

Патогенетичний зв'язок когнітивних порушень при артеріальній гіпертензії з анатомо-функціональними особливостями та кровопостачанням гіпокампа (огляд літератури)

А. О. Світлицький^{ID}*^{A,B,C,D}, І. Ф. Бєленічев^{ID}^{A,C,E}, О. В. Ганчева^{ID}^{A,C,E,F}, Т. А. Грекова^{ID}^{A,B,C,D}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

артеріальна гіпертензія, когнітивні функції, морфофункціональний стан гіпокампа.

Патологія. 2024.
Т. 21, № 2(61).
С. 162-169

*E-mail:
svetlitsky@zsmu.edu.ua

Мета роботи – актуалізувати вивчення морфологічних змін будови та кровопостачання гіпокампа за умов тривалої артеріальної гіпертензії з деталізацією стану когнітивної сфери.

Матеріали і методи. Пошук і відбір наукової літератури для систематичного огляду автори здійснили незалежно в базах даних PubMed, Scopus і Cochrane за ключовими словами: артеріальна гіпертензія, когнітивні функції, морфофункціональний стан гіпокампа – у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень з рівнем доказовості I–III.

Результати. Здійснили систематичний огляд статей і наукових видань у базах даних PubMed, Scopus і Cochrane. Опрацювали інформацію щодо будови гіпокампа, особливостей його кровопостачання, функцій, а також значення для формування когнітивних функцій людини в нормі та за умов тривалої артеріальної гіпертензії.

Висновки. За даними сучасних наукових досліджень, гіпокамп відіграє важливу роль в об'єднанні сигналів навколишнього середовища та створенні цілісного, єдиного сприйняття в просторовій і часовій площинах. Ефективність їх реалізації залежить від клітинної сталості та зв'язків, оптимального кровопостачання, співвідношення нейромедіаторів, характеру рецепторного ландшафту. У результаті експериментальних досліджень і клінічних спостережень доведено, що в гіпокампі при сформованій артеріальній гіпертензії через компенсацію надмірного тиску та підвищеної пульсації кровотоку для захисту мікросудин від пошкодження відбувається реконструкція та звуження церебральних артерій, знижується біодоступність NO.

Посилена вазоконстрикція спричиняє гіперперфузію та пошкодження нейронів, що найбільш виражені у ділянках CA1 і CA3 гіпокампа та візуалізуються як зменшена кількість клітин, їх хаотичне та розсіяне розташування, поява цитоплазматичних вакуолей, ядерного пікнозу та нуклеолізу.

Keywords:

arterial hypertension, cognitive functions, morphological and functional state of the hippocampus.

Pathologia.
2024;21(2):162-169

Pathogenetic links between cognitive impairment in arterial hypertension and anatomical and functional characteristics of hippocampal morphology and blood supply (a literature review)

A. O. Svitlytskyi, I. F. Bielenichev, O. V. Hancheva, T. A. Hreкова

Aim. To update the study on morphological changes in the hippocampal structure and blood supply in conditions of persistent arterial hypertension with a focus on the cognitive sphere state.

Materials and methods. The authors independently searched and selected scientific literature for a systematic review in the PubMed, Scopus, and Cochrane databases using the following keywords: "arterial hypertension", "cognitive functions", "morphological and functional state of the hippocampus" in full-text articles in English and Ukrainian based on the study results with a level of evidence I–III.

Results. The authors have conducted a systematic review of articles and scientific publications in PubMed, Scopus and Cochrane databases. The information of the hippocampal structure, blood supply, functions and importance for the generation of human cognitive performance in health and in conditions of persistent arterial hypertension has been processed.

Conclusions. The current research results allow asserting that the hippocampus plays an important role in combining environmental signals and creating an integral and unified perception in the spatial and temporal domains. The performance efficiency depends on cellular signaling and stability, adequate blood supply, neurotransmitter balance, and the character of a receptor landscape. Experimental studies and clinical observations show cerebral arteriole reconstruction and constriction as well as decreased NO bioavailability in the hippocampus induced by chronic arterial hypertension to compensate for excessive pressure and increased blood flow pulsatility and to protect microvessels from damage.

Increased vasoconstriction results in hypoperfusion and neuronal damage, which is most obvious in the hippocampal CA1 and CA3 areas and visualized as a reduced number of chaotically scattered cells with cytoplasmic vacuoles, nuclear pyknosis and nucleolysis.

Нині визначають прогресивне збільшення кількості хворих на артеріальну гіпертензію (АГ). До 2025 року і в світі, і в Україні прогнозують збільшення кількості пацієнтів із гіпертонічною хворобою в 1,5 раза [1]. Проблематика АГ зумовлена тим, що стійке підвищення артеріального тиску призводить до суттєвих змін у низці органів, і зокрема в головному мозку. Ці порушення – патології дрібних перфорантних артеріол та інших судин, що утворюють мікроциркуляторне русло [2].

Незалежно від ступеня вираженості, тяжкості та тривалості перебігу АГ пацієнти завжди мають скарги на порушення у когнітивній сфері від легких змін до тяжких і навіть незворотних. Клінічно це виявляють за комплексом симптомів, що формують судинні когнітивні розлади, які супроводжуються порушенням і короткочасної, і довгострокової пам'яті.

Наведені факти зумовлюють доцільність детальнішого вивчення будови гіпокампа як важливого морфологічного субстрату для формування когнітивних функцій людини (зокрема пам'яті), взаємозв'язку окремих його ділянок із відповідними когнітивними функціями, особливостями його кровопостачання [3].

Враховуючи ключову роль гіпокампа в реалізації вищих мозкових функцій, залежність їх виконання від морфофункціональних особливостей, ефективності кровопостачання органа й нейромедіаторних впливів, можна стверджувати: клінічна картина АГ з боку психоемоційної сфери реалізується через комплексні порушення у структурі гіпокампа та залежить від стану судинної системи.

Незважаючи на численні експериментальні дослідження та описані клінічні спостереження, цілісна картина щодо характеру нейротрофічних і морфофункціональних перебудов у гіпокампі при АГ повністю не сформована, залишається низка остаточно не вирішених питань. Це обмежує розроблення патогенетичних підходів до профілактики, лікування гіпертонічної хвороби та її ускладнень.

Мета роботи

Актуалізувати вивчення морфологічних змін будови та кровопостачання гіпокампа за умов тривалої артеріальної гіпертензії з деталізацією стану когнітивної сфери.

Матеріали і методи дослідження

Пошук і відбір наукової літератури для систематичного огляду автори здійснили незалежно в базах даних PubMed, Scopus і Cochrane за ключовими словами: артеріальна гіпертензія, когнітивні функції, морфофункціональний стан гіпокампа – у повних текстах статей англійською та українською мовами за результатами досліджень з рівнем доказовості I–III.

