

Ассоциация когнитивных нарушений и артериальной гипертензии



Исайкина О.Ю.¹, Вехова К.А.², Дроботов Г.С.², Тахиров Р.А.², Исайкина М.А.², Горбунов В.М.¹
¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины»
 Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет
 им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
¹Россия, 101000, Москва, Петроверигский пер., 10; ²Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, 8 стр. 2

Нарушение когнитивных функций (КФ) — частое проявление поражения головного мозга как органа-мишени при артериальной гипертензии (АГ). Наличие АГ в среднем возрасте повышает риск развития когнитивных нарушений (КН) и деменции в пожилом возрасте. При этом изменения определенных показателей, характерных для АГ, могут выступать предикторами КН и деменции в дальнейшем. В обзоре представлены данные о влиянии эндотелиальной дисфункции и повышенной артериальной жесткости на КФ. Небольшое количество работ в литературе о влиянии АГ у лиц среднего возраста на развитие КН подчеркивает важность изучения данного вопроса, поскольку в последние годы частота встречаемости КН у лиц молодого и среднего возраста растет.

Ключевые слова: когнитивные нарушения; артериальная гипертензия; артериальная жесткость; эндотелиальная дисфункция.

Контакты: Олеся Юрьевна Исайкина; oisaykina@gnicpm.ru

Для ссылки: Исайкина ОЮ, Вехова КА, Дроботов ГС, Тахиров РА, Исайкина МА, Горбунов ВМ. Ассоциация когнитивных нарушений и артериальной гипертензии. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2023;15(6):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-4-9

Association of cognitive impairment and arterial hypertension

Isaykina O.Yu.¹, Vekhova K.A.², Drobotov G.S.², Takhirov R.A.², Isaykina M.A.², Gorbunov V.M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Ministry of Health of Russia, Moscow;

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Moscow

¹10, Petroverigsky Lane, Build. 3, Moscow 101990, Russia; ²8, Trubetskaya St., Build. 2, Moscow 119991, Russia

Impaired cognitive function (CF) is a common manifestation of brain damage as a target organ of arterial hypertension (AH). The presence of hypertension in middle age increases the risk of developing cognitive impairment (CI) and dementia in old age. At the same time, changes in certain indicators characteristic of AH may serve as predictors of CI and dementia in the future. The review presents data on the effects of endothelial dysfunction and increased arterial stiffness on CF. The small number of papers on the effects of hypertension in middle-aged people on the development of CI emphasizes the importance of investigating this topic, as the incidence of CI in young and middle-aged people has increased in recent years.

Keywords: cognitive impairment; arterial hypertension; arterial stiffness; endothelial dysfunction.

Contact: Olesya Yurievna Isaykina; oisaykina@gnicpm.ru

For reference: Isaykina OYu, Vekhova KA, Drobotov GS, Takhirov RA, Isaykina MA, Gorbunov VM. Association of cognitive impairment and arterial hypertension. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika = Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2023;15(6):4–9. DOI: 10.14412/2074-2711-2023-6-4-9

Когнитивные нарушения (КН) являются одной из важных проблем общественного здравоохранения нашего времени, что обусловлено высокой встречаемостью данной нозологии: по результатам крупного исследования, в 2018 г. число заболевших оценивалось в 50 млн по всему миру, и, как ожидается, эти показатели утроятся к 2050 г., что является серьезной медицинской и социально-экономической проблемой — затраты приближаются к 4 трлн долларов [1]. В современном мире с ростом продолжительности жизни и доли лиц пожилого и старческого возраста увеличивается частота КН. Кроме того, в последние годы отмечается тен-

денция к увеличению распространенности КН не только у пожилых, но и среди лиц среднего и молодого возраста.

Сосудистые КН (СКН) — частое проявление цереброваскулярных заболеваний. СКН включают в себя весь спектр КН (от легких КН до деменции), вызванных сосудистыми факторами отдельно или в комбинации с нейродегенеративной патологией [2]. В настоящее время пристальное внимание уделяется выявлению лиц с ранними (додементными) КН на фоне сосудистых факторов риска и сосудистой патологии, поскольку эти лица подвергаются наибольшему риску развития деменции и получили бы значитель-

ную пользу от профилактических мер. Сосудистые факторы риска, имеющиеся в среднем возрасте, являются предикторами КН и деменции в дальнейшем. Артериальная гипертензия (АГ), высокий уровень холестерина, диабет и курение в среднем возрасте связаны с повышением риска развития деменции на 20–40%, при этом при наличии нескольких факторов риск развития деменции увеличивается в 2 раза [3].

