

УДК 616.831 – 005.4 – 036.12; 612.398.15

Баринов Э.Ф., Стафинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И., Максименко О.Л.

## ПОЧЕМУ ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА ПРОГРЕССИРУЕТ И ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ РИСКА РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ?

*Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР*

Пуринергическая система мозга контролирует многочисленные физиологические функции эндотелия сосудов, нейронов и глиальных клеток, а нарушение функциональной активности пуриновых P2 рецепторов проявляется при цереброваскулярных заболеваниях [1]. Потенциальными источниками внеклеточных пуринов в нервной системе являются нейроны, глия, эндотелий стенки сосудов и клетки крови [2]. Сложное семейство эктоферментов быстро гидролизует или взаимопревращает внеклеточные нуклеотиды, тем самым, либо прекращая их сигнальное действие, либо продуцирует активный метаболит с измененной селективностью к пуриноцепторам. Спектр воспроизводимых нуклеотидами (АТФ и АДФ) биологических эффектов представлен участием в нейротрансмиссии, вазодилатации, иммунных реакциях и ноцицепции [3]. Гипотеза: поскольку реактивность организма обеспечивается рецепторами на клетках-мишенях в разных тканях, то активность пуриновых рецепторов на клетках крови может быть индикатором действия факторов риска на структуры мозга и позволяет верифицировать патогенетические механизмы прогрессирования хронической ишемии мозга (ХИМ).

Цель исследования: изучить прогностическую ценность активности пуриновых P2Y-рецепторов тромбоцитов (Тц) и разработать модель прогнозирования риска развития сосудистой деменции, характерной для III стадии ХИМ.

### Материал и методы

Исследование носило проспективный характер и включало 107 пациентов с клинико-неврологическими и нейровизуализационными признаками ХИМ; которые находились на стационарном лечении в 1 и 2 неврологических отделениях ДОКТМО с 2014 по 2020 гг. Группу исследования составили 37 мужчин и

70 женщин в возрасте от 41 до 93 лет (средний возраст —  $65,7 \pm 1,1$  года). Выраженность когнитивного дефицита оценивали по шкале краткого исследования психического статуса - MMSE, что позволило выделять стадии ХИМ. Анализ функционального состояния Тц проводили *in vitro* на момент госпитализации пациентов и до начала консервативной терапии. Из периферической крови путем центрифугирования выделяли обогащенную тромбоцитами плазму. В исследовании применяли агонисты рецепторов, участвующих в патогенезе ХИМ, в частности: АДФ (лиганд пуриновых P2Y-рецепторов), ангиотензин-2 (лиганд AT1-рецептора), фактор активации тромбоцитов (лиганд ФАТ-рецептора), адреналин (неселективный лиганд  $\alpha_2$ - адренорецепторов); коллаген IV-типа (лиганд GP VI-рецептора). Оценку агрегации тромбоцитов (АТц) проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). У всех обследованных пациентов получено информированное согласие на участие в исследовании.

При проведении анализа использовали статистический пакет MedCalc. Точечная оценка величин, подлежащих анализу, проводилась путем расчета среднего арифметического признака ( $\bar{X}$ ) и соответствующей стандартной погрешности (m). При анализе межгрупповых различий в случае двух групп применяли критерий Стьюдента (в случае нормального закона распределения, и количественных характеристик), критерий Вилкоксона (в случае отклонения закона распределения от нормального, и количественных характеристик). Во всех случаях отличие считалось статистически значимым при уровне значимости  $p < 0,05$ . Для построения математических моделей прогнозирования риска прогрессирования ХИМ использовался пакет EZR

v.1.35 (Saitama Medical Center, Jichi Medical University, Saitama, Japan), представляющий собой графический интерфейс к R (The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Прогнозирование риска развития сосудистой деменции (III стадии ХИМ) осуществлялось по сравнению с I и II стадиями заболевания. Адекватность модели оценивали по скорректированному показателю детерминации ( $R^2_{adjusted}$ ).