Результати

Сучасні уявлення про будову гіпокампа та зв'язок його структур із когнітивними функціями. У функціональному аспекті когнітивні функції (гнозис, пам'ять, інтелект, мова, праксис) реалізуються скоординовано дією

цілого комплексу мозкових структур: і корою півкуль кінцевого мозку (префронтальною, первинною моторною, скроневою, тім'яною та потиличною її частками), і підкірковими структурами, зокрема лімбічною системою, включаючи гіпокамп. Саме гіпокамп відіграє важливу роль в об'єднанні сигналів навколишнього середовища та створенні цілісного, єдиного сприйняття в просторовій і часовій площинах [4,5].

Ефективність реалізації названих функцій залежить від низки факторів, як-от морфологічної (клітинної) сталості, ефективності кровопостачання, співвідношення нейромедіаторів і характеру рецепторного ландшафту.

У результаті багатьох досліджень доведено, що власне зміни у гіпокампі стають ключовими в патогенезі хвороб, які супроводжуються когнітивними порушеннями, і кожне з них пов'язане зі встановленими функціями окремих структур гіпокампа [6,7]. Експериментальні й клінічні спостереження показали чітку структурозалежність когнітивних порушень. Встановили, що кожне утворення гіпокампа несе відповідне когнітивне навантаження, тому локальні зміни в окремих його компонентах або комплексні структурні перебудови стають підґрунтям для формування складного симптомокомплексу при хворобі.

Зазначимо також, що для формування повного уявлення про функціональний стан гіпокампа в нормі та за патологічних умов має значення певна нейропластичність, що зумовлена здатністю нейральних стовбурових клітин до трансформації в гранулярні (зернисті) клітини зубчастої звивини. Це довели Guo-li Ming, Hongjun Songy ще у 2005 році [8]. Появу нової генерації гранулярних клітин визначають у різних вікових періодах, і їхня кількість не статична, а динамічно регулюється багатьма факторами – від фізичної активності до особливостей умов навколишнього середовища. Крім того, підтверджено взаємозв'язок динаміки популяції цих клітин і функціональних можливостей гіпокампа [9].

Макро-, мікроскопічна будова гіпокампа. За фізіологічних умов гіпокамп макроскопічно має форму дуги, передня частина якої розширена, її називають голівкою; середня частина – «тіло» гіпокампа; задня частина – «хвостова», що переходить у ніжки склепіння [8]. Мікроскопічно гіпокамп людини складається з полів CA1, CA2, CA3, що визначають як власне гіпокамп, зубчастої звивини (лат. gyrus dentatus, GD) та субікулюма [9].

У власне гіпокампі розрізняють проксимальну великоклітинну та дистальну дрібноклітинну ділянки; поля CA2 і CA3 еквівалентні великоклітинній ділянці, а CA1 – дрібноклітинній. Окремі автори вирізняють також ділянку CA4, що є проміжною між полем CA3 і GD [10,11].

Зауважимо, що кожна структура гіпокампа пов'язана з відповідною функцією:

– поле CA1 належить до вентрального гіпокампа. Нейрони цієї ділянки мають позитивний зворотний зв'язок під час процесу навчання та формування асоціативної пам'яті, відповідають за обробку просторової та непросторової інформації, контекстно залежний пошук [12,13];

Таблиця 1. Функціональний взаємозв'язок окремих ділянок гіпокампа з когнітивними процесами

Структура	Функція	Джерело
Власне гіпокамп (<i>Hippocampus prorgius</i>)		
Поле гіпокампа	CA1	– навчання та формування асоціативної пам'яті; – опрацювання просторової та непросторової інформації; – контекстно залежний пошук. [12,13]
	CA2	– соціальна пам'ять; – контроль загальної збудливості гіпокампа. [14]
	CA3	– перетворює закодовані кортикальні сигнали в розріжені, тобто утворює специфічний гіпокампальний код, необхідний для формування пам'яті; – швидке кодування пам'яті. [15]
	CA4	– зв'язує зубчасту звивину та гіпокамп. [16]
Субікулярний комплекс		
Частина	субікулюм	– [17]
	просубікулюм	– відповідає за повороти голови. [18]
	пресубікулюм	– забезпечує зв'язок таламуса та зубчастої звивини. [19]
	постсубікулюм	– спрямовує голову, реагує на напрямки голови. [19]
	парасубікулюм	– реакція на рухи в певних напрямках на певних відстанях. [20]
Енторинальна кора (<i>Cortex entorhinalis</i>)		
	– навігація; – сприйняття часу; – мережевий центр пам'яті; – зв'язок між гіпокампом і неокортексом; – навчання, асоційоване з нюхом. [21,22]	
Зубчаста звивина (<i>Gyrus dentatus</i>)		
	– обробка вхідних збуджувальних сигналів; – навчання, пам'ять та орієнтація в просторі. [23,24,25]	

– поле CA2 належить до дорзального гіпокампа, відповідає за соціальну пам'ять, контроль загальної збудливості гіпокампа [14];

– поле CA3, як і поле CA2, належить до дорзального гіпокампа, складна мережа якого бере участь у кодуванні просторових уявлень та епізодичних спогадів, відповідає за швидке кодування пам'яті. Шлях, який проходить крізь мошисті волокна, діє як фільтр високої частоти, що перетворює закодовані кортикальні сигнали в розріжені, тобто утворює специфічний гіпокампальний код, необхідний для формування пам'яті [15];

– додаткова ділянка CA4, що прилягає до воріт зубчастої звивини, складається з зернистих клітин, аксони яких (мошисті волокна) пов'язують зубчасту звивину та гіпокамп (CA4/CA3) [16];

Парагіпокампальна ділянка (або комплекс) складається з низки утворень кори головного мозку, прилеглих до гіпокампа: субікулюма, парасубікулюма, пресубікулюма, зубчастої звивини та енторинальної кори. Функціональна значущість полягає у тому, що ці утворення відіграють важливу роль у нюхових реакціях, зокрема у запам'ятовуванні запахів, забезпечують орієнтацію у просторі, формують нові спогади (епізодична пам'ять) (табл. 1).

У функціональному та морфологічному аспекті компоненти парагіпокампального комплексу мають низку відмінностей і характеристик.

