатією продемонстрували знижені вазодилаторні реакції порівняно з пацієнтами без ретинопатії та з фоновою ретинопатією. Оскільки ЦД 2 типу є складнішим патофізіологічним процесом, слід урахувати не лише ЦД, а й артеріальну гіпертензію та дисліпідемію. Таким чином, церебральні вазодилаторні реакції при ЦД 2 типу також можуть бути змінені супутньою гіпертензією [48]. Високий індекс маси тіла асоціюється зі зниженням швидкості церебрального кровотоку незалежно від діагнозу ЦД 2 типу та гіпертонії [39, 46]. Ці дані підтверджуються результатами дослідження С.С. Chung та співавт. [22]. На початку дослідження група пацієнтів із ЦД та контрольна група не відрізнялися за загальною або регіональною церебральною вазореактивністю. Наприкінці дворічного спостереження у хворих на ЦД 2 типу

зареєстровано зниження загальної і регіональної вазореактивності порівняно з вихідними показниками. У контрольній групі статистично значущого зниження ЦВР не відзначили [22].

Підвищений рівень глюкози спричинює вазодилатацію і втрату внутрішнього базального тону, що призводить до нездатності артерії адекватно реагувати на подразники. У такому випадку порушення авторегуляції церебрального кровотоку та наступне зниження судинного опору в артеріолах і капілярах можуть пояснити знижену ЦВР у хворих на ЦД [46].

За даними S. Kuroda та співавт. [54], у проспективно дослідженій поздовжній когорті із 77 пацієнтів особи зі зниженим ЦВК та ЦВР унаслідок оклюзії ВСА або СМА мали вищий ризик ішемічного інсульту, ніж пацієнти без оклюзії. Це було одне з перших проспективних досліджень, яке підтвердило значення ЦВР як предиктора розвитку інсульту [54]. Інше проспективне дослідження продемонструвало, що зниження ЦВР на ацетазоламід є незалежним предиктором 5-річного ризику наступного інсульту в пацієнтів із симптоматичною оклюзією великої церебральної артерії [68].

У проспективному дослідженні 94 пацієнтів із безсимптомним стенозом сонної артерії >70 % [90] припустили наявність зв'язку між порушенням ЦВР і ризиком ішемічних подій іпсилатерально до тяжкого безсимптомного стенозу сонної артерії.

Ризик виникнення інфаркту мозку під час операції на сонній артерії та серці також можна оцінити за допомогою ЦВР. J. Schoof та співавт. [85] проспективно дослідили 2797 пацієнтів зі стенозом/оклюзією сонної артерії, які перенесли хірургічне втручання на серці з використанням серцево-легеневого шунтування, та оцінили церебральну авторегуляцію за допомогою транскраніальної доплерівської сонографії зі стимуляцією CO₂. Підвищений ризик періопераційного інсульту спостерігався в пацієнтів зі стенозом або оклюзією високого ступеня та вичерпаним резервом авторегуляції, що свідчить про те, що оцінка ЦВР полегшує ідентифікацію пацієнтів із підвищеним періопераційним ризиком інсульту [85, 99].

Нейропсихологічні функції та цереброваскулярна реактивність

Хоча судинна деменція є другою провідною причиною когнітивних розладів у літніх осіб (після хвороби Альцгеймера), зв'язок між цереброваскулярними біомаркерами та когнітивними функціями недостатньо вивчено. У перехресному дослідженні з участю 1906 літніх пацієнтів (середній вік — (76 ± 5) років) [51] виявлено, що більший об'єм ділянок гіперінтенсивності білої речовини був найбільше пов'язаний із дефіцитом швидкості обробки інформації, але не з пам'яттю. За даними лонгітудинального дослідження ЦВР [75], існує зв'язок між змінами ЦВР і швидкістю обробки інформації, яка є найчутливішим когнітивним маркером старіння

[71, 81]. Установлено не лише наявність зв'язку між ЦВР ГМ та швидкістю обробки інформації, а й особливості в окремих ділянках ГМ: значні асоціації у скроневи́х та лобових частках, менш значущі — у тім'яних і потиличних. Не менш важливим є висновок про те, що зниження ЦВР у скроневи́й, тім'яній та потиличній частках пов'язане зі зниженням епізодичної пам'яті. Такого зв'язку із гіперінтенсивністю білої речовини не встановлено [51]. Імовірно, ЦВР може бути чутливішим судинним біомаркером, ніж гіперінтенсивність білої речовини, щодо прогнозування когнітивних порушень. Наведені дані також свідчать про те, що швидкість обробки інформації та епізодична пам'ять є одними з найуразливіших до цереброваскулярної дисфункції когнітивними функціями [75].

