

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ СТАРЕНИЯ

© 2024 г. О.П. Горшкова\*, И.Б. Соколова\*

\*Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, наб. Макарова, 6, Санкт-Петербург, 199034, Россия

\*E-mail: o\_gorshkova@inbox.ru

Поступила в редакцию 20.05.2024 г.

После доработки 29.05.2024 г.

Принята к публикации 03.06.2024 г.

С использованием метода лазерной доплеровской флоуметрии и тканевой оптической оксиметрии проведен комплексный спектральный анализ колебательных компонентов миогенной, нейрогенной и эндотелиальной составляющих тонуса микрососудов и оценка динамики транспорта кислорода в коре головного мозга крыс в возрасте 4, 18 и 23 месяцев. Выявлены регионарные отличия возрастных изменений регуляторных механизмов микрокровотока и эффективности тканевой экстракции кислорода. Установлено, что в возрасте 18 месяцев микроциркуляторные изменения наблюдаются в лобном и теменном участках коры и проявляются в виде снижения симпатической регуляции микрокровотока, уменьшения прекапиллярного миогенного сопротивления, вазодилатации и увеличения вклада капиллярного звена в микроциркуляцию. В теменном участке коры эти изменения способствуют активации тканевого окислительного метаболизма и повышению потребления кислорода из притекающей крови. При дальнейшем старении формируется дисфункция микрососудистого эндотелия и снижается вклад эндотелиального компонента в общий уровень перфузии всех участков коры. Эти нарушения у 23-месячных крыс сопровождаются увеличением вклада симпатической регуляции микрокровотока в лобном участке коры, снижением вклада капиллярного звена в микроциркуляцию в затылочной области и развитием застойных процессов в венозном участке микроциркуляторного русла теменной коры, снижающих эффективность тканевой экстракции кислорода из крови.

*Ключевые слова:* лазерная доплеровская флоуметрия, микроциркуляция, сатурация крови, старение.

DOI: 10.31857/S0006302924060161, EDN: NKJDDT

Нормальное функционирование головного мозга во многом зависит от адекватного кровотока. С возрастом в цереброваскулярной системе происходят значительные структурные и функциональные изменения, наблюдаемые как в крупных, так и в мелких сосудах [1], которые приводят к изменению мозгового кровотока и могут способствовать развитию различного рода нейродегенеративных процессов. Проведенный нами обзор литературных данных о возрастных изменениях мозгового кровотока выявил заметную вариабельность экспериментальных результатов. Чаще всего исследователи, использующие различные методы изучения мозгового кровотока, указывают на снижение его скорости и общее ухудшение при старении у людей и экспериментальных животных [1–4]. Но имеются сведения и

об отсутствии изменений или усилении кровотока в мозге при старении [5, 6]. Данные наших предыдущих исследований [7], которые были выполнены на сосудах коры головного мозга крыс с использованием метода доплеровской флоуметрии, показали увеличение линейных скоростей кровотока в лобном и теменном участках коры в возрасте 18 месяцев и их снижение во всех участках коры в возрасте 23 месяцев. Это может указывать на то, что возрастные изменения мозгового кровотока могут различаться по регионам и на разных этапах старения. Каскад нарастающих нарушений мозгового кровотока может начинаться в среднем возрасте и постепенно прогрессировать на протяжении всей жизни [8].

Большинство данных наших предыдущих исследований и представленных в литературе были получены на мозговых сосудах больших и средних диаметров. В то же время имеются доказательства того, что старение может вызывать

*Сокращения:* ЛДФ – лазерная доплеровская флоуметрия, АД – артериальное давление, ПМ – показатель микроциркуляции.

функциональные и структурные изменения в микроциркуляторном звене сосудистой сети головного мозга [2, 3, 9]. Кровоснабжение головного мозга осуществляется через центральные эластичные артерии, которые в молодом возрасте в течение каждого сердечного цикла эффективно ослабляют гемодинамические пульсации и обеспечивают непрерывность кровотока в мелких сосудах головного мозга. Возрастное увеличение жесткости артерий может усиливать церебральный кровоток и гемодинамическую пульсацию [10] и постепенно способствовать возникновению микрососудистых повреждений [11]. Церебральная микроциркуляторная сеть в значительной степени определяет местное и общее периферическое сопротивление, обеспечивает непосредственный приток крови к нейронам и имеет решающее значение для транспортировки питательных веществ и кислорода, обеспечения нейроваскулярной связи и поддержания гематоэнцефалического барьера. Четкое понимание особенностей возрастных изменений церебральной микроциркуляции важно для понимания процессов развития нарушений регуляции кровотока во всем мозге при старении. Между тем в настоящее время этот вопрос остается малоизученным.

Исследования церебрального микрокровоотока проводятся с использованием различных методов. Один из наиболее часто используемых — это перфузионный метод, основанный на визуализации потока крови и определении скорости ее течения. Но результаты, полученные при использовании данного метода, не описывают полную картину изменений, происходящих в микроциркуляторном русле, и не раскрывают особенности изменения механизмов регуляции микрокровоотока. Контроль мозговой микроциркуляции включает в себя широкий спектр перекрывающихся регуляторных механизмов, обеспечивающих поддержание базального тонуса микрососудов [12, 13]. Ключевым механизмом, влияющим на сокращение миоцитов мелких сосудов, считаются эндотелий-опосредованные реакции [12]. Эндотелий может регулировать реакции гладких миоцитов микрососудов с помощью различных вазоактивных веществ. Немаловажным механизмом регуляции сосудистого тонуса также является нейрогенный механизм, который осуществляется путем прямых или опосредованных влияний на сократительные функции гладких миоцитов. Кровеносные сосуды на поверхности и внутри мозга окружены нервными волокнами, которые исходят, соответственно, из периферических нервных ганглиев и внутренних нейронов мозга [13]. Кроме того, регуляция тонуса микрососудов и, следовательно, перфузии мозга определяется химическими сигналами, высвобождаемыми астроцитами [14]. Эндотелиальные клетки микрососудов мозга вместе с гладкомышечными клетка-

ми, астроцитами, перицитами, микроглией, нейронами и внеклеточным матриксом образуют нейроваскулярную единицу, которая регулирует локальный контроль скорости и характера церебрального микрокровоотока [15, 16]. Характер микрокровоотока (скорость, гомогенность, непрерывность течения и др.) значительно влияет на доступность кислорода для мозговой ткани [17, 18]. Возрастные изменения в микрососудистом русле, такие как дисфункция эндотелия, сосудистых гладкомышечных клеток или перицитов, могут влиять на вклад определенных регуляторных компонентов, приводить к динамическим нарушениям и гетерогенности микрокровоотока и нарушению оксигенации ткани мозга [19]. Проведение комплексного исследования функционального состояния церебрального микроциркуляторного русла, включающего в себя изучение изменения регуляции потока крови и оценку динамики транспорта кислорода в микрососудах коры головного мозга на разных этапах нормального старения, по нашему мнению, могло бы способствовать выявлению механизмов изменений оксигенации ткани мозга при старении. Результаты такого исследования могут быть использованы в разработке новых эффективных методов диагностики и коррекции возрастных гипоксических поражений головного мозга. Целью данной работы была комплексная оценка показателей перфузии ткани кровью, сатурации крови в микрососудах, потребления кислорода тканью и колебательных компонентов миогенной, нейрогенной и эндотелиальной составляющих тонуса микрососудов в различных участках коры больших полушарий головного мозга у крыс в возрасте 4, 18 и 23 месяцев.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на крысах из ЦКП «Биоколлекция ИФ РАН для исследования интегративных механизмов деятельности нервной и висцеральных систем» (Санкт-Петербург). В работе использовали самцов Sprague-Dawley трех возрастных групп: группа 1 — молодые крысы (4 месяца,  $n = 14$ , массой  $405 \pm 21$  г), группа 2 — крысы в возрасте 18 месяцев ( $n = 10$ , массой  $610 \pm 15$  г) и группа 3 — 23-месячные крысы ( $n = 12$ , массой  $630 \pm 23$  г). После рождения и до достижения нужного возраста крыс содержали в виварии в условиях искусственного освещения (цикл: 12 часов свет/12 часов темнота) по 6 особей в клетках Т4 на стандартной лабораторной диете при свободном доступе к воде и пище (брикетированный комбикорм ЛБК-120 ГОСТ Р 51850-2001 (ЗАО «Тосненский комбикормовый завод», Ленинградская область, Россия)). После окончания эксперимента животных усыпляли передозировкой наркоза.

