

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85



УДК 611.068

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология
© Т. А. Ишунина, И. Н. Боголепова, Д. Ф. Свааб, 2020

Морфофункциональные изменения и компенсаторные механизмы в головном мозге человека при старении и болезни Альцгеймера

Т. А. Ишунина^{1*}, И. Н. Боголепова², Д. Ф. Свааб³

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Минздрава России, Курск, Россия

²ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

³Нидерландский институт нейронаук, Амстердам, Нидерланды

Статья посвящена обзору возрастных морфофункциональных изменений в головном мозге человека и вопросу компенсаторно-приспособительных механизмов в процессе нормального старения. Согласно данным научной литературы, при старении в большей степени сокращается объем белого вещества, что связано с дегенерацией миелиновых волокон, появлением пространств Вирхова–Робина и снижением эффективности гематоэнцефалического барьера. Атрофические процессы в сером веществе в настоящее время связывают не только с гибелью нейронов, а с дегенеративными изменениями синапсов, уменьшением их количества, редукцией дендритических ветвлений и шипиков. В некоторых структурах головного мозга отмечают снижение размеров перикарионов, приводящее к сокращению численности крупных нейроцитов и увеличению доли мелких нейронов. Однако, в ядрах гипоталамуса, базальном ядре Мейнерта наблюдается возрастная гипертрофия нейронов, в большей степени представленная в группе женщин, где она, несомненно, связана со снижением уровня эстрогенов и периодом наступления менопаузы. Увеличение метаболической активности нейронов, проявляющееся соответствующими изменениями размеров перикарионов и ядер нейронов и их комплекса Гольджи, можно отнести к компенсаторно-приспособительным механизмам, способным задержать или предотвратить развитие нейродегенеративных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера. Нейроны с более высоким уровнем метаболической активности обладают лучшей способностью к саморепарации. В связи с этим, разрабатываются методики реактивации нейронов при старении, основанные на подборе корректного стимула. Компенсаторным следует считать и рост популяции глиальных клеток, имеющих важнейшее значение для адаптации нейронов и способных влиять на уровень синтеза нейрональной РНК. Помимо рассмотрения компенсаторных возможностей головного мозга, в статье приводятся данные литературы о возможных причинах включения этих механизмов при старении и патологических процессах.

Ключевые слова: головной мозг, старение, серое вещество, белое вещество, болезнь Альцгеймера, нейроны.

Morphofunctional Changes and Compensatory Mechanisms in the Human Brain with Aging and in Alzheimer's Disease

© Т.А. Ishunina^{1*}, I.N. Bogolepova², D.F. Swaab³, 2020

¹Kursk State Medical University, Kursk, Russia

²Research Center of Neurology, Moscow, Russia

³Netherlands Institute for Neuroscience, Amsterdam, The Netherlands

The article focuses on age-related morphofunctional changes in the human brain and the issue of compensatory-adaptive mechanisms developed in normal aging. According to the scientific literature, the volume of white matter is reduced to a greater extent with aging, the fact associating with myelin fibers degeneration, the appearance of Virchow–Robin spaces and a decrease in the effectiveness of the blood-brain barrier. Atrophic processes in gray matter are currently associated not only with the death of neurons, but with degenerative changes in synapses, a decrease in their number, and reduction of dendritic branches and spines. A decrease in the size of pericaryons resulting in a decrease in the number of large neurocytes and an increase in the proportion of small neurons is noted in certain brain structures. However, age-related neuronal hypertrophy is observed in the nuclei of the hypothalamus, Meinert's basal nucleus. This is mostly manifested in the female group, and is undoubtedly associated with a decrease in estrogen levels and the period of menopause. An increase in the metabolic activity of neurons manifested by related changes in the size of the pericaryons and nuclei of neurons and their Golgi complex can be attributed to compensatory-adaptive mechanisms that can delay or prevent the development of neurodegenerative disorders, such as Alzheimer's disease. Neurons with a higher metabolic activity have better ability to self-repair. Due to this, neuron reactivation techniques are being developed with aging based on the selection of the correct stimulus. The growth of the glial cell population is also considered to be compensatory, since these cells are crucial for neuron adaptation and able to affect the level of neuronal RNA synthesis. Furthermore, the article highlights literature data on possible triggers of the compensatory capabilities of the brain with aging and under pathological processes.

Key words: brain, aging, white matter, gray matter, Alzheimer disease, neurons.

***Автор для переписки:**

Ишунина Татьяна Александровна
 Курский государственный медицинский университет, ул.
 Карла Маркса, 3, г. Курск, 305041, Российская Федерация
 E-mail: ishunina@gmail.com

***Corresponding author:**

Tat'yana Ishunina
 Kursk State Medical University, ul. Karla Marksa, 3, Kursk,
 305041, Russian Federation
 E-mail: ishunina@gmail.com

При старении мозга наблюдается уменьшение его массы, в среднем на 0.23% в год [52], и увеличение количества цереброспинальной жидкости [13, 70]. Несмотря на то, что с возрастом снижается объем и серого [27], и белого [18] вещества головного мозга, большинство авторов полагает, что после 50 лет начинается более быстрая редукция белого вещества, что приводит к возрастному увеличению соотношения серого/белого вещества [40]. Таким образом, возрастное уменьшение массы мозга связывают, главным образом, с сокращением объема белого вещества ($p < 0.001$) [13]. Кроме того, при старении уменьшается плотность белого вещества, связанная с дегенерацией миелиновых волокон и появлением пространств Вирхова–Робина, которые сопровождают кровеносные сосуды и проникают в паренхиму мозга. В дальнейшем при прогрессировании атрофических изменений периваскулярные пространства Вирхова–Робина увеличиваются. Гибель перicyтов и сморщивание цитоплазмы эндотелия приводят к истончению стенки кровеносных капилляров, снижению эффективности гематоэнцефалического барьера, увеличению диффузии воды и ее накоплению в ткани мозга [57].