АГ занимает лидирующее место среди сердечно-сосудистых заболеваний, и ее распространенность неуклонно растет. Более 1,2 млрд человек во всем мире имеют высокое артериальное давление (АД). Проведенный анализ, включивший свыше 104 млн обследованных, показал, что число имеющих АГ за 30-летний период удвоилось с 317 млн до 626 млн в 2019 г. [4]. Согласно данным эпидемиологического исследования ЭССЕ, распространенность АГ на территории Российской Федерации составила 44,2%, при этом чаще страдают мужчины [5].

Установлено, что при АГ наиболее уязвимым органом-мишенью является головной мозг [6], причем поражение головного мозга при АГ может длительное время протекать бессимптомно. АГ идентифицируется как сосудистое заболевание и как ведущий фактор риска возникновения и прогрессирования КН [7]. В то же время высокое АД является одним из основных модифицируемых факторов риска развития всех вариантов деменции, особенно СКН [8].

Большинство исследований, посвященных изучению взаимосвязи АГ и КН, были сосредоточены на пожилой и старческой возрастной группе [9–11]. Состояние когнитивной сферы у пациентов среднего возраста с АГ изучено в меньшей степени, однако ряд работ, в том числе Фрамингемское исследование, показали, что увеличение показателей систолического и диастолического АД на каждые 10 мм рт. ст. у пациентов среднего возраста с АГ без инсульта в анамнезе, не получающих антигипертензивную терапию, ассоциируется со снижением памяти и концентрации внимания [12, 13]. Лишь в последние годы стали появляться новые данные о воздействии повышенного АД на когнитивные функции (КФ) в раннем и среднем возрасте. Метаанализ 209 проспективных исследований (2020) выявил значительную связь между АГ у лиц среднего возраста и нарушением КФ [14]. Другой систематический обзор собрал данные рандомизированных клинических исследований и продемонстрировал, что повышенное АД в детстве, молодом и среднем возрасте связано с худшими когнитивными показателями и риском развития ранней деменции [15].

По результатам исследований установлено, что наличие АГ в среднем возрасте (45–59 лет) повышает риск развития КН и деменции в пожилом возрасте независимо от изначальных когнитивных способностей [16]. Продemonстрировано ухудшение КФ у 70-летних пациентов при наличии у них АГ в среднем возрасте [17, 18]. В другом исследовании было показано, что у пациентов с наличием АГ 1-й или 2-й степени риск развития сосудистой деменции в 3–6 раз выше по сравнению с пациентами с нормальным или высоким нормальным АД [19]. АГ играет важную роль в развитии КН различной степени тяжести как сосудистой, так и нейродегенеративной природы. У пациентов с АГ отмечено повышение риска развития болезни Альцгеймера, являющейся главной причиной деменции в пожилом возрасте [20].

Патогенетическая взаимосвязь АГ и КН

Хорошо изучено влияние АГ как на крупные, так и на мелкие артерии головного мозга. Поражение крупных церебральных артерий при АГ ассоциировано с локальным ремоделированием сосудистой стенки, приводящим к повышению ее жесткости, а также возникновению окклюзий и развитию ишемического инсульта [21, 22]. При этом ремоделирование крупных артериальных сосудов способно, с одной стороны, обуславливать еще большее повышение АД и прогрессирование АГ, а с другой — приводить к увеличению влияния высокого АД на мелкие сосуды путем замедления мозгового кровообращения [23–25]. Повышенное АД приводит к увеличению клеточного растяжения, связанного с напряжением стенок, что способствует окислительному стрессу в эндотелиальных клетках. В последние годы большое значение придается дисфункции сосудисто-нервной единицы (СНЕ). СНЕ представляет собой сложную функциональную и анатомическую структуру, состоящую из специализированных эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера, окруженных базальной пластинкой и взаимодействующими нейронами, астроцитами, микроглией, перicyтами и внеклеточным матриксом. Основной функцией СНЕ является регулирование нейронной активности и внутримозгового кровотока. Ряд авторов указывают, что дисфункция СНЕ является критически важным моментом в развитии СКН и нейродегенеративных заболеваний [26].