S. Sur та співавт. [94] також продемонстрували, що ЦВР пов'язаний з двома показниками загальної когнітивної продуктивності — оцінкою за Монреальським когнітивним тестом та сумарним когнітивним балом. Це встановлено в загальній вибірці та в учасників із когнітивними порушеннями й узгоджується з повідомленнями про прямо пропорційний зв'язок між ЦВР і глобальними когнітивними показниками.

Показник ЦВР може бути корисним для виявлення пацієнтів, чиє порушення пов'язане переважно

з VCID (судинними когнітивними порушеннями та деменцією), на відміну від інших патологій (хвороба Альцгеймера або деменція з тільцями Леві) [94].

Група пацієнтів із гострою депресією продемонструвала значно знижену ЦВР порівняно з контрольною групою [56]. Через 21 міс після лікування та ремісії ЦВР у групі пацієнтів значно поліпшилася, тоді як у контрольній групі залишилася без змін. Судинні чинники не мали значного впливу [56].

Однак M. Abi Zeid Daou та співавт. [7] повідомили про відсутність відмінностей за ЦВР між особами з депресією та без неї. Не виявлено значущого зв'язку між тяжкістю депресії та ЦВР. F.C. Moreton та співавт. [65] використали іншу шкалу депресії та виявили, що хоча пацієнти з CADASIL із симптомами депресії мали нижчий ЦВР порівняно з особами без депресії, але відмінність не була статистично значущою [105].

Висновки

На підставі проведеного огляду літератури можна припустити, що зміни ЦВР відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні ХІМ. Подальше вивчення характеру та направленості змін ЦВР дасть змогу розширити арсенал терапевтичних стратегій у пацієнтів із зазначеною патологією.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція та дизайн дослідження — Д. Н., В. М.;

літературний пошук та набір матеріалу — Д. Н.;

написання тексту — Д. Н., В. М.; редагування — В. М.

Література

1. Демченко АВ. Хронічна ішемія мозку (аспекти патогенезу, діагностики та лікування): дис. ...д-ра мед. наук: 14.01.15. Нервові хвороби. Нац. мед. академія післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика. Київ. 2017.
2. Коваленко ОЄ, Литвин ОВ. Хронічна ішемія головного мозку як одна з найпоширеніших патологій у практиці сімейного лікаря та невролога. Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя». 2020;18(487):32-33.
3. Мельник ВС. Циркадність системи фібринолізу у хворих на ішемічний інсульт. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2015;2:40-3.
4. Міщенко ТС, Соколік ВВ, Міщенко ВМ, Дарій ІВ. Нові можливості у лікуванні хворих на дисциркуляторну енцефалопатію: акцент на фактор росту нервів. Психіатрія, неврологія та медична психологія. 2020;13:79-84. doi: 10.26565/2312-5675-2020-13-11.
5. Черній ТВ, Черній ВІ, Світлицька ДВ. Хронічна ішемія головного мозку. Сучасний погляд на проблему. Клінічна та профілактична медицина. 2023;3:100-2. doi: 10.31612/2616-4868.3(25).2023.14.
6. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. J Neurosurg. 1982 Dec;57(6):769-74. doi: 10.3171/jns.1982.57.6.0769.
7. Abi Zeid Daou M, Boyd BD, Donahue MJ, Albert K, Taylor WD. Anterior-posterior gradient differences in lobar and cingulate cortex cerebral blood flow in late-life depression. J Psychiatr Res. 2018 Feb;97:1-7. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.11.005.
8. Alsop DC, Detre JA, Golay X, Günther M, Hendrikse J, Hernandez-Garcia L, et al. Recommended implementation of arterial spin-labeled perfusion MRI for clinical applications: A consensus of the ISMRM perfusion study group and the European consortium for ASL in dementia. Magn Reson Med. 2015 Jan;73(1):102-16. doi: 10.1002/mrm.25197.
9. Barnes JN, Harvey RE, Miller KB, Jayachandran M, Malterer KR, Lahr BD, et al. Cerebrovascular reactivity and vascular activation in postmenopausal women with histories of preeclampsia. Hypertension. 2018 Jan;71(1):110-7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10248.
10. Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. JAMA. 1991 Apr 10;265(14):1861-7. doi: 10.1001/jama.1991.03460140089033.
11. Bartels E. Transcranial color-coded duplex ultrasonography in routine cerebrovascular diagnostics. Perspect Med. 2012;1:325-30. doi: 10.1016/j.permed.2012.06.001.
12. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. J Ultrasound. 2018 Mar;21(1):1-16. doi: 10.1007/s40477-018-0282-9.
13. Blanco P, Blaivas M. Applications of transcranial color-coded sonography in the Emergency Department. J Ultrasound Med. 2017 Jun;36(6):1251-66. doi: 10.7863/ultra.16.04050.
14. Blanco P. Transcranial color-coded duplex ultrasonography: another option besides the blind method. J Ultrasound Med. 2016 Mar;35(3):669-71. doi: 10.7863/ultra.15.12022.
15. Bomboi G, Castello L, Cosentino F, Giubilei F, Orzi F, Volpe M. Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. Neurol Sci. 2010 Feb;31(1):1-8. doi: 10.1007/s10072-009-0151-6.
16. Brayden JE. Potassium channels in vascular smooth muscle. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1996 Dec;23(12):1069-76. doi: 10.1111/j.1440-1681.1996.tb01172.x.
17. Burley CV, Francis ST, Thomas KN, Whittaker AC, Lucas SJE, Mullinger KJ. Contrasting measures of cerebrovascular reactivity between MRI and Doppler: A cross-sectional study of younger and older healthy individuals. Front Physiol. 2021 Apr 12;12:656746. doi: 10.3389/fphys.2021.656746.

