

# РАЗДЕЛ 1 ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

## ЦИТОАРХИТЕКТОНИКА ПРЕФРОНТАЛЬНОЙ КОРЫ МОЗГА ЖЕНЩИН В ПОЖИЛОМ ВОЗРАСТЕ

Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г.

## CYTOARCHITECTONICS PREFRONTAL CORTEX OF WOMEN IN OLD AGE

BOGOLEPOVA I.N., MALOFEEVA L.I., AGAPOV P.A., MALOFEEVA I.G.

*Лаборатория анатомии и архитектоники мозга (зав. лабораторией – член-корреспондент РАН, профессор И.Н. Боголепова) ФГБНУ «Научный центр неврологии», г. Москва*

На непрерывных сериях фронтальных тотальных срезов, окрашенных крезилем фиолетовым, изучалась цитоархитектоника поля 10 префронтальной коры мозга женщин пожилого возраста (62-71 год). Всего изучено 10 полушарий. Были проведены морфометрические исследования цитоархитектонических характеристик данной структуры мозга. Установлено, что у женщин пожилого возраста при сопоставлении с женщинами зрелого возраста наблюдается статистически значимое уменьшение толщины коры поля 10, толщины ассоциативного слоя III, площади профильного поля пирамидных нейронов в слое III коры поля 10, доли сателлитных глиоцитов и нейронов, окруженных ими. У пожилых женщин в поле 10 отмечается увеличение общего числа глиоцитов и величины глиального индекса. Большая степень изменений морфометрических характеристик выявлена в правом полушарии мозга.

**Ключевые слова:** *мозг женщины, цитоархитектоника, префронтальная кора, возрастные изменения.*

On continuous series of frontal total sections painted by krezily violet the cytoarchitectonics of the field 10 of prefrontal cortex of female brain of elderly age (62-71 years) was studied. In total 10 hemispheres of brain are studied. Morphometric researches of cytoarchitectonics characteristics of this structure of a brain have been conducted. It is established that at women of elderly age by comparison to women of adulthood statistically significant reduction of thickness of cortex of the field 10, thickness of an associative layer III, the size of the profile field of pyramidal neurons in layer III of cortex of the field 10, a share of satellite glia and neurons surrounded with them is observed. At elderly women in the field 10 increase of total number of glia and size

of a glial index is noted. Larger level of changes of the morphometric characteristics is revealed in the right hemisphere.

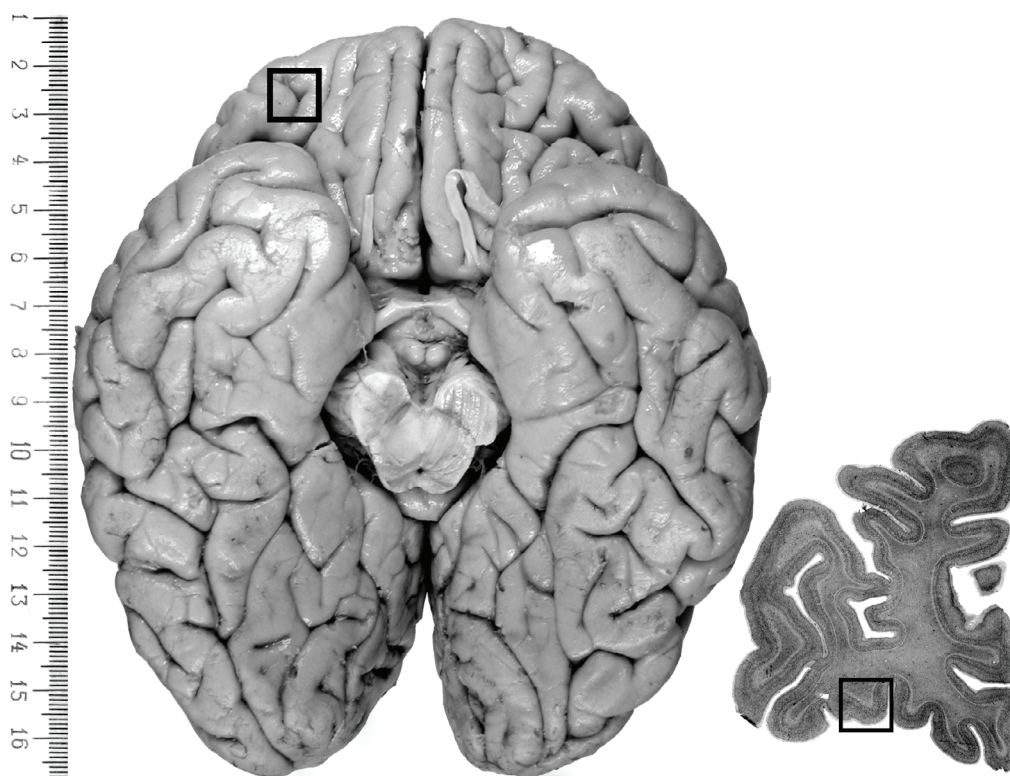
**Key words:** *female brain, cytoarchitectonics, prefrontal cortex, aged change.*

