

УДК 616-092.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90

А. А. БАЛАНДИН, Г. С. ТИМГАНОВА, И. А. БАЛАНДИНА

Гематоэнцефалический барьер на страже молодости головного мозга (лекция)

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Пермский государственный медицинский университет имени академика Е. А. Вагнера» Министерства
здравоохранения Российской Федерации, г. Пермь, Россия
614990, Россия, Пермь, ул. Петропавловская, д. 26
E-mail: balandina_ia@mail.ru

Статья поступила в редакцию 31.10.23 г.; принята к печати 22.12.23 г.

Резюме

Проблема поддержания здоровья на должном уровне пациентов пожилого и старческого возраста год от года становится все более актуальной. Эта актуальность совершенно понятна, так как детальное изучение этой темы позволит улучшить качество жизни у преимущественно уязвимой категории граждан. Общеизвестно, что старение – это физиологический процесс, который затрагивает все без исключения органы и системы организма. Однако, на наш взгляд, наиболее значима проблема возрастных изменений в головном мозге, поскольку ничто так сильно не снижает качество жизни пациентов старших возрастных групп, как нарушения функционирования структур центральной нервной системы (ЦНС). В статье представлен обзор литературы, в котором освещены современные представления о гематоэнцефалическом барьере (ГЭБ) и его влиянии на возраст-ассоциированные изменения в нервной ткани.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, старение, нейродегенерация

Для цитирования: Баландин А. А., Тимганова Г. С., Баландина И. А. Гематоэнцефалический барьер на страже молодости головного мозга (лекция). Регионарное кровообращение и микроциркуляция. 2024;23(2):84–90. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90.

УДК 616-092.12

DOI: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90

А. А. BALANDIN, G. S. TIMGANOVA, I. A. BALANDINA

Blood-brain barrier as guardian of brain youth (lecture)

Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia
26, Petropavlovskaya str., Perm', Russia, 614990
E-mail: balandina_ia@mail.ru

Received 31.10.24; accepted 22.12.23

Summary

The problem of maintaining the health at the proper level in elderly and senile patients is becoming more and more urgent from year to year. This relevance is quite understandable, since a detailed study of this topic will improve the quality of life in a predominantly vulnerable category of citizens. It is well known that aging is a physiological process that affects all organs and systems of the body without exception. However, in our opinion, the most significant problem is age-related changes in the brain, since nothing reduces the quality of life of elderly patients so much as dysfunction of the central nervous system (CNS) structures. The article presents a review of the literature, which highlights modern ideas about the blood-brain barrier (BBB) and its impact on age-associated changes in nervous tissue.

Keywords: blood-brain barrier, aging, neurodegeneration

For citation: Balandin A. A., Timganova G. S., Balandina I. A. Blood-brain barrier as guardian of brain youth (lecture). Regional hemodynamics and microcirculation. 2024;23(2):84–90. Doi: 10.24884/1682-6655-2024-23-2-84-90.

Для людей, живших до середины XX века, было совершенно естественно уйти из жизни, не дожив до пожилого и старческого возраста по состоянию здоровья, однако современные веяния медицины с постоянно развивающейся диагностикой и новыми технологиями значительно изменили эту тенденцию. Теперь достижения в сфере здравоохранения значительно увеличили продолжительность жизни человека, а персонализированный подход по сути ставит вопрос ребром – каждый живущий человек должен получить квалифицированную медицинскую помощь и достойно встретить старость [1–4].

Именно поэтому изучение проблем поддержания здоровья на должном уровне у лиц пожилого и старческого возраста год от года становится все более актуальным, что подтверждается как отечественными публикациями [5–8], так и расширением списка зарубежной научной литературы [9–11]. Все это говорит о большой заинтересованности многих исследователей в развитии такого медицинского направления, как геронтология. Такое стремление совершенно понятно, поскольку детальное изучение этой темы позволит улучшить качество жизни у преимущественно уязвимой категории граждан.

Общеизвестно, что старение – это физиологический процесс, который затрагивает все без исключения органы и системы организма. Кости с возрастом становятся менее эластичными и плотными, в них накапливаются микротрещины [12], в органах репродуктивной системы из-за снижения синтеза гормонов происходит оскудение клеточной архитектоники с разрастанием соединительной ткани [13], а у скелетных мышц уменьшается площадь поперечного сечения, мышечная ткань теряет свою физическую силу и механическую прочность [14]. Однако, на наш взгляд, наиболее значима проблема возрастных изменений в головном мозге, поскольку ничто так сильно не снижает качество жизни пациентов старших возрастных групп, как нарушения функционирования структур центральной нервной системы (ЦНС). Сюда можно отнести и повышенный травматизм на фоне нарушенной координации (по данным литературы, частота падения в пожилом и старческом возрасте составляет 15,8 % – практически каждый шестой, а половина таких упавших получают травмы различной степени тяжести) [15, 16], некачественный сон [17, 18], нарушения полноценного функционирования когнитивной сферы и расстройства эмоционального спектра [19–21]. Именно все вышперечисленное сформировало наш выбор на создание систематического обзора для улучшения понимания морфофункциональных особенностей микроциркуляторной сети ЦНС, а в фокус был взят гематоэнцефалический барьер (ГЭБ).

Стоит начать с того, что ГЭБ – это не какая-то «стена», а уникальная функция кровеносных сосудов, которые снабжают кровью головной мозг. Прежде всего такая функциональная особенность сосудов для сохранения гомеостаза ЦНС обеспечивает правильную работу нейронов, а также защиту нервной ткани от токсических веществ и патогенных микроорганизмов. Любое изменение этой «нематериальной стены» является важным компонентом в запуске патологических процессов при различных неврологических заболеваниях [22–24]. Важно понимать, что задача ГЭБ – не просто поддерживать биохимический состав ткани мозга, а обеспечивать особый гомеостаз, необходимый для нормального функционирования нейронных цепей при синаптической передаче, синаптической перестройки нейронной сети, и, что самое важное, ГЭБ позволяет качественно протекать процессам нейрогенеза во взрослом мозге, т.е. помогает в создании новых нейронов [25].

