

**СИСТЕМА АНГИОТЕНЗИНА II КОРЫ МОЗЖЕЧКА И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ
В НЕЙРО-СОСУДИСТОЙ РЕГУЛЯЦИИ**

Ю.А. МАТВЕЕВ

*Тихоокеанский государственный медицинский университет,
пр-т Острякова, д. 2, г. Владивосток, 690002, Россия, e-mail: nymatveeva@mail.ru*

Аннотация. В обзоре приводятся данные литературы о ренин-ангиотензиновой системе мозга и результаты собственных исследований автора о локализации иммунореактивных к ангиотензин-превращающему ферменту и *AT2R* структур в коре мозжечка человека. Ангиотензин рассматривается как основной регулятор подвижности стенки сосудов, артериального давления и водно-солевого баланса. В настоящее время это положение дополнено новой концепцией о нейромодуляторной функции ангиотензина в центральной и периферической нервной системе животных и человека. Показано, что ангиотензин может взаимодействовать с синаптическими рецепторами и опосредовать нейро-сосудистые и нейроглиальные отношения. Распределение ангиотензин-превращающего фермента и специфических ангиотензиновых рецепторов имеет гетерогенный характер в различных отделах мозга, что указывает на неоднородное участие ангиотензин-ергической системы в обеспечении нейрональных функций, цитопротективных, антиоксидантных и противовоспалительных эффектов. Таким образом, дальнейшее исследование иммулокализации ангиотензин-превращающего фермента и рецепторов ангиотензина II в нейронах ЦНС является полезной модельной системой для изучения патогенеза сосудистых заболеваний мозга и их фармакологической коррекции.

Ключевые слова: ангиотензин-превращающий фермент, рецепторы ангиотензина II, оксид азота, нейроны, нейроглия, цитопroteкция

**ANGIOTENSIN II SYSTEM IN CEREBELLUM CORTEX AND ITS ROLE IN NEURO-VASCULAR
REGULATION**

YU.A. MATVEEV

Pacific State Medical University, Ostryakov Ave., 2, Vladivostok, 690002, Russia, e-mail: nymatveeva@mail.ru

Abstract. In following review, the author's own research results and data from other sources on angiotensin converting enzyme (ACE) and *AT2R* immune reactive structures in the cerebellum cortex human are presented. Angiotensin is looked upon as the main regulator of vascular wall's mobility, arterial pressure and water-salt balance. At present, a new conception regarding neuromodulation abilities of angiotensin in central and peripheral nervous system of animals and humans has been added. It has been showed, that angiotensin can react to synaptic receptors and allow neuro-vascular and neuroglial reactions to take place. The distribution of ACE and specific angiotensin receptors has heterogenic nature in different areas of the brain, which point's out the dubious participation angiotensinergic system in securing neuronal functions, cytoprotective, antioxidant and anti-inflammatory effects. Thus, the further research of immunolocalisation of ACE and angiotensin II receptors in CNS' neurons will prove to be a useful model system for studies on pathogenesis of brain-vascular diseases and their pharmacological correction.

Keywords: angiotensin converting enzyme, angiotensin II receptors, nitrogen oxide, neurons, neuroglia, cytoprotection

Ренин-ангиотензин-ергическая система мозга функционирует как особый нейрохимический компар-
тмент, включающий последовательное превращение ренина, ангиотензина I и ангиотензина II (рис. 1).

Ангиотензин II (АТII) не проникает через гематоэнцефалический барьер, а его источник в ткани мозга поддерживается исключительно нейрональной и глиальной формами *ангиотензин-превращающего фермента* (АПФ). Ренин-ангиотензиновая система мозга участвует в регуляции воспаления, пролиферации и гибели клеток [12, 25]. Функции АТII реализуются в участках связывания *ангиотензина* (АТ), которые содержат два типа рецепторов *AT1R* и *AT2R*. Вазоспастические эффекты АТII регулируются через рецепторы первого типа. Активность *AT2R* обеспечивает противоположное, вазорелаксирующее действие [16].