**Хирургическая подготовка животных.** Крыс наркотизировали зоветилом (внутрибрюшинно, 20 мг/кг, Virbas, Франция). Достаточность анестезии определяли по отсутствию реакции вибрисс на болевой стимул. Для обеспечения свободного дыхания животному устанавливали трахеостому. В правую бедренную артерию вводили катетер, заполненный гепаринизированным физиологическим раствором (50 ед/мл). Животного располагали на подогреваемом столике, ректальная температура поддерживалась на уровне 38°C. Голову животного плотно фиксировали в стереотаксическом станке в горизонтальном положении. В теменной области черепа высверливали отверстие (5 мм вперед/9 мм назад от брегмы и +/- 4 мм от сагиттального шва) твердую мозговую оболочку в пределах которого удаляли, тем самым открывая поле для дальнейшего исследования. Поверхность мозга непрерывно орошали раствором Кребса (в мМ: NaCl – 120.4, KCl – 5.9, NaHCO<sub>3</sub> – 15.5, MgCl<sub>2</sub> – 1.2, CaCl<sub>2</sub> – 2.5, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> – 1.2, глюкоза – 11.5, pH 7.4), аэрированного карбогеном. Температуру раствора поддерживали на уровне 37°C.

В работе использовали многофункциональный лазерный диагностический комплекс ЛАКК-М (НПП «ЛАЗМА», Россия), совмещающий методы лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) и оптической тканевой оксиметрии.

**Регистрация локального мозгового кровотока** осуществлялась в красном канале лазерного излучения (длина волны 0.63 мкм) через 15–20 мин после окончания хирургических процедур. Для спектрального вейвлет-анализа колебаний использовали 12-минутные записи. Поверхность обоих полушарий внутри трепанационного отверстия визуально делили на 3 равные зоны и условно определяли их как лобную, теменную и затылочную. Для снятия показаний датчик прибора последовательно помещали в каждую из этих зон на обоих полушариях. Датчик максимально близко приближали к поверхности мозга, не допуская касания с мягкой мозговой оболочкой и сдавливания поверхности мозга. Межполушарная асимметрия показателей микроциркуляции обнаружена не была. Поэтому данные, полученные на правом и левом полушарии, суммировали. Параметры микрокровоотока записывали на протяжении 12 мин. В течение этого времени у крыс непрерывно проводили прямое измерение артериального давления (АД) через катетер в бедренной артерии [20]. В течение всего эксперимента показатели среднего АД оставались примерно на одном уровне: у крыс в возрасте 4 месяцев АД составляло в среднем 122 ± 3 мм рт. ст., в возрасте 18 месяцев – 125 ± 4 мм рт. ст., у 23-месячных – 127 ± 5 мм рт. ст.

Методом ЛДФ определяли показатель микроциркуляции крови, характеризующий изменение потока крови (перфузии ткани кровью) в единицу

времени в объеме ткани около 1 мм<sup>3</sup>. Толщина зондируемого слоя ткани при использовании прибора составляет от 0.5 до 2 мм [21], что обеспечивало исследование нами микрокровоотока в коре полушарий головного мозга крыс. Для регистрации ЛДФ-грамм и их последующей обработки применяли прилагаемое к аппарату стандартное программное обеспечение версии 3.0.2.376, работающее в операционной системе Windows XP. Программа автоматически рассчитывала среднюю величину показателя микроциркуляции (ПМ), среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции ( $\sigma_{\text{ПМ}}$ ) и коэффициент вариации ( $K_v$ ), показывающий соотношение между перфузией ткани кровью и величиной ее изменчивости ( $K_v = \sigma_{\text{ПМ}}/\text{ПМ} \times 100\%$ ) и характеризующий вазомоторную активность микрососудов. Определяли усредненную по времени амплитуду вазомоторных по максимальным значениям в соответствующем частотном диапазоне ( $A_{i_{\text{max}}}$ ) для эндотелиального ( $A_{\text{э}_{\text{max}}}$ , частота колебаний микрокровоотока 0.01 – 0.04 Гц), нейрогенного ( $A_{\text{н}_{\text{max}}}$ , 0.04 – 0.15 Гц) и миогенного ( $A_{\text{м}_{\text{max}}}$ , 0.15 – 0.40 Гц) механизмов модуляции кровотока [22].

Ввиду разброса колебаний амплитуд ритмов анализировали их нормированные характеристики. Нормирование проводили по формуле:

$$A_{i_{\text{норм}}} = (A_{i_{\text{max}}}/3\sigma_{A_{i_{\text{max}}}}) \times 100\%, \quad (1)$$

где  $A_{i_{\text{max}}}$  – максимальная амплитуда колебаний в выбранном частотном диапазоне,  $\sigma_{A_{i_{\text{max}}}}$  – среднеквадратичное отклонение амплитуды колебания кровотока. Такое нормирование позволяет перейти к безразмерным величинам и исключить влияние нестандартных условий проведения исследований.

Помимо абсолютных значений амплитуды колебаний оценивали функциональный вклад каждого регуляторного механизма в общий уровень тканевой перфузии по формуле [23]:

$$(A_{i_{\text{max}}}/\text{ПМ}) \times 100\%, \quad (2)$$

где  $A_{i_{\text{max}}}$  – максимальная амплитуда колебаний в выбранном частотном диапазоне, ПМ – средняя величина показателя микроциркуляции.

Вклад различных ритмических составляющих в общую мощность спектра оценивался по мощности их спектра ( $P$ ) в процентном отношении к общему спектру активных колебаний микрокровоотока по формуле [23]:

$$PAi = A_{i_{\max}}^2 / (A_{\varepsilon_{\max}}^2 + A_{H_{\max}}^2 + A_{M_{\max}}^2) \times 100\%. \quad (3)$$

На основании данных об амплитудах колебаний соответствующих частот с учетом среднего артериального давления рассчитывали величину нейрогенного тонуса (НТ) прекапиллярных резистивных микрососудов, дающего представление о функциональном состоянии мелких артериол [21]:

$$HT = (\sigma_{A_{H_{\max}}} \times A_{D_{cp}}) / A_{H_{\max}} \times PM, \quad (4)$$

где  $PM$  — средняя величина показателя микроциркуляции;  $\sigma_{A_{H_{\max}}}$  — среднеквадратичное отклонение максимального значения амплитуды колебания кровотока в нейрогенном диапазоне частот;  $A_{D_{cp}}$  — среднее артериальное давление;  $A_{H_{\max}}$  — максимальное значение амплитуды колебаний мозгового кровотока крыс в нейрогенном диапазоне частот.