Важнейшим компонентом ГЭБ, обеспечивающим такую высокоспециализированную нейрососудистую систему, являются эндотелиальные клетки. Они выстилают кровеносные сосуды, образуя единый «клеточный монолит», соединяясь между собой хитрым способом замыкательных пластинок, что позволяет создать плотный контакт между клеточной сомой. Клетки астроглии, окружающие их, соединяются между собой точно так же. Они играют важную роль в развитии и поддержании этой системы, опутывая своими концевыми ножками капилляры. Клетки астроглии синтезируют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), глия-производный нейротрофический фактор и ангиопоэтин-1 [26–28].

По этой причине перенос из крови в ткани мозга крупномолекулярных соединений и больших органических молекул становится практически невозможным. Крайне ограниченное количество молекул может пассивно диффундировать через ГЭБ. К ним относятся кислород и углекислый газ, а также небольшие молекулы жирорастворимых веществ с молекулярной массой менее 400 Да либо содержащие менее 8 водородных связей (как пример, этанол). Отдельно хочется заметить, что это еще не весь ГЭБ. За «клеточным монолитом» находится базальная мембрана (не путать с клеточным базальным слоем). По своей биохимической характеристике она представляет собой высокоорганизованный пласт из белков и является уникальной формой внеклеточного матрикса толщиной не более 100 нанометров. Эта базальная мембрана также непрерывна, тесно связана с эндотелиальными клетками, а коллагеновые волокна в ее составе обеспечивают дополнительную механическую прочность ГЭБ [28–30].

Что интересно, ГЭБ, хоть и является неотъемлемой частью микроциркуляторной сети ЦНС, но присутствует не везде. По меньшей мере шесть анатомических участков большого мозга характеризуются отсутствием ГЭБ в омывающем их сосудистом русле. К таким участкам относятся *area postrema* – самое заднее поле ромбовидной ямки, шишковидное тело (эпифиз), нейрогипофиз, прикрепленная пластинка *lamina affixa*, субфорникальный и субкомиссуральный органы. Большинство этих регионов большого мозга принадлежат к нейроэндокринным структурам, активно участвующим в процессах нейрогуморальной регуляции. Наличие ГЭБ препятствовало бы исполнению данными анатомическими образованиями своих функций [31].

В целом можно выделить как минимум четыре основных механизма, осуществляющих транспорт веществ через систему ГЭБ, и два вспомогательных. К основным механизмам относятся активный АТФ-зависимый транспорт; транспорт, опосредованный переносчиками; рецепторно-опосредованный транспорт; ионный транспорт. Вспомогательные механизмы – это пассивная диффузия (так называемый параклеточный транспорт) и трансклеточный транспорт [32]. Каждый из этих механизмов работает одновременно с другими, дополняя друг друга. Так, например, механизм транспортировки, опосредованный переносчиками, характеризуется высокой избирательностью, задействуя молекулы, например переносчика глюкозы-1 (GLUT1), LAT1/2, а также переносчиков катионных аминокислот-1 и -3 (CAT1/3), переносчиков монокарбоновых кислот-1 и -8 (MCT1/8). При этом он отличается высокой скоростью [33]. Механизм транспорта, опосредованный рецепторами, напротив, требует гораздо больше времени, так как основан на связывании лиганда с рецептором на плазматической мембране. После присоединения вещества к рецептору формируются внутриклеточные пузырьки и лишь затем они отделяются от мембраны и транспортируются к различным местам назначения [34, 35]. Также отдельно хочется подметить значимость ГЭБ для сохранения гомеостаза. На поддержание многочисленных

механизмов транспорта через ГЭБ тратится огромное количество энергии. По этой причине эволюционно эндотелиальные клетки сосудов ЦНС имеют значительно большее количество митохондрий в собственной соме в сравнении с остальными эндотелиальными клетками [32].

В отличие от основных, вспомогательные механизмы, осуществляющие транспорт веществ, не являются энергозатратными. Параклеточный транспорт достаточно ограничен за счет плотных белковых соединений между стыками эндотелиальных клеток. К этим белкам относятся окклюдин (65 кДа), клаудины (claudin-1, -3, -5, -12) (22 кДа) и мембраносвязанная гуанилаткиназа (MAGUK) семейства белков *zonula occludens* (ZO1 (220 кДа), ZO2 (160 кДа) и ZO3 (130 кДа)). Клаудины, особенно клаудин-5, являются основным герметизирующим компонентом ГЭБ. Окклюдинин – белок, который значительно крупнее клаудинов, принимает участие в регулировании адгезионных свойств между клетками, а также обеспечивает взаимодействие с белками внутриклеточной сомы и актиновым цитоскелетом [36]. Они собираются вместе, формируя белковые гетерополимеры с образованием внутримембранных нитей с флукуирующими каналами. Именно эти каналы позволяют запустить процессы селективной диффузии ионов и молекул, гидрофильных по своей биохимической природе [37]. Семейство ZO представлено белковыми молекулами, необходимыми для закрепления мембранных пептидов к актиновому цитоскелету клеток, при взаимодействии как с клаудинами, так и с окклюдинами [38].