**Введение.** Префронтальная кора лобной доли мозга человека играет ключевую роль в планировании, принятии решений, разрешении конфликтов, управлении собственными когнитивными функциями [6, 20]. Лобная область, и в частности префронтальная кора, принимает участие в реализации болевого симптома, ярко выраженного у женщин [10].

Нормальное старение человека связано с широким спектром нарушений в структуре и функции его мозга. Префронтальная кора обычно рассматривается как структура, которая больше других подвергается изменениям при нормальном старении. Этот регион, как показывают исследования, является одним из наиболее пострадавших с возрастом [13, 16, 19]. Уязвимость этого региона коры к старению подтверждается выраженным возрастным снижением таких процессов, как скорость обработки рабочей памяти, познавательного управления. Эти результаты согласуются с так называемой «лобной гипотезой старения», согласно которой большая часть старения когнитивных функций связана со структурным дефицитом префронтальной коры [21].

В последнее время большое значение в нейроморфологии приобретают исследования магнитно-резонансной томографии [5, 8]. В литературе имеются многочисленные данные МРТ-исследований возрастных изменений толщины коры, серого и белого вещества, как в мозге в целом, так и в отдельных выделенных в нём регионах [11, 15].

Исследования цитоархитектоники корковых и подкорковых структур мозга человека, в разных возрастных периодах, представлено в литературе в ограниченном количестве и выполнены в основном без дифференцировки по полу [1, 2, 3, 7, 14].



**Рис/ 1.** Участок поля 10 коры мозга, исследованного морфометрическими методами (базальная поверхность мозга женщины 67 лет и фронтальный срез правого полушария).

**Цель исследования** - получить данные цитоархитектонического исследования поля 10 префронтальной коры мозга женщин в пожилом возрасте.

**Материал и методы исследования.** Исследование префронтальной коры проводилось на непрерывных фронтальных тотальных парафиновых срезах левого и правого полушарий мозга. Толщина срезов 20 мкм. Окраска крезилем фиолетовым по методу Ниссля. Всего изучено 10 полушарий мозга женщин пожилого возраста (62-73 года), умерших от соматической патологии или несчастного случая и не страдавших психическими и неврологическими заболеваниями. Результаты исследования были сопоставлены с полученными нами ранее аналогичными данными при изучении мозга женщин зрелого возраста (19-33 лет) [3].

На каждом 40-м срезе была проведена дифференцировка поля 10 в соответствии с его характеристикой, принятой в Институте мозга. Морфометрические исследования проводились на орбитальных извилинах базальной поверхности полушарий мозга на расстоянии 1-2,5 см. от лобного полюса (рис. 1).