Изменения в сером веществе коры и подкорковых структурах при старении

Изменения серого вещества в процессе старения гетерогенны и отличаются в различных структурах головного мозга. Некоторые авторы говорят об отсутствии достоверного снижении объема серого вещества до 70-летнего возраста [13]. Другие отмечают, что сморщивание серого вещества наблюдается уже после 50 лет и превалирует в лобных долях, тогда как в гиппокампе уменьшение объема серого вещества начинается не ранее 70-летнего возраста [54]. В целом, данные литературы указывают на региональные отличия в степени выраженности атрофии серого вещества. Наиболее значительные изменения в лобной коре, менее выраженные – в передней поясной, парацентральной и верхней париетальной извилинах [71]. Существенным моментом является определение возрастного рубежа, на границе которого начинают проявляться возрастные изменения. Достоверное уменьшение толщины коры в речедвигательных зонах и префронтальной коре наблюдается у людей старческого возраста (75–89 лет), при этом в пожилом возрасте (60–74 года)

толщина коры в этих структурах практически не отличается от людей средней возрастной группы (45–59 лет) [4, 5]. В подкорковых структурах отмечают возрастные потери нейронов серого вещества, которые варьируют от незначительных изменений в гиппокампе (гибель 5% нейронов в CA1) [13] до умеренных в амигдале [38], хвостатом ядре, покрышке, таламусе [47] и выраженных в черной субстанции (28–36% нейронов, до 6% нейронов в год) [51], базальном ядре Мейнерта (до 50% нейронов) [21], голубоватом пятне и дорсальном ядре шва (гибель 35–40% нейронов) [13].

Несмотря на констатацию гибели нейронов, общепринятой точкой зрения на сегодняшний день считается, что в процессе нормального старения значительного сокращения численности нейронов не происходит, а атрофия серого вещества обусловлена уменьшением количества синапсов, дендритических ветвлений, длины дендритов, количества шипиков, изменением размеров шипиков, их формы и снижением синаптической плотности [13, 22, 23, 29, 41, 54, 62, 71]. Указанные атрофические процессы в нейропиле приводят к увеличению плотности нейронов и глиальных клеток [71]. Как показали исследования последних лет, при старении может сокращаться не общая численность нейронов, а количество крупных нейронов ввиду уменьшения их размеров [62]. Так, в речедвигательных зонах и префронтальной коре у людей старческого возраста увеличивается процентное содержание мелких нейронов и уменьшается количество крупных [4, 5], а упомянутое выше сокращение численности нейронов базального ядра Мейнерта обусловлено уменьшением количества крупных нейронов и недооцениванием возрастающей популяции мелких нейроцитов [66].

Увеличение метаболической активности нейронов при старении и деменциях

В свою очередь уменьшение размеров нейронов не является генерализованным феноменом в стареющем мозге. Во многих ядрах гипоталамуса, базальном ядре Мейнерта и гиппокампе наблюдается увеличение размеров ядер и перикарионов нейронов и их комплекса Гольджи [8, 9, 33, 36], свидетельствующее об увеличении метаболической активности. Интересно, что гипертрофия нейронов в этих структурах в большей степени представлена у женщин и связана со снижением уровня эстрогенов в период менопаузы [12, 33, 34, 36, 45]. У мужчин процесс старения мозга происходит быстрее и характеризуется более значительным увеличением количества спинномозговой жидкости, уменьшением объема затылочно-теменной области и объема серого вещества в хвостатом ядре, покрышке, таламусе [19, 37], более выраженным снижением толщины коры полей 7, 17, 44 и умень-

шением размеров перикарионов в речедвигательных зонах и префронтальной коре [1, 5]. Гипертрофию нейронов при старении относят к компенсаторно-приспособительным механизмам, позволяющим поддерживать функционирование нейронов на приемлемом уровне. Например, в черной субстанции у людей пожилого и старческого возраста наблюдается значительное (от 28 до 36%) снижение числа пигментированных нейронов. Оставшиеся нейроны компенсаторно гипертрофируются для поддержания нормальных двигательных функций [51]. Ярким доказательством компенсаторно-приспособительной роли гипертрофии нейронов являются работы [31, 50], продемонстрировавшие, что гипертрофия ядер и перикарионов нейронов даже на фоне присутствия амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков обеспечивает резистентность к болезни Альцгеймера (БоАл) и наблюдается у лиц с бессимптомным течением этого заболевания. Очевидно, что клинические проявления БоАл и прогрессирование нейропатологических процессов происходят в результате сбоя компенсаторных механизмов, которые включаются при старении и начальных стадиях БоАл. Размеры комплекса Гольджи нейронов базального ядра Мейнерта достоверно увеличиваются на стадии «мягкой» формы болезни Альцгеймера (mild cognitive impairment), соответствующей стадиям распространенности нейрофибриллярных клубков III–IV по Браак [17] и значительно снижаются при клиническом и нейропатологическом прогрессировании БоАл до V–VI стадий по Браак [25]. Согласно собственным данным, в медиальном мамиллярном ядре (ММЯ) увеличение ядер нейронов при БоАл ассоциируется с более низкой, чем в соседних структурах концентрацией нейрофибриллярных клубков, и может рассматриваться как пример защитно-приспособительного характера нейрональной гипертрофии, возникающей в данном случае в ответ на нейродегенеративные изменения в гиппокампе, с которым ММЯ связано посредством свода [32]. Морфологические данные о связи нейрональной гипертрофии (метаболической активизации) с нейропатологическими проявлениями БоАл были подтверждены на генетическом уровне. Был выделен кластер генов UP-DOWN, экспрессия которых увеличивается на ранних этапах развития БоАл (стадии III–IV по Браак) и достоверно снижается при дальнейшем прогрессировании заболевания на стадиях V–VI по Браак [16, 17]. Интересно, что в это кластер входят гены, отвечающие за образование рибосом, что подтверждает результаты морфологических исследований, демонстрирующих увеличение метаболической активности нейронов, оцениваемое по морфометрическим показателям (размеры ядер, перикарионов нейронов и их комплекса Гольджи) на

начальных этапах нейропатологических изменений. Компенсаторное увеличение метаболической активности может наблюдаться не только при старении и БоАл. Ряд авторов констатировал компенсаторное увеличение нейрон-специфичной енолазы в условиях гибели части нейронов при хронической ишемии головного мозга человека [2]. При сосудистой деменции увеличение размеров ядер, перикарионов и комплекса Гольджи нейронов описано в диагональном пучке Брока и медиальном мамиллярном ядре гипоталамуса [32, 35].