18. Bush TL, Miller VT. Effects of pharmacologic agents used during menopause. In: Mishell DR, ed. *Menopause: Physiology and Pharmacology*. Chicago, Ill: Year Book Medical Publishers, Inc; 1987. P. 187-208.
19. Caplan LR, Gorelick PB, Hier DB. Race, sex and occlusive cerebrovascular disease: a review. *Stroke*. 1986 Jul-Aug;17(4):648-55. doi: 10.1161/01.str.17.4.648.
20. Carter HH, Atkinson CL, Heinonen IH, et al. Evidence for shear stress-mediated dilation of the internal carotid artery in humans. *Hypertension*. 2016 Nov;68(5):1217-24. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07698.
21. Catchlove SJ, Parrish TB, Chen Y, Macpherson H, Hughes ME, Pipingas A. Regional cerebrovascular reactivity and cognitive performance in healthy aging. *J Exp Neurosci*. 2018 Jul 5;12:1179069518785151. doi:10.1177/1179069518785151.
22. Chung CC, Pimentel Maldonado DA, Jordan AJ, et al. Lower cerebral vasoreactivity as a predictor of gait speed decline in type 2 diabetes mellitus. *J Neurol*. 2018 Oct;265(10):2267-76. doi: 10.1007/s00415-018-8981-x.
23. Coverdale NS, Badrov MB, Shoemaker JK. Impact of age on cerebrovascular dilation versus reactivity to hypercapnia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017 Jan;37(1):344-55. doi: 10.1177/0271678X15626156.
24. DeBaun MR, Kirkham FJ. Central nervous system complications and management in sickle cell disease. *Blood*. 2016 Feb 18;127(7):829-38. doi: 10.1182/blood-2015-09-618579.
25. Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jul 26;341:c3666. doi: 10.1136/bmj.c3666.
26. Donders FC. Die Bewegungen des Gehirns und die Veränderungen der Gefassfüllung der Pia mater. *Schmid's Fahrbucher* 69.5. 1851.
27. Droste DW, Berger W, Schuler E, Krauss JK. Middle cerebral artery blood flow velocity in healthy persons during wakefulness and sleep: a transcranial Doppler study. *Sleep*. 1993 Oct;16(7):603-9. doi: 10.1093/sleep/16.7.603.
28. Duan W, Chun-Qing Z, Zheng J, Gui L, Huang HQ, Chen KN. Relief of carotid stenosis improves impaired cognition in a rat model of chronic cerebral hypoperfusion. *Acta Neurobiol Exp (Wars)*. 2011;71(2):233-43. doi: 10.55782/ane-2011-1843.
29. Faraci FM, Brian JE Jr. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke*. 1994 Mar;25(3):692-703. doi: 10.1161/01.str.25.3.692.
30. Faraci FM, Heistad DD, Mayhan WG. Role of large arteries in regulation of blood flow to brain stem in cats. *J Physiol*. 1987 Jun;387:115-23. doi: 10.1113/jphysiol.1987.sp016566.
31. Faraci FM, Heistad DD. Regulation of large cerebral arteries and cerebral microvascular pressure. *Circ Res*. 1990 Jan;66(1):8-17. doi: 10.1161/01.res.66.1.8.
32. Fisher JA, Mikulis DJ. Cerebrovascular reactivity: purpose, optimizing methods, and limitations to interpretation - a personal 20-year Odyssey of (Re)searching. *Front Physiol*. 2021 Apr 1;12:629651. doi: 10.3389/fphys.2021.629651.
33. Fülesdi B, Limburg M, Bereczki D, et al. Cerebrovascular reactivity and reserve capacity in type II diabetes mellitus. *J Diabetes Complications*. 1999 Jul-Aug;13(4):191-9. doi: 10.1016/s1056-8727(99)00044-6.
34. Gagnon L, Sakadžić S, Lesage F, et al. Quantifying the microvascular origin of BOLD-fMRI from first principles with two-photon microscopy and an oxygen-sensitive nanoprobe. *J Neurosci*. 2015 Feb 25;35(8):3663-75. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3555-14.2015.
35. Haberman S, Capildeo R, Rose FC. Sex differences in the incidence of cerebrovascular disease. *J Epidemiol Community Health*. 1981 Mar;35(1):45-50. doi: 10.1136/jech.35.1.45.
36. Haight TJ, Bryan RN, Erus G, et al. Vascular risk factors, cerebrovascular reactivity, and the default-mode brain network. *Neuroimage*. 2015 Jul 15;115:7-16. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.04.039.
37. Hajjar I, Selim M, Novak P, Novak V. The relationship between nighttime dipping in blood pressure and cerebral hemodynamics in nonstroke patients. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Dec;9(12):929-36. doi: 10.1111/j.1524-6175.2007.07342.x.
38. Hall ED, Pazara KE, Linseman KL. Sex differences in postischemic neuronal necrosis in gerbils. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1991 Mar;11(2):292-8. doi: 10.1038/jcbfm.1991.61.
39. Hartl WH, Fürst H. Application of transcranial Doppler sonography to evaluate cerebral hemodynamics in carotid artery disease. Comparative analysis of different hemodynamic variables. *Stroke*. 1995 Dec;26(12):2293-7. doi: 10.1161/01.str.26.12.2293.