АГ вызывает сложные патологические изменения в мелких церебральных сосудах («болезнь мелких сосудов»), способствуя развитию липогиалиноза и фибриноидного некроза стенок мелких артерий головного мозга, что обуславливает повреждение белого вещества головного мозга, вызывая формирование гиперинтенсивности белого вещества (ГИБВ) и лакунарных инфарктов, связанных с КН [21, 27]. Результаты проведенного систематического обзора и метаанализа указывают на почти двукратное увеличение риска развития деменции при ГИБВ на фоне АГ [28].

Кроме того, при АГ отмечается расширение периваскулярных пространств, что потенциально может приводить к нарушению элиминации токсичных продуктов обмена и оказывать негативное влияние на головной мозг [29]. И хотя на данный момент нет достаточного количества исследований, подтверждающих связь расширенных периваскулярных пространств с развитием КН при АГ, существуют работы, показывающие отрицательное влияние расширения периваскулярных пространств на управляющие функции головного мозга вне зависимости от наличия ГИБВ и лакунарных инфарктов [30].

Влияние уровня АД и его суточного профиля на КФ

В работе W.B. White и соавт. [31] исследовались особенности влияния показателя амбулаторного АД на КН у пациентов в возрасте от 75 до 89 лет (средний возраст — $82 \pm 3,8$ года). Результаты исследования показали, что повышение амбулаторного систолического АД в течение суток (более 135 мм рт. ст.) коррелировало с увеличением показателя ГИБВ, такие пациенты демонстрировали ухудшение показателей скорости обработки информации и исполнительного функционирования при проведении нейропсихологического тестирования. В других подобных работах когортного типа также составляли пожилые лица [32, 33].

Для полноценной оценки сердечно-сосудистого риска необходимо определение суточного профиля АД с помощью суточного мониторирования АД (СМАД), поскольку при подозрении на поражение органов-мишеней и риск развития цереброваскулярных осложнений данные АД, полученные при СМАД, наиболее информативны [34].

Взаимосвязи состояния когнитивной сферы с уровнями АД по данным СМАД у пациентов среднего возраста и ранними стадиями АГ до сих пор мало изучены. В большинстве исследований, посвященных изучению взаимосвязи параметров СМАД и КН, учитывались особенности суточного профиля АД. Так, недостаточное снижение АД в период сна (что соответствует «non-dipper» типу) ассоциировано со снижением КФ у пожилых пациентов, особенно у страдающих АГ [32, 33, 35]. В работе С. Sierra и соавт. [36] у 56 пациентов среднего возраста (в среднем $54,3 \pm 3,1$ года) с нелеченой АГ без признаков поражения органов-мишеней было установлено, что пациенты с «non-dipper» типом демонстрировали снижение показателей зрительной памяти при проведении тестирования в сравнении с лицами с «dipper» типом суточной динамики АД. Результаты недавнего систематического обзора и метаанализа подтвердили эту зависимость: у лиц с «dipper» типом риск развития КН был на 51% ниже, а риск развития деменции — на 63% ниже по сравнению с «non-dipper» типом [37].

Помимо оценки снижения АД в период сна, важным показателем оценки суточного профиля является среднесуточная вариабельность АД. Показано, что у пожилых пациентов с повышенной среднесуточной вариабельностью АД результаты оценки состояния когнитивной сферы с использованием Монреальской когнитивной шкалы (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) были хуже, чем в контрольной группе [38, 39]. Данные о взаимосвязи суточной вариабельности АД и наличия КН у пациентов среднего возраста с неосложненной АГ в литературе практически отсутствуют.

Роль сосудистой жесткости в развитии КН

Жесткость артерий является индикатором повреждения сосудов и зачастую ассоциирована с возрастными изменениями сосудистой стенки. В последнее десятилетие многочисленные исследования показали, что повышенная жесткость аорты связана с основными неблагоприятными исходами сердечно-сосудистых заболеваний, такими как инфаркт миокарда, инсульт, сердечная и почечная недостаточность [40–43]. Кроме того, артериальная жесткость является ключевым фактором раннего сосудистого старения (early vascular aging, EVA) и сверхнормального сосудистого старения (supernormal vascular aging, SUPERNOVA), с помощью которого можно оценить, как будет протекать процесс старения [44].