По аналогичным формулам с использованием максимальных значений амплитуд в соответствующем диапазоне частот рассчитывали величины миогенного тонуса метартериол и прекапиллярных сфинктеров и эндотелий-зависимого тонуса микрососудов.

Для тонус—формирующих механизмов модуляции микрокровотока (эндотелиальный, нейрогенный, миогенный) дополнительно рассчитывали показатель их вклада в общий тонус микрососудов по формуле [23]:

$$PT = \sigma_{A_{i_{\max}}} / A_{i_{\max}}, \quad (5)$$

где  $A_{i_{\max}}$  — максимальная амплитуда колебаний в выбранном частотном диапазоне,  $\sigma_{A_{i_{\max}}}$  — среднеквадратичное отклонение максимальной амплитуды колебания кровотока.

**Оптическая тканевая оксиметрия.** Методом оптической тканевой оксиметрии оценивали средний относительный уровень сатурации ( $SO_2$ ) крови микроциркуляторного русла, содержащего артериолы с оксигемоглобином и вены с дезоксигемоглобином, и показатель объемного кровенаполнения ( $V_t$ ) ткани в области исследования. На основании полученных значений показателей рассчитывали индексы, определяющие взаимосвязь между перфузией и сатурацией: индекс относительной перфузионной сатурации кислорода в микрокровотоке ( $Sm$ ) и удельное потребление кислорода тканью ( $U$ ):

$$Sm = SO_2 / PM, \quad (6)$$

$$U = (100\% - SO_2) / V_t. \quad (7)$$

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 2019 и программы InStat 3.02 (GraphPad Software Inc., США). Проверку экспе-

риментальных данных на нормальное распределение проводили с использованием критерия Колмогорова—Смирнова. Во всех случаях исследование на нормальность распределения показало его отсутствие хотя бы для одной из сравниваемых выборок, поэтому статистический анализ полученных данных проводили с использованием непараметрических методов. Все данные, полученные на крысах групп 2 и 3, сравнивали с соответствующими данными у крыс группы 1 (молодые 4-хмесячные крысы). Сравнение средних данных независимых выборок при сравнении двух групп проводили с использованием  $U$ -критерия Манна—Уитни. Данные в таблице и на графиках представлены как медиана [25 процентиль; 75 процентиль]. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Показатель перфузии.** Показатели средних величин перфузии в различных участках коры головного мозга у крыс разных возрастных групп представлены в табл. 1. Сравнение средних величин уровня перфузии у крыс групп 2 и 3 со значениями, полученными на животных 1 группы, выявило изменение ПМ у крыс группы 2 только в лобном участке коры (увеличение в среднем на 21.76%). У крыс группы 3 достоверных изменений средних величин уровня перфузии обнаружено не было.

Значение средних величин ПМ не всегда является информативным, оно может изменяться в широких пределах [21]. Более информативными являются среднеквадратическое отклонение показателя микроциркуляции ( $\sigma_{PM}$ ) и коэффициент вариации ( $K_v$ ), характеризующий соотношение между перфузией ткани и величиной ее изменчивости. Достоверного изменения показателя  $\sigma_{PM}$  у крыс групп 2 и 3, по сравнению со значениями у молодых крыс не отмечено (табл. 1). Значения коэффициента вариации снижаются. Эти изменения у крыс 2 и 3 групп отмечены в лобной и затылочной области коры (табл. 1).

**Амплитудно-частотный спектр микрокровотока.** Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока у крыс группы 2 (табл. 2) выявил увеличение амплитуды эндотелиальных колебаний во всех исследованных участках коры головного мозга по сравнению с аналогичными значениями в группе 1 в среднем в 2.0—2.5 раза. Амплитуда миогенных колебаний увеличивается в лобной и теменной области. Величины  $An$  во всех исследованных участках коры достоверно не изменяются. Вклад в общую мощность спектра ос-

Таблица 1. Показатели изменения перфузии у крыс разного возраста

Участок коры	Группа крыс	ПМ	$\sigma$	$K_v$
Лобный	Группа 1 (4 мес., $n = 14$ )	22.52 [15.61;27.26]	0.91 [0.65;1.21]	3.63 [2.73;6.29]
	Группа 2 (18 мес., $n = 10$ )	26.98* [20.83;34.21]	0.78 [0.62;1.31]	2.51* [1.92;5.94]
	Группа 3 (23 мес., $n = 12$ )	24.23 [21.74;28.21]	1.28 [0.63;1.81]	1.49* [0.93;5.24]
Теменной	Группа 1 (4 мес., $n = 14$ )	23.25 [18.35;25.44]	0.83 [0.75;1.85]	3.12 [2.71;4.15]
	Группа 2 (18 мес., $n = 10$ )	22.71 [20.78;24.66]	1.11 [0.82;1.35]	3.99 [3.35;5.23]
	Группа 3 (23 мес., $n = 12$ )	21.74 [18.39;26.17]	0.85 [0.71;1.12]	2.76 [2.25;6.56]
Затылочный	Группа 1 (4 мес., $n = 14$ )	21.24 [15.37;28.21]	1.04 [0.61;1.27]	4.42 [2.45;5.93]
	Группа 2 (18 мес., $n = 10$ )	24.92 [19.62;29.05]	0.79 [0.62;1.11]	3.33* [2.21;8.09]
	Группа 3 (23 мес., $n = 12$ )	20.45 [17.52;25.24]	0.99 [0.71;2.33]	3.74* [2.95;3.99]

Примечание. Различия достоверны относительно значений у крыс группы 1 (\* –  $p < 0.05$ ).

цилляции кровотока изменяется для амплитуд миогенных и нейрогенных колебаний (табл. 2). Увеличение вклада Ам в общую мощность спектра и снижение вклада Ан отмечается в лобной и теменной области коры полушарий.

Во всех исследованных участках коры у крыс группы 2, по сравнению с молодыми крысами, снижаются величины расчетных показателей миогенного и эндотелиального тонуса (рис. 1а,в). Наибольшее изменение обнаруживается в лобном участке. Показатели миогенного и эндотелий-зависимого тонуса в этой области снижаются в среднем на 45–50%. В остальных участках коры снижение составляет в среднем 25–30%. Вклад тонус-формирующих механизмов в общий тонус микрососудов уменьшается (рис. 2). Уменьшение доли миогенного компонента в среднем на 25–35% обнаруживается во всех исследованных участках коры (рис. 2в), а в лобном участке уменьшается также доля эндотелиального (до 2.76 [2.61;3.75] % по сравнению с 4.29 [3.33;5.23] % у крыс группы 1, рис. 2а). Оценка функционального вклада каждого регуляторного механизма в общий уровень тканевой перфузии показала увеличение доли эндотелиального компонента в лобной области коры полушарий

(до 1.39 [0.77;2.26] % по сравнению с 0.95 [0.72;1.17] % у крыс группы 1, рис 3а). В теменной области отмечалось снижение вклада в перфузию эндотелий-опосредованного и нейрогенного механизма регуляции (до 0.95 [0.81;1.11] % и 0.87 [0.67;0.96] % соответственно по сравнению с 1.24 [0.92;1.45] % и 1.04 [0.88;1.37] % в группе 1) (рис. 3).