Несмотря на весь широкий спектр защитно-приспособительных механизмов, система ГЭБ остается достаточно уязвимой. Так, нарушение лишь только одного процесса транспортировки может значительно изменить гомеостаз в нервной ткани. Например, дисфункция транспорта глюкозы GLUT1, транспорта аминокислот LAT1 и транспорта гормонов щитовидной железы MCT8 приводит к судорогам, синдромам аутистического спектра и психомоторной заторможенности соответственно [39–41].

Дисфункция ГЭБ провоцирует проникновение в нервную ткань различных токсинов и патогенов, занос иммунных клеток, а также «неудержание» белков, важных для нормального функционирования нейронов, что впоследствии негативно влияет на гомеостатический «ионно-белковый баланс» ткани мозга, вызывая различную неврологическую симптоматику. Например, утечка белков плазмы, таких как альбумин, протромбин и плазминоген, может привести к массовому апоптозу нейронов [42]. Существует огромное количество научных исследований, доказывающих, что дисфункция ГЭБ является одним из главных звеньев запуска патогенеза многих неврологических заболеваний, включая инсульты, посттравматическую энцефалопатию, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и болезнь Альцгеймера [43–46].

Однако наш обзор не случайно посвящен роли возраста в запуске различных заболеваний, так как главную скрипку в развитии заболеваний ЦНС, а

впоследствии нарушении работы ГЭБ, стоит отдать такому физиологическому и неизбежному состоянию, как старение [47].

Если же проанализировать исследования, которые посвящены возрастным анатомическим изменениям в головном мозге, то большинство из них сводятся к одному – уменьшению линейных и кубических параметров отделов ЦНС. При этом бросается в глаза – начинаются эти процессы уже в зрелом возрасте, еще задолго до вступления человека в период пожилого и старческого возраста [48–52].

Безусловно, возраст является наиболее влиятельной причиной риска развития патологии в системе сосудов [53–55]. Даже при отсутствии пресловутых факторов риска, таких как курение или чрезмерное употребление алкогольсодержащих напитков, возраст-ассоциированные изменения стенок сосудов приводят к хронической церебральной гипоперфузии, вызывающей фенотипические изменения в мозге и, следовательно, делают ткани мозга более уязвимым и к различным поражениям [56–59].

Так, в исследовании Y. Ohene et al. (2021) было установлено, что в коре головного мозга пожилых мышей среднее время водообмена было на 32 % быстрее в сравнении со взрослыми особями. Это указывает на снижение устойчивости системы ГЭБ к проникновению воды с возрастом [60]. В исследовании X. Jiang et al (2018), при изучении взрослых мышей с дефицитом пероцитов, выявили у последних гипоперфузию в микроциркуляторном русле с повышенным накоплением в тканях мозга васкулотоксичных и/или нейротоксичных молекул, что в итоге приводит к повреждению сосудистой стенки и массовому апоптозу нейронов [61].

При нормальном старении ГЭБ претерпевает ряд изменений. Доказано, что с возрастом происходит снижение концентрации окклюдина в «белковом герметике» между стыками эндотелиальных клеток [62, 63]. Также выявлено снижение транспортировки молекулы глюкозы в мозг, что, по мнению исследователей, обусловлено изменением экспрессии транспортера GLUT1 с возрастом в тканях [63].

Помимо вышесказанного в стенках стареющей сосудистой сети происходят характерные морфологические и функциональные изменения, такие как утолщение стенки и снижение скорости синтеза молекул оксида азота. Все это приводит к постепенному разрушению биохимического баланса в сосудистой стенке. Дополнительно происходят изменения функции и редокс-статуса гладкомышечных клеток сосудов, что способствует их возрастному ремоделированию. В результате проявляется та самая «сосудистая дисфункция» [64, 65].

Безусловно, все перечисленное обусловлено механизмами старения, которые запрограммированы на уровне генов [66]. Но помимо них определенное значение в возрастной патологии имеет окислительный стресс митохондрий. Еще в середине XX века была озвучена учеными так называемая митохондриальная теория старения, которая с течением времени не раз опровергалась, подтверждалась, пополнялась и уточнялась. При этом роль митохондрий в процессе

старения тканей организма получает все большее признание. В целом роль митохондрий в поддержании энергетического баланса нервной ткани особенно интересна, так как мозг – самый «энергопотребляющий» орган среди всех. К примеру, головной мозг, составляя всего лишь 5 % от массы тела, потребляет более 15 % всех поступающих питательных веществ и микроэлементов, в том числе кислорода и глюкозы. Это означает, что нервная ткань крайне чувствительна к аэробным нарушениям и митохондриальной дисфункции [67, 68]. Установлено, что в церебральных эндотелиоцитах митохондрии относительно крупные (0,2–0,6 мкм) и представлены гораздо большим количеством в сравнении с эндотелиальными клетками других локализаций, что говорит о дополнительной «эволюционной подстраховке» [69]. Как следствие, ключевой движущей силой сосудистого окислительного стресса является возрастная дисфункция митохондрий, приводящая к изнашиванию сосудов с возрастом [70, 71].

Однако в этом роль митохондрий в физиологическом старении тканей не ограничивается. Существует рабочая гипотеза, что митохондрии участвуют в образовании «пигмента старости» – липофусцина – аутофлуоресцентного белкового конгломерата коричнево-желтого оттенка, состоящего из липидов, ионов различных металлов (Fe, Ca, Zn) и неправильно сформированных пептидов. Включений липофусцина особенно много в цитоплазме, нейронах и клетках глии. С течением времени эти конгломераты постепенно накапливаются в лизосомах стареющих клеток мозга [72–74]. Эти включения липофусцина определяют специфический паттерн старения, что негативно воздействует на цитоскелет нейронов, ухудшая тот самый параклеточный транспорт, замедляя метаболические процессы внутри сомы нейронов. Будучи связанным с механизмами ухода нейронов в апоптоз, а также пролиферацией и активацией глии, липофусцин долгое время считался исследователями лишь свидетелем различных возрастных нейродегенеративных процессов. Однако последние работы в этой области доказывают обратное. Молекулы липофусцина в процессах нейродегенерации являются наиважнейшим фактором старения, тем самым узловым звеном, которое представляет собой движущую силу возрастных инволютивных изменений нервной ткани при физиологическом старении [74–76].

