

ГИППОКАМП ПОД ДАВЛЕНИЕМ: МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС SHR

Обзор

© 2024 М.Ю. Степаничев*, Д.И. Мамедова, Н.В. Гуляева

*Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН,
117485 Москва, Россия; электронная почта: m_stepanichev@ihna.ru*

Поступила в редакцию 20.11.2023

После доработки 20.11.2023

Принята к публикации 14.03.2024

В клинических исследованиях и в экспериментах на животных были получены данные, свидетельствующие о связи хронической гипертензии с развитием когнитивных нарушений. В обзоре рассмотрены структурные и биохимические изменения в гиппокампе крыс линии SHR с генетической гипертензией, которых используют как модель эссенциальной гипертензии, а также сосудистой деменции. Дисфункция гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы, наблюдаемая у крыс SHR уже в раннем возрасте, может, наряду с развитием гипертензии, быть ключевым фактором изменений гиппокампа на структурном и молекулярном уровнях. Глобальные изменения на уровне организма (гипертензия, нейрогуморальная дисфункция) ассоциированы с развитием сосудистой патологии и нарушением гематоэнцефалического барьера. Изменения множественных биохимических глюкокортикоид-зависимых процессов в гиппокампе (дисфункция рецепторов стероидных гормонов, нарушения нейромедиаторных систем, дефицит нейротрофического фактора мозга (BDNF), окислительный стресс, нейровоспаление) сопровождаются структурными изменениями, включающими клеточные процессы нейровоспаления (микроглиоз, астроглиоз), нарушения нейрогенеза в субгранулярной нейрогенной нише, нейродегенеративные процессы на уровне синапсов, аксонов и дендритов вплоть до гибели нервных клеток. Следствием этого является дисфункция гиппокампа, ключевой структуры лимбической системы, необходимой для реализации когнитивных функций. Обобщение имеющихся результатов на различных уровнях, от уровня организма и структуры мозга (гиппокампа) до молекулярного, позволяет подтвердить трансляционную валидность крыс SHR для моделирования механизмов сосудистой деменции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гиппокамп, гипертензия, деменция, крысы SHR, крысы WKY, память, глюкокортикоиды, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система.

DOI: 10.31857/S0320972524040107 EDN: ZESRTD

ВВЕДЕНИЕ

Деменция – медленное прогрессирующее ухудшение психической функции, затрагивающее разные домены когнитивной сферы, в том числе механизмы памяти. Деменция часто ассоциирована с сосудистыми нарушениями (болезнью малых сосудов мозга, острыми нарушениями мозгового кровообращения и др.). Согласно дан-

ным Всемирной организации здравоохранения, в мире более 55 миллионов человек страдает от деменции, и это число ежегодно увеличивается примерно на 20% [WHO (2023) Dementia: Key facts, URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>]. В Российской Федерации деменция диагностирована более чем у 1,5 миллионов человек [Alzheimer's Association Data, URL: <https://www.alz.org/ru/dementia-alzheimers-russia.asp>].

Принятые сокращения: ГАМК – гамма-аминомасляная кислота; ГГЛАС – гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система; ГЭБ – гематоэнцефалический барьер; МР – минералокортикоидные рецепторы; BDNF – нейротрофический фактор мозга; SHR – spontaneously hypertensive rats, спонтанно-гипертензивные крысы; WKY – крысы Wistar-Kyoto.

* Адресат для корреспонденции.

Основным фактором риска возникновения деменции, в т.ч. наиболее распространённой её формы, болезни Альцгеймера, является возраст пациента, а повышенное кровяное давление (гипертензия) является вторым по значимости фактором риска [1, 2]. Длительное наблюдение за пожилыми пациентами показало, что развитию деменции предшествовало повышение систолического и диастолического давления [3], и эти данные впоследствии были подтверждены другими исследователями [4]. Популяционное исследование группы людей в возрасте 59–71 года показало, что риск возникновения когнитивных нарушений выше у гипертензивных индивидуумов, особенно если они не получали антигипертензивной терапии [5]. Рассматривается возможная связь между гипертензией, возникающей в более раннем (детском, подростковом и юношеском) возрасте, и последующей когнитивной дисфункцией [6]. Гипертензию считают фактором риска для широкого спектра когнитивных нарушений, предшествующих развитию деменции: когнитивного снижения (ускоренного ухудшения когнитивных функций по сравнению с возрастной нормой), умеренных когнитивных нарушений (ухудшения памяти и мыслительной деятельности, не затрагивающей повседневные жизненные потребности) и самой деменции (нарушения памяти и других когнитивных функций, которые препятствуют нормальной жизнедеятельности) [7]. В связи с этим важно понять механизмы нарушений, к которым может приводить гипертензия в отделах мозга, играющих центральную роль в осуществлении когнитивных процессов.

В настоящем обзоре мы рассмотрим, какие механизмы задействованы в изменениях функции гиппокампа, структуры «информационной» системы мозга [8], которая участвует в процессах как формирования, так и извлечения памятных следов [8–10]. Гиппокамп – парная структура мозга, расположенная в височных долях, часть старой коры – принадлежит к отделам мозга, селективно чувствительным к различным типам повреждения [11–13]. Роль гиппокампа не ограничивается его вовлечённостью в осуществление когнитивных процессов. Он является одной из структур мозга, которые осуществляют регуляцию глобальной нейрогуморальной стресс-реализующей оси организма, гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы (ГГАКС) [14], и рефлекторного контроля деятельности сердечно-сосудистой системы [15, 16].

Отличительной чертой кровоснабжения гиппокампа является гораздо менее развитое сосудистое русло по сравнению с другими отделами мозга: сосуды, проникающие в паренхиму гиппокампа, расположены более редко, а их плотность

ниже по сравнению с неокортексом [17]. Вследствие меньшей плотности капилляров и больших расстояний между ними для обеспечения нормального уровня функционирования плотно упакованных нейронов кислород должен диффундировать на довольно большие расстояния [18, 19]. Другой важной особенностью сосудов гиппокампа, в первую очередь артериол, является регуляция их просвета, поскольку эндотелиальные клетки гиппокампальных артериол, по-видимому, не экспрессируют эндотелиальную синтазу оксида азота (eNOS) и не могут продуцировать оксид азота (NO), важный фактор вазодилатации [20, 21]. Недостаточный уровень кровообращения в гиппокампе (гипоперфузия) является ведущей причиной его атрофии при старении и ассоциированных со старением заболеваний, например, болезни Альцгеймера [22, 23]. В отличие от молодых испытуемых, даже кратковременные колебания артериального давления у пожилых людей приводят к выраженному снижению перфузии медиальной височной доли, прежде всего гиппокампа и парагиппокампальной извилины [24], что увеличивает вероятность возникновения деменции. Показано, что нарушения эпизодической памяти связаны со снижением микроциркуляции в гиппокампе и парагиппокампальной извилине [25]. Аналогичное зависимое от возраста снижение перфузии гиппокампа наблюдали и у 6-месячных гипертензивных крыс линии SHR (spontaneously hypertensive rats, спонтанно-гипертензивные крысы) по сравнению с 4-месячными животными [20], и именно у 6-месячных крыс наблюдали нарушения памяти.

В обзоре мы приведём полученные в экспериментах на животных данные, свидетельствующие о связи гипертензии с развитием когнитивных нарушений, и рассмотрим молекулярные механизмы, лежащие в их основе. Основное внимание будет уделено результатам, полученным при исследовании на крысах линии SHR. Эта линия крыс, в которой у 100% особей наблюдается естественная гипертензия, была выведена К. Окамото и К. Аоки в Медицинской школе г. Киото в 1963 г. из аутбредных крыс Wistar-Kyoto (WKY) [26, 27]. Линию SHR используют как модель эссенциальной гипертензии, а также сосудистой патологии мозга, приводящей к деменции, а линию WKY (иногда линию Wistar) – в качестве их нормотензивного контроля [28, 29].

КРЫСЫ SHR КАК МОДЕЛЬ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

Повышение артериального давления у крыс SHR происходит с раннего возраста, стабилизи-

руется на уровне 200 мм рт.ст. и более в возрасте 5–7 месяцев и остаётся на этом уровне до конца жизни [28, 30]. Структурные изменения сердечно-сосудистой системы у крыс этой линии включают гипертрофию и ремоделирование, максимально выраженные в левом желудочке, приводящие к нарушению сократительной функции и фибрилляции желудочков, апоптозу кардиомиоцитов [31, 32]. Повышенное давление крови у крыс SHR ассоциировано с модификацией жёсткости артерий и дисфункцией эндотелия, которые проявляются с возрастом [33]. У крыс этой линии проводящие артерии жёстче, чем у нормотензивных крыс, благодаря наличию более выраженного экстраклеточного матрикса, а изменение жёсткости сосудистой стенки сочетается с эндотелиальной дисфункцией, которая может возникать в результате высвобождения вазоконстрикторных факторов, противодействующих сосудорасширяющему эффекту NO без изменения или с незначительными изменениями его продукции. Влияние некоторых вазодилататоров в сосудах крыс SHR инвертировано: простагландин, обычно действующий как вазодилатирующий фактор благодаря взаимодействию с рецепторами простагландинов IP-типа, в аорте крыс SHR не вызывает релаксации, а стимулирует рецепторы TP-типа в гладкомышечных клетках, вызывая их сокращение. У крыс SHR IP-рецепторы гладкомышечных клеток аорты не функционируют с возраста 12 недель, что способствует эндотелиальной дисфункции [34, 35].

Нарушения микроциркуляции мозга являются характерной чертой гипертензии, и этот общий принцип проявляется у крыс SHR. Артериолы гиппокампа 6-месячных самцов крыс SHR имеют меньший диаметр по сравнению с нормотензивными крысами WKY [20, 21], вероятно, в связи со сниженной продукцией NO и его биодоступностью в артериолах гиппокампа [17]. Важно, что у гипертензивных животных гипертрофическое ремоделирование сосудов и снижение способности к вазодилатации в максимальной степени характерны именно для сосудов гиппокампа в сравнении с другими отделами мозга [17, 20]. Как было отмечено выше, гиппокамп селективно чувствителен к патологическим факторам, вызывающим ухудшение перфузии, и это непосредственно связано со снижением когнитивных функций. В процессе формирования памяти гиппокамп может играть роль входного фильтра информации [9], а также участвовать в извлечении следов памяти для использования их в ходе организации поведенческого акта [36, 37]. Кроме того, гиппокамп принадлежит к структурам мозга, которые обеспечивают реакцию на события с низкой вероятностью подкрепления [8]. Эти реакции являются эмоционально окрашенными, и роль гиппокампа

в реализации таких эмоциональных состояний связана со специфическим контролем эмоций, которые осуществляет вентральная/передняя его часть [14].