40. Heiss WD. Experimental evidence of ischemic thresholds and functional recovery. *Stroke*. 1992 Nov;23(11):1668-72. doi: 10.1161/01.str.23.11.1668.
41. Heistad DD, Marcus ML, Abboud FM. Role of large arteries in regulation of cerebral blood flow in dogs. *J Clin Invest*. 1978 Oct;62(4):761-8. doi: 10.1172/JCI109187.
42. Hoiland RL, Ainslie PN. CrossTalk proposal: The middle cerebral artery diameter does change during alterations in arterial blood gases and blood pressure. *J Physiol*. 2016 Aug 1;594(15):4073-5. doi: 10.1113/JP271981.
43. Hossmann KA. Viability thresholds and the penumbra of focal ischemia. *Ann Neurol*. 1994 Oct;36(4):557-65. doi: 10.1002/ana.410360404.
44. Hund-Georgiadis M, Zysset S, Naganawa S, Norris DG, Von Cramon DY. Determination of cerebrovascular reactivity by means of fMRI signal changes in cerebral microangiopathy: a correlation with morphological abnormalities. *Cerebrovasc Dis*. 2003;16(2):158-65. doi: 10.1159/000070596.
45. Intzandt B, Sabra D, Foster C, et al. Higher cardiovascular fitness level is associated with lower cerebrovascular reactivity and perfusion in healthy older adults. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020 Jul;40(7):1468-81. doi: 10.1177/0271678X19862873.
46. Ivankovic M, Radman M, Gverovic-Antunica A, Tesanovic S, Trgo G, Demarin V. Influence of hypertension and type 2 diabetes mellitus on cerebrovascular reactivity in diabetics with retinopathy. *Ann Saudi Med*. 2013 Mar-Apr;33(2):130-3. doi: 10.5144/0256-4947.2013.130.
47. Juttukonda MR, Donahue MJ. Neuroimaging of vascular reserve in patients with cerebrovascular diseases. *Neuroimage*. 2019 Feb 15;187:192-208. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.10.015.
48. Kadoi Y, Hinohara H, Kunimoto F, et al. Diabetic patients have an impaired cerebral vasodilatory response to hypercapnia under propofol anesthesia. *Stroke*. 2003 Oct;34(10):2399-403. doi: 10.1161/01.STR.0000090471.28672.65.
49. Kastrop A, Thomas C, Hartmann C, Schabet M. Sex dependency of cerebrovascular CO2 reactivity in normal subjects. *Stroke*. 1997 Dec;28(12):2353-6. doi: 10.1161/01.str.28.12.2353.
50. Kawanabe Y, Nauli SM. Endothelin. *Cell Mol Life Sci*. 2011 Jan;68(2):195-203. doi: 10.1007/s00018-010-0518-0.
51. Knopman DS, Griswold ME, Lirette ST, Gottesman RF, Kantarci K, Sharrett AR, et al; ARIC Neurocognitive Investigators. Vascular imaging abnormalities and cognition: mediation by cortical volume in nondemented individuals: atherosclerosis risk in communities-neurocognitive study. *Stroke*. 2015 Feb;46(2):433-40. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007847.
52. Koep JL, Bond B, Barker AR, et al. The relationships between age, sex, and cerebrovascular reactivity to hypercapnia using traditional and kinetic-based analyses in healthy adults. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2022 Oct 1;323(4):H782-H796. doi: 10.1152/ajpheart.00300.2022.
53. Kontos HA, Raper AJ, Patterson JL. Analysis of vasoactivity of local pH, PCO2 and bicarbonate on pial vessels. *Stroke*. 1977 May-Jun;8(3):358-60. doi: 10.1161/01.str.8.3.358.
54. Kuroda S, Houkin K, Kamiyama H, Mitsumori K, Iwasaki Y, Abe H. Long-term prognosis of medically treated patients with internal carotid or middle cerebral artery occlusion: can acetazolamide test predict it? *Stroke*. 2001 Sep;32(9):2110-6. doi: 10.1161/hs0901.095692.
55. Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev*. 1959 Apr;39(2):183-238. doi: 10.1152/physrev.1959.39.2.183.
56. Lemke H, de Castro AG, Schlattmann P, Heuser I, Neu P. Cerebrovascular reactivity over time-course — from major depressive episode to remission. *J Psychiatr Res*. 2010 Feb;44(3):132-6. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.06.010.
57. Leoni RF, Oliveira IA, Pontes-Neto OM, Santos AC, Leite JP. Cerebral blood flow and vasoreactivity in aging: an arterial spin labeling study. *Braz J Med Biol Res*. 2017 Mar 23;50(4):e5670. doi: 10.1590/1414-431X20175670.
58. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation*. 2005 Jan 25;111(3):363-8. doi: 10.1161/01.CIR.0000153339.27064.14.
59. Li WX, Deng YY, Li F, et al. Icarin, a major constituent of flavonoids from *Epimedium brevicornum*, protects against cognitive deficits induced by chronic brain hypoperfusion via its anti-amyloidogenic effect in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2015 Nov;138:40-8. doi: 10.1016/j.pbb.2015.09.001.
60. Liu P, De Vis JB, Lu H. Cerebrovascular reactivity (CVR) MRI with CO2 challenge: A technical review. *Neuroimage*. 2019 Feb 15;187:104-15. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.047.