Подводя обзор к логическому завершению, стоит обобщить, что ГЭБ действительно стоит на страже «молодости» головного мозга. Это очень сложная, энергозатратная для организма и функционально хитро устроенная система, которая на протяжении всей жизни человека старается поддерживать гомеостаз тканей головного мозга. Малейшие нарушения этих компенсаторных механизмов обрушивают каскад реакций от молекулярно-клеточного до тканевого уровня – запуск возрастной нейродегенерации.

Заключение

Таким образом, подводя итог выше сформированному обзору, становится ясно, что ухудшение

морфофункциональных показателей ГЭБ присуще не только различным неврологическим заболеваниям, и является характерной чертой здорового физиологического старения. ГЭБ, вне всяких сомнений, поддерживает молодость мозга, поэтому дальнейшее изучение его возрастных изменений необходимо для понимания механизмов, запускающих и ускоряющих возрастную нейродегенерацию тканей ЦНС. Данный подход может существенно продвинуть такие сферы медицины как неврология, гериатрия, реабилитация пожилых, а также повлиять на стратегию фармакологических компаний, занимающихся производством лекарственных средств следующего поколения, направленных на профилактику возрастных нейродегенеративных заболеваний.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов. / Authors declare that they have no conflicts of interest.

Литература / References

1. Пальцев М. Персонализированная медицина // Наука в России. – 2011. – № 1. – С. 12–17. [Palcev M. Personalized medicine. *Sci Russ.* 2011;(1):12-17. (in Russ.)].
2. Coste J, Valderas JM, Carcaillon-Bentata L. The epidemiology of multimorbidity in France: Variations by gender, age and socioeconomic factors, and implications for surveillance and prevention // *PLoS One.* 2022;17(4):e0265842. Doi: 10.1371/journal.pone.0265842.
3. Flatt T, Partridge L. Horizons in the evolution of aging. *BMC Biol.* 2018;16(1):93. Doi: 10.1186/s12915-018-0562-z.
4. Cecchin E, Stocco G. Pharmacogenomics and Personalized Medicine. *Genes.* 2020;11(6):679. Doi: 10.3390/genes11060679.
5. Ломова И.П., Кожевникова В.В., Левашкина И.М. и др. Ранние маркеры и предикторы цереброваскулярных заболеваний в группе сотрудников МЧС России молодого и среднего возраста // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20. – № 2. – С. 27–36. [Lomova IP, Kozhevnikova VV, Levashkina IM, Hutorov DN, Kindyashova VV, Makarova NV, Serebryakova SV, Tihomirova OV. Early markers and predictors of cerebrovascular diseases in a group of young and middle-aged EMERCOM employees. *Regional hemodynamics and microcirculation.* 2021;20(2):27-36. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-27-36.
6. Баландин А.А., Баландина И.А., Панкратов М.К. Эффективность лечения пациентов пожилого возраста с черепно-мозговой травмой, осложненной субдуральной гематомой // Успехи геронтол. – 2021. – Т. 34, № 3. – С. 461–465. [Balandin AA, Balandina IA, Pankratov MK. Efficacy of treatment of elderly patients with traumatic brain injury complicated by subdural hematoma. *Advances Gerontol.* 2021;34(3):461-465. (in Russ.)]. Doi: 10.34922/AE.2021.34.3.017
7. Бессонов И.С., Кузнецов В.А., Горбатенко Е.А. и др. Результаты чрескожных коронарных вмешательств у пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST в различных возрастных группах // Сиб. науч. мед. журн. – 2021. – Т. 41, № 2. – С. 56–65. [Bessonov IS, Kuznecov VA, Gorbatenko EA, Sapozhnikov SS, Zyryanov IP. Results of percutaneous coronary interventions in patients with acute myocardial infarction with ST segment elevation in various age groups. *Siberian Sci Med J.* 2021;41(2):56-65. (in Russ.)]. Doi: 10.18699/SSMJ20210208
8. Друзь В.Ф., Олейникова И.Н., Будза В.Г. и др. Гендерные особенности одиноко проживающих психически

больных позднего возраста и их связь с клиническими факторами // Оренбургский мед. вестн. – 2019. – № 1. – С. 29–33. [Druz VF, Olejnikova IN, Budza VG, Antohin EYu, Demyanova OA, Chalaya EB. Gender characteristics of mentally ill people living alone in late age and their relationship with clinical factors. *Orenburg Med Bull.* 2019;(1):29-33. (in Russ.)].

9. Meyer AC, Drefahl S, Ahlbom A, Lambe M, Modig K. Trends in life expectancy: did the gap between the healthy and the ill widen or close? *BMC Med.* 2020;18(1):41. Doi: 10.1186/s12916-020-01514-z.

10. Phillips KU. Achieving Healthy NC 2030 Goals: Life Expectancy. *NC Med J.* 2022;83(5):357-360. Doi: 10.18043/nct.83.5.357.

11. Farina MP. Trends in Life Expectancy: Learning From International Comparisons. *Am J Public Health.* 2023;113(9):954-955. Doi: 10.2105/AJPH.2023.307365.