Жесткость стенки аорты увеличивается на протяжении всей жизни человека, однако этот процесс потенцирует наличие факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, включающих ожирение, сахарный диабет, курение и дислипидемию [45, 46]. Повышенная жесткость артерий приводит к увеличению показателя скорости пульсовой волны, что служит предиктором повреждения крупных сосудов и дисфункции сосудов микроциркуляторного русла. Последнее обусловлено прохождением пульсирующего по-

тока крови через микроциркуляторное русло органов-мишеней, в частности, почек и головного мозга, при котором паренхима органа подвергается механическому повреждению [47].

Факторы риска и механизмы, способствующие повышению жесткости аорты, выяснены лишь частично. Основным фактором развития жесткости артериальной стенки является возраст [48]. С возрастом аорта теряет способность демпфировать пульсовую волну, причиной этого служат повышенная активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усиление синтеза эндотелина, различные метаболические нарушения. Целостность сосудистой стенки нарушается из-за разрыва волокон эластина, происходит накопление коллагена, фибронектина и других компонентов внеклеточного матрикса, что приводит к фибротическим изменениям сосудов [49]. В итоге повышенная ригидность артерий способствует раннему и увеличенному отражению пульсовых волн и, как следствие, ухудшению мозгового кровоснабжения.

В некоторых работах было показано влияние возрастных изменений пульсового давления на кровоток в головном мозге и на КФ [50, 51]. Согласно биомеханической гипотезе возрастного повреждения головного мозга, повышение жесткости артерий эластического и мышечно-эластического типа приводит к увеличению пульсовой волны и пульсового давления в микроциркуляторном русле, что вызывает различные функциональные, структурные, метаболические и гемодинамические нарушения («эффект цунами»).

Таким образом, хроническое повышение пульсового давления или вариабельность АД может способствовать развитию заболеваний мелких сосудов головного мозга, связанных с ГИБВ, микрокровоизлияний, лакунарных и субкортикальных инфарктов. Как следствие, происходит истончение серого вещества и атрофия белого вещества коры, что также ухудшает состояние когнитивной сферы.

Роль эндотелиальной дисфункции в развитии КН

Как было рассмотрено ранее, постоянное повышение пульсового давления значительно увеличивает риск КН и деменции. Ввиду того что для поддержания жизнедеятельности нейронов и их микроокружения необходимо оптимальное кровоснабжение, возрастные сосудистые нарушения и/или ремоделирование сосудов потенцируют нейродегенеративный процесс и КН [52].

Нейроваскулярное взаимодействие между артериолами, нейронами, астроцитами и глией осуществляется путем сложных сигнальных механизмов, позволяющих регулировать кровоток в конкретной области головного мозга в соответствии с локальной активностью нейронов [53]. Центральную роль в этом процессе играет эндотелиальный релаксирующий фактор — оксид азота (NO). Он проникает в гладкие миоциты сосудов и, снижая концентрацию внутриклеточного кальция, вызывает расслабление гладкомышечных клеток и расширение сосудов. Постоянная секреция NO необходима для поддержания нормального тонуса артериальных сосудов. Стимулирующим действием на активность эндотелиальной NO-синтазы обладают ацетилхолин, брадикинин, гистамин, аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат, тромбин, физические фа-

кторы, в том числе пульсовое давление, а также вазоконстрикторы, в частности вазопрессин. Важно отметить, что механизм, с помощью которого эндотелиальные клетки воспринимают пульсовое давление и осуществляют дальнейшую сигнализацию, нарушается при повышении пульсового давления *ex vivo* [54]. Предполагается, что у людей эндотелиальная дисфункция, ремоделирование артерий и замедление мозгового кровотока могут приводить к СКН [55].

Повышенный синтез NO в ответ на хроническое повышение пульсового давления, наблюдаемое при АГ, вызывает ремоделирование сосудистой стенки мозговых артерий [56]. Этот процесс необходим для поддержания целостности стенки венозных сосудов ввиду того, что их резистивный потенциал гораздо ниже в сравнении с артериями. Прохождение увеличенной пульсовой волны через капилляры в венозную систему головного мозга стимулирует выработку коллагена чувствительным к сдвиговым напряжениям эндотелием [57]. Это приводит к утолщению базальной мембраны, ее структурным изменениям и периваскулярному отложению коллагена — микрососудистому коллагенозу. Недавние исследования показали, что коллагеноз венозных сосудов способствует поражению белого вещества как в процессе естественного старения, так и при болезни Альцгеймера [58]. Таким образом, структурные изменения венозной системы головного мозга в последующем ослабляют мозговой кровоток даже в условиях нормального пульсового давления.