Роль глиальных клеток в метаболической активизации нейронов

В ряде структур головного мозга активизация нейронов при старении и деменциях сопровождается увеличением числа глиальных клеток, что также можно отнести к проявлению компенсаторно-приспособительных механизмов [3, 6, 7, 11]. Например, в ММЯ, где размеры ядер, перикарионов и комплекса Гольджи нейронов увеличиваются у людей пожилого возраста 60–74 лет [8, 9], количество глиальных клеток возрастает в этой же возрастной группе и ассоциируется с уменьшением плотности кровеносных сосудов, а следовательно, и с ухудшением трофики нейронов [11]. При двух наиболее частых формах деменции, болезни Альцгеймера и сосудистой слабоумии, в ММЯ наблюдается дальнейшая активизация нейронов [32] с дополнительным увеличением числа глиальных клеток [7], обеспечивающих остановку и предотвращение прогрессирования нейропатологических процессов. В литературе отмечают наличие положительной корреляционной связи между площадью нейронов, занятой NPY-иммунореактивным материалом и площадью GFAP-положительной цитоплазмы астроцитов в условиях хронической ишемии головного мозга и полагают, что активизация глии и увеличение ее популяции направлены на «защиту и восстановление поврежденных нейронов» и «компенсаторно-восстановительную реорганизацию межнейронных отношений» [3]. Увеличение популяции сателлитной глии в коре головного мозга человека ассоциируется с повышением содержания РНК в нейронах и усилением функциональной активности головного мозга [10]. Таким образом, рост числа глиальных клеток при старении и упомянутых выше патологических состояниях может способствовать метаболической активизации нейронов.

Реактивация нейронов при старении и болезни Альцгеймера

Стимуляция функциональной активности головного мозга способна замедлить старение мозга и снизить риск развития нейродегенеративных заболеваний. Активация нейронов в физиологических условиях приводит к поддержанию их функции при старении за

счет включения защитных механизмов, таких как репарация ДНК. При старении и БоАл в результате окислительного стресса, вызывающего накопление реактивных кислородных радикалов, повреждается ДНК и нарушается ее репарация. При БоАл в коре больших полушарий насчитывается в 2 раза больше поломок ДНК, чем при нормальном старении. В то же время, уровень репарации ДНК повышается при увеличении транскрипционной активности, сопутствующей метаболической активизации клеток [58]. Поэтому нейроны при старении и БоАл могут быть реактивированы при использовании правильно подобранных стимулов [59, 60], что способно обеспечить пролонгирование оптимального функционирования различных нейрональных систем в течение всей жизни и старости [59]. Предложенная проф. D.F. Swaab теория «use it or lose it» объясняет, почему при старении и нейродегенеративных заболеваниях одни нейроны дегенерируют, а другие нет, и каким образом восстановления некоторых нейрональных систем при старении можно достичь восстановлением отсутствующего стимула [58]. Например, «обогащение» среды новыми предметами, вызывающими исследовательский интерес, у взрослых и старых крыс приводит к увеличению толщины и веса неокортекса, более обильному ветвлению дендритов, увеличению числа синапсов, повышению количества глиальных клеток, усилению белкового синтеза и улучшению когнитивных функций [58, 64]. Звуковая стимуляция старых крыс приводит к увеличению нейронального РНК слуховой коры до уровня молодых животных [14]. Осмотическая стимуляция вазопрессиновых нейронов супраоптического ядра старых мышей приводит к снижению накопления в них липофусцина. К стимулам, способным повлиять на метаболическую активность, также относят гормоны и трофические факторы.

При БоАл метаболическая активность нейронов во многих структурах снижена. Как показали исследования Doebler et al., у нейронов гиппокампа с цитоскелетными повреждениями, положительными на Alz- 50, содержание РНК значительно ниже, чем у нейронов, не экспрессирующих этот антиген [24]. В связи с этим было выдвинуто предположение, что при БоАл повреждаются нейроны с заведомо более низкой метаболической активностью. Впоследствии были разработаны методики реактивации нейронов. В частности, увеличения активности нейронов супрахиазматического ядра (биологических часов), коррекции суточных биоритмов и улучшения когнитивных функций у пациентов с БоАл можно достичь «светотерапией», использованием яркого света, и введением мелатонина в определенные часы [49, 65]. Введение генномодифицированных фибробластов, выде-

ляющих фактор роста нервов, способно увеличить метаболическую активность нейронов базального ядра Мейнерта [63]. Активизировать нейроны гиппокампа можно транскраниальной магнитной стимуляцией [30]. Показана возможность увеличения активности и выживаемости посмертно изолированных нейронов при добавлении в среду стволовых клеток [67].