### Результаты и обсуждение

При проведении математического анализа обнаружена связь каждой стадии ХИМ с значением функциональной активности отдельных рецепторов. Для уточнения этой связи и определения набора признаков, тесно связанных со всеми стадиями ХИМ, был использован парный корреляционный анализ и метод построения моделей линейной регрессии. Выявлена связь показателя АТц-индуцированной АДФ со стадией ХИМ ( $r=0,874$  при  $p<0,001$ ). Средней силы связь установлена между стадией ХИМ и активностью АТ1-рецепторов ( $r=0,554$ ;  $p<0,001$ ),  $\alpha_2$ -адренорецепторов ( $r=0,610$ ;  $p<0,001$ ), и слабая связь выявлена между стадией заболевания и активностью ФАТ-рецепторов ( $r=0,489$ ;  $p<0,001$ ). Таким образом, независимо от стадии ХИМ четыре причины могут быть отнесены к факторам риска прогрессирования заболевания: гипоксия/ишемия мозга, которая сопровождается повышением уровня в крови нуклеотидов (АТФ, АДФ); артериальная гипертензия, как следствие активации РАС и САС; длительность сахарного диабета и системная воспалительная реакция, направленная на активацию и миграцию моноклеаров (предшественников микроглии). Если сравнить силу корреляционной связи Р2У-рецептора, то такая в равной степени (средняя сила) проявляется в отношении взаимодействия с АТ1-рецептором ( $r=0,554$ ;  $p<0,001$ ), GP-VI рецептором ( $r=0,632$ ;  $p<0,001$ ), ФАТ-рецептором ( $r=0,540$ ;  $p<0,001$ ), и  $\alpha_2$ -адренорецептором ( $r=-0,524$ ;  $p<0,01$ ). Следовательно, активность Р2У-рецептора на клетках мишенях потенцируется как системным механизмом с участием РАС, так и локальными механизмами, сопровождающими развитие нейровоспаления.

Значимость активации пуриновых Р2У-рецепторов (Р2У1 и Р2У12) в патогенезе ХИМ определяется их участием в функционировании различных глиальных и нейрональных

модулей нервной системы [4], экспрессии генов микроглии, связанных с высвобождением провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ ) и развитием нейровоспаления [5]. Взаимодействие Р2У-рецепторов и АТ1-рецепторов может способствовать развитию артериальной гипертензии, которая, сама по себе, является фактором риска развития и прогрессирования ХИМ [6]. В тоже время малоизученными являются эффекты активации РАС на фоне преобладающей гипоксии/ишемии мозга. [7] установили, что гипоксия может вызывать функциональное и структурное ремоделирование сосудистой стенки вследствие изменения экспрессии ядерных транскрипционных факторов, активности тирозинкиназных рецепторов (VEGF, PDGF, ангиопоэтины), а также – модуляции механизмов связанных с действием трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ ), оксида азота, эндотелина, ангиотензина 2, катехоламинов и пуринов. В этой связи можно предположить, что синергизм активации Р2У- и АТ1-рецепторов является одним из патогенетических механизмов, воспроизводящих нарушение микроциркуляции мозга и развитие нейровоспаления [8]. Выявленная корреляция между активностью Р2У-рецепторов и GP-VI рецепторов к коллагену, вероятно, отражает связь активации микроглии с повышением проницаемости ГЭБ. Эффект связан с деградацией ВКМ, хемотаксисом микроглии при активации Р2У-рецепторов [9]. Известно, что коллаген IV-типа, связываясь с Gpr126 (guanine nucleotide-binding G-protein), активирует внутриклеточный сигнальный путь обеспечивающий образованием цАМФ в шванновских клетках [10]. В глиальных клетках молекулы цАМФ индуцируют экспрессию белков миелинизации – Krox-20 (transcriptional enhancer of myelination) и миелинового липида О1 (galactocerebroside) [11]. В этом случае выявленная корреляция между активностью Р2У-рецепторов и GP-VI рецепторов может отражать пуринергический механизм активации репаративных процессов в нервной ткани.

Наличие корреляции между активностью Р2У-рецепторов и ФАТ-рецептора представляет интерес с точки зрения развития сосудистой деменции. К таковым можно отнести поддержание хронического нейровоспаления активированными Тц, которые секретируют PDGF (Platelet-derived growth factor); по-