Возрастным изменениям также подвержена естественная регуляция интенсивности кровотока в ответ на вазоактивный стимул, именуемая цереброваскулярной реак-

тивностью. Было показано, что изменениям мелких сосудов головного мозга у пожилых лиц, связанным с ГИБВ, предшествовало замедление процессов цереброваскулярной реактивности [59]. Из этого можно сделать вывод, что снижение эффективности механизмов регуляции кровотока — неотъемлемое проявление возрастных изменений, однако хроническое повышение пульсового давления в условиях АГ потенцирует их развитие и, как следствие, возникновение КН.

На основании данных о роли цереброваскулярной реактивности можно предположить, что снижение этого механизма в пожилом возрасте является отдаленным последствием нарушения работы сердечно-сосудистой системы, обусловленного воздействием определенных факторов риска в среднем возрасте. При этом периодические эпизоды гипоксии, обусловленные снижением мозгового кровотока, также могут вызвать повреждения нейронов и ранние нарушения КФ.

Заключение

АГ является ведущим фактором риска нарушения мозгового кровообращения и вносит вклад в развитие КН. Патогенетический механизм этой взаимосвязи характеризуется увеличением жесткости сосудов и эндотелиальной дисфункцией, что обуславливает нарушения в структуре белого вещества, возникновение микрокровоизлияний и инфарктов различной локализации. Оценка изменений данных показателей, а также характеристик суточного профиля АД может быть эффективна с целью предупреждения развития нарушений когнитивной сферы или их прогрессирования.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Patterson C. World Alzheimer Report 2018 – The State of the Art of Dementia Research: New Frontiers. London: Alzheimer's Disease International (ADI); 2018.
2. Zhang X, Su J, Gao C, et al. Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and Treatment. *Cell Transplant*. 2019 Jan;28(1):18-25. doi: 10.1177/0963689718815820. Epub 2018 Nov 29.
3. Whitmer RA, Sidney S, Selby J, et al. Midlife cardiovascular risk factors and risk of dementia in late life. *Neurology*. 2005 Jan 25;64(2):277-81. doi: 10.1212/01.WNL.0000149519.47454.F2
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet*. 2021 Sep 11;398(10304):957-80. doi: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1. Epub 2021 Aug 24. Erratum in: *Lancet*. 2022 Feb 5;399(10324):520.
5. Баланова ЮА, Шальнова СА, Куценко ВА и др. от имени участников исследования ЭСЦЕ-РФ. Популяционные аспекты терапии артериальной гипертензии. Фокус на фиксированные комбинации. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(5):482-91. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491 [Balanova JA, Shalnova SA, Kutsenko VA, et al. Population aspects of arterial hypertension therapy. Focus on fixed combinations. *Arterial'naya gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(5):482-91. doi: 10.18705/1607-419X-2022-28-5-482-491 (In Russ.)].
6. Kearney-Schwartz A, Rossignol P, Bracard S, et al. Vascular structure and function is correlated to cognitive performance and white matter hyperintensities in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *Stroke*. 2009 Apr;40(4):1229-36. doi: 10.1161/STROKEAHA.108.532853. Epub 2009 Feb 26.
7. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиологический вестник*. 2015;(1):3-30. [Clinical recommendations. Diagnosis and treatment of arterial hypertension. *Kardiologicheskii vestnik*. 2015;(1):3-30 (In Russ.)].
8. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet*. 2020 Aug 8;396(10248):413-46. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30367-6. Epub 2020 Jul 30. Erratum in: *Lancet*. 2023 Sep 30;402(10408):1132.
9. Zachara R, Wlasczuk A, Gorzkowska A, Jedrzejowska-Szypulka H. The influence of hypertension, diabetes, lipid disorders and the presence of the APOE4 allele on the cognitive functions of patients over 65 years of age. *Pol Merkur Lekarski*. 2022 Dec 22;50(300):391-4.
10. Zuniga-Salazar GA, Hincapié-Arias SM, Salazar-Bolanos EE, et al. Impact of arterial hypertension on the cognitive function of patients between 45 and 65 years. Luis Vernaza Hospital, Guayaquil, Ecuador. *Arch Cardiol Mex*. 2020;90(3):284-92. doi: 10.24875/ACM.20000350
11. Tadic M, Cuspidi C, Hering D. Hypertension and cognitive dysfunction in elderly: blood pressure management for this global burden. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 Nov 3;16(1):208. doi: 10.1186/s12872-016-0386-0
12. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, et al. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993 Sep 15;138(6):353-64. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116868