Так, субікулюм (від лат. *subiculum* – «підставка») є нижньою частиною гіпокампа, що розташована між енторинальною корою і полем CA1 власне гіпокампа та включає комплекс утворень (субікулярний

комплекс), який складається з набору споріднених структур: власне субікулюма, просубікулюма, пресубікулюма, постсубікулюма та парасубікулюма (рис. 1). Субікулюм складається з трьох шарів: молекулярного (*stratum moleculare*), що представлений непірамідними нейронами (нейромедіатори гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК), соматостатин, парвальбумін); пірамідного (*stratum pyramidale*), що містить пірамідні (АЦХ), кошикоподібні (ГАМК) нейрони та нейрони-канделябри (ГАМК); мультиморфного (*stratum multiforme*), що складається з непірамідних нейронів (медіатори ГАМК, соматостатин, парвальбумін). Аференти до них ідуть від каудомедіального парвіцелюлярного базального ядра, паравентрикулярних ядер і ядер таламуса. Вихідні шляхи від клітин субікулюма ведуть до нейрокортексу [17].

Просубікулюм (лат. *prosubiculum*) – термін, що часто використовують під час опису анатомії мавп, зрідка – гризунів, посилаючись на ділянку, розташовану між областю CA1 гіпокампа та субікулюмом. Цей компонент парагіпокампального комплексу вирізняється більшою щільністю клітин і меншими розмірами [18].

Пресубікулюм (лат. *presubiculum*) отримує всю інформацію від таламуса та забезпечує зв'язок від нього до зубчастої звивини. Крім того, відомо, що *locus coeruleus*, норадренергічне ядро в стовбурі мозку, пов'язане з GD [19]. Пресубікулюм включає 5 шарів клітин: молекулярний (*stratum moleculare*), зовнішній та внутрішній дрібнопірамідний, сітчастий (*stratum reticulare*), пірамідний (*stratum pyramidale*). Дрібнопірамідні шари складаються з малих пірамідних нейронів, що у зовнішньому шарі розташовані щільніше, ніж у внутрішньому. Зовнішній і внутрішній дрібнопірамідний, сітчастий шари, крім пірамідних (АЦХ), містять зірчасті нейрони (ГАМК). Гальмівні інтернейрони (ГАМК і парвальбумін) розташовуються в поверхневих шарах (виявлені тільки в дорсальній частині пресубікулюму). Збуджувальні інтернейрони (калретинін-позитивні) розташовані в мультиморфному та молекулярному шарах. Пресубікулюм утворює двосторонні синаптичні контакти з субікулюмом, полями гіпокампа, молекулярним шаром зубчастої звивини та енторинальною корою (переважно зовнішній дрібнопірамідний шар). Аферентні шляхи до пресубікулюму йдуть від дорсальної частини медіальної префронтальної кори, дорсальних ядер таламуса, ядер гіпоталамуса. Еферентні шляхи переважно утворюють зв'язки з гранулярною ретроспленіальною корою та ядрами таламуса [19].

Постсубікулюм (лат. *postsubiculum*) – дорсальна частина пресубікулюма містить клітини, що спрямовують голову та реагують на напрямки голови [19].

Парасубікулюм (лат. *parasubiculum*) містить клітини сітки – нейрони, що реагують на рухи в певних напрямках на певних відстанях. Складається з молекулярного, пірамідного та мультиморфного шарів. Пірамідний, основний шар, утворений великими пірамідними нейронами, в ньому також розташовуються клітини-канделябри та кошикоподібні нейрони, що чинять гальмівний вплив на пірамідні нейрони. Молекулярний і мультиморфний шари складаються з гальмівних (ГАМК) і збудливих (кальретинін-позитивних)

непірамідних інтернейронів. Аференти в парасубікулюм ідуть із гіпокампа, субікулюма, зубчастої звивини, енторинальної кори, мигдаликів і таламуса. Передусім вони утворюють синапси на нейронах молекулярного та пірамідного шарів. Еферентні волокна, утворені аксонами пірамідних нейронів, формують зв'язки з гіпокампом, пресубікулюмом та енторинальною корою (переважно пірамідні) [20].

Енторинальна кора (ЕК) – ділянка алокортекса (alloccortex) головного мозку, що розташована в медіальній частині скроневі частки, складається з латеральної та медіальної частин, у кожній із них розрізняють клітинні шари: молекулярний (stratum moleculare), зірчастий (stratum stellare), пірамідний (stratum pyramidale), великоклітинний (stratum magnocellulare), дрібноклітинний (stratum parvocellulare), мультиморфний (stratum multiforme), – а також розтинальні прошарки (лат. substratum dissecans). Функціями ЕК є навігація, сприйняття часу, крім того, ЕК виконує функції мережевого центру пам'яті. ЕК – основне сполучення між гіпокампом і неокортексом. Система ЕК – гіпокамп відіграє важливу роль у декларативних (автобіографічних / епізодичних / семантичних) спогадах, а також просторових, включаючи формування пам'яті, її консолідацію та оптимізацію уві сні. ЕК відповідає за попередню обробку (знайомство) вхідних сигналів у рефлексорній відповіді, у ній відбувається асоціація імпульсів від ока та вуха [21]. У медіальній енторинальній корі виявлені нейрони «решітки», нейрони напрямку голови та нейрони «кордону», що проєктуються на нейрони «місця» власне гіпокампа та відіграють важливу роль у роботі внутрішньої мозкової системи просторової орієнтації [22].

Зубчаста звивина (gyrus dentatus (GD), або fascia dentata hippocampi) – вузька смужка сірої речовини та продовження gyrus fasciolaris уздовж верхньої поверхні парагіпокампальної звивини. Морфологічно GD складається з трьох шарів – від поверхневого до глибокого: молекулярний, проміжний зернистий і мультиморфний (поліморфний). Поліморфний шар продовжується ділянкою CA4 (hilus) гіпокампа. GD переходить у хвіст зубчастої звивини (смуга Джакоміні), який проходить назад і медіально через uncus (гачок). GD відокремлена від парагіпокампальної звивини гіпокампальною борозною [23,24]. GD (разом з іншими відділами мозку) залучена до виконання кількох вищих функцій нервової системи, як-от навчання, пам'ять та орієнтація в просторі. Основне функціональне навантаження GD – первинна обробка вхідних збуджувальних сигналів із наступною передачею сигналу до зони CA3 гіпокампа [25,26,27].