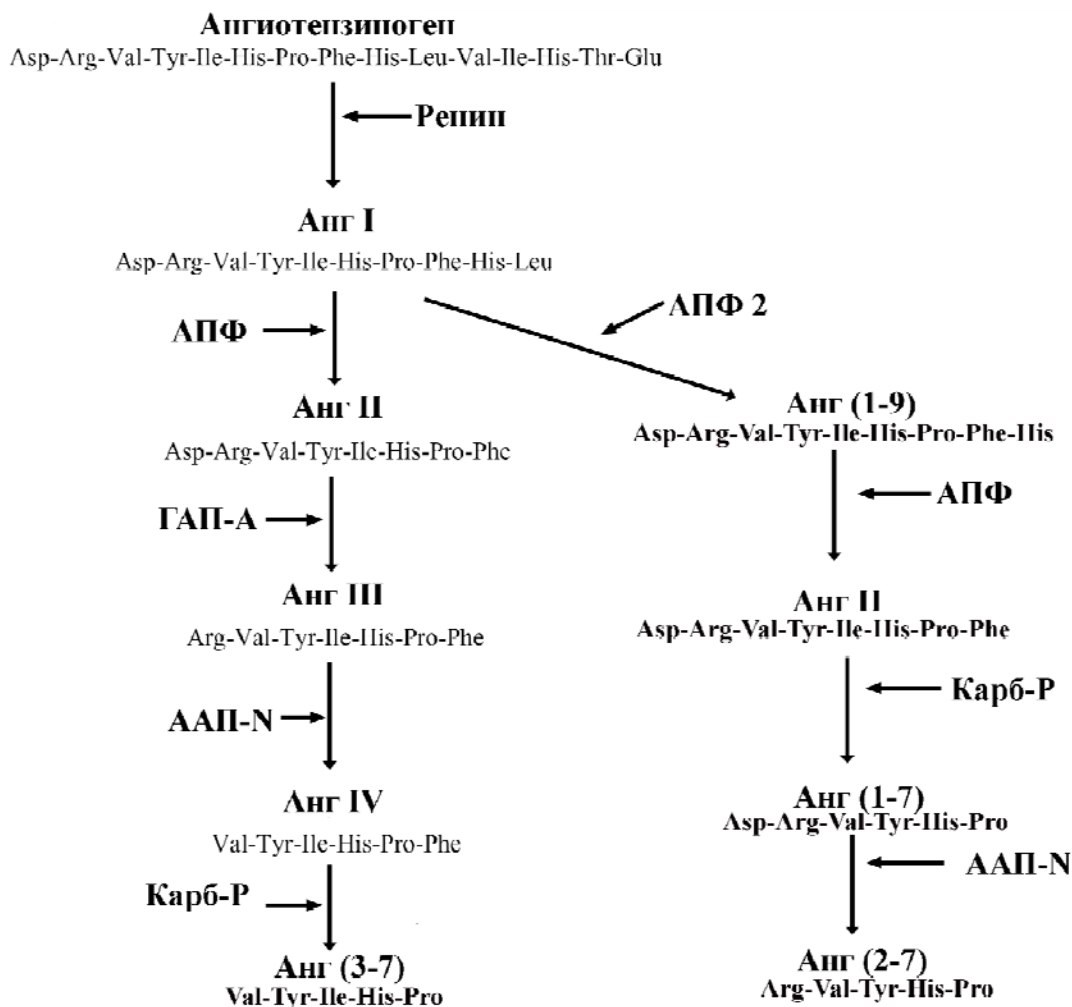


Рис. 1. Схема ренин-ангиотензиновой системы мозга. АПФ – ангиотензин-превращающий фермент; ГАП-А – глутамиламинопептидаза-А; ААП-N – аланиламинопептидаза-N; Карб-Р – карбоксипептидаза-Р

Как известно, АПФ гидролизует ангиотензин I, отщепляя от C-концевого фрагмента олигопептидные молекулы. АПФ широко распространен в мозге и может присутствовать даже в участках, где отсутствуют другие компоненты ренин-ангиотензиновой системы. Это дает основание предположить, что функции АПФ в нервной ткани более разнообразны, чем продукция АТII. В частности, активация АПФ, наряду с усилением экспрессии *AT1R*, в нейронах способствует когнитивным нарушениям, клеточной смерти, воспалительным процессам, препятствует выходу ацетилхолина из холинергических нейронов [20].

При исследовании мозга кроликов выявлена высокая экспрессия АПФ в субфорникальном органе, гипоталамусе и ромбовидном мозге, в отличие от мозга человека и обезьяны, где экспрессия была гораздо ниже [8]. В хвостатом ядре и скорлупе отмечается высокая экспрессия АПФ как у кроликов, так и у человека [23].