следний вызывает усиленную инфильтрацию мононуклеаров в мозг, экспрессирующих соответствующий рецептор (PDGFR- $\beta$ ) [12]. В свою очередь, моноциты проникая в мозг выделяют провоспалительные факторы (ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$ ), что усиливает активацию микроглии и нейтрофильную инфильтрацию. Экспрессия ФАТ-рецептора в глиальных клетках отражает их дифференцировку, которая контролируется инсулином [13]. ФАТ также играет важную роль в качестве медиатора воспаления и индукции иммунных реакций в нервной системе. В этом контексте, взаимодействие P2Y-рецепторов и ФАТ-рецептора отражает: (а) функционирование механизма рекрутирования клеток крови для обеспечения воспалительной реакции [14]; (б) тромбогенез и геморрагическую трансформацию связанную с ремоделированием стенки сосудов, поскольку совместное действие гипоксии (образование внеклеточного пула АТФ, АДФ), активация Тц, лейкоцитов, эндотелия и перицитов, а также микроглии (синтез ФАТ) вызывают деградацию белков ВКМ [15]; (в) восстановление функциональной активности гипореактивных тромбоцитов на фоне антиагрегантной терапии у пациентов с ХИМ [16]. Что касается возможных механизмов потенцирования проагрегантного действия АДФ при блокаде синтеза тромбоксана А2 (ТхА2), то можно предположить функционирование альтернативных путей агрегации Тц. В частности, ФАТ посредством дополнительной стимуляции тирозинкиназы SFK (Lyn), ассоциированной с Gi- и Gq-белками, может активировать участок сигнальной системы ФИ-3К – RAR1 – RIAM; (г) активацию микроглии, сопровождающуюся высвобождением MRF-1 (microglial response factor) посредством Ca<sup>2+</sup> зависимого механизма [17]. Результатом такого взаимодействия может быть как стимуляция нейровоспаления, так и нарушение сигнализации в системе нейрон-глия. Подтверждением этой гипотезы может быть дисрегуляция микроглии при болезни Альцгеймера, когда ФАТ вызывал снижение поступления Ca<sup>2+</sup>, тогда как АТФ – его повышение [18].

На синергизм сигнальных путей при активации P2Y-рецепторов и  $\alpha$ 2-адренорецепторов при цереброваскулярной ишемии впервые обратили внимание [19]. Причины этого феномена имеет смысл искать в следующих установленных фактах: во-первых, суще-

ствует двойной контроль сосудистого тонуса посредством АТФ, который высвобождается: (а) из периваскулярных симпатических терминалей как котрансмиттер с норадреналином, при этом вазоконстрикция развивается вследствие стимуляции P2X1-рецептора; (б) из эндотелиальных клеток в ответ на изменения кровотока или гипоксии; в этом случае АТФ действует на P2X и P2Y-рецепторы эндотелиальных клеток, синтезирующих NO и гиперполяризующий фактор (endothelium-derived hyperpolarizing factor), что сопровождается вазодилатацией [20]. На этом фоне активация САС и стимуляция  $\alpha$ 2-адренорецепторов гладких миоцитов стенки сосудов способствует смещению регуляции сосудистого тонуса в направлении вазоконстрикции, что может провоцировать нарушение мозгового кровообращения. Во-вторых, катехоламины участвуют в ремоделировании стенки сосудов посредством стимуляции  $\alpha$ -адренорецепторов [21]. В-третьих, установлено, что  $\alpha$ 2- и  $\beta$ 2-адренергические рецепторы экспрессируются на микроглии [22]. Активация адренорецепторов при остром или хроническом стрессе сопровождается участием микроглии в нейровоспалительных реакциях; эффект связан с высвобождением ИЛ-1 $\beta$  из микроглии и последующим рекрутированием моноцитов в мозг [23]. В четвертых, активация P2X- и P2Y-пуринорецепторов приводит к повышению концентрации Ca<sup>2+</sup> в микроглии [24]; поскольку адреналин посредством  $\alpha$ 2-адренорецепторов также увеличивает внутриклеточное содержание Ca<sup>2+</sup> то, вероятно, различные функции микроглии (например, продукция цитокинов, фагоцитоз) могут модулироваться САС. В последнее время появилась информация, что стимуляция  $\alpha$ 2-адренорецепторов приводит к формированию противовоспалительного фенотипа микроглии [25]. В доклинических и клинических исследованиях показано, что высоко-селективный агонист  $\alpha$ 2-адренергических рецепторов, обладает противовоспалительным и нейропротекторным действием [26]. Повышение экспрессии  $\alpha$ 2-адренорецепторов на астроцитах сопровождается реактивным глиозом [27]; стимуляция адренорецепторов астроцитов коры мозга обеспечивает повышение экспрессии нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) [28].