Изменения поведения отмечают у крыс SHR уже в возрасте 3 месяцев (повышенная двигательная активность, импульсивность, невнимательность при выполнении разных поведенческих тестов, что позволяет многим авторам рассматривать такой фенотип как модель синдрома дефицита внимания с гиперактивностью) [38, 39]. Молодые животные SHR демонстрируют нарушения памяти в разных экспериментальных задачах, основанных на кратковременном или долговременном хранении приобретённого опыта [40, 41] или использовании рабочей памяти [42], а также повышенную импульсивность в ходе инструментального обучения [43].

Пространственную гиппокамп-зависимую память у крыс SHR исследовали в классической задаче в водном лабиринте Морриса (ВЛМ), когда животные должны были научиться находить скрытую платформу, ориентируясь по внелабиринтным сигналам. Интересно, что данные, полученные разными группами авторов, часто диаметрально противоположны в зависимости от тех контрольных линий животных, которые были использованы в экспериментах. Девятимесячные крысы SHR обучались хуже, чем нормотензивные крысы Sprague-Dawley (SD) [44]. Крысы SHR медленнее обучались находить платформу в ВЛМ по сравнению с крысами WKY в возрасте 1,5 [45], 3 [30] и 15 месяцев, при этом возрастные изменения обучения и памяти в ВЛМ развивались раньше именно у крыс SHR [46, 47]. При исследовании долговременной памяти, формирующейся в тесте распознавания нового объекта, было показано, что в возрасте 10 месяцев крысы SHR плохо запоминали объекты и не демонстрировали предпочтения в обследовании нового объекта при его предъявлении [48, 49]. Гипотензивная терапия блокаторм рецепторов ангиотензина II типа лозартаном (но не фрагментами ангиотензина, обладающими гипотензивным действием) существенно улучшала различение знакомых и новых объектов [49]. Исследование рабочей памяти при обучении 3-месячных крыс SHR и WKY в радиальном восьмирукавном лабиринте выявило увеличение общего числа ошибок у крыс SHR по сравнению с животными WKY, которое становилось максимально выраженным при введении часовой задержки между 4-м и 5-м выбором рукава [50]. Tchekalagova et al. [40] наблюдали нарушение рабочей памяти у крыс SHR в Y-образном лабиринте. В целом, выраженность нарушений гиппокамп-зависимой пространственной памяти у гипертензивных крыс SHR зависит от возраста и условий задачи,

которую животные должны решить в ходе испытания. При этом вероятность нарушения рабочей памяти более выражена у тех животных, у которых изменения в мозге затрагивают не только гиппокамп, но и фронтальную кору, поскольку эта структура неокортекса играет ключевую роль в механизмах рабочей памяти [51].

СТРУКТУРНЫЕ И КЛЕТОЧНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГИППОКАМПА У КРЫС SHR

Состояние церебральных артерий, в частности жёсткость артерий, является одним из факторов неблагоприятного прогноза развития процессов старения в мозге и деменции, поскольку оно ассоциировано с болезнью малых сосудов, инсультами, отложением β -амилоида, атрофией мозга [52]. Возникновение когнитивных нарушений у пожилых людей часто связывают с изменением объёма гиппокампа, одной из причин которого могут быть нейродегенеративные изменения, вызванные гипертензией. Длительные наблюдения больных с гипертензией показали, что у пациентов с большим сроком заболевания объём гиппокампа, измеренный при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ), снижен [53]. При этом уменьшение гиппокампа коррелировало с тяжестью когнитивных нарушений. Когнитивные нарушения и снижение объёма некоторых отделов гиппокампа были более выражены у гипертензивных пациентов, субъективно ощущающих деменцию, по сравнению с аналогичной группой больных без высокого давления [54].

Высокое артериальное давление приводит к модификации гиппокампа и в различных моделях гипертензии у животных. Содержание молодых половозрелых крыс на диете с высоким содержанием соли в течение девяти недель приводило к росту кровяного давления, сопровождавшемуся не только ухудшением выработки классического условнорефлекторного замиранья и пространственной памяти, но и снижением синаптогенеза в гиппокампе [55]. В гиппокампе мышей, которых содержали в аналогичных условиях с 9 по 16 месяц жизни, было обнаружено снижение ветвления дендритов и плотности шипиков нейронов зубчатой извилины и новой коры [56], и эти морфологические изменения не восстанавливались даже после возвращения к диете с нормальным уровнем соли. Как у крыс, так и у мышей, содержащихся на диете с высоким содержанием соли, было отмечено снижение мозгового кровотока [55, 56]. Поскольку, как отмечено выше, мозговой кровоток является ключевым звеном, влияющим на состояние нейронов гиппокампа, его снижение (примерно на 40% у крыс SHR по сравнению с крысами

Wistar [20, 57]), обусловленное высокой жёсткостью аорты и церебральных артерий и снижением их диаметра [58], приводит к значительным структурным изменениям в гиппокампе. Выявлено снижение объёма гиппокампа, а также фронтальной и окципитальной коры 6-месячных крыс SHR по сравнению с крысами WKY [59]. Эти данные также подтверждены исследованием с использованием 9,4Т МРТ, в котором показано, что изменения объёма структур мозга наблюдаются уже на этапах онтогенеза, предшествующих гипертензии (7 недель), или после её манифестации (19 недель) [60]. Снижение размера мозговых структур, атрофия головного мозга, уменьшение объёмов белого вещества [61] компенсируются накоплением жидкости в мозге, результатом чего является увеличение объёма желудочков мозга и развитие гидроцефалии [59, 62–64]. Характерной особенностью крыс SHR является нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [61].

У крыс SHR сети покоя в области гиппокампа более активны, чем у WKY, а значения времени релаксации T1 ρ , изменения которого ассоциированы с нейродегенеративными заболеваниями, в гиппокампе, таламусе и лобной коре у SHR были стабильно выше [65]. Нейродегенеративные изменения в гиппокампе, обусловленные гипертензией, включают снижение плотности нейронов в пирамидных слоях CA1 и CA3 [57, 63, 66], сопровождающееся уменьшением экспрессии нейрофиламента 200 кДа, которое может отражать дегенерацию аксонов пирамидных нейронов [67]. При этом в поле CA1 были обнаружены погибающие клетки с ядрами, содержащими фрагментированный хроматин [66], а экспрессия каспазы-3, основной исполнительской каспазы апоптоза, была выше у крыс SHR по сравнению с крысами WKY [57]. У крыс SHR при сравнении с WKY отмечены изменения морфологии дендритов нейронов гиппокампа, медиальной префронтальной коры и прилежащего ядра [68]. В возрасте 8 месяцев у крыс SHR наблюдалась атрофия дендритов пирамидных нейронов поля CA1 дорсального гиппокампа и слоёв 3 и 5 префронтальной коры [69, 70]. Уменьшение плотности нейронов отмечено также в зубчатой извилине [70]. Обнаруженное у крыс SHR повреждение нейронов гиппокампа сопровождается снижением экспрессии синаптических белков, а также нарушенной аутофагией, о чём свидетельствовали сниженные уровни экспрессии белка Беклин-1 и дефект деградации P62, одного из ключевых белков аутофагии [71].

Структурные изменения гиппокампа у крыс SHR характерны не только для нейронов, но и для глиальных клеток. Выявлен астроглиоз, проявляющийся в увеличении как площади, проявлявшей иммунореактивность глиального фибриллярного

кислого белка (GFAP) – одного из основных маркеров астроцитов в клеточных областях CA1 и CA3 и зубчатой фасции [48, 66, 67], – так и общего количества этого белка в гиппокампе [67]. Интересно, что в новой коре экспрессия GFAP, оцененная по площади сигнала, у крыс SHR ниже по сравнению с крысами WKY, а с возрастом у крыс SHR она увеличивается [72]. Обусловленные гипертензией изменения затрагивают также увеличение проницаемости ткани мозга крыс SHR для воды. Известно, что проницаемость мозга для воды регулируется работой мембранного канала, образованного белком аквапорином-4 (AQP4) [73–75], максимальная экспрессия которого обнаружена в ножках астроцитов, формирующих ГЭБ и плотно примыкающих к микрососудам мозга [76–78]. У крыс SHR более высокий по сравнению с нормотензивными крысами WKY уровень экспрессии AQP4 ассоциирован с большим числом астроцитов в гиппокампе [66], что может свидетельствовать о нарушении проницаемости ГЭБ и большей его проницаемости для воды. Астроциты мозга крыс SHR характеризуются сдвигом фенотипа в сторону преобладания клеток типа A1 (провоспалительного фенотипа) [79]. Провоспалительная активация астроцитов ведёт к патологическому ремоделированию клеток и препятствует реализации их роли как элемента ренин-ангиотензиновой системы мозга, что способствует гибели нейронов и дальнейшему разрушению ГЭБ [80]. Кроме того, в гиппокампе крыс SHR уже в возрасте 1,5 месяцев наблюдаются более низкие уровни окклюдина и ZO-1 – белков плотных контактов, принимающих участие в формировании ГЭБ [81].

Изменения микроглии в гиппокампе крыс SHR начинаются в первые месяцы жизни этих животных. Плотность микроглии в их гиппокампе по сравнению с крысами WKY возрастает уже с 1,5-месячного возраста [81], а число микроглиоцитов увеличивается по мере старения животных [82]. При этом максимальное число клеток наблюдается в поле CA1, поле CA3 и хилусе [83]. Микроглия в гиппокампе крыс SHR имеет более выраженный провоспалительный фенотип [48], что сопровождается усилением экспрессии фактора некроза опухоли- α (TNF- α) [81].

Таким образом, характерные для крыс SHR нарушения обучения и памяти имеют под собой структурную основу, ассоциированную с уменьшением объёма гиппокампа, плотности нейронов в его основных клеточных полях, медленно развивающейся нейродегенерацией, включающей как увеличение числа гибнущих клеток, так и снижение синаптогенеза, нарушениями ГЭБ, в том числе за счёт модификации состояния астроцитов, микроглиозом с увеличением числа клеток с провоспалительным фенотипом.

БИОХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГИППОКАМПе КРЫС SHR

Дисфункция ГТАКС у крыс SHR. Наряду со многими функциями, которые гиппокамп выполняет как регулятор когнитивных процессов и сложного поведения, этот отдел мозга играет важную роль в реакции на стресс [14, 84]. Гиппокамп включён в регуляторную петлю отрицательной обратной связи ГТАКС, которая контролирует выброс стероидных гормонов из коры надпочечников. Это возможно благодаря высокому уровню экспрессии в гиппокампе глюкокортикоидных (ГР) и минералокортикоидных (МР) рецепторов, а также 11- β -гидроксистероиддегидрогеназы-1, фермента, отвечающего за превращение неактивных стероидов в их активную форму [85]. Поскольку аффинность МР гиппокампа в отношении глюкокортикоидов гораздо выше, чем к альдостерону, они играют важную роль в поддержании ГТАКС, в то время как ГР, которые связывают глюкокортикоиды при стрессе или в период пика суточного ритма секреции этих гормонов, участвуют в реализации петли обратной связи [86–89]. В гиппокампе крыс SHR экспрессия МР и число иммунореактивных клеток, одновременно экспрессирующих МР и ГР, увеличено по сравнению с контрольными животными WKY [83]. Поскольку наряду с повышением экспрессии рецепторов кортикостероидов у крыс SHR наблюдали развитие нейровоспалительных процессов, предполагается, что повышенная экспрессия МР в гиппокампе вызывает смещение в сторону провоспалительного фенотипа, характерного для гипертонической энцефалопатии. Выявлена повышенная экспрессия мРНК МР во всём гиппокампе согласно данным qPCR, а также в поле CA3 по данным *in situ* гибридизации [90]. Внутривенное введение антагониста МР RU-2831 вызывало значительное снижение кровяного давления у крыс SHR. Авторы предполагают, что патологическая перегрузка МР гиппокампа может быть ассоциирована с гипертензией и энцефалопатией у крыс SHR. В сравнении с крысами WKY ёмкость связывания ГР у крыс SHR была выше в гипофизе, но ниже в гипоталамусе. Интересно, что введение антагониста МР эплеренона уменьшало когнитивный дефицит и усиливало аутофагию в нейронах гиппокампа [71].

Дисфункция ГТАКС отмечена и признана принципиально важной для развития гипертензии и патологии мозга у крыс SHR, начиная с самых ранних этапов изучения этой линии. Повышенные уровни циркулирующих глюкокортикоидов были выявлены у крыс SHR ещё в 1980–90-е гг. [91], и этот феномен подтверждался в многочисленных последующих исследованиях, в которых отмечалось повышенное содержание прогестерона,

кортикостерона и кортизола у этих животных [92]. Постепенное изменение уровня циркулирующего пролактина, кортикостерона и альдостерона заметно уже в возрасте 2 месяцев, когда уровень артериального давления начинает повышаться; это позволяет предположить, что существует связь между генетически запрограммированным патогенезом спонтанной гипертензии и прогрессивно повышающейся с возрастом чувствительностью ГГАС к стрессу [93]. У молодых крыс SHR функция коры надпочечников усилена, и предполагается, что снижение реакции адренокортикотропного гормона (АКТГ) на стресс и введение экзогенного кортикотропин-релизинг гормона (CRH) у этих животных может быть связано с более высокими уровнями кортикостерона в плазме крови, а также, что повышенный уровень кортикостерона ассоциирован с развитием гипертонии у SHR [94]. Аномальную реакцию ГГАС крыс SHR на CRH связывают с десенсибилизацией гипофиза животных к CRH [95, 96]. Интересно, что «циркадианные часы» надпочечников демонстрируют отчётливое фазовое опережение у линии SHR, что может влиять на регуляцию транскрипции генов, контролируемых такими «часами», и секрецию стероидных гормонов надпочечниками [97]. При этом крысы SHR демонстрируют нарушение регуляции экспрессии генов циркадианного ритма в гиппокампе, миндалине, паравентрикулярном ядре и префронтальной коре в сравнении с WKY [98]. Эти гены являются частью 103 дифференциально экспрессируемых генов в гиппокампе крыс SHR и WKY, выявленных транскриптомным анализом, при этом метаболомный анализ выявил 56 метаболитов со значительными отличиями, включая различные аминокислоты и их метаболиты [99]. В мозге крыс SHR отмечены повышенные базальные уровни фермента, синтезирующего эстроген – ароматазы [70, 100]. Это может свидетельствовать о том, что изменения метаболизма стероидных гормонов у животных этой линии не ограничиваются ГГАС.

Нейромедиаторные системы. Развитие хронической гипертензии сопровождается целым рядом изменений в нейромедиаторном обеспечении мозга. Относительно хорошо исследованы изменения моноаминергической трансмиссии в мозге крыс SHR [29]. У крыс этой линии норадренергическая система гораздо более активна по сравнению с крысами линии WKY, что выражается в более высоком содержании норадреналина в структурах мозга. Путём использования метода суперфузии *in vitro* показано, что стимулированное глутаматом и K^+ высвобождение радиоактивно меченого норадреналина ($[^3H]NE$) из срезов префронтальной коры и гиппокампа у SHR выше, чем у нормотензивных крыс WKY или SD, но высвобождение

норадреналина в ответ на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) у крыс SHR ниже [101, 102]. Эти данные позволяют предположить, что *in vivo* внеклеточные концентрации ГАМК могут быть снижены в гиппокампе SHR. Активность глутаматдекарбокислазы и эффективность связывания рецепторов ГАМК были снижены в гиппокампе крыс SHR по сравнению с крысами WKY в прегипертензивный период онтогенеза и на ранних стадиях проявления гипертензии [103, 104]. Секреция ГАМК, индуцированная K^+ , была снижена в гиппокампе 3–4-месячных крыс SHR по сравнению с WKY [105], и связывание лигандов с ГАМК_B-рецепторами также было слабее [106]. Предполагают, что нарушения равновесия и взаимной регуляции ГАМКергической и моноаминергической трансмиссии также могут лежать в основе гиперактивного поведения крыс SHR. Существенны изменения и дофаминергической трансмиссии. Повышенная двигательная активность крыс SHR позволяет предположить, что у этих животных изменена дофаминергическая трансмиссия [68]. В мозге крыс SHR до двухмесячного возраста наблюдается снижение экспрессии транспортера дофамина DAT, которое нормализуется с возрастом; нарушено высвобождение дофамина в префронтальной коре, прилежащем ядре и хвостатом ядре [29, 39]. В дорсальном гиппокампе крыс SHR снижение экспрессии тирозингидроксилазы коррелировало с ухудшением памяти [107]. В то же время у молодых крыс SHR уровень дофамина в гиппокампе был повышен по сравнению с крысами WKY, экспрессия тирозингидроксилазы и экспрессия практически всех ферментов, участвующих в метаболизме моноаминов, была также повышена [103]. Можно предположить, что преобладание норадренергической трансмиссии, особенно у взрослых и старых животных, обуславливает повышенную активность крыс SHR во многих поведенческих тестах.

Тела холинергических нейронов в основном сосредоточены в базальных ядрах переднего мозга, а их восходящие проекции в новую кору и гиппокамп имеют большое значение для осуществления когнитивных функций. В гиппокампе сублинии крыс SHR, предрасположенных к инсульту, уровень холина был ниже по сравнению с крысами WKY, и с возрастом он продолжал снижаться. Высвобождение ацетилхолина после стимуляции высокими концентрациями K^+ также было снижено [108]. В гиппокампе 15-месячных крыс SHR наблюдали увеличение экспрессии везикулярного транспортера ацетилхолина (VACHT) по сравнению с 4-месячными животными, что свидетельствует о развивающемся дефиците этого медиатора [109]. В гиппокампе 6-месячных крыс SHR уровень везикулярного транспортера ацетилхолина был выше по сравнению с нормотензивными животными [110].

При этом рецепция ацетилхолина в гиппокампе практически не меняется: не обнаружено существенных изменений связывания радиоактивно меченых лигандов никотиновых и мускариновых рецепторов [30, 111].

Данные об особенностях глутаматергической системы крыс SHR немногочисленны и достаточно противоречивы. Было показано функциональное доминирование GluN2B-рецепторов [112], однако не было выявлено значимых различий между крысами SHR и WKY по экспрессии разных субъединиц NMDA-рецепторов глутамата. Увеличение с возрастом экспрессии GluN2B- и GluNA1-рецепторов в гиппокампе коррелировало с увеличением двигательной активности, но не изменениями памяти [113]. Электрофизиологические исследования выявили существенно сниженную трансмиссию, опосредованную глутаматными AMPA-рецепторами, в синапсах пирамидальных клеток от CA3 к CA1 в stratum radiatum и stratum oriens у крыс SHR. Результаты электронной микроскопии указывают на существенное повышение экспрессии субъединицы GluA2/3 в нейронах stratum oriens у этих животных [114]. Представленность симпортера хлорида и калия 5 (KCC2) в гиппокампе крыс SHR повышена, как и сплайс-варианта GLT1b глутаматного транспортера GLT1, в то время как общее количество GLT1 (в основном сплайс-варианта GLT1a) было снижено в сравнении с крысами WKY и SD; этот паттерн указывает на повышенный уровень внеклеточного глутамата [102]. Изменения обмена глутамата в гиппокампе и некоторых других отделах мозга крыс SHR подтверждаются метаболомными исследованиями [103, 115]. В мозге крыс SHR изменена экспрессия некоторых изоформ Homer, семейства каркасных белков, локализованных в постсинаптической плотности глутаматергических возбуждающих синапсов. Как mPNC, так и белки Homer 1a и Homer 2a/b, но не Homer 1b/c, экспрессировались на значительно более низких уровнях в гиппокампе SHR по сравнению с крысами WKY [116].

В целом, для крыс SHR характерно преобладание возбуждающей нейротрансмиссии в гиппокампе. Уровень возбуждающих медиаторов и активность их рецепторов увеличиваются с возрастом. Это коррелирует с более высокой активностью крыс этой линии в поведенческих тестах, поэтому считают, что функциональные нарушения в глутаматергической синаптической передаче могут быть в числе основных механизмов, приводящих к аномальному поведению у SHR [112]. Снижение тонических уровней ГАМК и ацетилхолина и повышение уровня глутамата в гиппокампе может быть причиной наблюдающихся когнитивных нарушений, которые, однако, удаётся выявить не у всех возрастных категорий животных и не во

всех тестах. Интересно, что генетически обусловленная гипертензия у крыс SHR ассоциирована с выраженными изменениями кальциевого гомеостаза. При этом у крыс SHR наблюдаются изменения как внутри-, так и внеклеточного содержания кальция. Они обусловлены изменениями структуры и функционирования кальциевых каналов разных типов, что приводит к перегрузке цитозоля клеток несвязанными ионами Ca^{2+} и их дефициту во внеклеточной среде [32, 117, 118].

У крыс SHR отмечены изменения и ряда других нейромедиаторных систем в структурах лимбической системы мозга. Например, продемонстрировано повышение экспрессии каннабиноидных рецепторов CB1 в прелимбической коре и области 1 поясной извилины, а также в области CA3 дорсального гиппокампа, снижение экспрессии рецепторов TRPV1 в прелимбической и CA1-областях дорсального гиппокампа и её увеличение в базолатеральной миндалине [119]. У этих животных обнаружены также изменения рецепторов гиппокампа, связанных с опиоидной системой, которые, как предполагают, могут играть роль в центральном механизме контроля артериального давления [120].