В ЦНС эти рецепторы расположены на нейронах, астроцитах и олигодендроцитах коры, гиппокампа, базальных ганглиев [20], а также в паравентрикулярных ядрах, ростральном вентролатеральном отделе продолговатого мозга и субфорникальном органе [11].

Высокая активность *AT1R* и усиление экспрессии АПФ способствуют вазоконстрикции, что имеет неблагоприятные последствия – усугубление когнитивных нарушения [24], интенсивность клеточной гибели [10, 16] и усиление воспалительной реакции [20, 25]. *AT1R*-индуцированное воспаление приводит к гибели олигодендроцитов и последующей демиелинизации, что снижает синаптическую передачу и ухудшает нейронные сообщения. Кроме того, сигналы *AT1R* активируют НАДФН-оксидазу, приводя к увеличению продукции *активных форм кислорода* (АФК) и окислительному стрессу [16]. У грызунов активация *AT1R* и, как следствие, увеличение выработки АФК, индуцирует астроглиоз и гибель клеток [9, 27]. Отмечено, что высокая экспрессия *AT1R* приводит к усилению гибели холинергических нейронов коры и гиппокампа после ишемического повреждения у мышей [7]. Повышение активности *AT1R* в базальных ганглиях способствует дисфункции и гибели дофаминергических нейронов у грызунов и приматов [9, 12].

Экспрессия *AT1R* на астроцитах уменьшает проницаемость гематоэнцефалического барьера и стабилизирует плотные контакты ножек астроцитов с сосудистой стенкой [6, 10].

Взаимодействие АПГ со вторым типом рецепторов приводит к противоположным эффектам: к вазодилатации, улучшению когнитивной функции, сохранению синапсов, цитопротективным, антиоксидантным и противовоспалительным свойствам, подавляя высвобождение индуцибельной *NO*-синтазы и провоспалительных цитокинов *CXCL 12*, *ИЛ-1*, *ИЛ-6* [7, 21]. Активация *AT2R* на астроцитах способствует повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера [10]. Активность *AT2R* в олигодендронитах предотвращает демиелинизацию, посредством подавления воспаления, и способствуют ремиелинизации [16].

Интересно отметить, что *AT2R* является преобладающим ангиотензиновым рецептором, экспрессирующимся в эмбриональном периоде, с возрастом его экспрессия уменьшается. Также есть данные, что при ишемическом инсульте, экспрессия *AT2R* повышается, оказывая влияние на регенерацию нервной ткани [7].

Мы исследовали локализацию иммунореактивных АПГ и *AT2R* в коре мозжечка человека. При специфической реакции иммунореактивные маркеры обнаруживаются в волокнах, оплетающих стенки сосудов, а также небольшой популяции глиальных клеток в верхнем уровне молекулярного слоя, гломерулах зернистого слоя и нейронах подкоркового белого вещества (рис. 2). Интересно отметить, что распределение данных маркеров противостоит экспрессии *NO*-синтазы, которая в коре мозжечка человека обнаруживается в клетках Пуркинью и клетках-зернах [1, 2, 17]. Кора мозжечка представляет собой чрезвычайно удачный пример пространственной сегрегации тормозных и возбуждающих систем, которые при афферентной стимуляции нуждаются в мощной метаболической поддержке. Можно полагать, что ангиотензин-ергической системе здесь принадлежит основная регулирующая роль. Тормозные клетки, выделяющие через мембрану своих отростков (преимущественно дендритов) оксид азота (*NO*), наряду с *NO*, синтезируемым в эндотелии, вызывают дополнительное расширение микрососудов, которые колеблется в зависимости от соотношения уровней возбуждения *AT1R/II*.