**Возможные биологические эффекты взаимодействия P2Y-рецепторов с ангиотензиновым AT1-рецептором, GP-VI-рецептором к коллагену, ФАТ-рецептором и  $\alpha_2$  адренорецептором при ХИМ**

P2Y-рецепторы	AT1-рецептор	GP-VI-рецептор	ФАТ-рецептор	$\alpha_2$ адренорецептор
-повышение внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$ в микроглии, модуляция продукции цитокинов и фагоцитоза; -функционалирование глиальных и нейрональных модулей ЦНС; -паракринная связь микроглия-астроциты; -экспрессия генов микроглии, связанных с продукцией провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6 и ФНО- $\alpha$ )	-повышение АД; -нейровоспаление вследствие пролиферации астроцитов и секреции провоспалительных медиаторов; -ремоделирование ВКМ мозга, увеличение проницаемости ГЭБ и нарушение когнитивных функций; -ремоделирование сосудистой стенки, связанное с деградацией белков БМ посредством активации MMP-2 и MMP-9.  <b>Синергизм P2Y- и AT1-рецепторов:</b> -димеризация рецепторов, обеспечивающая стойкую АГ при активации PAC; -усиление нейровоспаления	-ремоделирование ВКМ мозга; -деградация БМ сосудов; -повышение проницаемости ГЭБ  <b>Взаимосвязь активности P2Y-рецептора и GP-VI-рецептора:</b> -активация микроглии, развитие нейровоспаления и ремоделирование ВКМ - активация процессов миелинизации	-инициация нейровоспаления вследствие активации астроцитов и микроглии; -повышение проницаемости ГЭБ; -модуляция синоптической передачи в ЦНС -> когнитивные нарушения; -увеличение проницаемости эндотелия. <b>Синергизм: P2Y- и ФАТ1-рецепторов:</b> -повышение функциональной активности Тц и усиление секреции PDGF; -рекрутирование моноцитов в мозг; -провоспалительная активация микроглии; -усиление высвобождения MRF-1 -> потенцирование механизмов нейровоспаления	-повышение внутриклеточной концентрации $Ca^{2+}$ -> сокращение гладких миоцитов стенки сосудов -> вазоконстрикция -> нарушение мозгового кровообращения; -ремоделирование стенки сосудов; -ко-активация $\alpha_2$ - и $\beta_2$ -адренорецепторов микроглии при остром или хроническом стрессе, стимуляция секреции ИЛ-1 $\beta$ с последующим рекрутированием моноцитов в мозг; -реактивный глиоз -повышение экспрессии нейротрофического фактора мозга (BDNF) в астроцитах; -ингибирование синтеза NO микроглией. <b>Синергизм <math>\alpha_2</math>-адренорецептора и P2Y-рецепторов:</b> -на гладкомышечных клетках сосудов -> вазоконстрикция -> усиление нарушений мозгового кровообращения; -на глии -> модуляция функций микроглии и астроцитов

Сложность взаимодействия исследованных рецепторов при прогрессировании ХИМ (см. табл.) диктует необходимость моделирования этого процесса, что позволило бы прогнозировать развитие сосудистой деменции. С этой целью использовали метод построения однофакторной модели логистической регрессии. Оказалось, что в наибольшей степени риск развития III стадии ХИМ связан с уровнем АДФ-индуцированной АТц (активностью P2Y-рецептора), поскольку площадь под кривой операционных характеристик для модели рассчитанной на основании значений данного индикатора достигает 0,968 (AUC=0,968; 95% ДИ 0,92-0,99). Данный факт свидетельствует о высокой диагностической значимости

предлагаемого теста для прогнозирования развития сосудистой деменции. При выборе оптимального порога принятия решения (по Youden Index) установлен критический порог АДФ-индуцированной АТц (АДФcrit) = 67%. При значении показателя АДФcrit >67% у пациента имеет место III стадия ХИМ, при значении показателя АДФcrit  $\leq$ 67% прогнозируются I и II стадии ХИМ. Для выбранного порога чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,8% (95% ДИ 75,9%-96,3%) и специфичность – 91,9% (95% ДИ 82,2%-97,3%); прогностичность положительного результата 88,8% (95% ДИ 77,4%-94,9%), прогностичность отрицательного результата 91,9% (83,3%-96,3%).