Компенсаторные изменения функциональной активности головного мозга при старении

Несмотря на то, что при старении объем белого вещества снижается более значительно, чем объем серого, что приводит к нарушению целостности нервных трактов и мозолистого тела [29, 39, 43] и сокращению структурно-функциональных связей во всем мозге [72], микроструктура белого вещества стареющего мозга подвергается динамичному моделированию в ответ на социальную активность и обучение, даже у людей старше 80 лет [69]. Более того, при старении может происходить функциональная активизация мозга, например, билатеральное повышение активности префронтальной области у пожилых. Одни авторы связывают эти изменения с улучшением когнитивных функций и относят их к компенсаторным механизмам. Другие говорят об ухудшении когнитивных функций и дополнительном подключении в работу ранее не использовавшихся мозговых структур [15]. При детальном рассмотрении оказалось, что при старении чаще снижается интенсивность специфических внутрисетевых взаимодействий, тогда как неспецифические межсетевые контакты с привлечением структур, не имеющих отношения к реализации данной когнитивной функции, напротив, увеличиваются [26]. Это может быть связано с ухудшением ингибиторных процессов и повреждением волокон передней части мозолистого тела, что негативно сказывается на тормозных взаимодействиях между полушариями. Таким образом, при старении снижается порог ингибирования межполушарных взаимодействий, что приводит к межполушарной активизации. Более высокий уровень межполушарных функциональных взаимодействий между левым и правым полем Бродманна 44/45 отрицательно сказывается на способности к обучению грамматике [15]. У молодых людей при реализации функций, связанных с языковыми навыками, наблюдается более высокий уровень нейрональных внутрисетевых взаимодействий. У пожилых «языковые» сети, отвечающие за рабочую семантическую память, более активно взаимодействуют с центрами, расположенными за их пределами. Это означает, что при старении может наблюдаться вовлечение неспецифических общих функциональных сетей и структур мозга, не отвечавших за реализацию данной конкретной

функции у молодых, что получило название «дедифференциации». Однако, у пожилых людей немало примеров, когда более интенсивные взаимодействия между участками одной и той же функциональной сети положительно сказываются на когнитивных функциях [15, 28]. В этом случае увеличение активности интерпретируется как компенсаторное.

У пожилых людей старше 65 лет некоторые отделы головного мозга, особенно лобные доли, могут вовлекаться в когнитивный процесс более интенсивно, чем у молодых 20-летних, чтобы компенсировать нарушения функции в других отделах головного мозга. При проведении тестов памяти у пожилых людей фиксировали повышение активности префронтальной коры по сравнению с молодыми. Причем, у пожилых активность префронтальной коры была билатеральной, а у молодых – унилатеральной. Увеличение билатеральной активности префронтальной коры отнесли к компенсаторным механизмам, помогающим в реализации когнитивных функций. В целом, пожилые люди могут включать более высокий уровень мозговой активности (чаще в префронтальной коре), чем молодые, что помогает им лучше справляться с когнитивными задачами, например, способностью концентрировать внимание и узнавать лица [28]. Однако, повышенный уровень мозговой активности необязательно приводит к лучшему выполнению заданий. Иногда повышение активности мозга у пожилых отражает менее эффективное использование нейрональных ресурсов, демонстрируя взросшую необходимость включения дополнительных возможностей. Эти данные легли в основу гипотезы CRUNCH (compensation-related utilization of neural circuits) или «частичной компенсации», согласно которой пожилые люди используют больше нервных ресурсов и более высокий уровень активности при низких уровнях когнитивной нагрузки. При увеличении когнитивной нагрузки этот компенсаторный механизм перестает быть эффективным, и активность мозговых структур становится такой же или даже меньше, чем у молодых людей [28].

Причины возрастных изменений в мозге

Учеными предложено немало гипотез, объясняющих причины возрастных изменений в мозге. Ведущими теориями старения мозга на сегодняшний день считаются: свободно-радикальная, сосудистая дисфункция и нарушение миелинизации [46], в рамках которых предложена новая модель FRIENDS (Free-Radical-Induced-Energetical and Neural Decline in Senescence). У пожилых людей и у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями в моторных структурах мозга, таких как стриатум и двигательная кора, накапливается железо. Полагают, что в течение 2 лет

после появления железа в стриатуме, объем этой структуры головного мозга уменьшится. Двухвалентное железо входит в состав железосодержащих комплексов в митохондриях и посредством реакции Фентона способствует генерации свободных кислородных радикалов (СКР). В незначительном количестве СКР необходимы для нормальной клеточной активности, тогда как их избыточное накопление является причиной старения. Гипоэнергетические митохондрии индуцируют повреждение зависимых от энергии отростков (в нейроне митохондрий больше, чем в перикарионах). Затем нарушается накопление и транспорт ионов железа, что вызывает митохондриальную дисфункцию с выделением свободного железа. Сдвиг гомеостаза СКР и их избыточное количество нарушает структуру митохондрий и вызывает энергетический кризис, поражающий в первую очередь позднемиелинизирующиеся тракты [46]. Кроме того, при старении меняется экспрессия 5–10% генов, отвечающих за митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, синаптические функции, регуляцию кальциевого гомеостаза и опосредованное глией воспаление [55]. Повышается, как правило, экспрессия глиальных генов, имеющих отношение к воспалению и защитным реакциям, а снижается экспрессия нейрональных генов, отвечающих за межклеточные взаимодействия и сигнализацию [55].

Было замечено, что у пожилых людей нарушения в когнитивной сфере наблюдаются после инфекций или повреждений нервной ткани, запускающих активизацию иммунной системы [44]. Причина в том, что при старении увеличивается реактивность микроглии (ее «сенситизация»), и в ответ на активацию иммунной системы эти клетки продуцируют больше провоспалительных цитокинов (например, интерлейкина 1β) и в течение более длительного времени, чем у молодых людей. Нарушение продукции интерлейкина 1β оказывает влияние на гиппокамп-опосредованные домены памяти и снижает продукцию нейротрофического фактора BDNF, что в свою очередь приводит к уменьшению количества дендритических шипиков нейронов [61].