12. Boskey AL, Coleman R. Aging and Bone. *JDR.* 2010;89(12):1333-1348. Doi: 10.1177/0022034510377791.

13. Баландина И.А., Некрасова А.М., Баландин А.А. Морфологические различия ампулы маточной трубы в молодом и старческом возрасте // Успехи геронтол. – 2021. – Т. 34, № 6. – С. 857–862. [Balandina IA, Nekrasova AM, Balandin AA. Morphological differences of the fallopian tube ampoule in young and old age. *Advances Gerontol.* 2021;34(6):857-862. (In Russ.)]. Doi: 10.34922/AE.2021.34.6.006.

14. Wu R, Delahunt E, Ditroilo M, Lowery M, De Vito G. Effects of age and sex on neuromuscular-mechanical determinants of muscle strength. *Age (Dordr).* 2016;38(3):57. Doi: 10.1007/s11357-016-9921-2.

15. Gazibara T, Kurtagic I, Kisc-Tepavcevic D, Nurkovic S, Kovacevic N, Gazibara T, Pekmezovic T. Falls, risk factors and fear of falling among persons older than 65 years of age. *Psychogeriatrics.* 2017;17(4):215-223. Doi: 10.1111/psyg.12217.

16. Характеристика пострурально-моторного контроля у женщин пожилого возраста с синдромом падений / Дёмин А.В., Мороз Т.П., Грибанов А.В., Торшин В.И. // Экология человека. – 2016. – № 5. – С. 30–35. [Dyomin AV, Moroz TP, Gribanov AV, Torshin VI. Postural-motor control characteristics in older female fallers. *Human ecology.* 2016;(5):30-35. (in Russ.)].

17. Кохан Е.Н., Черняк А.В., Резниченко Е.К. Инсомния у пожилых и пути ее коррекции // Молодежный иннова. вестн. – 2015. – Т. 4, № 1. – С. 208–209. [Kohan EN, CHernyak AV, Reznichenko EK. Insomnia in the elderly and ways of its correction. *Youth Innov Bull.* 2015;4(1):208-209. (in Russ.)].

18. Полужетов М.Г., Ляшенко Е.А. Возможности коррекции инсомнии у пожилых пациентов // Эффективная фармакотер. – 2014. – № 22. – С. 44–49. [Poluektov MG, Lyashenko EA. Possibilities of correction of insomnia in elderly patients. *Effective Pharmacother.* 2014;(22):44-49. (in Russ.)].

19. Резникова Т.Н., Селиверстова Н.А., Чихачев И.В. Эмоциональные риски у пожилых лиц с умеренными когнитивными нарушениями // Психич. здоровье. – 2022. – Т. 17, № 9. – С. 20–28. [Reznikova TN, Seliverstova NA, CHihachev IV. Emotional risks in elderly people with moderate cognitive impairment. *Mental Health.* 2022;17(9):20-28. (in Russ.)]. Doi: 10.25557/2074-014X.2022.09.20-28.

20. Ганин Д.В., Карасёва Т.В. Взаимосвязь эмоциональных и когнитивных нарушений у лиц пожилого возраста // Науч. мнение. – 2021. – № 11. – С. 21–24. [Ganin DV, Karasyova TV. Interrelation of emotional and cognitive disorders in the elderly. *Sci Opinion.* 2021;(11):21-24. (in Russ.)]. Doi: 10.25807/2224378_2021_11_21.

21. Mustafa Khalid N, Haron H, Shahar S, Fenech M. Current Evidence on the Association of Micronutrient Malnutrition with Mild Cognitive Impairment, Frailty, and Cognitive Frailty among Older Adults: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15722. Doi: 10.3390/ijerph192315722.

22. Profaci CP, Munji RN, Pulido RS, Daneman R. The blood-brain barrier in health and disease: Important unanswered questions. *J Exp Med.* 2020;217(4):e20190062. Doi: 10.1084/jem.20190062.

23. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS.* 2020;17(1):69. Doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.

24. Daneman R, Prat A. The blood-brain barrier. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2015;7(1):a020412. Doi: 10.1101/cshperspect.a020412.

25. Zlokovic BV. The blood-brain barrier in health and chronic neurodegenerative disorders. *Neuron.* 2008;57(2):178-201. Doi: 10.1016/j.neuron.2008.01.003.

26. Баландин А.А., Железнов Л.М., Баландина И.А. Сравнительная иммуногистохимическая характеристика глиоархитектоники таламуса человека молодого и старческого возраста // Журн. анат. и гистопатол. – 2021. – Т. 10, № 4. – С. 14–18. [Balandin AA, Zheleznov LM, Balandina IA. Comparative immunohistochemical characteristics of the glioarchitectonics of the thalamus of a young and senile person. *J Anat Histopathol.* 2021;10(4):14-18. (in Russ.)]. Doi: 10.18499/2225-7357-2021-10-4-14-18.

27. Liu B, Teschemacher AG, Kasparov S. Neuroprotective Potential of Astroglia. *J Neurosci Res.* 2017;95(11):2126-2139. Doi: 10.1002/jnr.24140.

28. Partridge WM. Drug transport across the blood-brain barrier. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(11):1959-1972. Doi: 10.1038/jcbfm.2012.126.

29. Лебедев В.В. Гематоэнцефалический барьер в практической нейрохирургии // Нейрохирургия. – 2006. – № 2. – С. 6–11. [Lebedev VV. Blood-brain barrier in practical neurosurgery. *Neurosurgery.* 2006;(2):6-11. (In Russ.)].

30. Xu L, Nirwane A, Yao Y. Basement membrane and blood-brain barrier. *Stroke Vasc Neurol.* 2018;4(2):78-82. Doi: 10.1136/svn-2018-000198.