Таким образом, при проведении математического анализа обнаружена связь каждой стадии ХИМ со значением функциональной активности рецепторов Тц. Четыре причины могут быть отнесены к факторам риска прогрессирования заболевания: гипоксия/ишемия мозга, которая сопровождается повышением уровня в крови нуклеотидов (АТФ, АДФ); артериальная гипертензия, как следствие активации РАС и САС; длительность сахарного диабета и системная воспалительная реакция, направленная на активацию тромбоцитов и миграцию мононуклеаров в нервную ткань мозга.

Выявленная корреляционная связь P2Y-рецептора с ангиотензиновым AT1-рецептором, GP-VI рецептором к коллагену IV типа, ФАТ-рецептором и  $\alpha$ 2-адренорецептором, отражает возможные механизмы взаимодей-

ствия пуринергической системы в патогенезе прогрессирования ХИМ.

Риск сосудистой деменции (III стадии ХИМ) в наибольшей степени связан с уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (активностью P2Y-рецептора); площадь под кривой операционных характеристик для модели рассчитанной на основании значений данного индикатора достигает 0,968 (AUC=0,968; 95% ДИ 0,92-0,99). Чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,8% (95% ДИ 75,9% -96,3%) и специфичность – 91,9% (95% ДИ 82,2%-97,3%). Высокая диагностическая значимость активности P2Y-рецептора в прогнозировании риска развития III стадии ХИМ объясняется участием пуринергической системы мозга в интегрировании механизмов патогенеза заболевания.

*Баринов Э.Ф., Статинова Е.А., Сохина В.С., Фабер Т.И., Максименко О.Л.*

#### ПОЧЕМУ ХРОНИЧЕСКАЯ ИШЕМИЯ МОЗГА ПРОГРЕССИРУЕТ И ЧТО ЯВЛЯЕТСЯ ФАКТОРОМ РИСКА РАЗВИТИЯ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ?

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», Донецк, ДНР

**Цель исследования:** изучить прогностическую ценность активности пуриновых P2Y-рецепторов тромбоцитов и разработать модель прогнозирования риска развития сосудистой деменции (III стадии ХИМ).

**Материал и методы.** Исследование носило проспективный характер и включало 107 пациентов с клинико-неврологическими и нейровизуализационными признаками ХИМ. Для изучения функциональной активности рецепторов тромбоцитов использовали АДФ, ангиотензин-2, фактор активации тромбоцитов, адреналин, коллаген. Оценку агрегации тромбоцитов проводили турбидиметрическим методом на анализаторе ChronoLog (США). Прогнозирование риска развития сосудистой деменции осуществлялось по сравнению с I и II стадиями заболевания.

**Результаты.** При проведении математического анализа обнаружена связь каждой стадии ХИМ с значением функциональной активности изученных рецепторов. Четыре причины могут быть отнесены к факторам риска прогрессирования заболевания: гипоксия/ишемия мозга, которая сопровождается повышением уровня в крови нуклеотидов (АТФ, АДФ); артериальная гипертензия, как следствие активации РАС и САС; длительность сахарного диабета и системная воспалительная реакция, направленная на активацию тромбоцитов и миграцию мононуклеаров. Выявлена корреляционная связь P2Y-рецептора (средней силы) с ангиотензиновым AT1-рецептором ( $r=0,554$ ;  $p<0,001$ ), GP-VI рецептором ( $r=0,632$ ;  $p<0,001$ ), ФАТ-рецептором ( $r=0,540$ ;  $p<0,001$ ) и  $\alpha$ 2-адренорецептором ( $r=-0,524$ ;  $p<0,01$ ). Риск развития сосудистой деменции в наибольшей степени связан с уровнем АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов (активностью P2Y-рецептора); площадь под кривой операционных характеристик для модели рассчитанной на основании значений данного индикатора достигает 0,968 (AUC=0,968; 95% ДИ 0,92-0,99). Чувствительность предлагаемого диагностического теста составляет 88,8% (95% ДИ 75,9% -96,3%) и специфичность – 91,9% (95% ДИ 82,2%-97,3%).

Ключевые слова: хроническая ишемия мозга, сосудистая деменция, пуринергическая система мозга, рецепторы тромбоцитов, математические модели прогнозирования

WHY CHRONIC BRAIN ISCHEMIA PROGRESSES AND WHAT IS A RISK FACTOR FOR THE DEVELOPMENT OF VASCULAR DEMENTIA?