Кровопостачання гіпокампа. Особливу увагу під час опису будови гіпокампа треба приділити його кровопостачанню, адже цей орган живиться відразу з двох артеріальних систем – сонної та підключичної артерій. Його голівка отримує артеріальну кров з передньої гіпокампальної артерії (a. hippocampalis anterior), гілки arteria choroidea anterior, яка починається від a. cerebri media (з системи внутрішньої сонної артерії), а тіло та хвіст – з середньої гіпокампальної артерії (a. hippocampalis media) і судинної задньобічної артерії (a. choroidea posterolateralis) відповідно (рис. 1). Ці дві

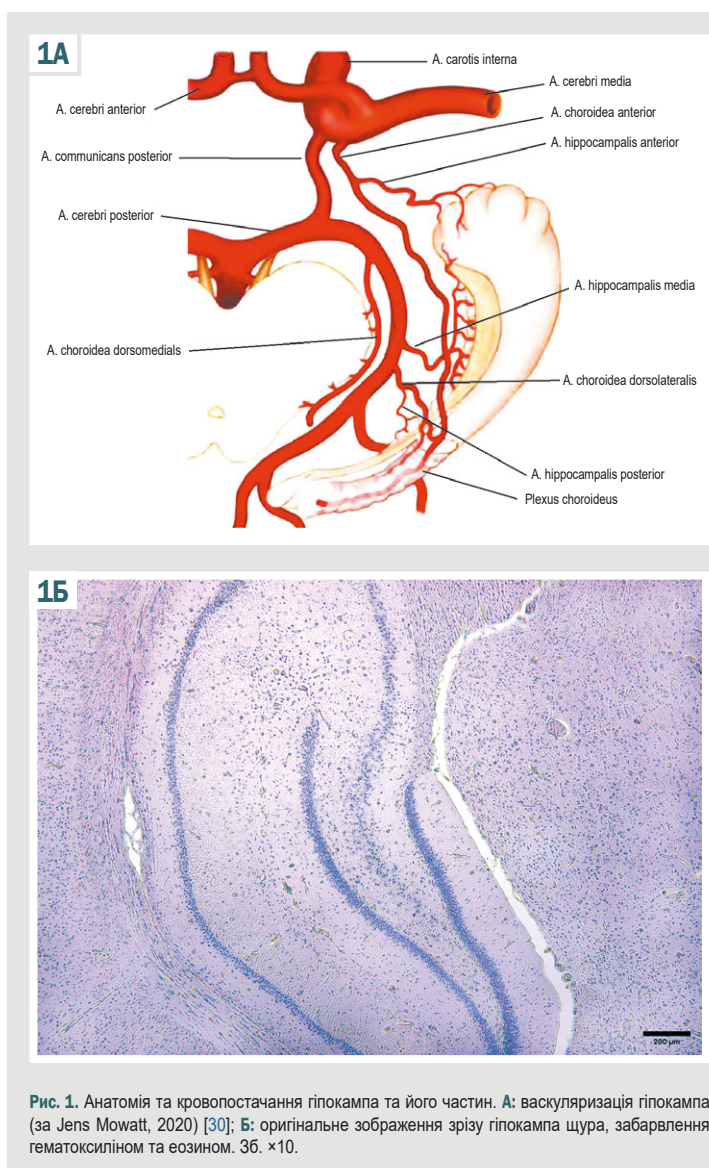


Рис. 1. Анатомія та кровопостачання гіпокампа та його частин. А: васкуляризація гіпокампа (за Jens Mowatt, 2020) [30]; Б: оригінальне зображення зрізу гіпокампа щура, забарвлення гематоксилином та еозином. 36. ×10.

артерії є гілками задньої мозкової артерії (a. cerebri posterior), що належить до системи хребтової артерії (a. vertebralis) [28,29]. У кожній із гіпокампальних артерій розрізняють верхню та нижню, а вони, своєю чергою, поділяються на менші гілки [30].

Щодо кровопостачання окремих полів гіпокампа зазначимо: CA1 забезпечується нижньою гіпокампальною артерією, інші ділянки (CA2, CA3 і CA4) постачаються верхньою гіпокампальною артерією та кількома дрібними артеріями. Інтрагіпокампальні артерії (глибокі гілки) можна класифікувати як великі та малі вентральні, великі та малі дорсальні гілки. Великі вентральні інтрагіпокампальні артерії постачають пірамідний, молекулярний шари GD, CA1 та CA2 полів гіпокампа. Великі дорсальні інтрагіпокампальні артерії постачають зернистий шар зубчастої звивини, області CA3 і CA4 гіпокампа. Малі вентральні інтрагіпокампальні артерії живлять проксимальну частину GD. Малі дорсальні інтрагіпокампальні артерії (також відомі як прямі артерії) впадають у волокнисто-зубчасту борозну та живлять прилеглі ділянки (табл. 2) [31].

Таблиця 2. Ділянки гіпокампа та їх кровопостачання [30,31,32,33]

Структура	Кровопостачання	
	Система внутрішньої сонної артерії	Система підключичної артерії (a. cerebri posterior)
Власне гіпокамп		
Частина	голівка	Передня судинна артерія
	тіло	–
	хвіст	–
Поля	CA1	–
	CA2	–
	CA3	–
	CA4	–
Енторинальна кора		
–	–	Передня гіпокампальна артерія
Зубчаста звивина		
–	–	Передня гіпокампальна артерія

Така складна й багатоконпонентна система живлення гіпокампа свідчить про його важливу роль у життєдіяльності мозку та організму загалом, а отже й високу функціональну і метаболічну активність, значну залежність від стану судин, характеру кровопостачання та складу крові [32,33].

Патогенетичний зв'язок когнітивних порушень при АГ зі структурними змінами у ділянках гіпокампа.

Відомо, що АГ – основний фактор ризику цереброваскулярних захворювань, інсульту та судинних когнітивних порушень. Виявили суттєвіше зниження когнітивних здібностей, включаючи швидше погіршення функції пам'яті, в обстежених пацієнтів середнього віку з гіпертонією порівняно з нормотензивною групою однолітків. Отже, хронічна гіпертонія може впливати на ділянки мозку, що залучені до пізнання та пам'яті, зокрема на гіпокамп. Внаслідок цього знижуються когнітивні функції.

Втім у більшості досліджень вивчають зв'язок між АГ і загальною церебральною перфузією. Значно менше відомо про регіональні зміни, зокрема про вплив високого артеріального тиску на перфузію гіпокампа – когнітивно-центральної структури мозку, особливо чутливої до патологічних впливів; її ураження відбувається ще на ранніх стадіях прогресування хвороби дрібних судин [34], асоціюється з розвитком вікової нейродегенеративної патології.

Нейрони гіпокампа характеризуються високими метаболічними потребами, що потребують чітко регульованого постачання глюкози та кисню; це обґрунтовує критичну значущість місцевого церебрального кровотоку. Судинна система гіпокампа через структурні та функціональні відмінності від судинної системи кори головного мозку може інакше реагувати на хронічну гіпертензію, що спричиняє морфологічні зміни в стінці аорти у бік збільшення її жорсткості і швидкості передачі пульсової хвилі в мікроциркуляцію мозку з пошкодженням ендотелію. Щоб компенсувати надмірний тиск і підвищену пульсацію кровотоку, церебральні артеріоли реконструюють і звужуються для захисту мікросудин від пошкодження. Посилена вазоконстрикція зумовлює гіперперфузію та пошкодження нейронів, і, якщо так відбуватиметься в гіпокампі, може порушуватися пам'ять і виникати когнітивна дисфункція [35].