31. Блинов Д.В. Современные представления о роли нарушения резистентности гематоэнцефалического барьера в патогенезе заболеваний ЦНС. Часть 2: функции и механизмы повреждения гематоэнцефалического барьера // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. – 2014. – Т. 6, № 1. – С. 70–84. [Blinov DV. Modern ideas about the role of violation of the resistance of the blood-brain barrier in the pathogenesis of CNS diseases. Part 2: Functions and mechanisms of damage to the blood-brain barrier. *Epilepsy Paroxysmal States.* 2014;6(1):70-84. (In Russ.)].

32. Langen UH, Ayloo S, Gu C. Development and Cell Biology of the Blood-Brain Barrier. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2019;35:591-613. Doi: 10.1146/annurev-cellbio-100617-062608.

33. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back. *Physiological Rev.* 2019;99(1):21-78. Doi: 10.1152/physrev.00050.2017.

34. Jones AR, Shusta EV. Blood-brain barrier transport of therapeutics via receptor-mediation. *Pharm Res.* 2007;24(9):1759-1771. Doi: 10.1007/s11095-007-9379-0.

35. Goulatis LI, Shusta EV. Protein engineering approaches for regulating blood-brain barrier transcytosis. *Curr Opin Struct Biol.* 2017;45:109-115. Doi: 10.1016/j.sbi.2016.12.005.