У крыс группы 3, по сравнению с молодыми животными, амплитудно-частотный анализ ритмов микрокровотока в теменном участке коры позволил выявить увеличение амплитуд осцилляций во всех диапазонах (табл. 2). В лобном участке в среднем на 47.15% увеличивается амплитуда нейрогенных колебаний. Вклад в общую мощность спектра осцилляций кровотока в лобном участке коры увеличивается для амплитуд нейрогенного диапазона (в среднем на 20%). В затылочном участке коры в среднем на 26.01% увеличивается вклад Ам. Вклад амплитуд эндотелиальных колебаний в общую мощность спектра снижается во всех исследованных участках коры (табл. 2).

Изменение расчетных показателей компонентов сосудистого тонуса у крыс группы 3, по сравнению с молодыми животными, отмечается только в теменном участке коры. Показатели эндоте-

**Таблица 2.** Нормированные значения усредненных по времени амплитуд вазомоций микрокровотока и их вклад в общую мощность спектра у крыс разного возраста

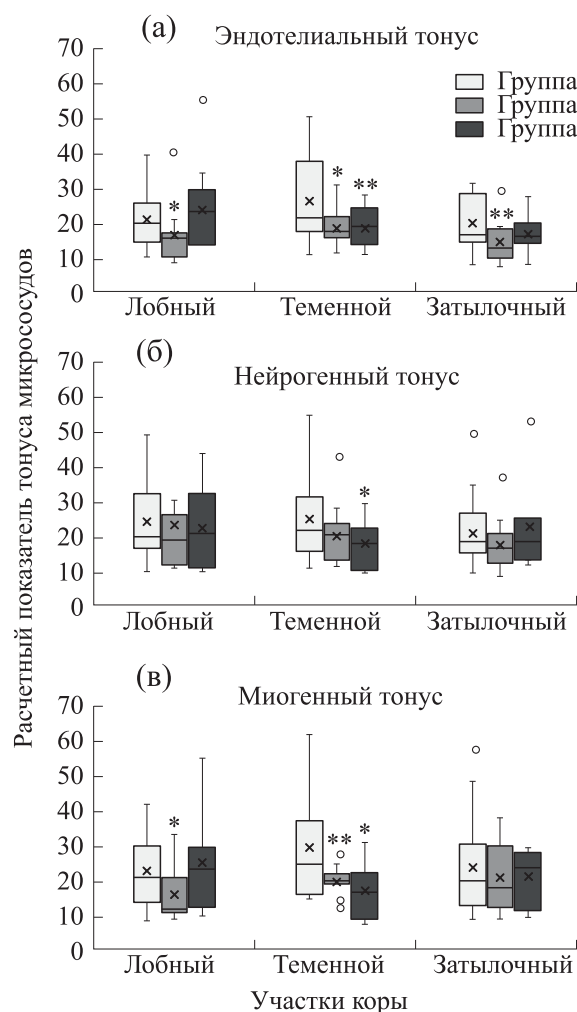
Участок коры	Группа крыс	Эндотелиальный диапазон (0.01–0.04 Гц)		Нейрогенный диапазон (0.04–0.15 Гц)		Миогенный диапазон (0.15–0.40 Гц)	
		$A_{\text{норм}}$	$PA_{\text{э}}, \%$	$A_{\text{норм}}$	$PA_{\text{н}}, \%$	$A_{\text{норм}}$	$PA_{\text{м}}, \%$
Лобный	Группа 1 (4 мес., $n = 14$ )	6.91 [5.44;8.54]	35.22 [27.74;41.77]	6.89 [5.73;8.09]	30.26 [24.63;39.11]	6.51 [5.86;9.09]	29.92 [23.66;35.34]
	Группа 2 (18 мес., $n = 10$ )	11.77* [6.21;15.18]	38.48 [22.15;54.28]	6.21 [4.62;6.97]	27.56* [20.29;29.89]	7.38* [5.14;11.26]	35.41* [27.61;49.68]
	Группа 3 (23 мес., $n = 12$ )	8.23 [3.35;13.21]	24.21* [13.11;38.41]	10.49* [9.83;23.24]	42.58* [19.58;50.12]	10.19 [3.71;18.59]	29.96 [20.31;38.75]
Теменной	Группа 1 (4 мес., $n = 14$ )	6.13 [3.71;7.93]	31.94 [25.01;57.54]	5.07 [3.83;5.55]	34.79 [31.72;41.25]	5.29 [4.15;7.36]	30.57 [18.01;33.04]
	Группа 2 (18 мес., $n = 10$ )	12.49* [7.25;16.53]	32.33 [26.99;44.29]	5.95 [4.86;19.63]	30.67** [23.94;32.37]	7.17* [5.53;9.32]	34.79* [29.86;41.48]
	Группа 3 (23 мес., $n = 12$ )	8.57* [6.89;12.87]	27.79* [22.39;31.55]	6.64* [5.52;7.76]	31.88 [31.01;34.18]	7.15* [5.17;8.58]	34.92 [20.39;43.93]
Затылочный	Группа 1 (4 мес., $n = 14$ )	6.22 [3.15;10.61]	31.71 [24.03;42.81]	6.37 [4.23;11.23]	29.89 [26.62;38.63]	9.87 [9.15;18.91]	35.21 [21.41;39.24]
	Группа 2 (18 мес., $n = 10$ )	7.89* [4.56;14.61]	31.96 [29.73;33.04]	6.13 [4.86;9.24]	31.72 [27.41;41.11]	8.68 [6.53;13.54]	35.93 [29.59;40.13]
	Группа 3 (23 мес., $n = 12$ )	5.51 [3.53;8.43]	15.51* [7.08;35.13]	6.73 [3.87;8.75]	33.54 [25.95;45.74]	7.9 [5.68;14.63]	43.15* [30.69;53.49]

Примечание. Различия достоверны относительно значений у крыс группы 1 (\* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ ).

лиального, миогенного и нейрогенного тонусов снижаются в среднем на 35–40% (рис. 1). В этом же участке коры вклад всех тонус-формирующих механизмов в общий тонус микрососудов уменьшается в среднем на 35–40% (рис. 2) Изменение функционального вклада в общий уровень тканевой перфузии обнаруживается только для эндотелий-опосредованной регуляции. Доля эндотелиального механизма регуляции микрокровотока

уменьшается во всех исследованных участках коры в среднем на 20–30% (рис. 3а).