Нейровоспаление, окислительный стресс, нейротрофический фактор мозга (BDNF). Сосудистые и цереброваскулярные изменения при гипертонической болезни часто связаны с воспалительными процессами. Воспаление поражает эндотелий сосудов, периваскулярные астроциты, которые образуют ГЭБ. Эта воспалительная реакция может привести к процессам нейровоспаления с последующим повреждением мозговой ткани [61]. Воспалительные процессы на уровне целого организма у крыс SHR описаны: было обнаружено повышенное содержание провоспалительных маркеров, уровень которых снижается с возрастом. Крысы SHR возрастом 5 недель демонстрируют повышенные уровни цитокинов, хемокинов, маркеров окислительного стресса в сыворотке крови и селезёнке по сравнению с 10-недельными животными [121].

Несколько групп исследователей с использованием различных подходов показали наличие процессов нейровоспаления в мозге крыс SHR. Макро- и микроглиоз, описанный рядом исследователей [61], отражает клеточные признаки нейровоспаления. В гиппокампе крыс SHR была повышена экспрессия TLR4 (Toll-подобного рецептора), GFAP и маркера микроглии Iba1 (Ionized calcium binding adaptor molecule 1). Высокую экспрессию TLR4 и ответ глиальных клеток в гиппокампе при гипертензии считают одним из ключевых механизмов повреждения мелких сосудов, результатом которого могут быть когнитивные нарушения [122]. По сравнению с крысами WKY у крыс

SHR уровни цитокинов интерлейкина (IL) IL-1 β и TNF- α в гиппокампе были повышены. Значительное повышение уровня провоспалительного цитокина IL-1 β отмечено в поле CA1 гиппокампа крыс SHR [61]. Старение крыс SHR приводит к значительному увеличению числа активированных астроцитов и апоптозных клеток, что сопровождается повышенной экспрессией маркеров окислительного стресса индуцибельной изоформы синтазы оксида азота (iNOS) и белка gp47phox, а также регуляторных белков апоптоза (Bax и каспаза-3). Сравнение с аналогичными по возрасту крысами WKY показало, что как старение, так и гипертония усиливают повреждение мозга и окислительный стресс в гиппокампе гипертензивных животных [123]. На фоне увеличения числа рамифицированных Iba1-позитивных глиальных клеток в гиппокампе крыс SHR обнаружено возрастание экспрессии сывороточной активируемой глюкокортикоидами киназы 1 (Sgk1), циклооксигеназы 2 (Cox2) и инфламмосомы Nlrp3, тогда как экспрессия мРНК трансформирующего фактора роста- β (Tgf β) и NADPH-диафоразная активность NOS были снижены [83]. В гиппокампе и гипоталамусе крыс SHR заметно повышена экспрессия белка NF- κ B и способствующей воспалению iNOS, а также клеток, экспрессирующих расщеплённую каспазу-3 [124]. Другими авторами были получены противоположные данные: в гиппокампе взрослых крыс SHR продемонстрирована сниженная экспрессия iNOS на фоне повышенной экспрессии гемоксигеназы HO-1 [125]. У взрослых крыс SHR активность глутатионпероксидазы и уровни TNF- α были снижены в гиппокампе и префронтальной коре. Предполагается, что крысы SHR обладают окислительным профилем, который характеризуется увеличением выработки активных форм кислорода без эффективной антиоксидантной защиты и дефицитом цитокина TNF- α [126].

Несмотря на ряд противоречивых данных, обусловленных, наиболее вероятно, использованием животных разного возраста, имеющиеся результаты надёжно свидетельствуют о развитии нейровоспаления и окислительного стресса в гиппокампе крыс SHR. Это может быть одной из основных причин того, что крысы SHR демонстрируют более низкую экспрессию BDNF в гиппокампе по сравнению с крысами линий Wistar и WKY [40, 70, 100]. Известно, что дефицит BDNF ассоциирован с нарушениями глутаматергической нейротрансмиссии, и в этом взаимодействии участвуют механизмы, связанные с рецепторами как глутамата, так и BDNF [127]. Дефицит BDNF, наряду с избытком глюкокортикоидов, нейровоспалительными процессами в гиппокампе и окислительным стрессом, также является важным механизмом, который опосредует подавление нейрогенеза в гиппокам-

пе [128]. Действительно, снижение нейрогенеза отмечено в зубчатой извилине крыс SHR [70, 100] и может вносить важный вклад в развитие когнитивных нарушений, наряду с нейродегенерацией.

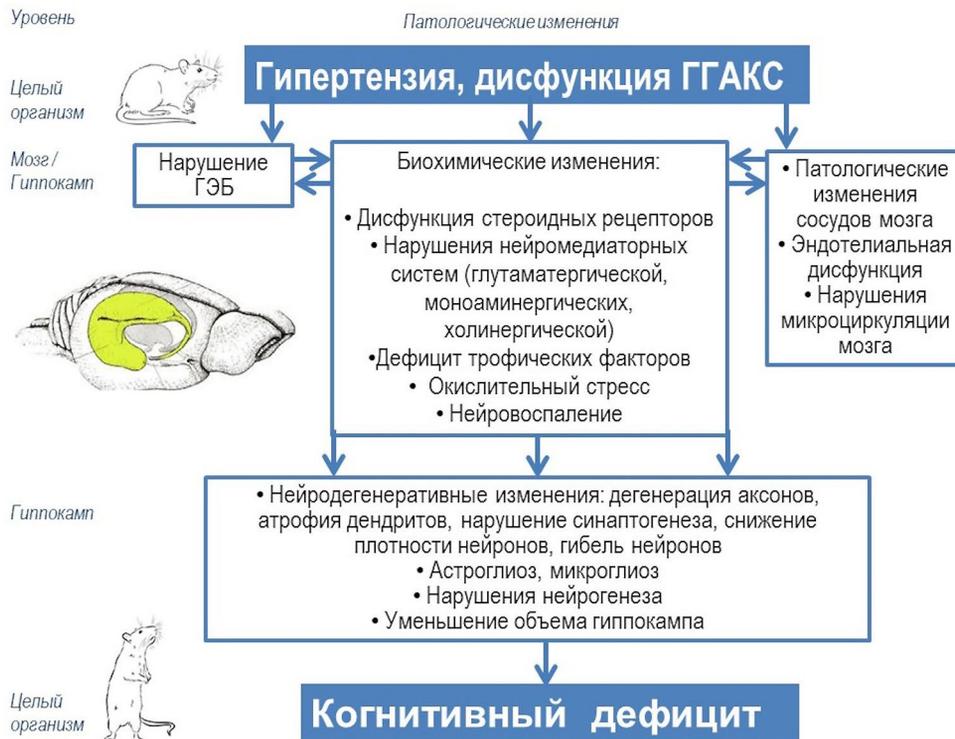
ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Мозг подобен скороварке, и он может выдерживать не так много, прежде чем взорвётся».

Кэти Гласс, британская писательница

Практически все биохимические механизмы, нарушение которых лежит в основе структурных изменений в гиппокампе, находятся под контролем ГТАКС [129], поэтому выявленная на раннем этапе исследования крыс SHR дисфункция этой основной нейрогуморальной системы организма на разных уровнях (исполнительного гормона кортикостерона, его рецепторов, регуляции на уровне гипоталамуса, гипофиза и надпочечников) может быть причиной изменений, найденных у животных этой линии в сравнении с нормотензивными. Нет сомнений в наличии многочисленных механистических связей гипертонии и нарушений ГТАКС, однако большинство механизмов ассоциации ГТАКС с различными системами организма в целом и мозга в частности, опосредующими повышенное давление крови при генетической гипертонии у крыс SHR, остаётся неисследованным. Основные гиппокампальные изменения у крыс этой линии кратко представлены на схеме (рисунок). Глобальные изменения на уровне организма (гипертония, дисфункция ГТАКС) несомненно ассоциированы с развитием сосудистой патологии и нарушением ГЭБ. Изменения множественных биохимических глюкокортикоид-зависимых процессов в гиппокампе (дисфункция стероидных рецепторов, нарушения нейромедиаторных систем, дефицит BDNF, окислительный стресс, нейровоспаление) взаимосвязаны, и эти связи многочисленны и разнонаправлены. Возникающие на базе этих процессов структурные изменения включают клеточные процессы нейровоспаления (микроглиоз, астроглиоз), изменения нейрогенеза в субгранулярной нейрогенной нише, нейродегенеративные процессы на уровне синапсов, аксонов и дендритов вплоть до гибели нервных клеток. Следствием этого является нарушение функционирования гиппокампа, ключевой структуры лимбической системы, необходимой для осуществления когнитивных функций. Этот этап вновь реализуется на организменном уровне: возникают изменения поведения, когнитивный дефицит.

Крысы SHR представляют собой модель гипертонии и повреждения сосудов [61]. Принято считать, что цереброваскулярные изменения у SHR



Линия SHR как модель сосудистой деменции: изменения в гиппокампе. Схема показывает, каким образом глобальные изменения на уровне целого организма (гипертензия и нарушение функционирования ГГКС) последовательно приводят к патологическим биохимическим и структурным изменениям в гиппокампе на фоне сосудистой патологии мозга и нарушения ГЭБ. Нейродегенеративные процессы и патологические изменения нейрогенеза в гиппокампе влияют на его функционирование, приводя в конечном итоге к когнитивным расстройствам, последствия которых реализуются на уровне поведения

могут имитировать заболевания сосудов головного мозга у лиц с артериальной гипертензией. Поскольку нарушение памяти у крыс SHR связано с гипоперфузией и сосудистой дисфункцией гиппокампа [20], животные этой линии в последние годы также рассматриваются как модель сосудистой деменции [61, 69]. Недавно было показано, что при проведении теста на толерантность к глюкозе уровень инсулина в плазме крови был значительно повышен у 7-месячных крыс SHR по сравнению с WKY. Крысы SHR демонстрировали сниженную экспрессию и повышенную активность β -субъединицы инсулинового рецептора (IR) в гиппокампе и неокортексе на фоне изменения соотношения фосфорилированной и общей киназы гликогенсинтазы 3 β [130]. Иными словами, когнитивный дефицит у крыс SHR сопровождается как центральной, так и периферической дисфунк-

цией инсулиновой системы, что позволяет дополнительно рассматривать линию SHR как модель деменции, индуцированной инсулинорезистентностью.

Вклад авторов. Концепция – М.С. и Н.Г; подбор литературы и подготовка рукописи – М.С., Д.М. и Н.Г; окончательный вариант рукописи был прочитан и одобрен всеми авторами.