61. Madsen PL, Holm S, Vorstrup S, Friberg L, Lassen NA, Wildschjodtz G. Human regional cerebral blood flow during rapid-eye-movement sleep. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991 May;11(3):502-7. doi: 10.1038/jcbfm.1991.94.
62. Matteis M, Troisi E, Monaldo BC, Caltagirone C, Silvestrini M. Age and sex differences in cerebral hemodynamics: a transcranial Doppler study. *Stroke.* 1998 May;29(5):963-7. doi: 10.1161/01.str.29.5.963.
63. Miller KB, Howery AJ, Rivera-Rivera LA, Johnson SC, Rowley HA, Wieben O, Barnes JN. Age-related reductions in cerebrovascular reactivity using 4D Flow MRI. *Front Aging Neurosci.* 2019 Oct 17;11:281. doi: 10.3389/fnagi.2019.00281.
64. Miller KB, Howery AJ, Rivera-Rivera LA, Wieben O, Barnes JN. Sex differences in the cerebral hemodynamic response to hypercapnia in young adults. *FASEB J.* 2020;34:105009. doi: 10.1096/fasebj.2020.34.s1.01910.
65. Moreton FC, Cullen B, Delles C, et al. Vasoreactivity in CADASIL: Comparison to structural MRI and neuropsychology. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2018 Jun;38(6):1085-95. doi: 10.1177/0271678X17710375.
66. Murray AD, Staff RT, Shenkin SD, Deary IJ, Starr JM, Whalley LJ. Brain white matter hyperintensities: relative importance of vascular risk factors in nondemented elderly people. *Radiology.* 2005 Oct;237(1):251-7. doi: 10.1148/radiol.2371041496.
67. Naqvi J, Yap KH, Ahmad G, Ghosh J. Transcranial Doppler ultrasound: a review of the physical principles and major applications in critical care. *Int J Vasc Med.* 2013;2013:629378. doi: 10.1155/2013/629378.
68. Ogasawara K, Ogawa A, Terasaki K, Shimizu H, Tominaga T, Yoshimoto T. Use of cerebrovascular reactivity in patients with symptomatic major cerebral artery occlusion to predict 5-year outcome: comparison of xenon-133 and iodine-123-IMP single-photon emission computed tomography. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2002 Sep;22(9):1142-8. doi: 10.1097/00004647-200209000-00012.
69. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990 Dec;87(24):9868-72. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868.
70. Oyama N, Yagita Y, Sasaki T, et al. An angiotensin II type 1 receptor blocker can preserve endothelial function and attenuate brain ischemic damage in spontaneously hypertensive rats. *J Neurosci Res.* 2010 Oct;88(13):2889-98. doi: 10.1002/jnr.22441.
71. Park DC, Lautenschlager G, Hedden T, Davidson NS, Smith AD, Smith PK. Models of visuospatial and verbal memory across the adult life span. *Psychol Aging.* 2002 Jun;17(2):299-320. doi: 10.1037/0882-7974.17.2.299.
72. Payan HM, Conrad JR. Carotid ligation in gerbils. Influence of age, sex, and gonads. *Stroke.* 1977 Mar-Apr;8(2):194-6. doi: 10.1161/01.str.8.2.194.
73. Peltonen GL, Harrell JW, Rousseau CL, et al. Cerebrovascular regulation in men and women: stimulus-specific role of cyclooxygenase. *Physiol Rep.* 2015 Jul;3(7):e12451. doi: 10.14814/phy2.12451.
74. Peng HL, Jensen PE, Nilsson H, Aalkjaer C. Effect of acidosis on tension and [Ca²⁺]_i in rat cerebral arteries: is there a role for membrane potential? *Am J Physiol.* 1998 Feb;274(2):H655-62. doi: 10.1152/ajpheart.1998.274.2.H655.
75. Peng SL, Chen X, Li Y, Rodrigue KM, Park DC, Lu H. Age-related changes in cerebrovascular reactivity and their relationship to cognition: A four-year longitudinal study. *Neuroimage.* 2018 Jul 1;174:257-262. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.033.
76. Puisieux F, Monaca P, Deplanque D, Delmaire C, di Pompeo C, Monaca C, Leys D, Pruvo JP, Dewailly P. Relationship between leuko-araiosis and blood pressure variability in the elderly. *Eur Neurol.* 2001;46(3):115-20. doi: 10.1159/000050783.
77. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001 Jan 16;98(2):676-82. doi: 10.1073/pnas.98.2.676.
78. Rasmussen PM, Aamand R, Weitzberg E, Christiansen M, Østergaard L, Lund TE. APOE gene-dependent BOLD responses to a breath-hold across the adult lifespan. *Neuroimage Clin.* 2019;24:101955. doi: 10.1016/j.nicl.2019.101955.
79. Raut RV, Nair VA, Sattin JA, Prabhakaran V. Hypercapnic evaluation of vascular reactivity in healthy aging and acute stroke via functional MRI. *Neuroimage Clin.* 2016 Jun 25;12:173-9. doi: 10.1016/j.nicl.2016.06.016.
80. Rennenberg RJ, Kessels AG, Schurgers LJ, van Engelshoven JM, de Leeuw PW, Kroon AA. Vascular calcifications as a marker of increased cardiovascular risk: a meta-analysis. *Vasc Health Risk Manag.* 2009;5(1):185-97. doi: 10.2147/vhrm.s4822.