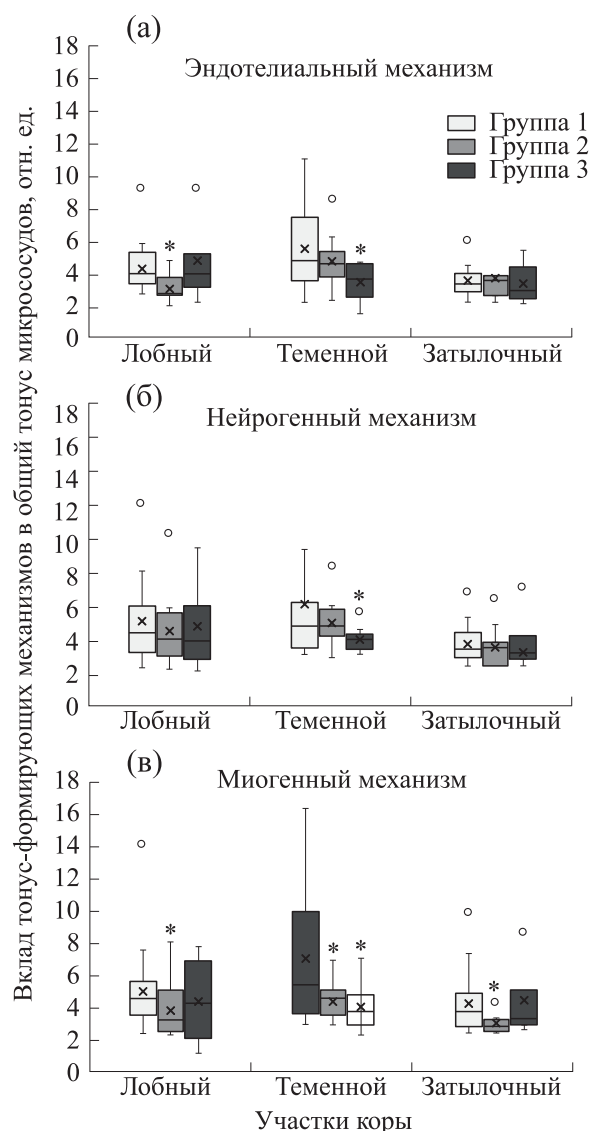
**Показатели тканевой оксиметрии.** Обнаруженные нами нарушения тканевого микрокровотока у крыс группы 2 сопровождаются изменением насыщения крови микроциркуляторного русла коры кислородом. Снижение показателя  $SO_2$  в среднем на 6–8% отмечено во всех исследованных участках коры головного мозга (табл. 3). До-



**Рис. 1.** Расчетные показатели тонуса микрососудов в различных участках коры головного мозга у крыс разных возрастных групп: (а) — эндотелиальный тонус, (б) — нейрогенный тонус, (в) — миогенный тонус. Верхняя и нижняя граница каждого прямоугольника — первый и третий квартили (25-й и 75-й процентиля) соответственно, поперечная линия внутри — медиана (50-й процентиль), крестик внутри — среднее арифметическое, концы отрезков 10-й и 90-й процентиля, точки — выбросы. Различия значимы по сравнению с соответствующими значениями у крыс группы 1 (\* —  $p < 0.05$ , \*\* —  $p < 0.01$ ).

стоверные изменения показателя объемного кровенаполнения ткани, индекса перфузионной сатурации кислорода и индекса потребления кислорода во всех исследованных участках коры не были обнаружены (табл. 3).

У крыс группы 3, по сравнению с животными 1 группы, изменения показателей тканевой оксиметрии обнаруживаются только в теменном участке коры. Снижается насыщение крови микроциркуляторного русла кислородом (показатель  $SO_2$  уменьшается в среднем на 5.48%, табл. 3). Индекс перфузионной сатурации кислорода ( $\Delta m$ )



**Рис. 2.** Вклад тонус-формирующих механизмов в общий тонус микрососудов у крыс разных возрастных групп. Тонус-формирующие механизмы: (а) — эндотелиальный, (б) — нейрогенный, (в) — миогенный. Остальные обозначения как на рис. 1.

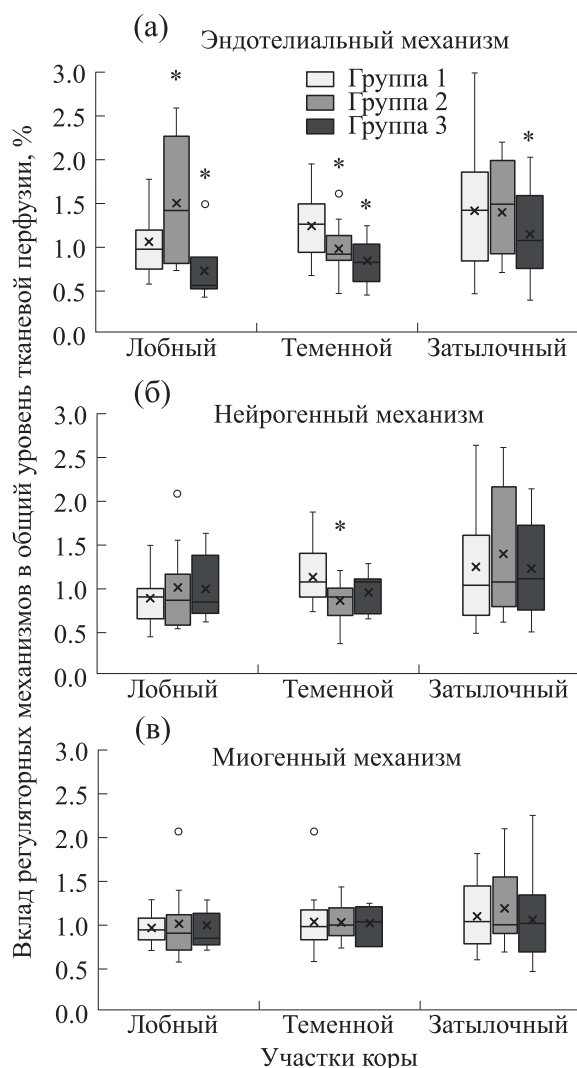
увеличивается в среднем на 25% (табл. 3). Эти изменения сопровождаются увеличением показателя объемного кровенаполнения ( $V_t$ , табл. 3).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наше исследование показало, что нормальное старение практически не влияет на величину показателя перфузии (табл. 1), характеризующего средний поток крови в интервале времени [21]. Изменения этого показателя у крыс отмечено только в 18 месячном возрасте в лобном участке коры полушарий головного мозга — увеличение в среднем на 21.76%.

Анализ амплитудно—частотного спектра колебаний кровотока у крыс этого возраста позволил выявить увеличение нормированных значений амплитуды миогенных колебаний и ее вклада в общий спектр микрокровотока в лобном и теменном участках коры и снижение величин расчетных показателей миогенного тонуса (табл. 2, рис. 1в). Также во всех исследованных участках коры отмечено уменьшение вклада миогенного механизма в общий тонус микрососудов (рис. 2в). Такие изменения спектральных характеристик микрокровотока в миогенном диапазоне могут быть связаны с уменьшением при старении числа сократительных компонентов стенок микрососудов: гладкомышечных клеток, эластина, перicytтов [24, 25]. Кроме того, осцилляции миогенного диапазона также отражают активность прекапиллярных сфинктеров и прекапиллярных метартериол и являются ведущим механизмом регуляции числа функционирующих капилляров. Снижение показателя миогенного тонуса может указывать на увеличение вклада в микроциркуляцию капилляров [26]. Большинство исследователей сходятся во мнении, что при старении происходит микроциркуляторное разряжение на уровне мелких артерий и артериол коры головного мозга [4, 25, 27]. Однако вопрос об изменении плотности капиллярного русла остается открытым. Имеются сведения, как о возрастном снижении, так и об отсутствии изменений или увеличении плотности капилляров [25, 27]. Высказывается также мнение о том, что изменения числа капилляров коры при старении могут быть многофазными: их плотность увеличивается на ранних этапах старения, но снижается в более позднем возрасте [27]. Косвенным подтверждением увеличения вклада капиллярного звена, в строении которого преобладают эндотелиальные клетки [28], в микроциркуляцию лобного участка коры головного мозга у 18 месячных крыс может служить обнаруженное нами увеличение вклада эндотелиальных механизмов в общий уровень тканевой перфузии в этой области коры (рис. 3а). Однако в теменном участке перфузионный вклад эндотелий-опосредованных механизмов оказался снижен, что позволяет сделать предположение о развитии процессов вазомоторной дисфункции микрососудистого эндотелия, выраженных в теменной области коры полушарий головного мозга в этот возрастной период. В то же время достоверные изменения вклада Аз в микроциркуляцию затылочного участка коры обнаружены не были (рис. 3а).