Анеуплоидия и полиплоидия в головном мозге при старении и болезни Альцгеймера

При старении снижается эффективность нейрогенеза в субгранулярной зоне гиппокампа [20]. Учитывая, что зрелые нейроны не делятся, с возрастом в них накапливаются внутриклеточные повреждения, и снижается способность к саморепарации. В этой связи ученые обратили внимание на увеличение при старении количества анеуплоидных нейронов и глиальных клеток, у которых изменено число целых хромосом, и

связали этот феномен с усилением окислительного стресса и увеличением СКР [53, 68]. При старении в головном мозге анеуплоидия носит мозаичный характер, т.е. встречается не во всех нейронах [53]. Частота анеуплоидных клеток в лобной и затылочной коре и гиппокампе составляет от 3.2 до 5.2% [48, 68]. При нормальном старении анеуплоидные нейроны не экспрессируют маркеры клеточного цикла. Это означает, что их появление является следствием нарушений сегрегации в предшественниках нейронов [53], которые могут дифференцироваться, как в нейроны, так и клетки глии, обеспечивая клеточное разнообразие в головном мозге. Обычно анеуплоидные клетки удаляются каспазными системами апоптоза, контролирующими форму и размер головного мозга. Часть анеуплоидных нейронов не погибает и остается функционально активными, способными к дифференцировке и встраиванию в нейрональные сети [53]. При болезни Альцгеймера анеуплоидия (преимущественно, гиперплоидия) в большей степени представлена в гиппокампе и встречается чаще, чем в контрольной группе пациентов. Анеуплоидные клетки с повреждениями ДНК экспрессируют маркеры пролиферации, что означает их попытки вступить в клеточный цикл и начать синтез ДНК. Однако, эти попытки оказываются фатальными и приводят к гибели анеуплоидных нейронов. Было подсчитано, что 90% нейронов, погибающих при БоАл, анеуплоидны. На доклинических стадиях развития БоАл количество анеуплоидных нейронов в коре возрастает, но по мере прогрессирования заболевания их количество снижается ввиду селективной гибели [53]. В связи с этим, было высказано предположение, что гиперплоидия является предшественником гибели нейронов при БоАл.

Полиплоидия, наличие двух и более наборов хромосом, кратных гаплоидному, была описана для нейронов Пуркинье в мозжечке [42]. С возрастом количество полиплоидных нейронов Пуркинье увеличивается. Оказалось, что стволовые клетки красного костного мозга сливаются с поврежденными нейронами Пуркинье, не способными делиться, предоставляя им свой генетический материал для восстановления тканевого гомеостаза. Такой способ внутриклеточной репарации нейронов представляется перспективным в контексте терапевтического использования стволовых клеток красного костного мозга. В лаборатории профессора О.С. Сотникова на протяжении многих лет подробно изучали механизм слияния нейронов посредством образования синцитиальной связи, приводящий к появлению многоядерных клеток [56]. Не исключено, что подобные слияния нейронов происходят с целью осуществления репаративных процессов при возникновении неблагоприятных условий.

Заключение

При нормальном старении в головном мозге функционируют компенсаторные механизмы, наиболее ярким морфологическим проявлением которых является гипертрофия нейронов и увеличение популяции сателлитной глии. Компенсаторная гипертрофия нейронов может наблюдаться при старении, болезни Альцгеймера, сосудистой деменции, хронической ишемии головного мозга при снижении уровня половых стероидов (при нормальном старении), в ответ на гибель части нейронов самой структуры или связанной с ней синаптически области головного мозга (болезнь Альцгеймера, хроническая ишемия), ухудшение трофики нейронов (старение, сосудистая деменция, ишемические процессы в головном мозге). Этот феномен сопровождается увеличением количества сателлитных глиальных клеток, демонстрируя их важное значение в адаптации нейронов к изменяющимся условиям среды.

Однако, базальный уровень активации микроглиальных клеток, отвечающих за воспалительные процессы, при старении выше. Поэтому активизация иммунной системы при старении ассоциируется не только с увеличением продукции провоспалительных цитокинов, изменяющих экспрессию нейротрофического фактора BDNF, но и структурными изменениями синапсов (число дендритических шипиков).

Нейроны при старении и БоАл могут быть реактивированы с помощью правильно подобранной стимуляции. Предложено несколько терапевтических методик, использующих различные способы реактивации, положительно зарекомендовавших себя в клинике. Однако, это научное направление в настоящее время не является масштабным и требует более пристального внимания со стороны исследователей.

Компенсаторное повышение функциональной активности мозга у пожилых людей в ряде случаев может приводить к улучшению когнитивных функций. Однако они нередко используют дополнительные ресурсы (частичная компенсация), например, префронтальную кору, и неспецифические нейрональные сети (снижение селективности ответа, дедифференциация), чтобы компенсировать менее эффективное использование других структур или вследствие нарушения проекционных связей.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. Агапов П.А., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Изменение толщины коры поля 7 верхней