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, проект № 22-15-00132.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Соблюдение этических норм. Настоящая статья не содержит описания каких-либо исследований с участием людей или животных в качестве объектов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Santisteban, M. M., Iadecola, C., and Carnevale, D. (2023) Hypertension, neurovascular dysfunction, and cognitive impairment, *Hypertension*, **80**, 22-34, <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.122.18085>.
2. Iadecola, C., Smith, E. E., Anrather, J., Gu, C., Mishra, A., Misra, S., Perez-Pinzon, M. A., Shih, A. Y., Sorond, F. A., van Veluw, S. J., and Wellington, C. L. (2023) The neurovasculome: key roles in brain health and cognitive impairment:

- a scientific statement from the American heart association/American stroke association, *Stroke*, **54**, 251-271, <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000431>.
3. Skoog, I., Lernfelt, B., Landahl, S., Palmertz, B., Andreasson, L. A., Nilsson, L., Persson, G., Odén, A., and Svanborg, A. (1996) 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia, *Lancet*, **347**, 1141-1145, [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90608-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90608-x).
 4. Launer, L. J., Ross, G. W., Petrovitch, H., Masaki, K., Foley, D., White, L. R., and Havlik, R. J. (2000) Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study, *Neurobiol. Aging*, **21**, 49-55, [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00096-8](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00096-8).
 5. Tzourio, C., Dufouil, C., Ducimetière, P., and Alpérovitch, A. (1999) Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of vascular aging, *Neurology*, **53**, 1948-1952, <https://doi.org/10.1212/wnl.53.9.1948>.
 6. Lancaster, K., Xu, Y., Savage, G., Cysique, L. A., and Peters, R. (2022) Blood pressure change and cognition in childhood and early adulthood: a systematic review, *Ther. Adv. Chronic Dis.*, **13**, 20406223221085111, <https://doi.org/10.1177/20406223221085111>.
 7. Iadecola, C., and Gottesman, R. F. (2019) Neurovascular and cognitive dysfunction in hypertension: epidemiology, pathobiology and treatment, *Circ. Res.*, **124**, 1025-1044, <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.313260>.
 8. Симонов П. В. (2004) Избранные труды. Т. 1. Мозг: эмоции, потребности, поведение (Шевелев И. А., Раевский В. В., ред.), Наука, Москва.
 9. Виноградова О. С. (1975) Гиппокамп и память, Наука, Москва, 332 с.
 10. Dolan, R. J. (2002) Human memory systems, in *Memory and Emotions, Proceedings of the International School of Biocybernetics* (Calabrese, P., and Neugebauer, A., eds) New Jersey, London, Singapore, Hong Kong, World Scientific, pp. 183-201.
 11. Cervós-Navarro, J., and Diemer, N. H. (1991) Selective vulnerability in brain hypoxia, *Crit. Rev. Neurobiol.*, **6**, 149-182.
 12. Hossmann, K. A. (2000) The hypoxic brain. Insights from ischemia research, *Adv. Exp. Med. Biol.*, **474**, 155-169.
 13. Stamenkovic, S., Li, Y., Waters, J., and Shih, A. (2023) Deep imaging to dissect microvascular contributions to white matter degeneration in rodent models of dementia, *Stroke*, **54**, 1403-1415, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.037156>.
 14. Gulyaeva, N. V. (2019) Functional neurochemistry of the ventral and dorsal hippocampus: stress, depression, dementia and remote hippocampal damage, *Neurochem. Res.*, **44**, 1306-1322, <https://doi.org/10.1007/s11064-018-2662-0>.
 15. Shoemaker, J. K., and Goswami, R. (2015) Forebrain neurocircuitry associated with human reflex cardiovascular control, *Front. Physiol.*, **6**, 240, <https://doi.org/10.3389/fphys.2015.00240>.
 16. Shoemaker, J. K., Norton, K. N., Baker, J., and Luchyshyn, T. (2015) Forebrain organization for autonomic cardiovascular control, *Auton. Neurosci.*, **188**, 5-9, <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.10.022>.
 17. Johnson, A. C. (2023) Hippocampal vascular supply and its role in vascular cognitive impairment, *Stroke*, **54**, 673-685, <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.122.038263>.
 18. Ji, X., Ferreira, T., Friedman, B., Liu, R., Liechty, H., Bas, E., Chandrashekar, J., and Kleinfeld, D. (2021) Brain microvasculature has a common topology with local differences in geometry that match metabolic load, *Neuron*, **109**, 1168-1187, e13, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.02.006>.
 19. Zhang, X., Yin, X., Zhang, J., Li, A., Gong, H., Luo, Q., Zhang, H., Gao, Z., and Jiang, H. (2019) High-resolution mapping of brain vasculature and its impairment in the hippocampus of Alzheimer's disease mice, *Natl. Sci. Rev.*, **6**, 1223-1238, <https://doi.org/10.1093/nsr/nwz124>.
 20. Johnson, A. C., Miller, J. E., and Cipolla, M. J. (2020) Memory impairment in spontaneously hypertensive rats is associated with hippocampal hypoperfusion and hippocampal vascular dysfunction, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **40**, 845-859, <https://doi.org/10.1177/0271678X19848510>.
 21. Johnson, A. C., and Cipolla, M. J. (2017) Altered hippocampal arteriole structure and function in a rat model of preeclampsia: potential role in impaired seizure-induced hyperemia, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **37**, 2857-2869, <https://doi.org/10.1177/0271678X16676287>.
 22. Zhou, T. D., Zhang, Z., Balachandrasekaran, A., Raji, C. A., Becker, J. T., Kuller, L. H., Ge, Y., Lopez, O. L., Dai, W., and Gach, H. M. (2023) Prospective longitudinal perfusion in probable Alzheimer's disease correlated with atrophy in temporal lobe, *Aging Dis.*, <https://doi.org/10.14336/AD.2023.0430>.
 23. Camargo, A., and Wang, Z. (2021) Longitudinal cerebral blood flow changes in normal aging and the Alzheimer's disease continuum identified by arterial spin labeling MRI, *J. Alzheimer's Dis.*, **81**, 1727-1735, <https://doi.org/10.3233/JAD-210116>.
 24. Sible, I. J., Yew, B., Dutt, S., Li, Y., Blanken, A. E., Jang, J. Y., Ho, J. K., Marshall, A. J., Kapoor, A., Gaubert, A., Bangen, K. J., Sturm, V. E., Shao, X., Wang, D. J., and Nation, D. A. (2022) Selective vulnerability of medial temporal regions

- to short-term blood pressure variability and cerebral hypoperfusion in older adults, *Neuroimage Rep.*, **2**, 100080, <https://doi.org/10.1016/j.ynirp.2022.100080>.
25. Vikner, T., Eklund, A., Karalija, N., Malm, J., Riklund, K., Lindenberger, U., Bäckman, L., Nyberg, L., and Wåhlin, A. (2021) Cerebral arterial pulsatility is linked to hippocampal microvascular function and episodic memory in healthy older adults, *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **41**, 1778-1790, <https://doi.org/10.1177/0271678X20980652>.
 26. Okamoto, K., and Aoki, K. (1963) Development of a strain of spontaneously hypertensive rats, *Jpn. Circ. J.*, **27**, 282-293, <https://doi.org/10.1253/jcj.27.282>.
 27. Okamoto, K., Tabei, R., Fukushima, M., Nosaka, S., Yamori, Y., Ichijima, K., Haebara, H., Matsumoto, M., Maruyama, T., Suzuki, Y., and Tamegai, M. (1966) Further observations of the development of a strain of spontaneously hypertensive rats, *Jpn. Circ. J.*, **30**, 703-716, <https://doi.org/10.1253/jcj.30.703>.
 28. Trippodo, N. C., and Frohlich, E. D. (1981) Similarities of genetic (spontaneous) hypertension. Man and rat, *Circ. Res.*, **48**, 309-319, <https://doi.org/10.1161/01.res.48.3.309>.
 29. Tayebati, S. K., Tomassoni, D., and Amenta, F. (2012) Spontaneously hypertensive rat as a model of vascular brain disorder: microanatomy, neurochemistry and behavior, *J. Neurol. Sci.*, **322**, 241-249, <https://doi.org/10.1016/j.jns.2012.05.047>.
 30. Gattu, M., Terry, A. V., Pauly, J. R., and Buccafusco, J. J. (1997) Cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats: role of central nicotinic receptors. Part II, *Brain Res*, **771**, 104-114, [https://doi.org/10.1016/s0006-8993\(97\)00794-4](https://doi.org/10.1016/s0006-8993(97)00794-4).
 31. Азова М. М., Благодравов М. Л., Фролов В. А., Гигани О. Б., Гигани О. О. (2012) Апоптоз кардиомиоцитов и гипертрофия миокарда в динамике генетически обусловленной артериальной гипертензии у крыс, *Вестник РГМУ*, **6**, 63-65.
 32. Kockskämper, J., and Pluteanu, F. (2022) Left atrial myocardium in arterial hypertension, *Cells*, **11**, 3157, <https://doi.org/10.3390/cells11193157>.
 33. Safar, M., Chamiot-Clerc, P., Dagher, G., and Renaud, J. F. (2001) Pulse pressure, endothelium function, and arterial stiffness in spontaneously hypertensive rats, *Hypertension*, **38**, 1416-1421, <https://doi.org/10.1161/hy1201.096538>.
 34. Félétou, M., Verbeuren, T. J., and Vanhoutte, P. M. (2009) Endothelium-dependent contractions in SHR: a tale of prostanoid TP and IP receptors, *Br. J. Pharmacol.*, **156**, 563-574, <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2008.00060.x>.
 35. Gluais, P., Lonchamp, M., Morrow, J. D., Vanhoutte, P. M., and Feletou, M. (2005) Acetylcholine-induced endothelium-dependent contractions in the SHR aorta: the Janus face of prostacyclin, *Br. J. Pharmacol.*, **146**, 834-845, <https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0706390>.
 36. Hirsh, R. (1974) The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: a theory, *Behav. Biol.*, **12**, 421-444, [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(74\)92231-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(74)92231-7).
 37. Gilmore, A. W., Audrain, S., and Martin, A. (2022) Specifying 'where' and 'what' is critical for testing hippocampal contributions to memory retrieval, *Cogn. Neurosci.*, **13**, 144-146, <https://doi.org/10.1080/17588928.2022.2076071>.
 38. Kantak, K. M. (2022) Rodent models of attention-deficit hyperactivity disorder: An updated framework for model validation and therapeutic drug discovery, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **216**, 173378, <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2022.173378>.
 39. Regan, S. L., Williams, M. T., and Vorhees, C. V. (2022) Review of rodent models of attention deficit hyperactivity disorder, *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **132**, 621-637, <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.11.041>.
 40. Tchekalarova, J., Krushovlieva, D., Ivanova, P., and Kortenska, L. (2023) Spontaneously hypertensive rats vs. Wistar Kyoto and Wistar rats: An assessment of anxiety, motor activity, memory performance, and seizure susceptibility, *Physiol. Behav.*, **269**, 114268, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2023.114268>.
 41. Ferguson, S. A., and Gray, E. P. (2005) Aging effects on elevated plus maze behavior in spontaneously hypertensive, Wistar-Kyoto and Sprague-Dawley male and female rats, *Physiol. Behav.*, **85**, 621-628, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2005.06.009>.
 42. Kantak, K. M., Singh, T., Kerstetter, K. A., Dembro, K. A., Mutebi, M. M., Harvey, R. C., Deschepper, C. F., and Dwoskin, L. P. (2008) Advancing the spontaneous hypertensive rat model of attention deficit/hyperactivity disorder, *Behav. Neurosci.*, **122**, 340-357, <https://doi.org/10.1037/0735-7044.122.2.340>.
 43. Sagvolden, T., Pettersen, M. B., and Larsen, M. C. (1993) Spontaneously hypertensive rats (SHR) as a putative animal model of childhood hyperkinesia: SHR behavior compared to four other rat strains, *Physiol. Behav.*, **54**, 1047-1055, [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(93\)90323-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(93)90323-8).
 44. De Bruin, N. M. W. J., Kiliaan, A. J., De Wilde, M. C., and Broersen, L. M. (2003) Combined uridine and choline administration improves cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats, *Neurobiol. Learn Mem.*, **80**, 63-79, [https://doi.org/10.1016/s1074-7427\(03\)00024-8](https://doi.org/10.1016/s1074-7427(03)00024-8).
 45. King, J. A., Barkley, R. A., Delville, Y., and Ferris, C. F. (2000) Early androgen treatment decreases cognitive function and catecholamine innervation in an animal model of ADHD, *Behav. Brain Res.*, **107**, 35-43, [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(99\)00113-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(99)00113-8).