Изменение колебательных процессов нейрогенного диапазона обнаружено в лобном и теменном участках коры. В этих областях коры снижается вклад амплитуд нейрогенных колебаний в общий спектр осцилляций (табл. 2). В теменном участке также уменьшается вклад нейрогенного



**Рис. 3.** Функциональный вклад регуляторных механизмов в общий уровень тканевой перфузии в различных участках коры головного мозга у крыс разных возрастных групп. Регуляторные механизмы: (а) — эндотелиальный, (б) — нейрогенный, (в) — миогенный. Остальные обозначения как на рис. 1.

механизма регуляции в общий уровень тканевой перфузии (рис. 3б). Такие изменения являются индикатором снижения симпатической направленности регуляции тканевого микрокровотока [26]. В целом снижение вклада амплитуды нейрогенных колебаний в общий спектр осцилляций и уровень тканевой перфузии на фоне снижения показателей миогенного тонуса и вклада миогенного механизма в общий тонус микрососудов отражает процессы вазодилатации [29]. Снижение симпатической регуляции кровотока в сочетании с уменьшением прекапиллярного миогенного сопротивления, вазодилатацией и увеличением числа капилляров являются факторами, способствующими активации тканевого окислительно-

**Таблица 3.** Показатели тканевой оксиметрии и индексов потребления кислорода у крыс разного возраста

Участок коры	Группа крыс	SO <sub>2</sub> , %	V <sub>р</sub> , %	Sm	U
Лобный	Группа 1 (4 мес., n = 14)	95.91 [79.91;96.92]	16.73 [16.05;21.03]	3.75 [3.48;5.36]	0.63 [0.51;0.86]
	Группа 2 (18 мес., n = 10)	86.44* [75.81;90.94]	15.91 [14.5;19.55]	4.02 [3.57;4.94]	0.59 [0.47;0.91]
	Группа 3 (23 мес., n = 12)	95.55 [94.91;97.94]	15.8 [14.91;18.11]	3.91 [2.83;4.95]	0.67 [0.54;0.71]
Теменной	Группа 1 (4 мес., n = 14)	91.03 [80.75;96.01]	16.65 [16.01;17.63]	4.23 [3.05;5.81]	0.61 [0.34;0.91]
	Группа 2 (18 мес., n = 10)	83.52* [76.83;88.68]	16.45 [15.73;18.07]	4.25 [3.85;5.05]	0.55 [0.39;0.99]
	Группа 3 (23 мес., n = 12)	84.42* [77.43;94.91]	18.25* [16.92;21.74]	5.85* [4.55;7.53]	0.59 [0.57;0.81]
Затылочный	Группа 1 (4 мес., n = 14)	91.55 [84.93;96.91]	17.35 [15.18;19.61]	5.22 [3.45;6.82]	0.56 [0.34;0.61]
	Группа 2 (18 мес., n = 10)	84.17* [81.16;86.76]	17.11 [14.12;17.74]	4.93 [3.55;5.75]	0.64 [0.41;0.87]
	Группа 3 (23 мес., n = 12)	94.55 [88.95;96.81]	17.43 [16.28;18.75]	5.45 [3.75;8.29]	0.59 [0.48;0.66]

Примечание. Различия достоверны относительно значений у крыс группы 1 (\* –  $p < 0.05$ ).

го метаболизма и потребления кислорода из притекающей крови. [26, 29]. Это может приводить к снижению показателя сатурации (SO<sub>2</sub>) крови, которое у 18 месячных крыс нами отмечено во всех исследованных участках коры (табл. 3). Низкое насыщение крови кислородом, в свою очередь, может инициировать улучшение местной перфузии ткани посредством активации вазомоторной эндотелиальной природы [30, 31], доказательством чему может служить увеличение нормированной амплитуды эндотелиальных колебаний во всех исследованных участках коры (табл. 2).

Изменения амплитуд осцилляций микрокровотока в лобном участке коры головного мозга в 18-месячном возрасте наблюдаются на фоне повышения средних величин показателя перфузии (табл. 1). Этот показатель характеризует средний поток эритроцитов в единицу объема ткани в зондируемом участке в интервале времени регистрации. Увеличение ПМ может быть связано с увеличением количества эритроцитов в зондируемом участке коры в результате развития застойных процессов. Но изменений показателя объемного кровенаполнения (V<sub>г</sub>), отражающего концентрацию эритроцитов в зондируемом объеме крови, в лобном участке, как и в других исследованных участках коры головного мозга, нами отмечено не было (табл. 3). С другой стороны,

увеличение ПМ может быть связано с ростом скорости кровотока в данном участке коры. Но следует обратить внимание и на то, что увеличение показателя ПМ сопровождаются снижением значений коэффициента вариации (Kv) (табл. 1), что указывает на угнетение вазомоторной активности сосудов и нарушение активной регуляции микрокровотока [21]. Следовательно, вероятнее всего причиной повышения ПМ в данном случае является не увеличение скорости кровотока, а ослабление миогенного сосудистого тонуса, более ярко выраженное в лобном участке коры, и значительное уменьшение его доли в общем тонусе микрососудов. Такие изменения могут приводить к увеличению объема крови и, соответственно, числа эритроцитов в зондируемом участке микроциркуляторного русла в единицу времени.

У крыс в возрасте 23 месяцев достоверные изменения средних величин ПМ обнаружены не были (табл. 1). Анализ амплитудно-частотного спектра колебаний кровотока показал наличие изменений во всех участках коры. В лобном участке увеличивается амплитуда нейрогенных колебаний и вклад Ан в общую мощность спектра осцилляций микрокровотока (табл. 2). Это свидетельствует о преобладании симпатической направленности регуляции тканевого микрокровотока.

тока и характеризует его спастический характер [26].