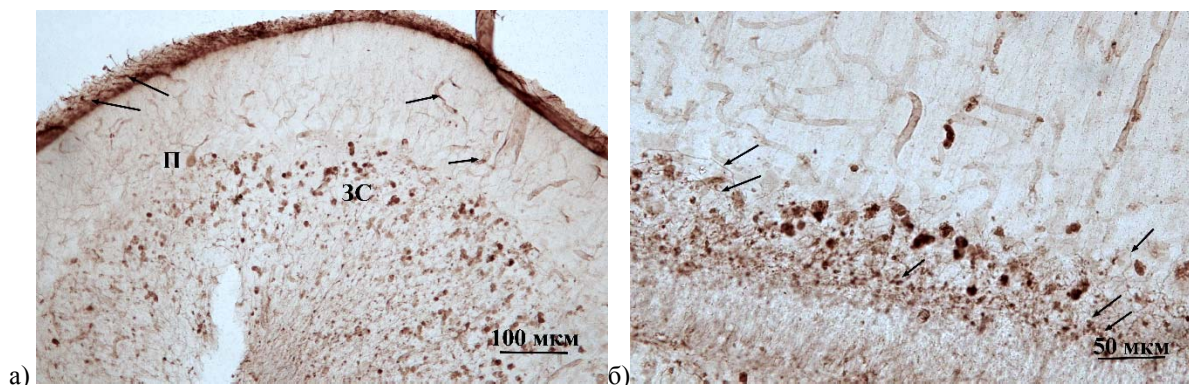


Рис. 2. Локализация иммунореактивного АПГ в коре мозжечка человека. а) Фермент выявляется в цитоплазме нейронов зернистого слоя, некоторых нейронах Пуркинью, в стенке сосудов коры и пиаальной оболочки (стрелки); б) в нервных волокнах и их терминалях в зернистом слое (стрелки)

Взаимодействием тел и отростков тормозных *NO*-ергических нейронов со стенкой корковых микрососудов объясняется их устойчивость к гипоксии [3, 4, 5, 18]. Поскольку суммарные эффекты *NO* регулируются степенью выработки АПГ, экспрессию последнего можно рассматривать как ключевой фактор поражения ткани мозга в результате инсультов.

AT2R и *AT1R* в норме обнаруживаются на микроглии, но их количество быстро увеличивается при воспалительной реакции, как компенсаторный механизм [20].

AT2R и *AT1R* присутствуют не только на клеточной поверхности. Также описана их внутриклеточная локализация на мембране митохондрий и кариолемме [14, 24, 26].

На митохондриальных мембранах более распространены *AT2R*, а с возрастом их количество уменьшается, тогда как количество *AT1R*, наоборот, возрастает. При окислительном стрессе и нарушении процессов энергообразования, экспрессия митохондриального *AT2R* повышается и, за счет образования *NO*, ингибирует окислительный стресс [26].

Активация ядерного *AT2R* способствует наработке оксида азота. *NO* замедляет проницаемость кальциевых каналов *T*-типа и калиевых каналов задержанного выпрямления и снижает спайковую активность и гиперполяризацию, выступая в качестве нейропротективного механизма после ишемического повреждения головного мозга [15]. Кроме того, у грызунов активация *AT2R* увеличивает синтез *эндоте-*

лиального сосудистого фактора роста (VEGF), который так же обладает цитопротективным свойством и способствует коррекции неврологических нарушений после ишемического повреждения [22].

Вазомоторные эффекты АТII являются частью общих путей регуляции нервной активности, которую поддерживают специфический фон вазомотории, возбуждающей или тормозящей импульсации и становятся внутренним фактором в динамической организации нервного центра.