- теменной области мозга мужчин и женщин в процессе старения. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019;(1): 108–14 [Agarov PA, Bogolepova IN, Malofeeva LI. Changes in the thickness of cortex area 7 of superior parietal region of men's and women's brain in aging. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy. 2019;(1): 108–14] (in Russian).
2. Акулинин В.А., Сергеев А.В., Степанов С.С., Мыцки А.В., Понкратова Т.Ю., Хонин Г.А. Цитоархитектоника различных долей коры головного мозга человека при хронической ишемии. Омский Научный Вестник. 2015;144(2):5–9. [Akulinin VA, Sergeev AV, Stepanov SS, Mytsik AV, Ponkratova TYu, Khonin GA. Cytoarchitecture of different shares of the human cerebral cortex in chronic ischemia. Omsk Scientific Bulletin. 2015;144(2):5–9] (in Russian).
 3. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г. Изменения цитоархитектоники префронтальной коры мозга мужчин и женщин в зрелом и пожилом возрасте. Журнал анатомии и гистопатологии. 2017;6(3):13–8 [Bogolepova IN, Malofeeva LI, Agarov PA, Malofeeva IG. Cytoarchitecture Changes in the Prefrontal Brain Cortex of Adult and Aged Men and Women. Journal of Anatomy and Histopathology. 2017;6(3):13–8] (in Russian).
 4. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г. Возрастные изменения цитоархитектоники коры речедвигательной зоны мозга у мужчин и женщин. Морфологические ведомости. 2017;25(1):32–6 [Bogolepova IN, Malofeeva LI, Agarov PA, Malofeeva IG. Age-related changes of the cytoarchitecture of the speech –movement area of the brain of men and women. Morphological newsletter. 2017;25(1):32–6] (in Russian).
 5. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г. Префронтальная кора мозга мужчин и женщин в старческом возрасте. Морфологические ведомости. 2018;26(1):28–32 [Bogolepova IN, Malofeeva LI, Agarov PA, Malofeeva IG. Prefrontal cortex of the brain of men and women in old age. Morphological newsletter. 2018 Mar 31;26(1):28–32] (in Russian). doi: 10.20340/mv-mn.18(26).01.28-32
 6. Боголепова И.Н. Нейроглиальные взаимоотношения как один из показателей индивидуальной вариабельности мозга человека. Морфология. 1993;105(7-8):21–2 [Bogolepova IN. Neuroglial'nye vzaimootnosheniya kak odin iz pokazatelei individual'noi variabel'nosti mozga cheloveka. Morfologiya. 1993;105(7-8):21–2] (in Russian).
 7. Ишунина Т.А. Нейроглиальный индекс в ядрах переднебазального мозга и гипоталамуса при болезни Альцгеймера и сосудистой деменции. Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». 2012;(1):20–4 [Ishunina TA. Neuroglial ratio in the basal forebrain and hypothalamic nuclei in Alzheimer's disease and vascular dementia. Kursk Scientific and Practical Bulletin "Man and His Health". 2012;(1):20–4] (in Russian).
 8. Ишунина Т.А. Размеры пластинчатого комплекса в нейронах переднебазального мозга и гипоталамуса человека в разных возрастных группах. Успехи геронтологии. 2014;27(4):621–4. [Ishunina TA. Lamellar complex changes in the human basal forebrain and hypothalamic nuclei neurons in different age groups. Advances in gerontology. 2014;27(4):621–4] (in Russian).
 9. Ишунина Т.А. Размеры ядер и перикарионов нейронов базального ядра Мейнерта и заднего гипоталамуса в разных возрастных группах. Успехи геронтол. 2015;28(1):37–41 [Ishunina TA. Nuclear and perikarya sizes of the neurons in the nucleus basalis of meynert and posterior hypothalamus in different age groups. Advances in gerontology. 2015;28(1):37–41] (in Russian).
 10. Оржеховская Н.С. Некоторые особенности цитоархитектоники лобных полей мозга у одарённых людей. Морфология. 1996;109(3):7–9 [Orzhekhovskaya NS. Nekotorye osobennosti tsitoarkhitektoniki lobnykh polei mozga u odarennykh lyudei. Morfologiya. 1996;109(3):7–9] (in Russian).
 11. Павлов А.В., Жеребятьева С.Р., Лазутина Г.С., Овчинникова Н.В. Гистологическая характеристика архитектоники сосцевидных тел головного мозга людей разного возраста. Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. 2016;5(226):104–8 [Pavlov AV, Zherebyat'eva SR, Lazutina GS, Ovchinnikova NV. Histological description of human mamillary bodies architectonic in different ages. Scientific bulletins of Belgorod State University. Series: Medicine. Pharmacia". 2016;5(226):104–8] (in Russian).
 12. Шемяков С.Е., Николенко В.Н., Саркисян К.Д. Возрастные изменения морфометрических показателей нейронов гиппокампа человека. Морфология. 2016;150(4):16–9 [Shemyakov SE, Nikolenko VN, Sarkisyan KD. Age-related changes in the morphometric parameters of the neurons in human hippocampus. Morfologiya. 2016;150(4):16–9] (in Russian).
 13. Albert MS. Normal and abnormal memory in the ageing brain. Phil. Trans. R. Soc. 1997; 352: 1703–1709.
 14. Anthony A, Zerweck C. Scanning-integrating microdensitometric analysis of age-related changes in RNA content of cerebrocortical neurons in mice subjected to auditory stimulation. Exp Neurol. 1979; 65: 542–551.
 15. Antonenko D, Flöel A. Healthy Aging by Staying Selectively Connected: A Mini-Review. Gerontology. 2014; 60: 3–9.
 16. Bossers K, Wirz KTS, Meerhoff GF, Essing AHW, van Dongen JW, Houba P, Chris G, Kruse CG, Verhaagen J, Swaab DF. Concerted changes in transcripts in the prefrontal cortex precede neuropathology in Alzheimer's disease. Brain. 2010; 133: 3699–3723.
 17. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991; 82: 239–259.
 18. Chun T, Filippi CG, Zimmerman RD, Ulug AM. Diffusion changes in the aging human brain. Am J Neuroradiol. 2000; 21:1078–1083.
 19. Coffey CE, Lucke JF, Saxton JA, Ratcliff G, Unitas LJ, Billig B, Bryan RN. Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study. Arch Neurol. 1998; 55(2): 169–79.
 20. Conover JC, Todd KL. Development and Aging of a Brain Neural Stem Cell Niche. Exp Gerontol. 2017; 94: 9–13.
 21. de Lacalle S, Iraizoz I, Gonzalo LMa. Differential changes in cell size and number in topographic