State educational institution of higher professional education  
«M. Gorky Donetsk national medical university», Donetsk, DPR

**The aim:** to study the prognostic value of the activity of purine P2Y platelet receptors and to develop a model for predicting the risk of development of vascular dementia (stage III chronic brain ischemia, CBI).

**Material and methods.** The study was prospective in nature and included 107 patients with clinical, neurological and neuroimaging signs of CBI. To study the functional activity of platelet receptors to ADP, angiotensin-2, platelet activation factor, epinephrine and collagen were used. Platelet aggregation was evaluated by a turbidimetric method on a ChronoLog analyzer (USA). Prediction of the risk of developing vascular dementia was carried out compared with stage I and II of the CBI.

**Results.** During mathematical analysis a relationship between each stage of CBI with the value of the studied receptors' functional activity was found. Four reasons can be attributed to risk factors for disease progression: hypoxia / cerebral ischemia, which is accompanied by an increase in the level of nucleotides in the blood (ATP, ADP); arterial hypertension, as a result of the activation of renin-angiotensin system and sympathoadrenal system; the duration of diabetes and a systemic inflammatory reaction aimed at the activation of platelets and the migration of mononuclear cells. The risk of developing vascular dementia is most closely associated with the level of ADP-induced platelet aggregation (P2Y-receptor activity); the area under the curve of operational characteristics for the model calculated based on the values of this indicator reaches 0.968 (AUC = 0.968; 95% CI 0.92-0.99). The sensitivity of the proposed diagnostic test is 88.8% (95% CI 75.9% -96.3%) and specificity 91.9% (95% CI 82.2% -97.3%).

Keywords: chronic brain ischemia, vascular dementia, purinergic system of the brain, platelet receptors, mathematical prediction models

*Литература*

1. von Kugelgen I. Pharmacology of P2Y receptors. *Brain Res Bull.* 2019;151:12-24.
2. Franke H, Illes P. Nucleotide signaling in astrogliosis. *Neurosci Lett.* 2014;565:14-22.
3. Beckel JM, Gomez NM, Lu W. et al. Stimulation of TLR3 triggers release of lysosomal ATP in astrocytes and epithelial cells that requires TRPML1 channels. *Sci Rep.* 2018;8(1):5726.
4. Miras-Portugal MT, Queipo MJ, Gil-Redondo JC. et al. P2 receptor interaction and signalling cascades in neuroprotection. *Brain Res Bull.* 2019;151:74-83.
5. Liu PW, Yue MX, Zhou R. et al. P2Y12 and P2Y13 receptors involved in ADPβs induced the release of IL-1β, IL-6 and TNF-α from cultured dorsal horn microglia. *J Pain Res.* 2017;10:1755-1767.
6. Li X, Wang L, Xi Y, Deng X, Xue Q, Li X Relationship between geriatric frailty and cognitive dysfunction in the elderly. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2019;48(5):785-792.
7. Silpanisong J, Pearce WJ. Vasotrophic regulation of age-dependent hypoxic cerebrovascular remodeling. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(5):544-563.
8. Timaru-Kast R, Gotthardt P, Luh C. et al. Angiotensin II Receptor 1 Blockage Limits Brain Damage and Improves Functional Outcome After Brain Injury in Aged Animals Despite Age-Dependent Reduction in AT1 Expression. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:63.
9. Zukowska P, Kutryb-Zajac B, Toczek M, Smolenski RT, Slominska EM. The role of ecto-5'-nucleotidase in endothelial dysfunction and vascular pathologies. *Pharmacol Rep.* 2015;67(4):675-681.
10. Paavola KJ, Sidik H, Zuchero JB, Eckart M, Talbot WS. Type IV collagen is an activating ligand for the adhesion G protein-coupled receptor GPR126. *Sci Signal.* 2014;7(338):ra76.
11. Bacallao K, Monje PV. Requirement of cAMP signaling for Schwann cell differentiation restricts the onset of myelination. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116948.
12. Yang P., Manaenko A., Xu F. Role of PDGF-D and PDGFR-β in neuroinflammation in experimental ICH mice model. *Exp Neurol.* 2016;283(Pt A):157-164.