46. Wyss, J. M., Kadish, I., and van Groen, T. (2003) Age-related decline in spatial learning and memory: attenuation by captopril, *Clin. Exp. Hypertens.*, **25**, 455-474, <https://doi.org/10.1081/ceh-120024988>.
47. Wyss, J. M., Chambless, B. D., Kadish, I., and van Groen, T. (2000) Age-related decline in water maze learning and memory in rats: strain differences, *Neurobiol. Aging*, **21**, 671-681, [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(00\)00132-9](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(00)00132-9).
48. Ronchetti, S., Labombarda, F., Roig, P., de Nicola, A. F., and Pietranera, L. (2023) Beneficial effects of the phytoestrogen genistein on hippocampal impairments of spontaneously hypertensive rats (SHR), *J. Neuroendocrinol.*, **35**, e13228, <https://doi.org/10.1111/jne.13228>.
49. Coatl-Cuaya, H., Tendilla-Beltrán, H., de Jesús-Vásquez, L. M., Garcés-Ramírez, L., Gómez-Villalobos, M. de J., and Flores, G. (2022) Losartan enhances cognitive and structural neuroplasticity impairments in spontaneously hypertensive rats, *J. Chem. Neuroanat.*, **120**, 102061, <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2021.102061>.
50. Nakamura-Palacios, E. M., Caldas, C. K., Fiorini, A., Chagas, K. D., Chagas, K. N., and Vasquez, E. C. (1996) Deficits of spatial learning and working memory in spontaneously hypertensive rats, *Behav. Brain Res.*, **74**, 217-221, [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(95\)00165-4](https://doi.org/10.1016/0166-4328(95)00165-4).
51. Slotnick, S. D. (2023) No convincing evidence the hippocampus is associated with working memory, *Cogn. Neurosci.*, **14**, 96-106, <https://doi.org/10.1080/17588928.2023.2223919>.
52. Hughes, T. M., Craft, S., and Lopez, O. L. (2015) Review of 'the potential role of arterial stiffness in the pathogenesis of Alzheimer's disease', *Neurodegener. Dis. Manag.*, **5**, 121-135, <https://doi.org/10.2217/nmt.14.53>.
53. Triantafyllou, A., Ferreira, J. P., Kobayashi, M., Micard, E., Xie, Y., Kearney-Schwartz, A., Hossu, G., Rossignol, P., Bracard, S., and Benetos, A. (2020) Longer duration of hypertension and MRI microvascular brain alterations are associated with lower hippocampal volumes in older individuals with hypertension, *J. Alzheimers Dis.*, **74**, 227-235, <https://doi.org/10.3233/JAD-190842>.
54. Cai, G., Wang, Y., Chen, R., Xu, S., Luo, J., Sun, Q., Li, M., Lin, H., Zhang, Q., Zheng, Y., Lin, H., and Liu, J. (2022) Hypertension status moderated the relationship between the hippocampal subregion of the left GC-ML-DG and cognitive performance in subjective cognitive decline, *Dis. Markers*, **15**, 7938001, <https://doi.org/10.1155/2022/7938001>.
55. Guo, C. P., Wei, Z., Huang, F., Qin, M., Li, X., Wang, Y. M., Wang, Q., Wang, J. Z., Liu, R., Zhang, B., Li, H. L., and Wang, X. C. (2017) High salt induced hypertension leads to cognitive defect, *Oncotarget*, **8**, 95780-95790, <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21326>.
56. Meissner, A., Garcia-Serrano, A. M., Vanherle, L., Rafiee, Z., Don-Doncow, N., Skoug, C., Larsson, S., Gottschalk, M., Magnusson, M., and Duarte, J. M. N. (2022) Alterations to cerebral perfusion, metabolite profiles, and neuronal morphology in the hippocampus and cortex of male and female mice during chronic exposure to a high-salt diet, *Int. J. Mol. Sci.*, **24**, 300, <https://doi.org/10.3390/ijms24010300>.
57. Wang, Y., Zhang, Y., Wang, W., Liu, X., Chi, Y., Lei, J., Zhang, B., and Zhang, T. (2019) Effects of circadian rhythm disorder on the hippocampus of SHR and WKY rats, *Neurobiol. Learn. Memory*, **168**, 107141, <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2019.107141>.
58. Sabbatini, M., Strocchi, P., Vitaoli, L., and Amenta, F. (2001) Microanatomical changes of intracerebral arteries in spontaneously hypertensive rats: a model of cerebrovascular disease of the elderly, *Mech. Ageing Dev.*, **122**, 1257-1268, [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00234-2](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00234-2).
59. Sabbatini, M., Baldoni, E., Cadoni, A., Vitaoli, L., Zicca, A., and Amenta, F. (1999) Forebrain white matter in spontaneously hypertensive rats: a quantitative image analysis study, *Neurosci. Lett.*, **265**, 5-8, [https://doi.org/10.1016/s0304-3940\(99\)00151-2](https://doi.org/10.1016/s0304-3940(99)00151-2).
60. Koundal, S., Liu, X., Sanggaard, S., Mortensen, K., Wardlaw, J., Nedergaard, M., Benveniste, H., and Lee, H. (2019) Brain morphometry and longitudinal relaxation time of spontaneously hypertensive rats (SHR) in early and intermediate stages of hypertension investigated by 3D VFA-SPGR MRI, *Neuroscience*, **404**, 14-26, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.01.030>.
61. Tayebati, S. K., Tomassoni, D., and Amenta, F. (2016) Neuroinflammatory markers in spontaneously hypertensive rat brain: an immunohistochemical study, *CNS Neurol. Disord. Drug Targets*, **15**, 995-1000, <https://doi.org/10.2174/1871527315666160527155014>.
62. Bendel, P., and Eilam, R. (1992) Quantitation of ventricular size in normal and spontaneously hypertensive rats by magnetic resonance imaging, *Brain Res.*, **574**, 224-228, [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(92\)90820-y](https://doi.org/10.1016/0006-8993(92)90820-y).
63. Tajima, A., Hans, F. J., Livingstone, D., Wei, L., Finnegan, W., DeMaro, J., and Fenstermacher, J. (1993) Smaller local brain volumes and cerebral atrophy in spontaneously hypertensive rats, *Hypertension*, **21**, 105-111, <https://doi.org/10.1161/01.hyp.21.1.105>.
64. Lolansen, S. D., Barbuskaite, D., Ye, F., Xiang, J., Keep, R. F., MacAulay, N. (2023) Spontaneously hypertensive rats can become hydrocephalic despite undisturbed secretion and drainage of cerebrospinal fluid, *Fluids Barriers CNS*, **20**, 53, <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00448-x>.