Зауважимо, що такий вплив АГ на гіпокампальні артеріоли, що мають вирішальне значення для підтримки нейронального гомеостазу й адекватності перфузії, здебільшого не відомий. Зрештою, згубний вплив хронічної гіпертензії на когнітивні функції загалом пов'язують зі зниженим кровотоком, дисфункцією та ремодельованням артеріол гіпокампа. У моделі хронічної гіпертензії на щурах лінії SHR показано 40 % зниження гіпокампального кровотоку внаслідок артеріолярної гіперконстрикції та гіперперфузії, а також доведено збільшення жорсткості та мікросудинну дисфункцію в гіпокампі разом із підвищенням жорсткості аорти [34].

Гіперперфузія визначена як головний механізм невропатологічних змін при АГ. Це підтверджено і за результатами клінічних досліджень, під час яких виявлено зв'язок гіпертонії зі зниженим кровотоком у гіпокампі, вимірним за допомогою МРТ з маркуванням артеріального спину. Тому вазоконстрикція артеріол у гіпокампі може бути потенційною терапевтичною мішенню для фармакологічного відновлення гіпокампальної перфузії та збереження функції пам'яті при АГ [36]. На молекулярному рівні зменшення кровотоку виснажує запаси субстратів (кисню та глюкози), необхідних для продукції енергії в мозку. Депривацією енергії через ішемічну гіпоксію зумовлений біоенергетичний збій, що ініціює каскад патологічних молекулярних подій, сукупним наслідком яких є пошкодження та загибель нейронів, що опосередковані кількома механізмами (порушення іонного балансу, набряк клітин, окиснювальний стрес, нейрозапалення, ексайтотоксичність, апоптоз). Показано селективний нейрональний некроз всередині ішемічного ядра гіпокампа в популяціях нейронів, особливо вразливих до ішемічного пошкодження і розташованих в ділянках CA1 і CA3 [37].

Здатність гіпокампа до синаптичної пластичності протягом усього життя вражаюча, оскільки забезпечує структурну та функціональну модифікацію синапсів, що лежить в основі життєво важливих процесів підтримання нормальної анатомії та фізіології головного мозку. Гіпокамп є також інтегративним компонентом замкнутого нейронного кола Пейпеца для передачі інформації. Зміни структури синапсів і структурна дезорганізація синаптичних мереж гіпокампа виявилися наслідками короточасних епізодів гіпоксії-гіпоглікемії, як показали експериментальні дослідження [38].

Досить відомими механізмами АГ-індукованої ендотеліальної дисфункції церебральних судин є підвищений окиснювальний стрес і знижена біодоступність оксиду азоту (NO). Судинна система гіпокампа не менш унікальна щодо впливу NO – сигнальної молекули, що має плейотропний ефект у різних тканинах, бере участь у різноманітних фізіологічних і патофізіологічних процесах. Експресія трьох ізоформ сімейства NO-синтаз (NOS), включаючи ендотеліальну (eNOS), нейрональну (nNOS) та індукцибельну (iNOS), нейронами гіпокампа доведена у результаті багатьох досліджень. NO, індукований nNOS, є основним медіатором нервово-судинного зв'язку через судинорозширювальну реакцію гладких м'язів судин. Це підтверджує його важливість у судинному руслі гіпокампа.

2

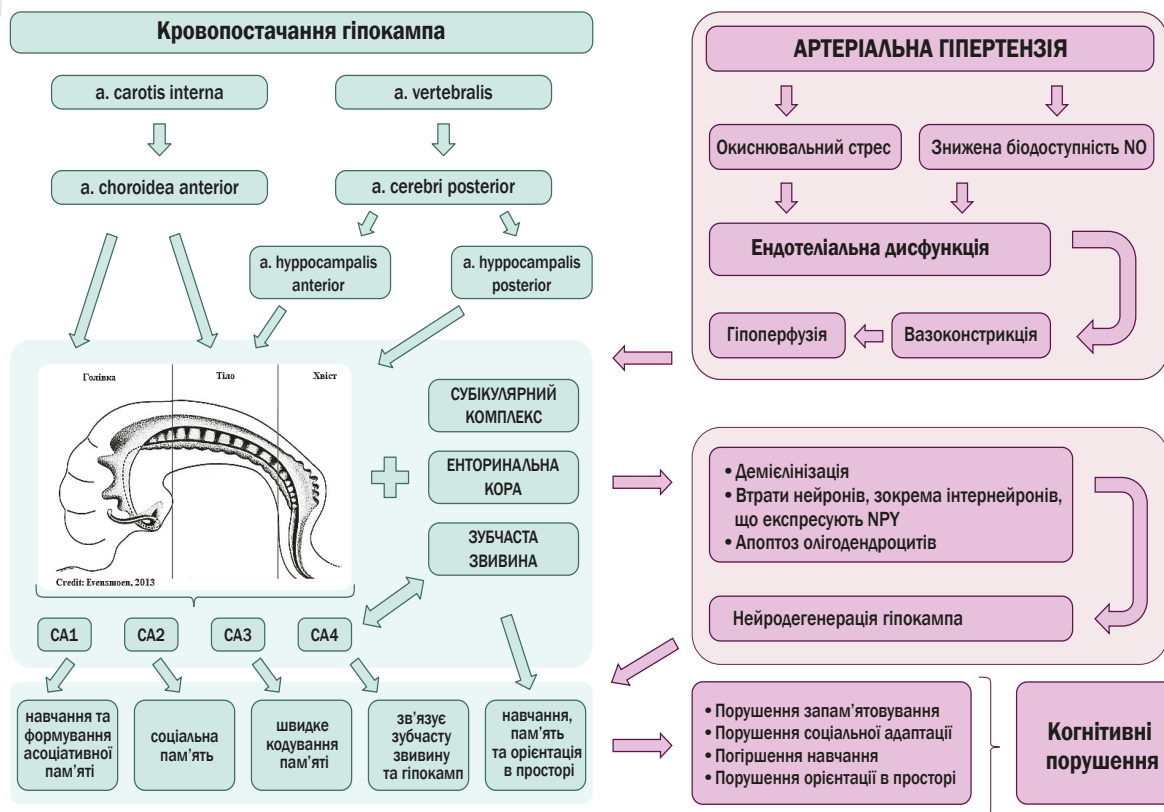


Рис. 2. Схема патогенетичного зв'язку формування порушень когнітивних функцій через судинні розлади на фоні тривалої артеріальної гіпертензії.

Концепція відсутності базальної продукції NO за участі eNOS в артеріолах гіпокампа, що підтверджена в багатьох дослідженнях *in vivo*, визначає це механізмом підтримки жорсткого контролю NO-опосередкованих дилататорних реакцій у гіпокампі. Так, повідомляли про вазоактивну роль eNOS за умов гіперкапнічного стану щодо вазодилатації судин гіпокампа. Отже, стимуляція eNOS може забезпечити ще одну терапевтичну мішень для активації продукції NO, зниження опору артеріол і відновлення гіпокампальної перфузії [39].