81. Salthouse TA. The processing-speed theory of adult age differences in cognition. *Psychol Rev.* 1996 Jul;103(3):403-28. doi: 10.1037/0033-295x.103.3.403.
82. Sam K, Peltenburg B, Conklin J, et al. Cerebrovascular reactivity and white matter integrity. *Neurology.* 2016 Nov 29;87(22):2333-9. doi: 10.1212/WNL.0000000000003373.
83. Sarti C, Pantoni L, Bartolini L, Inzitari D. Cognitive impairment and chronic cerebral hypoperfusion: what can be learned from experimental models. *J Neurol Sci.* 2002 Nov 15;203-204:263-6. doi: 10.1016/s0022-510x(02)00302-7.
84. Sato K, Sadamoto T, Hirasawa A, et al. Differential blood flow responses to CO₂ in human internal and external carotid and vertebral arteries. *J Physiol.* 2012 Jul 15;590(14):3277-90. doi: 10.1113/jphysiol.2012.230425.
85. Schoof J, Lubahn W, Baeumer M, et al. Impaired cerebral autoregulation distal to carotid stenosis/occlusion is associated with increased risk of stroke at cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007 Sep;134(3):690-6. doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.03.018.
86. Schreiner PJ, Heiss G, Tyroler HA, Morrisett JD, Davis CE, Smith R. Race and gender differences in the association of Lp(a) with carotid artery wall thickness. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996 Mar;16(3):471-8. doi: 10.1161/01.atv.16.3.471.
87. Serrador JM, Picot PA, Rutt BK, Shoemaker JK, Bondar RL. MRI measures of middle cerebral artery diameter in conscious humans during simulated orthostasis. *Stroke.* 2000 Jul;31(7):1672-8. doi: 10.1161/01.str.31.7.1672.
88. Shimada K, Kario K. Altered circadian rhythm of blood pressure and cerebrovascular damage. *Blood Press Monit.* 1997 Dec;2(6):333-8.
89. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke.* 2006 Apr;37(4):1010-5. doi: 10.1161/01.STR.0000206439.62025.97.
90. Silvestrini M, Vernieri F, Pasqualetti P, et al. Impaired cerebral vasoreactivity and risk of stroke in patients with asymptomatic carotid artery stenosis. *JAMA.* 2000 Apr 26;283(16):2122-7. doi: 10.1001/jama.283.16.2122.
91. Sivenius J, Laakso M, Penttilä IM, Smets P, Lowenthal A, Riekkinen PJ. The European Stroke Prevention Study: results according to sex. *Neurology.* 1991 Aug;41(8):1189-92. doi: 10.1212/wml.41.8.1189.
92. Stoffers HE, Rinkens PE, Kester AD, Kaiser V, Knottnerus JA. The prevalence of asymptomatic and unrecognized peripheral arterial occlusive disease. *Int J Epidemiol.* 1996 Apr;25(2):282-90. doi: 10.1093/ije/25.2.282.
93. Sundt TM Jr, Sharbrough FW, Anderson RE, Michenfelder JD. Cerebral blood flow measurements and electroencephalograms during carotid endarterectomy. *J Neurosurg.* 1974 Sep;41(3):310-20. doi: 10.3171/jns.1974.41.3.0310.
94. Sur S, Lin Z, Li Y, et al. Association of cerebrovascular reactivity and Alzheimer pathologic markers with cognitive performance. *Neurology.* 2020 Aug 25;95(8):e962-e972. doi: 10.1212/WNL.00000000000010133.
95. Taneja K, Liu P, Xu C, et al. Quantitative cerebrovascular reactivity in normal aging: comparison between phase-contrast and arterial spin labeling MRI. *Front Neurol.* 2020 Jul 31;11:758. doi: 10.3389/fneur.2020.00758.
96. Thomas BP, Yezhuvath US, Tseng BY, et al. Life-long aerobic exercise preserved baseline cerebral blood flow but reduced vascular reactivity to CO₂. *J Magn Reson Imaging.* 2013 Nov;38(5):1177-83. doi: 10.1002/jmri.24090.
97. Thomas KN, Lewis NC, Hill BG, Ainslie PN. Technical recommendations for the use of carotid duplex ultrasound for the assessment of extracranial blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2015 Oct;309(7):R707-20. doi: 10.1152/ajpregu.00211.2015.
98. Tucker WJ, Thomas BP, Puzifferri N, et al. Impact of bariatric surgery on cerebral vascular reactivity and cognitive function: a non-randomized pilot study. *Pilot Feasibility Stud.* 2020 Feb 13;6:21. doi: 10.1186/s40814-020-00569-2.
99. Vagal AS, Leach JL, Fernandez-Ulloa M, Zuccarello M. The acetazolamide challenge: techniques and applications in the evaluation of chronic cerebral ischemia. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2009 May;30(5):876-84. doi: 10.3174/ajnr.A1538.
100. Valery L Feigin. Anthology of stroke epidemiology in the 20th and 21st centuries: Assessing the past, the present, and envisioning the future. *J Stroke.* 2019;14(3):223-37. doi: 10.1177/1747493019832996.
101. van Boxtel MP, Henskens LH, Kroon AA, et al. Ambulatory blood pressure, asymptomatic cerebrovascular damage and cogni-