65. Huang, S. M., Wu, Y. L., Peng, S. L., Peng, H. H., Huang, T. Y., Ho, K. C., and Wang, F. N. (2016) Inter-strain differences in default mode network: a resting state fMRI study on spontaneously hypertensive rat and Wistar Kyoto rat, *Sci. Rep.*, **6**, 21697, <https://doi.org/10.1038/srep21697>.
66. Sabbatini, M., Stocchi, P., Vitaoli, L., and Amenta, F. (2000) The hippocampus in spontaneously hypertensive rats: a quantitative microanatomical study, *Neuroscience*, **100**, 251-258, [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00297-9](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00297-9).
67. Sabbatini, M., Catalani, A., Consoli, C., Marletta, N., Tomassoni, D., and Avola, R. (2002) The hippocampus in spontaneously hypertensive rats: an animal model of vascular dementia? *Mech. Ageing Dev.*, **123**, 547-559, [https://doi.org/10.1016/s0047-6374\(01\)00362-1](https://doi.org/10.1016/s0047-6374(01)00362-1).
68. Sánchez, F., Gómez-Villalobos, M. de J., Juárez, I., Quevedo, L., and Flores, G. (2011) Dendritic morphology of neurons in medial prefrontal cortex, hippocampus, and nucleus accumbens in adult SH rats, *Synapse*, **65**, 198-206, <https://doi.org/10.1002/syn.20837>.
69. Solis-Gaspar, C., Vazquez-Roque, R. A., de Jesús Gómez-Villalobos, M., and Flores, G. (2016) Cerebrolysin improves memory and ameliorates neuronal atrophy in spontaneously hypertensive, aged rats, *Synapse*, **70**, 378-389, <https://doi.org/10.1002/syn.21912>.
70. Pietranera, L., Brocca, M. E., Roig, P., Lima, A., Garcia-Segura, L. M., and de Nicola, A. F. (2015) Estrogens are neuroprotective factors for hypertensive encephalopathy, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **146**, 15-25, <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2014.04.001>.
71. Lin, Z., Lu, Y., Li, S., Li, Y., Li, H., Li, L., and Wang, L. (2022) Effect of eplerenone on cognitive impairment in spontaneously hypertensive rats, *Am. J. Transl. Res.*, **14**, 3864-3878.
72. Ritz, M.-F., Fluri, F., Engelter, S. T., Schaeren-Wiemers, N., and Lyrer, P. A. (2009) Cortical and putamen age-related changes in the microvessel density and astrocyte deficiency in spontaneously hypertensive and stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Curr. Neurovasc. Res.*, **6**, 279-287, <https://doi.org/10.2174/156720209789630311>.
73. Fukuda, A. M., and Badaut, J. (2012) Aquaporin 4: a player in cerebral edema and neuroinflammation, *J. Neuroinflammation*, **9**, 279, <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-279>.
74. Nicchia, G. P., Nico, B., Camassa, L. M. A., Mola, M. G., Loh, N., Dermietzel, R., Spray, D. C., Svelto, M., and Frigeri, A. (2004) The role of aquaporin-4 in the blood-brain barrier development and integrity: studies in animal and cell culture models, *Neuroscience*, **129**, 935-944, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.07.055>.
75. Mader, S., and Brimberg, L. (2019) Aquaporin-4 water channel in the brain and its implication for health and disease, *Cells*, **8**, 90, <https://doi.org/10.3390/cells8020090>.
76. Dunn, C., Sturdivant, N., Venier, S., Ali, S., Wolchok, J., and Balachandran, K. (2021) Blood-brain barrier breakdown and astrocyte reactivity evident in the absence of behavioral changes after repeated traumatic brain injury, *Neurotrauma Rep.*, **2**, 399-410, <https://doi.org/10.1089/neur.2021.0017>.
77. Cibelli, A., Stout, R., Timmermann, A., de Menezes, L., Guo, P., Maass, K., Seifert, G., Steinhäuser, C., Spray, D. C., and Scemes, E. (2021) Cx43 carboxyl terminal domain determines AQP4 and Cx30 endfoot organization and blood brain barrier permeability, *Sci. Rep.*, **11**, 24334, <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03694-x>.
78. Kushwaha, R., Li, Y., Makarava, N., Pandit, N. P., Molesworth, K., Birukov, K. G., and Baskakov, I. V. (2023) Reactive astrocytes associated with prion disease impair the blood brain barrier, *Neurobiol. Dis.*, **185**, 106264, <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2023.106264>.
79. Wang, L., Wu, L., Duan, Y., Xu, S., Yang, Y., Yin, J., Lang, Y., Gao, Z., Wu, C., Lv, Z., Shi, J., Wu, D., and Ji, X. (2022) Phenotype shifting in astrocytes account for benefits of intra-arterial selective cooling infusion in hypertensive rats of ischemic stroke, *Neurotherapeutics*, **19**, 386-398, <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01186-y>.
80. Ramos, A. J. (2023) Brain renin-angiotensin system in the injured brain: the role of astrocytes and microglia, in *Angiotensin: From Kidney to Coronavirus* (Pilowsky, P., ed.) Amsterdam, Elsevier, pp. 449-471, <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-99618-1.00016-7>.
81. Fang, Z., Shen, G., Amin, N., Lou, C., Wang, C., and Fang, M. (2023) Effects of neuroinflammation and autophagy on the structure of the blood-brain barrier in ADHD model, *Neuroscience*, **530**, 17-25, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2023.08.025>.
82. Zhang, P., Fang, H., Lou, C., Ye, S., Shen, G., Chen, S., Amin, N., Botchway, B. O. A., and Fang, M. (2022) Enhanced glial reaction and altered neuronal nitric oxide synthase are implicated in attention deficit hyperactivity disorder, *Front. Cell Dev. Biol.*, **10**, 901093, <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.901093>.
83. Brocca, M. E., Pietranera, L., Meyer, M., Lima, A., Roig, P., de Kloet, E. R., and de Nicola, A. F. (2017) Mineralocorticoid receptor associates with pro-inflammatory bias in the hippocampus of spontaneously hypertensive rats, *J. Neuroendocrinol.*, **29**, <https://doi.org/10.1111/jne.12489>.
84. McEwen, B. S., Nasca, C., and Gray, J. D. (2015) Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex, *Neuropsychopharmacology*, **41**, 3-23, <https://doi.org/10.1038/npp.2015.171>.
85. Gadek-Michalska, A., Tadeusz, J., Rachwalska, P., and Bugajski, J. (2013) Cytokines, prostaglandins and nitric oxide in the regulation of stress-response systems, *Pharmacol. Rep.*, **65**, 1655-1662, [https://doi.org/10.1016/s1734-1140\(13\)71527-5](https://doi.org/10.1016/s1734-1140(13)71527-5).

86. Gomez-Sanchez, E. P. (2014) Brain mineralocorticoid receptors in cognition and cardiovascular homeostasis, *Steroids*, **91**, 20-31, <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.08.014>.
87. Sapolsky, R. M. (2003) Stress and plasticity in the limbic system, *Neurochem. Res.*, **28**, 1735-1742, <https://doi.org/10.1023/a:1026021307833>.
88. Sorrells, S. F., Caso, J. R., Munhoz, C. D., and Sapolsky, R. M. (2009) The stressed CNS: when glucocorticoids aggravate inflammation, *Neuron*, **64**, 33-39, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2009.09.032>.
89. Brocca, M. E., Pietranera, L., de Kloet, E. R., and de Nicola, A. F. (2019) Mineralocorticoid receptors, neuroinflammation and hypertensive encephalopathy, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **39**, 483-492, <https://doi.org/10.1007/s10571-018-0610-9>.
90. Pietranera, L., Brocca, M. E., Cymeryng, C., Gomez-Sanchez, E., Gomez-Sanchez, C. E., Roig, P., Lima, A., and De Nicola, A. F. (2012) Increased expression of the mineralocorticoid receptor in the brain of spontaneously hypertensive rats, *J. Neuroendocrinol.*, **24**, 1249-1258, <https://doi.org/10.1111/j.1365-2826.2012.02332.x>.
91. Kenyon, C. J., Panarelli, M., Holloway, C. D., Dunlop, D., Morton, J. J., Connell, J. M., and Fraser, R. (1993) The role of glucocorticoid activity in the inheritance of hypertension: studies in the rat, *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **45**, 7-11, [https://doi.org/10.1016/0960-0760\(93\)90115-d](https://doi.org/10.1016/0960-0760(93)90115-d).
92. Kozłowska, A., Wojtacha, P., Równiak, M., Kolenkiewicz, M., and Tsai, M.-L. (2019) Differences in serum steroid hormones concentrations in Spontaneously Hypertensive Rats (SHR) – an animal model of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD), *Physiol. Res.*, **68**, 25-36, <https://doi.org/10.33549/physiolres.933907>.
93. Iams, S. G., McMurthy, J. P., and Wexler, B. C. (1979) Aldosterone, deoxycorticosterone, corticosterone, and prolactin changes during the lifespan of chronically and spontaneously hypertensive rats, *Endocrinology*, **104**, 1357-1363, <https://doi.org/10.1210/endo-104-5-1357>.
94. Hashimoto, K., Makino, S., Hirasawa, R., Takao, T., Sugawara, M., Murakami, K., Ono, K., and Ota, Z. (1989) Abnormalities in the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in spontaneously hypertensive rats during development of hypertension, *Endocrinology*, **125**, 1161-1167, <https://doi.org/10.1210/endo-125-3-1161>.
95. Fukuda, N., Honda, M., and Hatano, M. (1987) Abnormal response of adrenocorticotropin to corticotropin releasing factor in spontaneously hypertensive rats, *Jpn. Circ. J.*, **51**, 556-562, <https://doi.org/10.1253/jcj.51.556>.
96. Hattori, T., Hashimoto, K., and Ota, Z. (1986) Adrenocorticotropin responses to corticotropin releasing factor and vasopressin in spontaneously hypertensive rats, *Hypertension*, **8**, 386-390, <https://doi.org/10.1161/01.hyp.8.5.386>.
97. Tanaka, S., Ueno, T., Tsunemi, A., Nagura, C., Tahira, K., Fukuda, N., Soma, M., Abe, M. (2019) The adrenal gland circadian clock exhibits a distinct phase advance in spontaneously hypertensive rats, *Hypertens. Res.*, **42**, 165-173, <https://doi.org/10.1038/s41440-018-0148-8>.
98. Murray, A., Tharmalingam, S., Khurana, S., Lalonde, C., Nguyen, P., and Tai, T. C. (2022) Effect of prenatal glucocorticoid exposure on circadian rhythm gene expression in the brains of adult rat offspring, *Cells*, **11**, 1613, <https://doi.org/10.3390/cells11101613>.
99. Li, Y., Chu, X., Xie, X., Guo, J., Meng, J., Si, Q., and Jiang, P. (2023) Integrating transcriptomics and metabolomics to analyze the mechanism of hypertension-induced hippocampal injury, *Front. Mol. Neurosci.*, **16**, 1146525, <https://doi.org/10.3389/fnmol.2023.1146525>.
100. Pietranera, L., Correa, J., Brocca, M. E., Roig, P., Lima, A., Di Giorgio, N., Garcia-Segura, L. M., and De Nicola, A. F. (2016) Selective oestrogen receptor agonists rescued hippocampus parameters in male spontaneously hypertensive rats, *J. Neuroendocrinol.*, **28**, <https://doi.org/10.1111/jne.12415>.
101. Sterley, T. L., Howells, F. M., and Russell, V. A. (2013) Evidence for reduced tonic levels of GABA in the hippocampus of an animal model of ADHD, the spontaneously hypertensive rat, *Brain Res.*, **1541**, 52-60, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.10.023>.
102. Sterley, T. L., Howells, F. M., and Russell, V. A. (2016) Genetically determined differences in noradrenergic function: the spontaneously hypertensive rat model, *Brain Res.*, **1641**, 291-305, <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2015.11.019>.
103. Alharbi, H., Ahmad, M., Tian, Z., Yu, R., and Li, Y. L. (2021) Therapeutic value of the metabolomic active neurotransmitter isorhynchophylline in the treatment of spontaneously hypertensive rats by regulating neurotransmitters, *Transl. Neurosci.*, **12**, 425-431, <https://doi.org/10.1515/tnsci-2020-0185>.
104. Czyżewska-Szafran, H., Wutkiewicz, M., Remiszewska, M., Jastrzebski, Z., Czarnecki, A., and Danysz, A. (1989) Down-regulation of the GABA-ergic system in selected brain areas of spontaneously hypertensive rats (SHR), *Pol. J. Pharmacol. Pharm.*, **41**, 619-627.
105. Ichida, T., Takeda, K., Sasaki, S., Nakagawa, M., Hashimoto, T., and Kuriyama, K. (1995) Age-related decrease of γ -aminobutyric acid (GABA) release in brain of spontaneously hypertensive rats, *Life Sci.*, **58**, 209-215, [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02278-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02278-3).
106. Ichida, T., and Kuriyama, K. (1998) Age-related development of gamma-aminobutyric acid (GABA)_B receptor functions in various brain regions of spontaneously hypertensive rats, *Neurochem. Res.*, **23**, 89-95, <https://doi.org/10.1023/a:1022409722274>.