Значимо, що під час експериментальних досліджень визначено менші діаметри просвіту артеріол гіпокампа в групі SHR порівняно зі щурами Wistar; втім, у відповідь на інгібування iNOS, iNOS у гіпокампальних артеріолах діаметр просвіту залишався незмінним в обох групах [40]. Ба більше, у тваринній моделі розладу церебральної гемодинаміки встановлено тривале підвищення активності NOS в гіпокампі, що було пригнічене інгібітором iNOS. Це свідчить, що ця ізоформа також залучена до регуляції продукції NO. Зауважимо: експерименти з видалення iNOS спричинили істотну втрату нейронів, зокрема інтернейронів, що експресують NPY, у гіпокампі [41].

Щури SHR – відома й універсальна модель есенціальної гіпертензії. Обґрунтовано це тим, що до 3–4-місячного віку в них виникає гіпертонія, що спричиняє підвищення рівня прозапальних цитокінів у плазмі; до

6 місяців у цих щурів виявляють потовщення стінок дрібних судин головного мозку, когнітивну дисфункцію з нейродегенерацією гіпокампа та втратою білої речовини, а також демієлінізацію й апоптоз олігодендроцитів. Це свідчить про зв'язок між пошкодженням судин і нервової тканини, опосередкований, імовірно, нейрозапаленням.

У результаті численних досліджень щурів SHR виявлена демієлінізація в корі головного мозку, мозолистому тілі, але найбільш виражену втрату мієліну зафіксували в борозні гіпокампа [42]. Саме це анатомічне утворення стало центром уваги під час патогістологічного дослідження, що здійснили з порівнянням зрізів гіпокампа, забарвлених трихромом за Масоном, від гіпертензивних щурів і тварин із захворюванням дрібних судин головного мозку. Основні морфологічні зміни пошкоджених артеріол зразків тваринної моделі ідентичні до тих, що візуалізовані в зрізах гіпокампа людини: концентричне фіброзне / галінове потовщення дрібних судин і супутнє звуження їхнього просвіту; утворення мікроаневризм Шарко–Бушара, що визначають як прояв тяжкого цереброваскулярного артеріосклерозу, зумовленого хронічною системою гіпертензією (гіпертонічна артеріопатія), через заміщення клітин гладкої мускулатури стінок судин амілоїдом, внаслідок чого визначають їх ослаблення і ризик розриву; мікрокровотечі навколо звивистих артеріол, оточених розширеними периваскулярними

просторами; втрата цілісності та підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра (періартеріолярне запалення) [43].

Аналіз експериментальних даних щодо когнітивних поведінкових реакцій SHR показав зниження і короткочасної робочої пам'яті, і здатності до тривалого просторового навчання. Як відповідну морфологічну картину визначили пошкодження нейронів гіпокампа та зниження експресії синаптичних білків. У ділянках CA1 і CA3 гіпокампа візуалізували найбільші пошкодження нейронів, зокрема зменшену кількість клітин, їх хаотичне та розсіяне розташування, появу цитоплазматичних вакуолей, ядерного пікнозу та нуклеолізу. У ділянці зубчастої звивини (DG) гіпокампа також виявили патологічні зміни, зокрема невпорядковано розташовані розсіяні нейрони з цитоплазматичними вакуолями; хоча вони порівняно незначні. Поза тим, за зниженими рівнями експресії білка Vespin-1 і дефекту деградації P62 під час імунологічних досліджень у гіпокампі SHR виявлено порушення аутофагії, тобто процесу масової деградації девіантних білків і органел, активація якого спрямована на відновлення гомеостазу. Незважаючи на доведене погіршення синаптичної пластичності через зниження аутофагічного кліренсу та пошкодження органел токсичними макромолекулами на кількох моделях тварин, патогенетичні зв'язки дефіциту аутофагії у гіпокампі з когнітивними порушеннями залишаються достеменно не відомими [43].

У результаті аналізу наукової літератури сформувавши схему патогенетичного зв'язку формування порушень когнітивних функцій через судинні розлади на тлі тривалої артеріальної гіпертензії (рис. 2).

Висновки

1. За даними сучасних наукових досліджень, гіпокамп відіграє важливу роль в об'єднанні сигналів навколишнього середовища та створенні цілісного та єдиного сприйняття в просторовій і часовій площинах. Ефективність їх реалізації залежить від клітинної сталості та зв'язків, оптимального кровопостачання, співвідношення нейромедіаторів, характеру рецепторного ландшафту, нейропластичного ресурсу.

2. У результаті експериментальних досліджень і клінічних спостережень доведено, що в гіпокампі при сформованій артеріальній гіпертензії через компенсацію надмірного тиску та підвищеної пульсації кровотоку для захисту мікросудин від пошкодження відбувається реконструкція та звуження церебральних артеріол, знижується біодоступність NO. Посилена вазоконстрикція спричиняє гіперперфузію та пошкодження передусім нейронів, що експресують NPY, які найбільш виражені у ділянках CA1 і CA3 гіпокампа та візуалізуються як зменшена кількість клітин, їх хаотичне та розсіяне розташування, поява цитоплазматичних вакуолей, ядерного пікнозу та нуклеолізу.

3. При гіпертонічній артеріопатії ознаками цереброваскулярного артеріосклерозу в зрізах гіпокампа є концентричне фіброзно-гіалінове потовщення дрібних судин із супутнім звуженням їхнього просвіту; утворення мікроаневризм Шарко–Бушара; заміщення клітин гладкої мускулатури стінок судин амілоїдом, внаслідок

до чого визначають їх ослаблення і ризик розриву; мікрокровотечі навколо звивистих артеріол, оточених розширеними периваскулярними просторами; втрата цілісності та підвищена проникність гематоенцефалічного бар'єра (періартеріолярне запалення).

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні накопичення й узагальнення знань щодо будови гіпокампа в нормі та за умов артеріальної гіпертензії.

Фінансування

Дослідження виконано в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Дисфункція нейрогуморальної регуляції в патогенезі метаболічних розладів та когнітивних порушень при експериментальній патології», держреєстрація № 0123U103051 (2023–2028).