В теменном участке отмечается увеличение амплитуд осцилляций всех диапазонов и, соответственно, уменьшение величин расчетных показателей тонусов (табл. 2, рис. 1), что может отражать процессы вазодилатации, приводящие к увеличению объема крови в микроциркуляторном русле и развитию застойных процессов. Косвенным доказательством этого является увеличение показателя объемного кровенаполнения в теменном участке коры. Кроме того, нарушения микрокровотока в теменной области у 23-месячных крыс сопровождаются снижением показателя  $SO_2$  (табл. 3). Используемый нами метод оценки сатурации крови основан на анализе разницы в оптических свойствах оксигенированных и дезоксигенированных фракций гемоглобина, содержащихся в тестируемом объеме крови [21, 32]. Снижение  $SO_2$  свидетельствует о развитии застойных процессов в венозном участке микроциркуляторного русла за счет увеличения в тестируемом объеме ткани доли венозной крови, обедненной кислородом [32]. Однако описанные выше изменения микрокровотока должны приводить к увеличению величины показателя микроциркуляции. Но достоверные изменения средних величин показателя ПМ нами обнаружены не были. Недавние исследования возрастных изменений микрокровотока в коре головного мозга [19] выявили большую неоднородность кровотока по кортикальным капиллярам в базальных условиях. В коре головного мозга старых животных обнаруживаются сосудистые участки как с увеличенным, так и с неизменным диаметром. Это приводит к изменению кровотока, в результате которого существенная доля потока крови поступает в расширившиеся капилляры и в них появляются признаки стаза, а в соседних областях кровотока значительно снижается. Возможно, использованные нами в данном исследовании методы, основанные на измерении величины среднего потока крови в интервале времени регистрации в ограниченном объеме ткани, не позволяют учитывать таких нюансов. Гетерогенность кровотока, вероятно, приводит к нарушению эффективности извлечения кислорода из крови, доказательством чего является обнаруженное нами увеличение индекса перфузионной сатурации в теменном участке коры у 23-месячных крыс (табл. 3).

В затылочном участке коры увеличивается вклад Ам в общую мощность сигнала (табл. 2). Поскольку, как указывалось нами выше, миогенный компонент тонуса является последним звеном контроля микрокровотока перед капиллярным руслом, то увеличение его доли в общей мощности спектра может указывать на уменьше-

ние вклада капиллярного звена в микрокровоток [26]. Доказательством этому также является снижение вклада колебаний эндотелиального диапазона в общую мощность сигнала и общий уровень тканевой перфузии в этом участке коры (табл. 2, рис. 3а).

Все описанные выше изменения микрокровотока в лобном, теменном и затылочном участках коры у крыс в 23-месячном возрасте сопровождаются снижением вклада амплитуд эндотелиального диапазона в общую мощность сигнала и общий уровень тканевой перфузии (табл. 2, рис. 3а), что может указывать на развитие процессов дисфункции микрососудистого эндотелия в этих участках коры.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенный комплексный анализ спектральных характеристик физиологических сигналов, отражающих работу регуляторных механизмов микрокровотока, и результатов церебральной оксиметрии, основанной на оценке процентного содержания оксигемоглобина в циркулирующей крови, позволил выявить особенности изменения микрокровотока в различных участках коры головного мозга крыс на разных этапах старения. В возрасте 18 месяцев у крыс отмечается снижение симпатической регуляции микрокровотока, уменьшение прекапиллярного миогенного сопротивления, вазодилатация и увеличение вклада капиллярного звена в микроциркуляцию, преимущественно выраженные в лобном и теменном участке коры. В теменном участке эти изменения способствуют активации тканевого окислительного метаболизма и повышению потребления кислорода из притекающей крови. Дальнейшее старение приводит к снижению вклада эндотелиального компонента в общий уровень перфузии во всех участках коры. У 23-месячных крыс эти процессы сопровождаются увеличением вклада симпатической регуляции микрокровотока в лобном участке коры, развитием застойных процессов в венозном участке микроциркуляторного русла, снижающих эффективность тканевой экстракции кислорода из крови, в теменной области и снижением сопротивления микрососудистого русла и вклада капиллярного звена в микроциркуляцию в затылочном участке коры.

## ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Работа выполнена в рамках государственного задания Института физиологии им. И.П. Павлова РАН (№ 1021062411784-3-3.1.8).

# КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

# СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все процедуры, выполненные на животных, соответствовали этическим стандартам, утвержденным правовыми актами РФ, принципам Базельской декларации и одобрены Комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных при Институте физиологии им. И.П. Павлова РАН (протокол № 12/26 от 26.12.2022 г.). Все международные, национальные и/или институциональные принципы содержания и использования животных были соблюдены.

# СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Mandalà M. and Cipolla M. J. Aging-related structural and functional changes in cerebral arteries: caloric restriction (CR) intervention. *J. Vasc. Med. Surg.*, **9** (7), 1000002 (2021).
- Bennett H. C., Zhang Q., Wu Y. T., Chon U., Pi H. J., Drew P. J., and Kim Y. Aging drives cerebrovascular network remodeling and functional changes in the mouse brain. *Nat Commun.*, **15**, 6398 (2024). DOI: 10.1038/s41467-024-50559-8
- Sakamuri S. S., Sure V. N., Kolli L., Evans W. R., Sperling J. A., Bix G. J., Wang X., Atochin D. N., Murfee W. L., Mostany R., and Katakam P. V. Aging related impairment of brain microvascular bioenergetics involves oxidative phosphorylation and glycolytic pathways. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **42** (8), 1410 (2022). DOI: 10.1177/0271678X211069266
- Li Y., Choi W. J., Wei W. Song S., Zhang Q., Liu J., and Wang R. K. Aging-associated changes in cerebral vasculature and blood flow as determined by quantitative optical coherence tomography angiography. *Neurobiol. Aging*, **70**, 148 (2018). DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.06.017
- Alisch J. S. R., Khattar N., Kim R. W., Cortina L. E., Rejimon A. C., Qian W., Ferrucci L., Resnick S. M., Spencer R. G., and Bouhrara M. Sex and age-related differences in cerebral blood flow investigated using pseudo-continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging. *Aging (Albany NY)*, **13** (4), 4911 (2021). DOI: 10.18632/aging.202673
- Claassen J. A. H. R., Thijssen D. H. J., Panerai R. B., and Faraci F. M. Regulation of cerebral blood flow in humans: physiology and clinical implications of autoregulation. *Physiol. Rev.*, **101** (4), 1487 (2021). DOI: 10.1152/physrev.00022.2020
- Gorshkova O. P. Changes in rat cerebral blood flow velocities at different stages of aging. *J. Evol. Biochem. Phys.*, **59**, 569–576 (2023). DOI: 10.1134/S0022093023020229
- Peng S. L., Chen X., Li Y., Rodrigue K. M., Park D. C., and Lu H. Age-related changes in cerebrovascular reactivity and their relationship to cognition: a four-year longitudinal study. *Neuroimage*, **174**, 257–262 (2018). DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.03.033
- Bogorad M. I., DeStefano J. G., Linville R. M., Wong A. D., and Searson P. C. Cerebrovascular plasticity: processes that lead to changes in the architecture of brain microvessels. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **39** (8), 1413 (2019). DOI: 10.1177/0271678X19855875
- Bailey T. G., Klein T., Meneses, A. L., Stefanidis K. B., Ruediger S., Green D. J., Stuckenschneider T., Schneider S., and Askew C. D. Cerebrovascular function and its association with systemic artery function and stiffness in older adults with and without mild cognitive impairment. *Eur J Appl Physiol.*, **122**, 1843–1856 (2022). DOI: 10.1007/s00421-022-04956-w
- Pahlavian S. H., Wang X., Ma S., Zheng H., Casey M., D’Orazio L. M., Shao X., Ringman J. M., Chui H., Wang D. J., and Yan L. Cerebroarterial pulsatility and resistivity indices are associated with cognitive impairment and white matter hyperintensity in elderly subjects: A phase-contrast MRI study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, **41** (3), 670 (2021). DOI: 10.1177/0271678X20927101
- Houben A. J. H. M., Martens R. J. H., and Stehouwer C. D. A. Assessing microvascular function in humans from a chronic disease perspective. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **28** (12), 3461 (2017). DOI: 10.1681/ASN.2017020157
- Lecrux C. and Hamel E. Neuronal networks and mediators of cortical neurovascular coupling responses in normal and altered brain states. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.*, **371** (1705), 20150350 (2016). DOI: 10.1098/rstb.2015.0350
- Hamel E. Perivascular nerves and the regulation of cerebrovascular tone. *J. Appl. Physiol.* (1985), **100** (3), 1059 (2006). DOI: 10.1152/japplphysiol.00954.2005
- Brown L. S., Foster C. G., Courtney J.-M., King N. E., Howells D. W., and Sutherland B. A. Pericytes and neurovascular function in the healthy and diseased brain. *Front. Cell. Neurosci.*, **13**, 282 (2019). DOI: 10.3389/fncel.2019.00282
- Grubb S., Cai C., Hald B. O., Khenouf L., Murmu R. P., Jensen A. G. K., Fordsmann J., Zambach S., and Lauritzen M. Precapillary sphincters maintain perfusion in the cerebral cortex. *Nat. Commun.*, **11**, 395 (2020). DOI: 10.1038/s41467-020-14330-z
- Erdener S. E. and Dalkara T. Small vessels are a big problem in neurodegeneration and neuroprotection. *Front. Neurol.*, **10**, 889 (2019). DOI: 10.3389/fneur.2019.00889
- Østergaard L., Jespersen S. N., Engedahl T., Gutiérrez Jiménez E., Ashkanian M., Hansen M. B., Eskildsen S., and Mouridsen K. Capillary dysfunction: its detection and causative role in dementias and stroke. *Curr. Neurol. Neurosci.*, **15** (6), 37 (2015). DOI: 10.1007/s11910-015-0557-x
- Berthiaume A. A., Schmid F., Stamenkovic S., Coelho-Santos V., Nielson C., Weber B., Majesky M., and Shih A. Pericyte remodeling is deficient in the aged brain and contributes to impaired capillary flow and structure. *Nat. Commun.*, **13**, 5912 (2022). DOI: 10.1038/s41467-022-33464-w
- Gorshkova O. P. Age-related changes in the functional activity of ATP-sensitive potassium channels in rat pial arteries. *J. Evol. Biochem. Phys.*, **58**, 345–352 (2022). DOI: 10.1134/S0022093022020041