13. Остроумова ТМ, Парфенов ВА, Остроумова ОД. Когнитивные нарушения у пациентов с артериальной гипертензией: взаимосвязь с уровнем и суточным профилем артериального давления и патогенетические механизмы. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2019;15(2):258-64. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264 [Ostroumova TM, Parfenov VA, Ostroumova OD. Cognitive impairment in patients with arterial hypertension: A relationship with the level and daily blood pressure profile and pathogenetic mechanisms. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2019;15(2):258-64. doi: 10.20996/1819-6446-2019-15-2-258-264 (In Russ.)].
14. Ou YN, Tan CC, Shen XN, et al. Blood Pressure and Risks of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of 209 Prospective Studies. *Hypertension*. 2020 Jul;76(1):217-25. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.14993. Epub 2020 May 26.
15. Levine DA, Springer MV, Brodtmann A. Blood Pressure and Vascular Cognitive Impairment. *Stroke*. 2022 Apr;53(4):1104-13. doi: 10.1161/STROKEAHA.121.036140. Epub 2022 Mar 10.
16. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*. 2019 Feb;73(2):310-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12062
17. Gottesman RF, Rawlings AM, Sharrett AR, et al. Impact of differential attrition on the association of education with cognitive change over 20 years of follow-up: the ARIC neurocognitive study. *Am J Epidemiol*. 2014 Apr 15;179(8):956-66. doi: 10.1093/aje/kwu020. Epub 2014 Mar 13.
18. Shah NS, Vidal JS, Masaki K, et al. Midlife blood pressure, plasma β -amyloid, and the risk for Alzheimer disease: the Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension*. 2012 Apr;59(4):780-6. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.178962. Epub 2012 Mar 5.
19. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011 Jul;58(1):22-8. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.163055. Epub 2011 May 9.
20. Lennon MJ, Makkar SR, Crawford JD, Sachdev PS. Midlife Hypertension and Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis*. 2019;71(1):307-16. doi: 10.3233/JAD-190474
21. Парфенов ВА, Захаров ВВ, Преображенская ИС. Когнитивные расстройства. Москва: Ремедиум; 2014. 182 с. [Parfenov VA, Zakharov VV, Preobrazhenskaya IS. *Kognitivnyye rasstroystva* [Cognitive disorders]. Moscow: Remedium; 2014. 182 p. (In Russ.)].
22. Hu X, De Silva TM, Chen J, Faraci FM. Cerebral Vascular Disease and Neurovascular Injury in Ischemic Stroke. *Circ Res*. 2017 Feb 3;120(3):449-71. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308427
23. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012 Sep 5;308(9):875-81. doi: 10.1001/2012.jama.10503
24. Jefferson AL, Cambroner FE, Liu D, et al. Higher Aortic Stiffness Is Related to Lower Cerebral Blood Flow and Preserved Cerebrovascular Reactivity in Older Adults. *Circulation*. 2018 Oct 30;138(18):1951-62. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.032410
25. Schnerr RS, Jansen JFA, Uludag K, et al. Pulsatility of Lenticulostriate Arteries Assessed by 7 Tesla Flow MRI-Measurement, Reproducibility, and Applicability to Aging Effect. *Front Physiol*. 2017 Nov 24;8:961. doi: 10.3389/fphys.2017.00961
26. Rundek T, Tolea M, Ariko T, et al. Vascular Cognitive Impairment (VCI). *Neurotherapeutics*. 2022 Jan;19(1):68-88. doi: 10.1007/s13311-021-01170-y. Epub 2021 Dec 22.
27. Iadecola C. The pathobiology of vascular dementia. *Neuron*. 2013 Nov 20;80(4):844-66. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.008
28. 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