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 27.02.2024

Після доопрацювання / Revised: 29.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 04.04.2024

Відомості про авторів:

Світлицький А. О., канд. мед. наук, доцент каф. анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0009-0007-4523-0781

Бєленічев І. Ф., д-р біол. наук, професор, зав. каф. фармакології та медичної рецептури з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0003-1273-5314

Ганчева О. В., д-р мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7339-7078

Грекова Т. А., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-9946-3336

Information about authors:

Svitlytskyi A. O., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Bielenichev I. F., PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pharmacology and Medical Formulation with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hancheva O. V., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Hrekova T. A., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

References

- Lu Y, Lan T. Global, regional, and national burden of hypertensive heart disease during 1990-2019: an analysis of the global burden of disease study 2019. BMC Public Health. 2022;22(1):841. doi: 10.1186/s12889-022-13271-0
- Radchenko GD, Rekovets OL, Sirenko YM. [Prognosis and risk factors for the adverse course of the disease in patients with arterial

- hypertension and its resistant form]. Ukrainian therapeutical journal. 2023;0(1):13-21. Ukrainian. doi: [10.30978/UTJ2023-1-13](https://doi.org/10.30978/UTJ2023-1-13)
3. Graff-Radford J. Vascular Cognitive Impairment. CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology. 2019;25(1):147-64. doi: [10.1212/CON.0000000000000684](https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000684)
 4. Canavan M, O'Donnell MJ. Hypertension and Cognitive Impairment: A Review of Mechanisms and Key Concepts. Front Neurol. 2022;13:821135. doi: [10.3389/fneur.2022.821135](https://doi.org/10.3389/fneur.2022.821135)
 5. Liu C, Todorova R, Tang W, Oliva A, Fernandez-Ruiz A. Associative and predictive hippocampal codes support memory-guided behaviors. Science. 2023;382(6668):ead18237. doi: [10.1126/science.adi8237](https://doi.org/10.1126/science.adi8237)
 6. Quian Quiroga R. An integrative view of human hippocampal function: Differences with other species and capacity considerations. Hippocampus. 2023;33(5):616-34. doi: [10.1002/hipo.23527](https://doi.org/10.1002/hipo.23527)
 7. Lu SY, Fu CL, Liang L, Yang B, Shen W, Wang QW, et al. miR-218-2 regulates cognitive functions in the hippocampus through complement component 3-dependent modulation of synaptic vesicle release. Proc Natl Acad Sci U S A. 2021;118(14):e2021770118. doi: [10.1073/pnas.2021770118](https://doi.org/10.1073/pnas.2021770118)
 8. Abbott LC, Nigussie F. Adult neurogenesis in the mammalian dentate gyrus. Anat Histol Embryol. 2020;49(1):3-16. doi: [10.1111/ahc.12496](https://doi.org/10.1111/ahc.12496)
 9. Fares J, Bou Diab Z, Nabha S, Fares Y. Neurogenesis in the adult hippocampus: history, regulation, and prospective roles. Int J Neurosci. 2019;129(6):598-611. doi: [10.1080/00207454.2018.1545771](https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1545771)
 10. van Staalduijn EK, Zeineh MM. Medial Temporal Lobe Anatomy. Neuroimaging Clin N Am. 2022;32(3):475-89. doi: [10.1016/j.nic.2022.04.012](https://doi.org/10.1016/j.nic.2022.04.012)
 11. Ezama L, Hernández-Cabrera JA, Seoane S, Pereda E, Janssen N. Functional connectivity of the hippocampus and its subfields in resting-state networks. Eur J Neurosci. 2021;53(10):3378-93. doi: [10.1111/ejn.15213](https://doi.org/10.1111/ejn.15213)
 12. Gandolfi D, Mapelli J, Solinas SM, Triebkorn P, D'Angelo E, Jirsa V, et al. Full-scale scaffold model of the human hippocampus CA1 area. Nat Comput Sci. 2023;3(3):264-76. doi: [10.1038/s43588-023-00417-2](https://doi.org/10.1038/s43588-023-00417-2)
 13. Takamiya S, Shiotani K, Ohnuki T, Osako Y, Tanisumi Y, Yuki S, et al. Hippocampal CA1 Neurons Represent Positive Feedback During the Learning Process of an Associative Memory Task. Front Syst Neurosci. 2021;15:718619. doi: [10.3389/fnsys.2021.718619](https://doi.org/10.3389/fnsys.2021.718619)
 14. Tzakis N, Holahan MR. Social Memory and the Role of the Hippocampal CA2 Region. Front Behav Neurosci. 2019;13:233. doi: [10.3389/fnbeh.2019.00233](https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00233)
 15. Delgado PL, Hiscox LV, Daugherty AM, Sanjana F, Mcllvain G, Pohlgr RT, et al. Structure-Function Dissociations of Human Hippocampal Subfield Stiffness and Memory Performance. J Neurosci. 2022;42(42):7957-68. doi: [10.1523/JNEUROSCI.0592-22.2022](https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0592-22.2022)
 16. Chauhan P, Rathawa A, Jethwa K, Mehra S. The Anatomy of the Cerebral Cortex. In: Pluta R, editor. Cerebral Ischemia. Exon Publications [Internet]. 2021 Nov 6;1-16. Available from: [10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.cerebralcortex](https://doi.org/10.36255/exonpublications.cerebralischemia.2021.cerebralcortex)
 17. Matsumoto N, Kitanishi T, Mizuseki K. The subiculum: Unique hippocampal hub and more. Neurosci Res. 2019;143:1-12. doi: [10.1016/j.neures.2018.08.002](https://doi.org/10.1016/j.neures.2018.08.002)
 18. Croft T, Bell D, Weerakkody Y, Subiculum. Reference article, Radiopaedia.org. 2017 Nov 22. doi: [10.53347/rID-56790](https://doi.org/10.53347/rID-56790)
 19. Manjón JV, Romero JE, Coupe P. A novel deep learning based hippocampus subfield segmentation method. Sci Rep. 2022;12(1):1333. doi: [10.1038/s41598-022-05287-8](https://doi.org/10.1038/s41598-022-05287-8)
 20. Imbrosci B, Nitzan N, McKenzie S, Donoso JR, Swaminathan A, Böhm C, et al. Subiculum as a generator of sharp wave-ripples in the rodent hippocampus. Cell Rep. 2021;35(3):109021. doi: [10.1016/j.celrep.2021.109021](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.109021)