21. Крупаткин А. И. и Сидоров В. В. *Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови* (Медицина, М., 2005).
22. Александрин В. В., Иванов А. В. и Кубатиев А. А. Вейвлет-анализ мозгового кровотока у крыс в терминальном состоянии. *Патогенез*, **20** (1), 69 (2022). DOI: 10.25557/2310-0435.2022.01.69-73
23. Федорович А. А., Горшков А. Ю., Королев А. И., Омеляненко К. В., Дадаева В. А., Михайлова М. А., Чашин М. Г. и Драпкина О. М. Гендерные различия структурно-функционального состояния микроциркуляторного русла кожи у лиц с впервые выявленной артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*, **22** (8), 3696 (2023). DOI: 10.15829/1728-8800-2023-3696
24. Sargent S. M., Bonney S. K., Li Y., Stamenkovic S., Takeno M. M., Coelho-Santos V., and Shih A. Y. Endothelial structure contributes to heterogeneity in brain capillary diameter. *Vasc. Biol.*, **5** (1), e230010 (2023). DOI:10.1530/VB-23-0010
25. Sonntag W. E., Eckman D. M., Ingraham J., and Riddle D. R. Regulation of cerebrovascular aging. In *Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms*, Ed. by D.R. Riddle (CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL), 2007), chapt. 12.
26. Крупаткин А. И. Колебания кровотока – новый диагностический язык в исследовании микроциркуляции. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, **13** (1), 83–99 (2014). DOI: 10.24884/1682-6655-2014-13-1-83-99
27. Zimmerman B., Rypma B., Gratton G., and Fabiani M. Age-related changes in cerebrovascular health and their effects on neural function and cognition: A comprehensive review. *Psychophysiology*, **58** (7), e13796 (2021). DOI: 10.1111/psyp.13796
28. Hennigs J. K., Matuszcak C., Trepel M., and Körbelin J. Vascular endothelial cells: heterogeneity and targeting approaches. *Cells*, **10** (10), 2712 (2021). DOI: 10.3390/cells10102712
29. Чуян Е. Н., Ананченко М. Н. и Трибрат Н. С. Индивидуально-типологические реакции микроциркуляторных процессов на электромагнитное излучение миллиметрового диапазона. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, **9** (1), 68–74 (2010). DOI: 10.24884/1682-6655-2010-9-1-68-74
30. Фролов А. В., Локтионова Ю. И., Жарких Е. В., Сидоров В. В., Танканаг А. В. и Дунаев А. В. Реакция микроциркуляции крови в коже различных участков тела при выполнении дыхательных упражнений йоги. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция*, **22** (1), 72–84 (2023). DOI: 10.24884/1682-6655-2023-22-1-72-84
31. Thorn C. E., Kyte H., Slaff D. W., and Shore A. C. An association between vasomotion and oxygen extraction. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.*, **301** (2), H429–H442 (2011). DOI: 10.1152/ajpheart.01316.2010
32. Рогаткин Д. А. Физические основы оптической оксиметрии. *Медицинская физика*, **2**, 97–114 (2012).

## Comprehensive Assessment of the Functional State of the Cerebral Cortex Microcirculatory Bed at Different Stages of Aging

O.P. Gorshkova\* and I.B. Sokolova\*

\*Pavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, nab. Makarova 6, St. Petersburg, 199034 Russia

Using Doppler flowmetry and tissue optical oximetry, a comprehensive spectral analysis of the oscillatory components of the myogenic, neurogenic and endothelial components of microvascular tone and an assessment of the oxygen transport dynamics in the cerebral cortex of rats at the age of 4, 18 and 23 months were performed. Regional differences of age-dependent changes in the regulatory mechanisms of microcirculation and the efficiency of tissue oxygen extraction were revealed. It was found that at the age of 18 months, microcirculatory changes are observed in the frontal and parietal cortical areas and are manifested as a decrease in sympathetic regulation of microcirculation, a decrease in precapillary myogenic resistance, vasodilation and an increase in the contribution of the capillary unit to microcirculation. In the parietal cortical area, these changes contribute to the activation of tissue oxidative metabolism and to an increase in oxygen consumption. With further aging, microvascular endothelial dysfunction develops and the contribution of the endothelial component to the total perfusion level of all cortical areas decreases. These disorders in 23-month-old rats are accompanied by an increase in the contribution of sympathetic regulation of microcirculation in the frontal cortex, a decrease in the contribution of the capillary unit to the microcirculation in the occipital area, and the development of stagnant processes in the venous area of the microcirculatory bed of the parietal cortex, reducing the efficiency of tissue oxygen extraction from the blood.

*Keywords: laser Doppler flowmetry, microcirculation, blood saturation, aging*