29. Brown R, Benveniste H, Black SE, et al. Understanding the role of the perivascular space in cerebral small vessel disease. *Cardiovasc Res*. 2018 Sep 1;114(11):1462-73. doi: 10.1093/cvr/cvy113
30. Passiak BS, Liu D, Kresge HA, et al. Perivascular spaces contribute to cognition beyond other small vessel disease markers. *Neurology*. 2019 Mar 19;92(12):e1309-e1321. doi: 10.1212/WNL.00000000000007124. Epub 2019 Feb 27.
31. White WB, Wolfson L, Wakefield DB, et al. Average daily blood pressure, not office blood pressure, is associated with progression of cerebrovascular disease and cognitive decline in older people. *Circulation*. 2011;124(21):2312-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.037036
32. Conway KS, Forbang N, Beben T, et al. Relationship Between 24-Hour Ambulatory Blood Pressure and Cognitive Function in Community-Living Older Adults: The UCSD Ambulatory Blood Pressure Study. *Am J Hypertens*. 2015;28(12):1444-52. doi: 10.1093/ajh/hpv042. Epub 2015 Apr 19.
33. Paganini-Hill A, Bryant N, Corrada MM, et al. Blood Pressure Circadian Variation, Cognition and Brain Imaging in 90+ Year-Olds. *Front Aging Neurosci*. 2019 Apr 17;11:54. doi: 10.3389/fnagi.2019.00054
34. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018 Sep 1;39(33):3021-104. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339. Erratum in: *Eur Heart J*. 2019 Feb 1;40(5):475.
35. Nagai M, Hoshida S, Ishikawa J, et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *J Hypertens*. 2008;26(8):1636-41. doi: 10.1097/HJH.0b013e3283018333
36. Sierra C, Salamero M, Domenech M, et al. Circadian blood pressure pattern and cognitive function in middle-aged essential hypertensive patients. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68(2):157-8. doi: 10.1016/j.rec.2014.09.009. Epub 2014 Dec 6.
37. Gavrilaki M, Anyfanti P, Mastrogiannis K, et al. Association between ambulatory blood pressure monitoring patterns with cognitive function and risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Aging Clin Exp Res*. 2023;35(4):745-61. doi: 10.1007/s40520-023-02361-7. Epub 2023 Mar 30.
38. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, et al. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. *Am J Hypertens*. 2007;20(7):720-7. doi: 10.1016/j.amjhyper.2007.02.001
39. Cho N, Hoshida S, Nishizawa M, et al. Relationship Between Blood Pressure Variability and Cognitive Function in Elderly Patients With Good Blood Pressure Control. *Am J Hypertens*. 2018 Feb 9;31(3):293-8. doi: 10.1093/ajh/hpx155. Erratum in: *Am J Hypertens*. 2018 Jun 11;31(7):855.
40. Niiranen TJ, Lyass A, Larson MG, et al. Prevalence, Correlates, and Prognosis of Healthy Vascular Aging in a Western Community-Dwelling Cohort: The Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2017;70(2):267-74. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09026. Epub 2017 May 30.
41. Cardoso CRL, Salles GF. Prognostic Value of Changes in Aortic Stiffness for Cardiovascular Outcomes and Mortality in Resistant Hypertension: a Cohort Study. *Hypertension*. 2022;79(2):447-56. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18498. Epub 2021 Dec 6.
42. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113(5):657-63. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.555235
43. Bao W, Wang F, Tang W. Aortic-Brachial Stiffness Mismatch and Mortality in Peritoneal Dialysis Patients. *Kidney Blood Press Res*. 2019;44(1):123-32. doi: 10.1159/000498876. Epub 2019 Feb 22.
44. Laurent S, Boutouyrie P, Cunha PG, et al. Concept of Extremes in Vascular Aging. *Hypertension*. 2019;74(2):218-28. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.12655. Epub 2019 Jun 17.

45. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension*. 2010;55(1):9-14. doi: 10.1161/HYPERTENSIONA-NA.107.090464. Epub 2009 Nov 30.
46. Исайкина ОЮ, Розанов ВБ, Зволинская ЕЮ и др. Жесткость сосудов и факторы сердечно-сосудистого риска у мужчин молодого возраста (41–44 лет). *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2017;13(3):290-300. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-290-300 [Isaykina OYu, Rozanov VB, Zvolinskaya EYu, et al. Arterial stiffness and cardiovascular risk factors in young men (41–44 years). *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii = Rational Pharmacotherapy in Cardiology*. 2017;13(3):290-300. doi: 10.20996/1819-6446-2017-13-3-290-300 (In Russ.)].
47. Thorin-Trescases N, Thorin E. Lifelong Cyclic Mechanical Strain Promotes Large Elastic Artery Stiffening: Increased Pulse Pressure and Old Age-Related Organ Failure. *Can J Cardiol*. 2016;32(5):624-33. doi: 10.1016/j.cjca.2015.12.022. Epub 2015 Dec 29.
48. Reference Values for Arterial Stiffness' Collaboration. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'establishing normal and reference values'. *Eur Heart J*. 2010;31(19):2338-50. doi: 10.1093/eurheartj/ehq165. Epub 2010 Jun 7.
49. Ziemann SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(5):932-43. doi: 10.1161/01.ATV.0000160548.78317.29. Epub 2005 Feb 24.
50. Thorin-Trescases N, de Montgolfier O, PinHon A, et al. Impact of pulse pressure on cerebrovascular events leading to age-related cognitive decline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2018;314(6):H1214-H1224. doi: 10.1152/ajpheart.00637.2017. Epub 2018 Feb 16.
51. De Montgolfier O, Thorin-Trescases N, Thorin E. Pathological Continuum From the Rise in Pulse Pressure to Impaired Neurovascular Coupling and Cognitive Decline. *Am J Hypertens*. 2020;33(5):375-90. doi: 10.1093/ajh/hpaa001
52. Iadecola C. The overlap between neurodegenerative and vascular factors in the pathogenesis of dementia. *Acta Neuropathol*. 2010;120(3):287-96. doi: 10.1007/s00401-010-0718-6. Epub 2010 Jul 11.
53. Toth P, Tarantini S, Davila A, et al. Purinergic glio-endothelial coupling during neuronal activity: role of P2Y1 receptors and eNOS in functional hyperemia in the mouse somatosensory cortex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015;309(11):H1837-H1845. doi: 10.1152/ajpheart.00463.2015. Epub 2015 Oct 9.
54. Raignault A, Bolduc V, Lesage F, Thorin E. Pulse pressure-dependent cerebrovascular eNOS regulation in mice. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2017;37(2):413-24. doi: 10.1177/0271678X16629155. Epub 2016 Jul 21.
55. Toth P, Tarantini S, Csiszar A, Ungvari Z. Functional vascular contributions to cognitive impairment and dementia: mechanisms and consequences of cerebral autoregulatory dysfunction, endothelial impairment, and neurovascular uncoupling in aging. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017;312(1):H1-H20. doi: 10.1152/ajpheart.00581.2016. Epub 2016 Oct 28.
56. Bolduc V, Drouin A, Gillis MA, et al. Heart rate-associated mechanical stress impairs carotid but not cerebral artery compliance in dyslipidemic atherosclerotic mice. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;301(5):H2081-H2092. doi: 10.1152/ajpheart.00706.2011. Epub 2011 Sep 16.
57. Henry-Feugeas MC, Koskas P. Cerebral vascular aging: extending the concept of pulse wave encephalopathy through capillaries to the cerebral veins. *Curr Aging Sci*. 2012;5(2):157-67. doi: 10.2174/1874609811205020157
58. Keith J, Gao FQ, Noor R, et al. Collagenosis of the Deep Medullary Veins: An Underrecognized Pathologic Correlate of White Matter Hyperintensities and Periventricular Infarction? *J Neuropathol Exp Neurol*. 2017;76(4):299-312. doi: 10.1093/jnen/nlx009
59. Sam K, Crawley AP, Conklin J, et al. Development of White Matter Hyperintensity Is Preceded by Reduced Cerebrovascular Reactivity. *Ann Neurol*. 2016;80(2):277-85. doi: 10.1002/ana.24712

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

12.09.2023/07.11.2023/09.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Исайкина О.Ю. <https://orcid.org/0000-0002-8939-0716>

Вехова К.А. <https://orcid.org/0000-0003-0900-4721>

Дроботов Г.С. <https://orcid.org/0009-0003-5690-7808>

Тахиров Р.А. <https://orcid.org/0009-0000-2050-0553>

Исайкина М.А. <https://orcid.org/0000-0001-6440-8636>

Горбунов В.М. <https://orcid.org/0000-0001-5195-8997>