13. Brodie C. Functional PAF receptors in glia cells: binding parameters and regulation of expression. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12(7):631-640.
14. Keating FK, Schneider DJ. The influence of platelet activating factor on the effects of platelet agonists and antiplatelet agents in vitro. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(1):38-45.
15. Thomsen MS., Routh LJ., Moos T. The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(10):3300-3317.
16. Barinov EF. Activity of  $\alpha$ 2-adrenergic and PAF receptors of platelets as risk factor of acute pyelonephritis during urolithiasis in elderly women. *Adv Gerontol.* 2018; 31(5):711-716.
17. Tanaka S., Koike T. Selective inflammatory stimulations enhance release of microglial response factor (MRF)-1 from cultured microglia. *Glia.* 2002;40(3): 360-371.
18. McLarnon JG., Choi HB., Lue LF. et al. Perturbations in calcium-mediated signal transduction in microglia from Alzheimer's disease patients. *J Neurosci Res.* 2005;81(3):426-435.
19. Lahiri P., Chaudhuri U., Chattopadhyay A. et al. Structural insights in platelet receptor synergism-antiplatelet therapy in post-ischemic cerebrovascular events. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;34(3):248-256.
20. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):207-228.
21. Vinci MC., Bellik L, Filippi S. et al. Trophic effects induced by alpha1D-adrenoceptors on endothelial cells are potentiated by hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(4):H2140-147.
22. Sugama S, Takenouchi T, Hashimoto M. et al. Stress-induced microglial activation occurs through  $\beta$ -adrenergic receptor: noradrenaline as a key neurotransmitter in microglial activation. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):266.
23. Johnson JD., Barnard DF., Kulp AC. et al. Neuroendocrine Regulation of Brain Cytokines After Psychological Stress. *J Endocr Soc.* 2019; 3(7):1302-1320.
24. Illes P, Nieber K, Frohlich R, et al. P2 purinoceptors and pyrimidinoceptors of catecholamine-producing cells and immunocytes. *Ciba Found Symp.* 1996;198:110-125.
25. Caraci F, Merlo S, Drago F. et al. Rescue of Noradrenergic System as a Novel Pharmacological Strategy in the Treatment of Chronic Pain: Focus on Microglia Activation. *Front Pharmacol.* 2019;10:1024.
26. Gao J, Sun Z, Xiao Z, et al. Dexmedetomidine modulates neuroinflammation and improves outcome via alpha2-adrenergic receptor signaling after rat spinal cord injury. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):827-838.
27. Enkvist MO, Hamalainen H, Jansson CC. et al. Coupling of astroglial alpha 2-adrenoreceptors to second messenger pathways. *J Neurochem.* 1996; 66(6):2394-2401.
28. Koppel I, Jaanson K, Klasche A. et al. Dopamine cross-reacts with adrenoreceptors in cortical astrocytes to induce BDNF expression, CREB signaling and morphological transformation. *Glia.* 2018;66(1):206-216.

### *References*

1. von Kugelgen I. Pharmacology of P2Y receptors. *Brain Res Bull.* 2019;151:12-24.
2. Franke H, Illes P. Nucleotide signaling in astrogliosis. *Neurosci Lett.* 2014;565:14-22.
3. Beckel JM, Gomez NM, Lu W. et al. Stimulation of TLR3 triggers release of lysosomal ATP in astrocytes and epithelial cells that requires TRPML1 channels. *Sci Rep.* 2018;8(1):5726.
4. Miras-Portugal MT, Queipo MJ, Gil-Redondo JC. et al. P2 receptor interaction and signalling cascades in neuroprotection. *Brain Res Bull.* 2019;151:74-83.
5. Liu PW, Yue MX, Zhou R. et al. P2Y12 and P2Y13 receptors involved in ADP $\beta$ s induced the release of IL-1 $\beta$ , IL-6 and TNF- $\alpha$  from cultured dorsal horn microglia. *J Pain Res.* 2017;10:1755-1767.
6. Li X, Wang L, Xi Y, Deng X, Xue Q, Li X Relationship between geriatric frailty and cognitive dysfunction in the elderly. *Wei Sheng Yan Jiu.* 2019;48(5):785-792.
7. Silpanisong J, Pearce WJ. Vasotrophic regulation of age-dependent hypoxic cerebrovascular remodeling. *Curr Vasc Pharmacol.* 2013;11(5):544-563.
8. Timaru-Kast R, Gotthardt P, Luh C. et al. Angiotensin II Receptor 1 Blockage Limits Brain Damage and Improves Functional Outcome After Brain Injury in Aged Animals Despite Age-Dependent Reduction in AT1 Expression. *Front Aging Neurosci.* 2019;11:63.