36. Knox EG, Aburto MR, Clarke G, Cryan JF, O'Driscoll CM. The blood-brain barrier in aging and neurodegenera-

- tion. *Mol Psychiatry*. 2022;27(6):2659-2673. Doi: 10.1038/s41380-022-01511-z.
37. Kadry H, Noorani B, Cucullo L. A blood-brain barrier overview on structure, function, impairment, and biomarkers of integrity. *Fluids Barriers CNS*. 2020;17(1):69. Doi: 10.1186/s12987-020-00230-3.
38. Lochhead JJ, Yang J, Ronaldson PT, Davis TP. Structure, function, and regulation of the blood-brain barrier tight junction in central nervous system disorders. *Front Physiol*. 2020;11:914. Doi: 10.3389/fphys.2020.00914.
39. Fan H, Cai Q, Qin Z. Measurement and Modeling of Transport Across the Blood-Brain Barrier. *J Biomech Eng*. 2023;145(8):080802. Doi: 10.1115/1.4062737.
40. Vatine GD, Al-Ahmad A, Barriga BK, Svendsen S, Salim A, Garcia L, Garcia VJ, Ho R, Yucer N, Qian T, Lim RG, Wu J, Thompson LM, Spivia WR, Chen Z, Van Eyk J, Palecek SP, Refetoff S, Shusta EV, Svendsen CN. Modeling Psychomotor Retardation using iPSCs from MCT8-Deficient Patients Indicates a Prominent Role for the Blood-Brain Barrier. *Cell Stem Cell*. 2017;20(6):831-843.e5. Doi: 10.1016/j.stem.2017.04.002.
41. De Vivo DC, Trifiletti RR, Jacobson RI, Ronen GM, Behmand RA, Harik SI. Defective glucose transport across the blood-brain barrier as a cause of persistent hypoglycorrhachia, seizures, and developmental delay. *N Engl J Med*. 1991;325(10):703-709. Doi: 10.1056/NEJM199109053251006.
42. Gingrich MB, Traynelis SF. Serine proteases and brain damage – is there a link? *Trends Neurosci*. 2000;23(9):399-407. Doi: 10.1016/S0166-2236(00)01617-9.
43. Адаптация к периодической гипоксии предупреждает снижение плотности сосудистой сети мозга крыс при экспериментальной болезни Альцгеймера / Горячева А.В., Барсков И.В., Дауни Г.Ф., Манухина Е.Б. // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 59–64. [Goryacheva AV, Barskov IV, Dauni GF, Manuhina EB. Adaptation to periodic hypoxia prevents a decrease in the density of the vascular network of the rat brain in experimental Alzheimer's disease. *Regional hemodynamics and microcirculation*. 2021;20(2):59-64. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-2-59-64.
44. Попова П.И., Головкин А.С., Кудрявцев И.В. и др. Маркеры дисфункции эндотелия у пожилых пациентов с нарушениями мозгового кровообращения. Рецепторы и внутриклеточная сигнализация : сб. статей. Том 1. – Пушкино: Федеральное государственное бюджетное учреждение науки «Федеральный исследовательский центр «Пушкинский научный центр биологических исследований Российской академии наук». – 2021. – С. 116–122. [Popova PI, Golovkin AS, Kudryavcev IV, Avdonin PP, Tokarev AYU, Serebryakova MK, Dobrylko IA, Velikonivcev FS, Avdonin PV, Goncharov NV. Markers of endothelial dysfunction in elderly patients with impaired cerebral circulation. *Receptors and intracellular signaling : A collection of articles*. Vol. 1. Pushchino, Federal State Budgetary Institution of Science "Federal Research Center "Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences", 2021:116-122. (In Russ.)].
45. Choi JH, Santhosh M, Choi JW. In Vitro Blood-Brain Barrier-Integrated Neurological Disorder Models Using a Microfluidic Device. *Micromachines (Basel)*. 2019;11(1):21. Doi: 10.3390/mi1101021.
46. Li W, Cao F, Takase H, Arai K, Lo EH, Lok J. Blood-Brain Barrier Mechanisms in Stroke and Trauma. *Handb Exp Pharmacol*. 2022;273:267-293. Doi: 10.1007/164_2020_426.
47. Bauer M, Wulkersdorfer B, Karch R, Philippe C, Jäger W, Stanek J, Wadsak W, Hacker M, Zeitlinger M, Langer O. Effect of P-glycoprotein inhibition at the blood-brain barrier on brain distribution of (R)-[11 C]verapamil in elderly vs. young subjects. *Br J Clin Pharmacol*. 2017;83(9):1991-1999. Doi: 10.1111/bcp.13301.
48. Ананьева Н.И., Лукина Л.В., Андреев Е.В. и др. Гендерные различия объема структур головного мозга в аспекте физиологического старения // Успехи геронтолог. – 2021. – Т. 34. – № 3. – С. 352–359. [Anan'eva NI, Lukina LV, Andreev EV, Salomatina TA, Safonova NYU, Parfyonova AV, Grebenshchikova RV. Gender differences in the volume of brain structures in the aspect of physiological aging. *Advances Gerontol*. 2021;34(3):352-359. (In Russ.)]. Doi: 10.34922/AE.2021.34.3.003.
49. Баландин А.А., Баландина И.А., Железнов Л.М. Анатомические характеристики таламусов человека по данным магнитно-резонансной томографии в первом и втором периодах зрелого возраста // Операт. хир. и клин. анат. – 2021. – Т. 5. – № 3. – С. 5–9. [Balandin AA, Balandina IA, ZHeleznov LM. Anatomical characteristics of human thalamuses according to magnetic resonance imaging in the first and second periods of adulthood. *Operat Surg Clin Anat*. 2021;5(3):5-9. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/oper-hirurg202150315.
50. Баландин А.А., Баландина И.А., Юрушбаева Г.С. Возрастная динамика параметров объема ствола мозга у женщин // Наука и инновации в мед. – 2023. – Т. 8, № 2. – С. 83–86. [Balandin AA, Balandina IA, YUrushbaeva GS. Age dynamics of parameters of the brain stem volume in women. *Sci Innov Med*. 2023;8(2):83-86. (In Russ.)]. Doi: 10.35693/2500-1388-2023-8-2-83-86.
51. Arda KN, Akay S. The Relationship between Corpus Callosum Morphometric Measurements and Age/Gender Characteristics: A Comprehensive MR Imaging Study. *J Clin Imaging Sci*. 2019;9:33. Doi: 10.25259/JCIS-13-2019.
52. Allouh MZ, Al Barbarawi MM, Ali HA, Mustafa AG, Alomari SO. Morphometric Analysis of the Corpus Callosum According to Age and Sex in Middle Eastern Arabs: Racial Comparisons and Clinical Correlations to Autism Spectrum Disorder. *Front. Syst Neurosci*. 2020;14:30. Doi: 10.3389/fnsys.2020.00030.
53. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Переверзев А.П. и др. Пожилой и старческий возраст пациентов как фактор риска развития лекарственно-индуцированных заболеваний // Безопасность и риск фармакотер. – 2021. – Т. 9, № 1. – С. 15–24. [Sychev DA, Ostroumova OD, Per-everzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Ebzeeva EYU. Elderly and senile age of patients as a risk factor for the development of drug-induced diseases. *Safety Risk Pharmacother*. 2021;9(1):15-24. (In Russ.)].
54. Corrada M, Brookmeyer R, Berlau D, Paganini-Hill A, Kawas C. Prevalence of dementia after age 90: results from the 90+ study. *Neurology*. 2008;71(5):337-343. Doi: 10.1212/01.wnl.0000310773.65918.cd.
55. Dhingra R, Vasan RS. Age as a risk factor. *Med Clin North Am*. 2012;96(1):87-91. Doi: 10.1016/j.mcna.2011.11.003.
56. Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Эндотелий и старение: механизмы формирования сенесцентного фенотипа эндотелиальных клеток // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2023. – Т. 22, № 3. – С. 19–33. [Vlasova TI, Petrishchev NN, Vlasov TD. Endothelium and aging: mechanisms of formation of senescent phenotype of endothelial cells. *Regional blood circulation and microcirculation*. 2023;22(3):19-33. (In Russ.)]. Doi: 10.24884/1682-6655-2023-22-3-19-33.
57. Liebner S, Dijkhuizen RM, Reiss Y, Plate KH, Agalliu D, Constantin G. Functional morphology of the blood-brain barrier in health and disease. *Acta Neuropathol*. 2018;135(3):311-336. Doi: 10.1007/s00401-018-1815-1.