- tive function in essential hypertension. *J Hum Hypertens*. 2006 Jan;20(1):5-13. doi: 10.1038/sj.jhh.1001934.
102. Verbree J, Bronzwaer AS, Ghariq E, et al. Assessment of middle cerebral artery diameter during hypocapnia and hypercapnia in humans using ultra-high-field MRI. *J Appl Physiol*. 2014 Nov 15;117(10):1084-9. doi: 10.1152/japplphysiol.00651.2014.
103. Victor M, Ropper AH. *Adams and Victor's Principles of Neurology*. New York: McGraw-Hill Companies; 2002.
104. Walter U. Transcranial sonography of the cerebral parenchyma: update on clinically relevant applications. *Perspect Med*. 2012;1:334-43. doi: 10.1016/j.permed.2012.02.014.
105. Wang C, Reid G, Mackay CE, Hayes G, Bulte DP, Suri S. A systematic review of the association between dementia risk factors and cerebrovascular reactivity. *Neurosci Biobehav Rev*. 2023 May;148:105140. doi: 10.1016/j.neubiorev.2023.105140.
106. Wauschkunn CA, Witte K, Gorbey S, Lemmer B, Schilling L. Circadian periodicity of cerebral blood flow revealed by laser-Doppler flowmetry in awake rats: relation to blood pressure and activity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2005 Oct;289(4):H1662-8. doi: 10.1152/ajpheart.01242.2004.
107. Webb AJS, Werring DJ. New Insights Into Cerebrovascular Pathophysiology and Hypertension. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1054-64. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.035850.
108. Willie CK, Macleod DB, Shaw AD, et al. Regional brain blood flow in man during acute changes in arterial blood gases. *J Physiol*. 2012 Jul 15;590(14):3261-75. doi: 10.1113/jphysiol.2012.228551.
109. Willie CK, Tzeng YC, Fisher JA, Ainslie PN. Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*. 2014 Mar 1;592(5):841-59. doi: 10.1113/jphysiol.2013.268953.
110. Wolf PA, Kannel WB, Cupples LA, D'Agostino RB. Risk factor interaction in cardiovascular and cerebrovascular disease. In: Furlan AJ, ed. *The Heart and Stroke*. London, England: Springer-Verlag; 1987. P. 331-55.
111. Wolff H, Lennox W. The cerebral circulation. The effect on pial vessels of variations in the O₂ and CO₂ content of the blood. *Arch Neurol Psychiatry*. 23. 1097-1120. doi: 10.1001/archneur-psyc.1930.02220120002001.
112. Yamamoto Y, Akiguchi I, Oiwa K, Hayashi M, Ohara T, Ozasa K. The relationship between 24-hour blood pressure readings, subcortical ischemic lesions and vascular dementia. *Cerebrovasc Dis*. 2005;19(5):302-8. doi: 10.1159/000084498.
113. Yatomi Y, Tanaka R, Shimada Y, et al. Type 2 diabetes reduces the proliferation and survival of oligodendrocyte progenitor cells in ischemic white matter lesions. *Neuroscience*. 2015 Mar 19;289:214-23. doi: 10.1016/j.neuroscience.2014.12.054.
114. Yoon SH, Zuccarello M, Rapoport RM. Reversal of hypercapnia induces endothelin-dependent constriction of basilar artery in rabbits with acute metabolic alkalosis. *Gen Pharmacol*. 2000 Dec;35(6):333-40. doi: 10.1016/s0306-3623(02)00112-x.
115. Zhao MY, Woodward A, Fan AP, et al. Reproducibility of cerebrovascular reactivity measurements: A systematic review of neuroimaging techniques. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2022 May;42(5):700-17. doi: 10.1177/0271678X211056702.
116. Zhou D, Meng R, Li SJ, et al. Advances in chronic cerebral circulation insufficiency. *CNS Neurosci Ther*. 2018 Jan;24(1):5-17. doi: 10.1111/cns.12780.
117. Zlokovic BV. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2011 Nov 3;12(12):723-38. doi: 10.1038/nrn3114.