Литература

1. Калиниченко С.Г. Модульная парадигма и проблема структурно-функциональной организации мозжечка // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 42–48.
2. Калиниченко С.Г., Матвеева Н.Ю., Мотавкин П.А. Морфофункциональная характеристика нейровазальных связей коры мозжечка // Тихоокеанский медицинский журнал. 2015. № 1. С. 26–29.
3. Калиниченко С.Г., Мотавкин П.А. Кора мозжечка. М.: Наука, 2005. 319 с.
4. Матвеева Н.Ю., Калиниченко С.Г., Коцюба Е.П., Ковалева И.В., Едранов С.С., Матвеев Ю.А. Иммунокализация цистатионин β-синтазы, цистатионин γ-лиазы, гемоксигеназы-2 и NO-синтазы в сетчатке плодов человека // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. 2019. Т. 55, № 3. С. 66–74.
5. Охотин В.Е., Калиниченко С.Г., Дудина Ю.В. NO-ергическая трансмиссия и NO как объёмный нейротрансмиттер. Влияние NO на механизмы синаптической пластичности и эпилептогенез // Успехи физиол. наук. 2002. Т. 33, № 2. С. 41–55.
6. Alvarez J.I., Katayama T., Prat A. Glial influence on the blood brain barrier // *Glia*. 2013. №61. P. 1939–1958.
7. Arroja M.M., Reid E., McCabe C. Therapeutic potential of the renin angiotensin system in ischaemic stroke // *Exp. Transl. Stroke Med.* 2016. №8. P. 8.
8. Bunnemann B., Fuxe K., Ganten D. The renin-angiotensin system in the brain: an update 1993 // *Regul. Pept.* 1993. Vol. 46, №3. P. 487–509.
9. Costa-Besada M.A., Valenzuela R., Garrido-Gil P., Villar-Cheda B., Parga J.A., Lanciego J.L., Labandeira-Garcia J.L. Paracrine and intracrine angiotensin 1–7/Mas receptor axis in the substantia nigra of rodents, monkeys, and humans // *Mol. Neurobiol.* 2017. Vol. 55, №7. P. 5847–5867.
10. Fuchtbauer L., Toft-Hansen H., Khorrooshi R., Owens T. Expression of astrocytic type 2 angiotensin receptor in central nervous system inflammation correlates with blood-brain barrier breakdown // *J. Mol. Neurosci.* 2010. Vol. 42. P. 89–98.
11. Gao J., Chao J., Parbhu K.J., Yu L., Xiao L., Gao F. Ontogeny of angiotensin type 2 and type 1 receptor expression in mice // *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012. Vol. 13. P. 341–352.
12. Garrido-Gil P., Rodriguez-Pallares J., Dominguez-Meijide A., Guerra M.J., Labandeira-Garcia J.L. Brain angiotensin regulates iron homeostasis in dopaminergic neurons and microglial cells // *Exp. Neurol.* 2013. Vol. 250. P. 384–396.
13. Garrido-Gil P., Valenzuela R., Villar-Cheda B., Lanciego J.L., Labandeira-Garcia J.L. Expression of angiotensinogen and receptors for angiotensin and prorenin in the monkey and human substantia nigra: An intracellular renin-angiotensin system in the nigra // *Brain Struct. Funct.* 2013. Vol. 218. P. 373–388.
14. Grobe J.L., Xu D., Sigmund C.D. An intracellular renin-angiotensin system in neurons: Fact, hypothesis, or fantasy // *Physiology (Bethesda)*. 2008. №23. P. 183–193.
15. Gwathmey T.M., Shaltout H.A., Pendergrass K.D., Pirro N.T., Figueroa J.P., Rose J.C., Diz D.I., Chappell M.C. Nuclear angiotensin II type 2 (AT2) receptors are functionally linked to nitric oxide production // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009. №296. P. F1484–1493.
16. Jackson L., Eldahshan W., Fagan S.C., Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System // *Int. J. Mol. Sci.* 2018. Vol. 19, №3. DOI: 10.3390/ijms19030876.
17. Kalinichenko S.G., Matveeva N.Y., Pushchin I.I. Gaseous transmitters in human retinogenesis // *Acta Histochem.* 2019. Vol. 121, №5. P. 604–610.
18. Kalinichenko S.G., Pushchin I.I. Calcium-binding proteins in the cerebellar cortex of the bottlenose dolphin and harbour porpoise // *J. Chem. Neuroanat.* 2008. Vol. 35. Issue 4. P. 364–370.
19. Kalinichenko S.G., Pushchin I.I. The modular architecture and neurochemical patterns in the cerebellar cortex // *J. Chem. Neuroanat.* 2018. Vol. 92. P. 16–24.
20. Labandeira-Garcia J.L., Rodriguez-Perez A.I., Garrido-Gil P., Rodriguez-Pallares J., Lanciego J.L., Guerra M.J. Brain renin-angiotensin system and microglial polarization: Implications for aging and neurodegeneration // *Front. Aging Neurosci.* 2017. №9. P. 129. URL: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00129>
21. Liu G., Hosomi N., Hitomi H., Pelisch N., Fu H., Masugata H., Murao K., Ueno M., Matsumoto M., Nishiyama A. Angiotensin II induces human astrocyte senescence through reactive oxygen species production // *Hypertens. Res.* 2011. №34. P. 479–483.
22. Mateos L., Perez-Alvarez M.J., Wandosell F. Angiotensin II type-2 receptor stimulation induces neuronal VEGF synthesis after cerebral ischemia // *Biochim. Biophys. Acta.* 2016. №1862. P. 1297–1308.