 21. Obenhaus HA, Zong W, Jacobsen RI, Rose T, Donato F, Chen L, et al. Functional network topography of the medial entorhinal cortex. Proc Natl Acad Sci U S A. 2022;119(7):e2121655119. doi: [10.1073/pnas.2121655119](https://doi.org/10.1073/pnas.2121655119)
 22. Gerlei KZ, Brown CM, Sürmeli G, Nolan MF. Deep entorhinal cortex: from circuit organization to spatial cognition and memory. Trends Neurosci. 2021;44(11):876-87. doi: [10.1016/j.tins.2021.08.003](https://doi.org/10.1016/j.tins.2021.08.003)
 23. Haladaj R. Anatomical variations of the dentate gyrus in normal adult brain. Surg Radiol Anat. 2020;42(2):193-9. doi: [10.1007/s00276-019-02298-5](https://doi.org/10.1007/s00276-019-02298-5)
 24. Aery Jones EA, Rao A, Zilberter M, Djukic B, Bant JS, Gillespie AK, et al. Dentate gyrus and CA3 GABAergic interneurons bidirectionally modulate signatures of internal and external drive to CA1. Cell Rep. 2021;37(13):110159. doi: [10.1016/j.celrep.2021.110159](https://doi.org/10.1016/j.celrep.2021.110159)
 25. Sun D, Mei L, Xiong WC. Dorsal Dentate Gyrus, a Key Regulator for Mood and Psychiatric Disorders. Biol Psychiatry. 2023;93(12):1071-80. doi: [10.1016/j.biopsych.2023.01.005](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2023.01.005)
 26. Berdugo-Vega G, Dhingra S, Calegari F. Sharpening the blades of the dentate gyrus: how adult-born neurons differentially modulate diverse aspects of hippocampal learning and memory. EMBO J. 2023;42(22):e113524. doi: [10.15252/embj.2023113524](https://doi.org/10.15252/embj.2023113524)
 27. Borzello M, Ramirez S, Treves A, Lee I, Scharfman H, Stark C, et al. Assessments of dentate gyrus function: discoveries and debates. Nat Rev Neurosci. 2023;24(8):502-17. doi: [10.1038/s41583-023-00710-z](https://doi.org/10.1038/s41583-023-00710-z)
 28. Spallazzi M, Dobisch L, Becke A, Berron D, Stucht D, Oeltze-Jafra S, et al. Hippocampal vascularization patterns: A high-resolution 7 Tesla time-of-flight magnetic resonance angiography study. Neuroimage Clin. 2019;21:101609. doi: [10.1016/j.nicl.2018.11.019](https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.11.019)
 29. D'Souza D, O'Shea P, Smith D, et al. Brain arterial vascular territories. Reference article, Radiopaedia.org [cited 2024 Jul 2]. Available from: [10.53347/rID-1085](https://doi.org/10.53347/rID-1085)
 30. Johnson AC. Hippocampal Vascular Supply and Its Role in Vascular Cognitive Impairment. Stroke. 2023;54(3):673-85. doi: [10.1161/STROKEAHA.122.038263](https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038263)
 31. Isolani GR, Stefani MA, Schneider FL, Claudino HA, Yu YH, Choi GG, et al. Hippocampal vascularization: Proposal for a new classification. Surg Neurol Int. 2020;11:378. doi: [10.25259/SNI_708_2020](https://doi.org/10.25259/SNI_708_2020)
 32. Kier EL, Conlogue GJ. Comparative anatomy of the middle cerebral artery, rhinal and entorhinal sulci, piriform lobe, entorhinal cortex, olfactory tubercle, anterior perforate substance, and hippocampus: A dissection study. Anat Rec (Hoboken). 2023;306(8):2030-2043. doi: [10.1002/ar.25124](https://doi.org/10.1002/ar.25124)
 33. Piskorowski RA, Chevaleyre V. Hippocampal area CA2: interneuron disfunction during pathological states. Front Neural Circuits. 2023;17:1181032. doi: [10.3389/fncir.2023.1181032](https://doi.org/10.3389/fncir.2023.1181032)
 34. Johnson AC, Miller JE, Cipolla MJ. Memory impairment in spontaneously hypertensive rats is associated with hippocampal hypoperfusion and hippocampal vascular dysfunction. J Cereb Blood Flow Metab. 2020;40(4):845-59. doi: [10.1177/0271678X19848510](https://doi.org/10.1177/0271678X19848510)
 35. Sibley IJ, Nation DA. Blood Pressure Variability and Cerebral Perfusion Decline: A Post Hoc Analysis of the SPRINT MIND Trial. J Am Heart Assoc. 2023;12(12):e029797. doi: [10.1161/JAHA.123.029797](https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029797)
 36. Glodzik L, Rusinek H, Tsui W, Pirraglia E, Kim HJ, Deshpande A, et al. Different Relationship Between Systolic Blood Pressure and Cerebral Perfusion in Subjects With and Without Hypertension. Hypertension. 2019;73(1):197-205. doi: [10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11233](https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.11233)
 37. Escobar I, Xu J, Jackson CW, Perez-Pinzon MA. Altered Neural Networks in the Papez Circuit: Implications for Cognitive Dysfunction after Cerebral Ischemia. J Alzheimers Dis. 2019;67(2):425-46. doi: [10.3233/JAD-180875](https://doi.org/10.3233/JAD-180875)
 38. Ito Y, Nagoya H, Yamazato M, Asano Y, Sawada M, Shimazu T, et al. The Effect of Aging on Nitric Oxide Production during Cerebral Ischemia and Reperfusion in Wistar Rats and Spontaneous Hypertensive Rats: An In Vivo Microdialysis Study. Int J Mol Sci. 2023;24(16):12749. doi: [10.3390/ijms241612749](https://doi.org/10.3390/ijms241612749)
 39. González Fuentes J, Insausti Serrano R, Cebada Sánchez S, Lagartos Donate MJ, Rivas Infante E, Arroyo Jiménez MD, et al. Neuropeptides in the developing human hippocampus under hypoxic-ischemic conditions. J Anat. 2021;239(4):856-68. doi: [10.1111/joa.13458](https://doi.org/10.1111/joa.13458)
 40. Lee HG, Kim HS, An H, Baek K, Lee JM, Yim MJ, et al. Antihypertensive Effects of IGTGIPGIW Peptide Purified from *Hippocampus abdominalis*: p-eNOS and p-AKT Stimulation in EA.hy926 Cells and Lowering of Blood Pressure in SHR Model. Mar Drugs. 2022;20(6):354. doi: [10.3390/md20060354](https://doi.org/10.3390/md20060354)
 41. Denver P, D'Adamo H, Hu S, Zuo X, Zhu C, Okuma C, et al. A Novel Model of Mixed Vascular Dementia Incorporating Hypertension in a Rat Model of Alzheimer's Disease. Front Physiol. 2019;10:1269. doi: [10.3389/fphys.2019.01269](https://doi.org/10.3389/fphys.2019.01269)
 42. Fang C, Magaki SD, Kim RC, Kalaria RN, Vinters HV, Fisher M. Arteriolar neuropathology in cerebral microvascular disease. Neurobiol Appl Neurobiol. 2023;49(1):e12875. doi: [10.1111/nan.12875](https://doi.org/10.1111/nan.12875)
 43. Lin Z, Lu Y, Li S, Li Y, Li H, Li L, et al. Effect of eplerenone on cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats. Am J Transl Res. 2022;14(6):3864-78.