9. Zukowska P, Kutryb-Zajac B, Toczek M, Smolenski RT, Slominska EM. The role of ecto-5'-nucleotidase in endothelial dysfunction and vascular pathologies. *Pharmacol Rep.* 2015;67(4):675-681.
10. Paaavola KJ, Sidik H, Zuchero JB, Eckart M, Talbot WS. Type IV collagen is an activating ligand for the adhesion G protein-coupled receptor GPR126. *Sci Signal.* 2014;7(338):ra76.
11. Bacallao K, Monje PV. Requirement of cAMP signaling for Schwann cell differentiation restricts the onset of myelination. *PLoS One.* 2015;10(2):e0116948.
12. Yang P., Manaenko A., Xu F. Role of PDGF-D and PDGFR- $\beta$  in neuroinflammation in experimental ICH mice model. *Exp Neurol.* 2016;.283(Pt A):157-164.
13. Brodie C. Functional PAF receptors in glia cells: binding parameters and regulation of expression. *Int J Dev Neurosci.* 1994;12(7):631-640.
14. Keating FK, Schneider DJ. The influence of platelet activating factor on the effects of platelet agonists and antiplatelet agents in vitro. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;28(1):38-45.
15. Thomsen MS., Routh LJ., Moos T. The vascular basement membrane in the healthy and pathological brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2017;37(10):3300-3317.
16. Barinov EF. Activity of  $\alpha$ 2-adrenergic and PAF receptors of platelets as risk factor of acute pyelonephritis during urolithiasis in elderly women. *Adv Gerontol.* 2018; 31(5):711-716.
17. Tanaka S., Koike T. Selective inflammatory stimulations enhance release of microglial response factor (MRF)-1 from cultured microglia. *Glia.* 2002;40(3): 360-371.
18. McLarnon JG., Choi HB., Lue LF. et al. Perturbations in calcium-mediated signal transduction in microglia from Alzheimer's disease patients. *J Neurosci Res.* 2005;81(3):426-435.
19. Lahiri P., Chaudhuri U., Chattopadhyay A. et al. Structural insights in platelet receptor synergism-antiplatelet therapy in post-ischemic cerebrovascular events. *Blood Cells Mol Dis.* 2005;34(3):248-256.
20. Burnstock G. Purinergic Signaling in the Cardiovascular System. *Circ Res.* 2017;120(1):207-228.
21. Vinci MC., Bellik L, Filippi S. et al. Trophic effects induced by alpha1D-adrenoceptors on endothelial cells are potentiated by hypoxia. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293(4):H2140-147.
22. Sugama S, Takenouchi T, Hashimoto M. et al. Stress-induced microglial activation occurs through  $\beta$ -adrenergic receptor: noradrenaline as a key neurotransmitter in microglial activation. *J Neuroinflammation.* 2019;16(1):266.
23. Johnson JD., Barnard DF., Kulp AC. et al. Neuroendocrine Regulation of Brain Cytokines After Psychological Stress. *J Endocr Soc.* 2019; 3(7):1302-1320.
24. Illes P, Nieber K, Frohlich R, et al. P2 purinoceptors and pyrimidinoceptors of catecholamine-producing cells and immunocytes. *Ciba Found Symp.* 1996;198:110-125.
25. Caraci F, Merlo S, Drago F. et al. Rescue of Noradrenergic System as a Novel Pharmacological Strategy in the Treatment of Chronic Pain: Focus on Microglia Activation. *Front Pharmacol.* 2019;10:1024.
26. Gao J, Sun Z, Xiao Z, et al. Dexmedetomidine modulates neuroinflammation and improves outcome via alpha2-adrenergic receptor signaling after rat spinal cord injury. *Br J Anaesth.* 2019;123(6):827-838.
27. Enkvist MO, Hamalainen H, Jansson CC. et al. Coupling of astroglial alpha 2-adrenoreceptors to second messenger pathways. *J Neurochem.* 1996; 66(6):2394-2401.
28. Koppel I, Jaanson K, Klasche A. et al. Dopamine cross-reacts with adrenoreceptors in cortical astrocytes to induce BDNF expression, CREB signaling and morphological transformation. *Glia.* 2018;66(1):206-216.

Поступила в редакцию 13.04.2020