D.O. NAHAI¹, V.S. MELNYK^{1,2}

¹University Clinic of the Bogomolets National Medical University, Kyiv

²Bogomolets National Medical University, Kyiv

The meaning of cerebrovascular reactivity in the pathogenesis of chronic brain ischemia (review)

Chronic cerebral ischemia is considered a syndrome that arises from a slowly progressive, chronic disruption in cerebral circulation, which leads to a gradual accumulation of ischemic and secondary degenerative changes in the brain. This progression contributes to the development of neurological and neuropsychological disorders that worsen over time. Several factors have been identified that may lead to cerebral blood flow insufficiency, contributing to the onset or acceleration of chronic cerebral ischemia. These factors can be categorized as cerebrovascular factors, cardiovascular factors, and systemic diseases. The normal and pathological functioning of the brain is intrinsically connected to the cerebrovascular system's fundamental ability to align blood flow with the metabolic demands of brain tissue. Cerebrovascular reactivity (CVR) serves as a critical indicator of the capacity of cerebral blood vessels to increase blood flow in response to vasoactive stimuli. Numerous methods exist to measure cerebrovascular reactivity, with transcranial Doppler ultrasound being among the simplest and most informative options. Research has demonstrated that CVR varies among age groups, may fluctuate with circadian rhythms, and shows distinct characteristics in the presence of vascular risk factors like atherosclerosis, diabetes mellitus, and arterial hypertension. There is evidence supporting the impact of altered cerebrovascular reactivity on cognitive and neuropsychological functions in affected patients. From a literature review, it can be inferred that changes in cerebrovascular reactivity play a crucial role in the development and progression of chronic cerebral ischemia. Further exploration into the nature and mechanisms of CVR changes is likely to broaden therapeutic strategies available for patients with this pathology.

Keywords: chronic cerebral ischemia, cerebrovascular reactivity, vascular risk factors, cognitive functions.

ДЛЯ ЦИТУВАННЯ

Нагай ДО, Мельник ВС. Роль цереброваскулярної реактивності в патогенезі хронічної ішемії мозку (огляд літератури). Український неврологічний журнал. 2024;2-3:5-13. doi: 10.30978/UNJ2024-2-3-5.

Nahai DO, Melnyk VS. (The meaning of cerebrovascular reactivity in the pathogenesis of chronic brain ischemia (review)). *Ukrainian Neurological Journal*. 2024;2-3:5-13. <http://doi.org/10.30978/UNJ2024-2-3-5>. Ukrainian.