58. Segarra M, Aburto MR, Acker-Palmer A. Blood-Brain Barrier Dynamics to Maintain Brain Homeostasis. *Trends Neurosci.* 2021;44(5):393-405. Doi: 10.1016/j.tins.2020.12.002.
59. Ungvari Z, Kaley G, de Cabo R, Sonntag WE, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging: new perspectives. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2010;65(10):1028-1041. Doi: 10.1093/gerona/glq113.
60. Ohene Y, Harrison IF, Evans PG, Thomas DL, Lythgoe MF, Wells JA. Increased blood-brain barrier permeability to water in the aging brain detected using noninvasive multi-TE ASL MRI. *Magn Reson Med.* 2021;85(1):326-333. Doi: 10.1002/mrm.28496.
61. Jiang X, Andjelkovic AV, Zhu L, Yang T, Bennett MVL, Chen J, Keep RF, Shi Y. Blood-brain barrier dysfunction and recovery after ischemic stroke. *Prog Neurobiol.* 2018;163-164:144-171. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2017.10.001.
62. Erickson MA, Banks WA. Age-associated changes in the immune system and blood-brain barrier functions. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1632. Doi: 10.3390/ijms20071632.
63. Yang AC, Stevens MY, Chen MB, Lee DP, Stähli D, Gate D, Contrepolis K, Chen W, Iram T, Zhang L, Vest RT, Chaney A, Lehallier B, Olsson N, du Bois H, Hsieh R, Cropper HC, Berdnik D, Li L, Wang EY, Traber GM, Bertozzi CR, Luo J, Snyder MP, Elias JE, Quake SR, James ML, Wyss-Coray T. Physiological blood-brain transport is impaired with age by a shift in transcytosis. *Nature.* 2020;583(7816):425-430. Doi: 10.1038/s41586-020-2453-z.
64. Bachschmid MM, Schildknecht S, Matsui R, Zee R, Haeussler D, Cohen RA, Pimental D, Loo BV. Vascular aging: chronic oxidative stress and impairment of redox signaling-consequences for vascular homeostasis and disease. *Ann Med.* 2013;45(1):17-36. Doi: 10.3109/07853890.2011.645498.
65. Galley JC, Straub AC. Redox Control of Vascular Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(12):e178-e184. Doi: 10.1161/ATVBAHA.117.309945.
66. Sikora E, Biłak-Zmijewska A, Dudkowska M, Krzystyniak A, Mosieniak G, Wesińska M, Włodarczyk J. Cellular Senescence in Brain Aging. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:646924. Doi: 10.3389/fnagi.2021.646924.
67. Ham PB 3rd, Raju R. Mitochondrial function in hypoxic ischemic injury and influence of aging. *Prog Neurobiol.* 2017;157:92-116. Doi: 10.1016/j.pneurobio.2016.06.006.
68. Salmina AB, Kharitonova EV, Gorina YV, Teplyashina EA, Malinovskaya NA, Khilazheva ED, Mosyagina AI, Morgun AV, Shuvaev AN, Salmin VV, Lopatina OL, Komleva YK. Blood-Brain Barrier and Neurovascular Unit In Vitro Models for Studying Mitochondria-Driven Molecular Mechanisms of Neurodegeneration. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4661. Doi: 10.3390/ijms22094661.
69. Егорова А.В., Баранич Т.И., Брыдун А.В. и др. Морфологические и гистофизиологические особенности эндотелия капилляров головного мозга // *Росс. физиол. журн. им. И. М. Сеченова.* – 2022. – Т. 108, № 5. – С. 562–578. [Egorova AV, Baranich TI, Brydun AV, Glinkina VV, Suhorukov VS. Morphological and histophysiological features of the endothelium of the capillaries of the brain. *I.M. Sechenov Russ J Physiol.* 2022;108(5):562-578. (In Russ.)]. Doi: 10.31857/S086981392205003X.
70. Rossmann MJ, Gioscia-Ryan RA, Clayton ZS, Murphy MP, Seals DR. Targeting mitochondrial fitness as a strategy for healthy vascular aging. *Clin Sci (Lond).* 2020;134(12):1491-1519. Doi: 10.1042/CS20190559.
71. Ungvari Z, Sonntag WE, Csiszar A. Mitochondria and aging in the vascular system. *J Mol Med (Berl).* 2010;88(10):1021-1027. Doi: 10.1007/s00109-010-0667-5.
72. Лугин И.А., Игнатенко В.В., Прокофьева К.С. Современные представления о липофусцине как о биомаркере старения // *Синергия Наук.* – 2017. – № 18. – С. 1147–1156. [Lugin IA, Ignatenko VV, Prokof'eva KS. Modern ideas about lipofuscin as biomarkers of aging. *Synergy Sci.* 2017;(18):1147-1156. (In Russ.)].
73. König J, Ott C, Hugo M, Jung T, Bulteau AL, Grune T, Höhn A. Mitochondrial contribution to lipofuscin formation. *Redox Biol.* 2017;11:673-681. Doi: 10.1016/j.redox.2017.01.017.
74. Moreno-García A, Kun A, Calero O, Medina M, Calero M. An Overview of the Role of Lipofuscin in Age-Related Neurodegeneration. *Front Neurosci.* 2018;12:464. Doi: 10.3389/fnins.2018.00464.
75. Ефимов А.А., Маслякова Г.Н. О роли липофусцина в инволютивных и патологических процессах // *Саратовский науч.-мед. журн.* – 2009. – Т. 5, № 1. – С. 111–115. [Efimov AA, Maslyakova GN. On the role of lipofuscin in involutive and pathological processes. *Saratov J Med Sci.* 2009;5(1):111-115. (In Russ.)].
76. Höhn A, Grune T. Lipofuscin: formation, effects and role of macroautophagy. *Redox Biol.* 2013;19;1(1):140-144. Doi: 10.1016/j.redox.2013.01.006.

Информация об авторах

Баландин Анатолий Александрович – канд. мед. наук, доцент кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия, e-mail: balandinnauka@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3152-8380.

Тимганова Гузель Салаватовна – методист кафедры нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия, e-mail: guzel.yurushbaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4562-7264.

Баландина Ирина Анатольевна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой нормальной, топографической и клинической анатомии, оперативной хирургии, Пермский государственный медицинский университет им. Е. А. Вагнера, г. Пермь, Россия, e-mail: balandina_ia@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4856-9066.

Authors information

Balandin Anatolii A. – Candidate (PhD) of Medical Sciences, Docent, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy and Operative Surgery, Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: balandinnauka@mail.ru, ORCID: 0000-0002-3152-8380.

Timganova Guzel S. – Methodologist, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy and Operative Surgery, Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: guzel.yurushbaeva@mail.ru, ORCID: 0000-0003-4562-7264.

Balandina Irina A. – DM, Professor, Head, Department of Normal, Topographic and Clinical Anatomy and Operative Surgery, Vagner Perm State Medical University, Perm, Russia, e-mail: balandina_ia@mail.ru, ORCID: 0000-0002-4856-9066.