- subdivisions of human basal nucleus in normal aging. *Neuroscience*. 1991; 43: 445-456.
22. Dickstein DL, Kabaso D, Rocher AB, Luebke JI, Wearne SL, Hof PR. Changes in the structural complexity of the aged brain. *Aging cell*. 2007; 6: 275-84.
 23. Dickstein DL, Weaver CM, Luebke JI, Hof PR. Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience*. 2013; 251: 21-32.
 24. Doebler JA, Markesbery WR, Anthony A, Davies P, Scheff SW, Rhoads RE. Neuronal RNA in relation to Alz-50 immunoreactivity in Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1988; 23: 20-24.
 25. Dubelaar EJ, Verwer RW, Hofman MA, Van Heerikhuizen JJ, Ravid R, Swaab DF. ApoE epsilon4 genotype is accompanied by lower metabolic activity in nucleus basalis of Meynert neurons in Alzheimer patients and controls as indicated by the size of the Golgi apparatus. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004; 63: 159-169.
 26. Geerligs L, Maurits NM, Renken RJ, Lorist MM. Reduced specificity of functional connectivity in the aging brain during task performance. *Hum Brain Mapp*. 2014; 35(1): 319-330.
 27. Glorioso C, Sibille E. Between density and disease: genetics and molecular pathways of human central nervous system aging. *Prog Neurobiol*. 2011; 93(2): 165-181.
 28. Grady C. Trends in Neurocognitive Aging. *Nat Rev Neurosci*. 2013; 13(7): 491-505.
 29. Harada CN, Natelson Love MC, Triebel K. Normal cognitive aging. *Clin Geriatr Med*. 2013; 29(4): 737-752.
 30. Hayasaka S, Nakamura M, Noda Y, Izuno T, Saeki T, Iwanari H, Hirayasu Y. Lateralized hippocampal volume increase following high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2017; 71: 747-758.
 31. Iacono D, Markesbery WR, Gross M, Pletnikova O, Rudow G, Zandi P, Troncoso JC. The Nun Study Clinically silent AD, neuronal hypertrophy, and linguistic skills in early life. *Neurology*. 2009; 73: 665-673.
 32. Ishunina TA, Bogolepova IN, Swaab DF. Increased Neuronal Nuclear and Perikaryal Size in the Medial Mamillary Nucleus of Vascular Dementia and Alzheimer's Disease Patients: Relation to Nuclear Estrogen Receptor α . *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019; 47(3): in press.
 33. Ishunina TA, Fischer DF, Swaab DF. Estrogen receptor α and its splice variants in the hippocampus in aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2007; 28: 1670-1681.
 34. Ishunina TA, Kamphorst W, Swaab DF. Changes in metabolic activity and estrogen receptors in the human medial mamillary nucleus: relation to sex, aging and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*. 2003; 24: 817-828.
 35. Ishunina TA, Kamphorst W, Swaab DF. Metabolic alterations in the hypothalamus and basal forebrain in vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004; 63: 1243-1254.
 36. Ishunina TA, Swaab DF. Vasopressin and oxytocin neurons of the human supraoptic and paraventricular nucleus; size changes in relation to age and sex. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999. 84: 4637-4644.
 37. Király A, Szabó N, Tóth E, Csete G, Faragó P, Kocsis K, Must A, Vécsei L, Kincses ZT. Male brain ages faster: the age and gender dependence of subcortical volumes. *Brain Imaging Behav*. 2016; 10(3): 901-910.
 38. Kurth F, Cherbuin N, Luders E. Age but no sex effects on subareas of the amygdala. *Hum Brain Mapp*. 2019; 40(6): 1697-1704.
 39. Madden DJ, Spaniol J, Costello MC, et al. Cerebral white matter integrity mediates adult age differences in cognitive performance. *Journal of cognitive neuroscience*. 2009; 21: 289-302.
 40. Miller AKH, Alston RL, Corsellis JAN. Variation with age in the volumes of grey and white matter in the cerebral hemispheres of man: measurements with an image analyser. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 1980; 6: 119-132.
 41. Morrison JH, Baxter MG. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nature reviews Neuroscience*. 2012; 13(4): 240-250.
 42. Nern C, Wolff I, Macas J, von Randow J, Scharenberg C, Priller J, Momma S. Fusion of hematopoietic cells with Purkinje neurons does not lead to stable heterokaryon formation under noninvasive conditions. *J Neurosci*. 2009; 29: 3799-3807.
 43. O'Sullivan M, Summers PE, Jones DK, Jarosz JM, Williams SC, Markus HS. Normal-appearing white matter in ischemic leukoaraiosis: a diffusion tensor MRI study. *Neurology*. 2001; 57: 2307-2310.
 44. Patterson SL. Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1 β , BDNF and synaptic plasticity. *Neuropharmacology*. 2015; 96: 11-18.
 45. Rance NE, McMullen NT, Smialek JE, Price DL, Young WSIII. Postmenopausal hypertrophy of neurons expressing the estrogen receptor gene in the human hypothalamus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1990; 71: 79-85.
 46. Raz N, Daugherty AM. Pathways to Brain Aging and Their Modifiers: Free-Radical-Induced Energetic and Neural Decline in Senescence (FRIENDS) Model - A Mini-Review. *Gerontology*. 2018; 64: 49-57.
 47. Raz N, Torres IJ, Acker JD. Age, gender, and hemispheric differences in human striatum: a quantitative review and new data from in vivo MRI morphometry. *Neurobiol Learn Mem*. 1995; 63: 133-142.
 48. Rehen SK, Yung YC, McCreight MP, Kaushal D, Yang AH, Almeida BS, Kingsbury MA, Cabral KM, McConnell MJ, Anliker B, Fontanoz M, Chun J. Constitutional aneuploidy in the normal human brain. *J Neurosci*. 2005; 25: 2176-2180.
 49. Riemersma-van der Lek RF, Swaab DF, Twisk J, Hol EM, Hoogendijk WJ, Van Someren EJ. Effect of bright light and melatonin on cognitive and noncognitive function in elderly residents of group care facilities: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008; 299: 2642-2655.
 50. Riudavets MA, Iacono D, Resnick SM, O'Brien RO, Zonderman AB, Martin LJ, Rudow G, Pletnikova O, Troncoso JC. Resistance to Alzheimer's pathology is associated with nuclear hypertrophy in neurons. *Neurobiol Aging*. 2007; 28: 1484-1492.
 51. Rudow G, O'Brien R, Savonenko AV, Resnick SM, Zonderman AB, Pletnikova O, Marsh L, Dawson TM, Crain BJ, West MJ, Troncoso JC. Morphometry of the human substantia nigra in