23. Rogerson F.M., Schlawe I., Paxinos G., Chai S.Y., McKinley M.J., Mendelsohn F.A.O. Localization of angiotensin converting enzyme by in vitro autoradiograph in the rabbit brain // *J. of Chem. Neuroanat.* 1995. №8. P. 227–243

24. Royea J., Zhang L., Tong X.K., Hamel E. Angiotensin IV receptors mediate the cognitive and cerebrovascular benefits of losartan in a mouse model of Alzheimer's disease // *J. Neurosci.* 2017. №37. P. 5562–5573.

25. Suzuki Y., Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Ruperez M., Esteban V., Egido J. Inflammation and angiotensin II // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003. №35. P. 881–900

26. Valenzuela R., Costa-Besada M.A., Iglesias-Gonzalez J., Perez-Costas E., Villar-Cheda B., Garrido-Gil P., Melendez-Ferro M., Soto-Otero R., Lanciego J.L., Henrion D. Mitochondrial angiotensin receptors in dopaminergic neurons. Role in cell protection and aging-related vulnerability to neurodegeneration // *Cell Death Dis.* 2016. Vol. 7, №10. e2427.

27. Villapol S., Balarezo M.G., Affram K., Saavedra J.M., Symes A.J. Neurorestoration after traumatic brain injury through angiotensin II receptor blockage // *Brain.* 2015. №138. P. 3299–3315.

Reference

1. Kalinichenko SG. Modul'naya paradigma i problema strukturno-funktsional'noy organizatsii mozzhechka [The modular paradigm and the problem of the structural and functional organization of the tentorium]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2016;2:42-8. Russian.

2. Kalinichenko SG, Matveeva NYu, Motavkin PA. Morfofunktsional'naya kharakteristika neyrovazal'nykh svyazey kory mozzhechka [Morphofunctional characteristic of neyrovazal connections of the cerebellar cortex]. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal.* 2015;1:26-9. Russian.

3. Kalinichenko SG, Motavkin PA. Kora mozzhechka [Cerebellar cortex]. Moscow: Nauka; 2005. Russian.

4. Matveeva NY, Kalinichenko SG, Kotsyuba EP, Kovaleva IV, Edranov SS, Matveev YuA. Immunolokalizatsiya tsistationin β -sintazy, tsistationin γ -liazy, gemoksigenazy-2 i NO-sintazy v setchatke plodov cheloveka [Immunolocalization of cystathionine β -synthase, cystathionine γ -lyase, hemoxygenase-2, and NO synthase in human retina]. *Zhurnal evolyutsionnoy biokhimii i fiziologii.* 2019; 55(3):66–74. Russian.

5. Okhotin VE, Kalinichenko SG, Dudina YuV. NO-ergicheskaya transmissiya i NO kak ob'emnyy neyropredatchik. Vliyanie NO na mekhanizmy sinapticheskoy plastichnosti i epileptogenez [No-ergic transmission and no as a volume transmitter. Effect of no on mechanisms of synaptic plasticity and epileptogenesis]. *Uspekhi fiziol. nauk.* 2002; 33(2):41-55. Russian.

6. Alvarez JI, Katayama T, Prat A. Glial influence on the blood brain barrier. *Glia.* 2013;61:1939-58.

7. Arroja MM, Reid E, McCabe C. Therapeutic potential of the renin angiotensin system in ischaemic stroke. *Exp. Transl. Stroke Med.* 2016;8:8.

8. Bunnemann B, Fuxe K, Ganten D. The renin-angiotensin system in the brain: an update 1993. *Regul. Pept.* 1993; 46(3):487-509.

9. Costa-Besada MA, Valenzuela R, Garrido-Gil P, Villar-Cheda B, Parga JA, Lanciego JL, Labandeira-Garcia JL. Paracrine and intracrine angiotensin 1–7/Mas receptor axis in the substantia nigra of rodents, monkeys, and humans. *Mol. Neurobiol.* 2017; 55(7):5847-67.

10. Fuchtbauer L, Toft-Hansen H, Khorrooshi R, Owens T. Expression of astrocytic type 2 angiotensin receptor in central nervous system inflammation correlates with blood-brain barrier breakdown. *J. Mol. Neurosci.* 2010; 42:89-98.

11. Gao J, Chao J, Parbhu KJ, Yu L, Xiao L, Gao F. Ontogeny of angiotensin type 2 and type 1 receptor expression in mice. *J. Renin Angiotensin Aldosterone Syst.* 2012; 13:341-52.

12. Garrido-Gil P, Rodriguez-Pallares J, Dominguez-Meijide A, Guerra MJ, Labandeira-Garcia JL. Brain angiotensin regulates iron homeostasis in dopaminergic neurons and microglial cells. *Exp. Neurol.* 2013; 250:384-96.