107. Leão, A. H. F. F., Meurer, Y. S. R., Freitas, T. A., Medeiros, A. M., Abílio, V. C., Izídio, G. S., Conceição, I. M., Ribeiro, A. M., and Silva, R. H. (2021) Changes in the mesocorticolimbic pathway after low dose reserpine-treatment in Wistar and Spontaneously Hypertensive Rats (SHR): implications for cognitive deficits in a progressive animal model for Parkinson's disease, *Behav. Brain Res.*, **410**, 113349, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2021.113349>.
108. Togashi, H., Kimura, S., Matsumoto, M., Yoshioka, M., Minami, M., and Saito, H. (1996) Cholinergic changes in the hippocampus of stroke-prone spontaneously hypertensive rats, *Stroke*, **27**, 520-526, <https://doi.org/10.1161/01.str.27.3.520>.
109. Hernandez, C. M., Høifødt, H., and Terry, A. V. (2003) Spontaneously hypertensive rats: Further evaluation of age-related memory performance and cholinergic marker expression, *J. Psychiatry Neurosci.*, **28**, 197-209.
110. Tayebati, S. K., Di Tullio, M. A., and Amenta, F. (2004) Effect of treatment with the cholinesterase inhibitor rivastigmine on vesicular acetylcholine transporter and choline acetyltransferase in rat brain, *Clin. Exp. Hypertens.*, **26**, 363-373, <https://doi.org/10.1081/ceh-120034140>.
111. Terry, A. V., Hernandez, C. M., Buccafusco, J. J., and Gattu, M. (2000) Deficits in spatial learning and nicotinic-acetylcholine receptors in older, spontaneously hypertensive rats, *Neuroscience*, **101**, 357-368, [https://doi.org/10.1016/s0306-4522\(00\)00377-8](https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00377-8).
112. Jensen, V., Rinholm, J. E., Johansen, T. J., Medin, T., Storm-Mathisen, J., Sagvolden, T., Hvalby, O., and Bergersen, L. H. (2009) N-methyl-D-aspartate receptor subunit dysfunction at hippocampal glutamatergic synapses in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder, *Neuroscience*, **158**, 353-364, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.05.016>.
113. Yen, P. S. Y., Liu, Y. C., Chu, C. H., and Chen, S. L. (2022) Upregulation of glutamatergic receptors in hippocampus and locomotor hyperactivity in aged spontaneous hypertensive rat, *Cell. Mol. Neurobiol.*, **42**, 2205-2217, <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01094-3>.
114. Medin, T., Jensen, V., Skare, Ø., Storm-Mathisen, J., Hvalby, Ø., and Bergersen, L. H. (2019) Altered α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) receptor function and expression in hippocampus in a rat model of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD), *Behav. Brain Res.*, **360**, 209-215, <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.028>.
115. Yu, R., Yang, W., Qi, D., Gong, L., Li, C., Li, Y., and Jiang, H. (2019) Targeted neurotransmitter metabolomics profiling of oleanolic acid in the treatment of spontaneously hypertensive rats, *RSC Adv.*, **9**, 23276-88, <https://doi.org/10.1039/c9ra02377a>.
116. Hong, Q., Wang, Y. P., Zhang, M., Pan, X. Q., Guo, M., Li, F., Tong, M. L., Chen, R. H., Guo, X. R., and Chi, X. (2011) Homer expression in the hippocampus of an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder, *Mol. Med. Rep.*, **4**, 705-712, <https://doi.org/10.3892/mmr.2011.479>.
117. Альдекеева А. С., Резник С. Я., Крайнова Ю. С., Ключева Н. З. (2020) Двигательная активность и уровни экспрессии мРНК белков пар-22 и гар-43 у крыс со спонтанной гипертензией, *Росс. физиол. журн. им. И.М. Сеченова*, **106**, 654-662, <https://doi.org/10.31857/S0869813920050015>.
118. Чурина С. К., Ключева Н. З., Антонова О. С., Руденко Е. Д., Петрова Е. И., Макаров В. Л., Борисова И. Ю. (2014) Генетически детерминированные механизмы развития артериальной гипертензии при дефиците экзогенного кальция (паратиреоидный гипертензивный фактор), *Артериальная гипертензия*, **20**, 342-348, <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2014-20-5-342-348>.
119. Almeida, V., Levin, R., Peres, F. F., Suiama, M. A., Vendramini, A. M., Santos, C. M., Silva, N. D., Zuardi, A. W., Hallak, J. E. C., Crippa, J. A., Abílio, V. C. (2019) Role of the endocannabinoid and endovanilloid systems in an animal model of schizophrenia-related emotional processing/cognitive deficit, *Neuropharmacology*, **155**, 44-53, <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.05.015>.
120. McConnaughey, M. M., Wong, S. C., and Ingenito, A. J. (1992) Dynorphin receptor changes in hippocampus of the spontaneously hypertensive rat, *Pharmacology*, **45**, 52-57, <https://doi.org/10.1159/000138972>.
121. Kozłowska, A., Wojtacha, P., Równiak, M., Kolenkiewicz, M., and Huang, A. C. W. (2019) ADHD pathogenesis in the immune, endocrine and nervous systems of juvenile and maturing SHR and WKY rats, *Psychopharmacology (Berl)*, **236**, 2937-2958, <https://doi.org/10.1007/s00213-019-5180-0>.
122. Gao, F., Jing, Y., Zang, P., Hu, X., Gu, C., Wu, R., Chai, B., and Zhang, Y. (2019) Vascular cognitive impairment caused by cerebral small vessel disease is associated with the TLR4 in the hippocampus, *J. Alzheimers Dis.*, **70**, 563-572, <https://doi.org/10.3233/JAD-190240>.
123. Li, Y., Liu, J., Gao, D., Wei, J., Yuan, H., Niu, X., and Zhang, Q. (2016) Age-related changes in hypertensive brain damage in the hippocampi of spontaneously hypertensive rats, *Mol. Med. Rep.*, **13**, 2552-2560, <https://doi.org/10.3892/mmr.2016.4853>.
124. Avolio, E., Pasqua, T., Di Vito, A., Fazzari, G., Cardillo, G., Alò, R., Cerra, M. C., Barni, T., Angelone, T., and Canonaco, M. (2018) Role of brain neuroinflammatory factors on hypertension in the spontaneously hypertensive rat, *Neuroscience*, **375**, 158-168, <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2018.01.067>.

125. Huang, Y., Wu, L., Xu, C., Yang, B., and Wang, R. (2006) Increased HO-1 expression and decreased iNOS expression in the hippocampus from adult spontaneously hypertensive rats, *Cell Biochem. Biophys.*, **46**, 35-42, <https://doi.org/10.1385/CBB:46:1:35>.
126. Leffa, D. T., Bellaver, B., de Oliveira, C., de Macedo, I. C., de Freitas, J. S., Grevet, E. H., Caumo, W., Rohde, L. A., Quincozes-Santos, A., and Torres, I. L. S. (2017) Increased oxidative parameters and decreased cytokine levels in an animal model of attention-deficit/hyperactivity disorder, *Neurochem. Res.*, **42**, 3084-3092, <https://doi.org/10.1007/s11064-017-2341-6>.
127. Gulyaeva, N. V. (2017) Interplay between brain BDNF and glutamatergic systems: a brief state of the evidence and association with the pathogenesis of depression, *Biochemistry (Moscow)*, **82**, 301-307, <https://doi.org/10.1134/S0006297917030087>.
128. Podgorny, O. V., and Gulyaeva, N. V. (2021) Glucocorticoid-mediated mechanisms of hippocampal damage: contribution of subgranular neurogenesis, *J. Neurochem.*, **157**, 370-392, <https://doi.org/10.1111/jnc.15265>.
129. Gulyaeva, N. V. (2023) Glucocorticoids orchestrate adult hippocampal plasticity: growth points and translational aspects, *Biochemistry (Moscow)*, **88**, 565-589, <https://doi.org/10.1134/S0006297923050012>.
130. Grünblatt, E., Bartl, J., Iuhos, D. I., Knezovic, A., Trkulja, V., Riederer, P., Walitza, S., and Salkovic-Petrisic, M. (2015) Characterization of cognitive deficits in spontaneously hypertensive rats, accompanied by brain insulin receptor dysfunction, *J. Mol. Psychiatry*, **3**, 6, <https://doi.org/10.1186/s40303-015-0012-6>.

HIPPOCAMPUS UNDER PRESSURE: MOLECULAR MECHANISMS OF COGNITIVE IMPAIRMENT IN SHR RATS

Review

M. Yu. Stepanichev*, D. I. Mamedova, and N. V. Gulyaeva

*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of the Russian Academy of Sciences,
117495 Moscow, Russia; e-mail: m_stepanichev@ihna.ru*

In clinical studies and in animal experiments, data have been obtained indicating the association of chronic hypertension with the development of cognitive impairment. The review examines structural and biochemical changes in the hippocampus of SHR rats with genetic hypertension, which are used as a model of essential hypertension, as well as vascular dementia. The dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical system, observed in SHR rats at an early age, may, along with the development of hypertension, be a key factor in the damage to the hippocampus at the structural and molecular levels. Global changes at the body level (hypertension, neurohumoral dysfunction) are associated with the development of vascular pathology and destruction of the blood-brain barrier. Changes in multiple biochemical glucocorticoid-dependent processes in the hippocampus (dysfunction of steroid hormone receptors, disorders of neurotransmitter systems, BDNF deficiency, oxidative stress, neuroinflammation) are accompanied by structural changes including cellular processes of neuroinflammation (microgliosis, astrogliosis), disorders of neurogenesis in the subgranular neurogenic niche, neurodegenerative processes at the level of synapses, axons and dendrites up to neuronal cell death. The consequence of this is dysfunction of the hippocampus, a key structure of the limbic system necessary for the realization of cognitive functions. Summarizing of the available results at various levels, from the level of the organism and the structure of the brain (hippocampus) to the molecular one, allows us to confirm the translational validity of SHR rats for modeling the mechanisms of vascular dementia.

Keywords: hippocampus, hypertension, dementia, SHR rats, WKY rats, memory, glucocorticoids, hypothalamic-pituitary-adrenal axis