- ageing and Parkinson's disease. *Acta Neuropathol.* 2008; 115: 461-470.
52. Sack I, Streitberger K-J, Krefting D, Paul F, Braun J. The influence of physiological aging and atrophy on brain viscoelastic properties in humans. *PLoS ONE.* 2011; 6(9): e23451.
 53. Shepherd CE, Yang Y, Halliday GM. Region- and cell-specific aneuploidy in brain aging and neurodegeneration. *Neuroscience.* 2018; 374: 326-334.
 54. Sherwood CC, Gordon AD, Allen JS, Phillips KA, Erwin JM, Hoff PR, Hopkins WD. Aging of the cerebral cortex differs between humans and chimpanzees. *PNAS.* 2011; 108(32): 13029-13034.
 55. Sibille E. Molecular aging of the brain, neuroplasticity, and vulnerability to depression and other brain-related disorders. *Dialogues in Clinical Neuroscience.* 2013; 15(1): 53-65.
 56. Sotnikov OS, Malashko VV, Rybakova GI. Syncytial coupling of neurons in tissue culture and early ontogenesis. *Neurosci Behav Physiol.* 2008; 38(4): 323-31.
 57. Stewart PA, Magliocco M, Hayakawa K, et al. A quantitative analysis of blood-brain barrier ultrastructure in the aging human brain. *Microvascular Research.* 1987; 33: 270-282.
 58. Swaab DF. Brain aging and Alzheimer's disease, "wear and tear" versus "use it or lose it". *Neurobiol Aging.* 1991; 12: 317-324.
 59. Swaab DF. How to prevent the retiring brain from degenerating. *Clin Neurol Neurosurg.* 1992; 94: S150-152.
 60. Swaab DF, Bao A-M. (Re-)activation of neurons in aging and dementia: Lessons from the hypothalamus. *Exp Gerontol.* 2011; 46: 178-184.
 61. Tapia-Arancibia L, Aliaga E, Silhol M, Arancibia S. New insights into brain BDNF function in normal aging and Alzheimer disease. *Brain Res Rev.* 2008; 59: 201-220.
 62. Thulborn KR, Lui E, Guntin J, Jamil S, Sun Z, Clairborne T, Atkinson IC. Quantitative sodium MR imaging of the human brain at 9.4 Tesla provides assessment of tissue sodium concentration and cell volume fraction during normal ageing. *NMR Biomed.* 2016; 29: 137-143.
 63. Tuszyński MH, Thal L, Pay M, Salmon DP, Hoi-Sang U, Bakay R, Patel P, Blesch A, Vahlsing HL, Ho G, Tong G, Potkin SG, Fallon J, Hansen L, Mufson EJ, Kordower JH, Gall C, Conner J. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat. Med.* 2005; 11: 551-555.
 64. Uylings HBM, Kuypers K, Diamond MC, Veltman WAM. Effects of differential environments on plasticity of dendrites of cortical pyramidal neurons in adult rats. *Exp Neurol.* 1978; 62: 658-677.
 65. Van Someren EJ, Kessler A, Mirmiran M, Swaab DF. Indirect bright light improves circadian rest-activity rhythm disturbances in demented patients. *Biol. Psychiatry.* 1997; 41: 955-963.
 66. Vogels OJM, Broere CAJ, Ter Laak HJ, Ten Donkelaar HJ, Nieuwenhuys R, Schulte BPM. Cell loss and shrinkage in the nucleus basalis Meynert complex in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 1990; 11: 3-13.
 67. Wu L, Sluiter AA, Guo Ho-fu, Balesar RA, Swaab DF, Zhou J-N, Verwer RWH. Neural stem cells improve neuronal survival in cultured postmortem brain tissue from aged and Alzheimer patients. *J. Cell. Mol. Med.* 2008; 12 (5): 1611-1621.
 68. Yurov YB, Iourov IY, Monakhov VV, Soloviev IV, Vostrikov VM, Vorsanova SG. The variation of aneuploidy frequency in the developing and adult human brain revealed by an interphase FISH study. *J Histochem Cytochem.* 2005; 53: 385-390.
 69. Zannas AS. Gene-environment Interactions in Late Life: Linking Psychosocial Stress with Brain Aging. *Current Neuropharmacology.* 2018; 16: 327-333.
 70. Zatz L, Jernigan T, Ahumada A. Changes in computed cranial tomography with ageing: intracranial fluid volume. *Am. J. Neurorad.* 1982; 3: 1-11.
 71. Zhao Y, Wen J, Cross AH, Yablonskiy DA. On the relationship between cellular and hemodynamic properties of the human brain cortex throughout adult lifespan. *Neuroimage.* 2016; 133: 417-429.
 72. Zimmermann J, Ritter P, Shen K, Rothmeier S, Schirmer M, McIntosh AR. Structural architecture supports functional organization in the human aging brain at a regionwise and network level. *Hum Brain Mapp.* 2016; 37(7): 2645-61.

Поступила в редакцию 9.01.2020
Принята в печать 2.03.2020

Received 9.01.2020
Accepted 2.03.2020

Для цитирования: Ишунина Т.А., Боголепова И.Н., Свааб Д.Ф. Морфофункциональные изменения и компенсаторные механизмы в головном мозге человека при старении и болезни Альцгеймера. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2020; 9(1): 77-85. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85

For citation: Ishunina T.A., Bogolepova I.N., Swaab D.F. Morphofunctional changes and compensatory mechanisms in the human brain with aging and in Alzheimer's disease. *Journal of Anatomy and Histopathology.* 2020; 9(1): 77-85. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-1-77-85