13. Garrido-Gil P, Valenzuela R, Villar-Cheda B, Lanciego JL, Labandeira-Garcia JL. Expression of angiotensinogen and receptors for angiotensin and prorenin in the monkey and human substantia nigra: An intracellular renin-angiotensin system in the nigra. *Brain Struct. Funct.* 2013; 218:373-88.

14. Grobe JL, Xu D, Sigmund CD. An intracellular renin-angiotensin system in neurons: Fact, hypothesis, or fantasy. *Physiology (Bethesda).* 2008; 23:183-93.

15. Gwathmey TM, Shaltout HA, Pendergrass KD, Pirro NT, Figueroa JP, Rose JC, Diz DI, Chappell MC. Nuclear angiotensin II type 2 (AT2) receptors are functionally linked to nitric oxide production. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2009; 296:1484-93.

16. Jackson L, Eldahshan W, Fagan SC, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19(3). doi: 10.3390/ijms19030876.

17. Kalinichenko SG, Matveeva NY, Pushchin II. Gaseous transmitters in human retinogenesis. *Acta Histochem.* 2019; 121(5):604-10.

18. Kalinichenko SG, Pushchin II. Calcium-binding proteins in the cerebellar cortex of the bottlenose dolphin and harbour porpoise. *J. Chem. Neuroanat.* 2008; 35(4):364-70.
19. Kalinichenko SG, Pushchin II. The modular architecture and neurochemical patterns in the cerebellar cortex. *J. Chem. Neuroanat.* 2018; 92:16-24.
20. Labandeira-Garcia JL, Rodriguez-Perez AI, Garrido-Gil P, Rodriguez-Pallares J, Lanciego JL, Guerra MJ. Brain renin-angiotensin system and microglial polarization: Implications for aging and neurodegeneration. *Front. Aging Neurosci.* 2017; 9:129.
21. Liu G, Hosomi N, Hitomi H, Pelisch N, Fu H, Masugata H, Murao K, Ueno M, Matsumoto M, Nishiyama A. Angiotensin II induces human astrocyte senescence through reactive oxygen species production. *Hypertens. Res.* 2011; 34:79-483.
22. Mateos L, Perez-Alvarez MJ, Wandosell F. Angiotensin II type-2 receptor stimulation induces neuronal VEGF synthesis after cerebral ischemia. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1862:1297-308.
23. Rogerson FM, Schlawe I, Paxinos G, Chai SY, McKinley MJ, Mendelsohn FA.O. Localization of angiotensin converting enzyme by in vitro autoradiograph in the rabbit brain. *J. of Chem. Neuroanat.* 1995; 8:227-43.
24. Royea J, Zhang L, Tong XK, Hamel E. Angiotensin IV receptors mediate the cognitive and cerebrovascular benefits of losartan in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 2017; 37:5562-73.
25. Suzuki Y, Ruiz-Ortega M, Lorenzo O, Ruperez M, Esteban V, Egido J. Inflammation and angiotensin II. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2003; 35:881-900.
26. Valenzuela R, Costa-Besada MA, Iglesias-Gonzalez J, Perez-Costas E, Villar-Cheda B, Garrido-Gil P, Melendez-Ferro M, Soto-Otero R, Lanciego JL, Henrion D. Mitochondrial angiotensin receptors in dopaminergic neurons. Role in cell protection and aging-related vulnerability to neurodegeneration. *Cell Death Dis.* 2016; 7(10): e2427.
27. Villapol S, Balarezo MG, Affram K, Saavedra JM, Symes AJ. Neurorestoration after traumatic brain injury through angiotensin II receptor blockage. *Brain.* 2015; 138:3299-315.

Библиографическая ссылка:

Матвеев Ю.А. Система ангиотензина II коры мозжечка и ее значение в нейро-сосудистой регуляции // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2020. №1. Публикация 3-2. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-2.pdf> (дата обращения: 10.01.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16498. *

Bibliographic reference:

Matveev YUA. Sistema angiotenzina II kory mozzhechka i ee znachenie v nejro-sosudistoj reguljácii [Angiotensin ii system in cerebellum cortex and its role in neuro-vascular regulation]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition.* 2020 [cited 2020 Jan 10];1 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/3-2.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16498.

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-1/e2020-1.pdf>