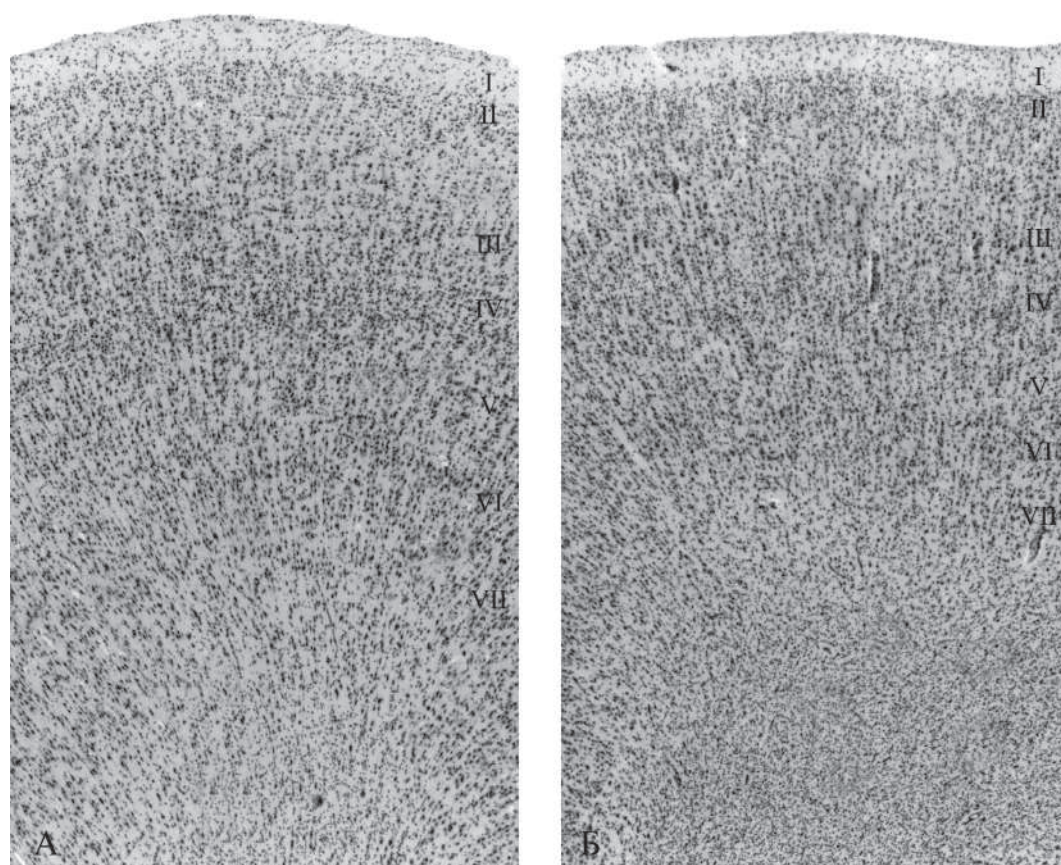
Были изучены следующие цитоархитектонические характеристики коры поля 10. Толщина

коры и толщина ассоциативного слоя III измерялась на вершине извилин на микроскопе МБС-9 с цифровой камерой-окулярном DCM 130 в программе ScopePhoto (n=30).

Площадь профильного поля пирамидных нейронов слоя III3 исследовалась в идентичных местах левых и правых полушарий на комплексе электронно-оптического анализа изображений «Leica» (Германия), об. x40, ок. x10. Измерялись только те нейроны, у которых четко выделялись ядро и ядрышко (n=100–130).

Подсчет плотности нейронов, всей глии, количества сателлитных глиоцитов и их доли от всей глии, количество нейронов, окруженных сателлитными глиоцитами, и их доли от всех нейронов проводились в поле зрения площадью 41500 мкм<sup>2</sup>. В каждом полушарии мозга подсчет данных показателей был проведен в семи полях зрения (об. x40, ок. x10). Сателлитными глиоцитами считались те, которые располагались от нейронов на расстоянии диаметра ядра глиоцита. Подсчитывались только те нейроны и глиоциты, которые имели четкий контур и ядро.

Статистическая обработка данных выполнена в программе Statistica 8.0. Значимость межполушарных отличий изученных характеристик



**Рис. 2.** Цитоархитектоника поля 10 префронтальной коры мозга женщин зрелого возраста (А) и пожилого возраста (Б). Окраска крезилем фиолетовым по методу Ниссля. Ув. 25.

определялась с использованием парного теста Вилкоксона и U-критерия Манна – Уитни при уровне значимости  $p < 0,05$ .

**Результаты исследования и их обсуждение.** Изучение макроскопического строения мозга женщин пожилого возраста не выявило видимых возрастных изменений анатомического строения лобной доли их мозга. Фронтальные и орбитальные борозды не расширены, извилины выпуклой формы (рис. 1).

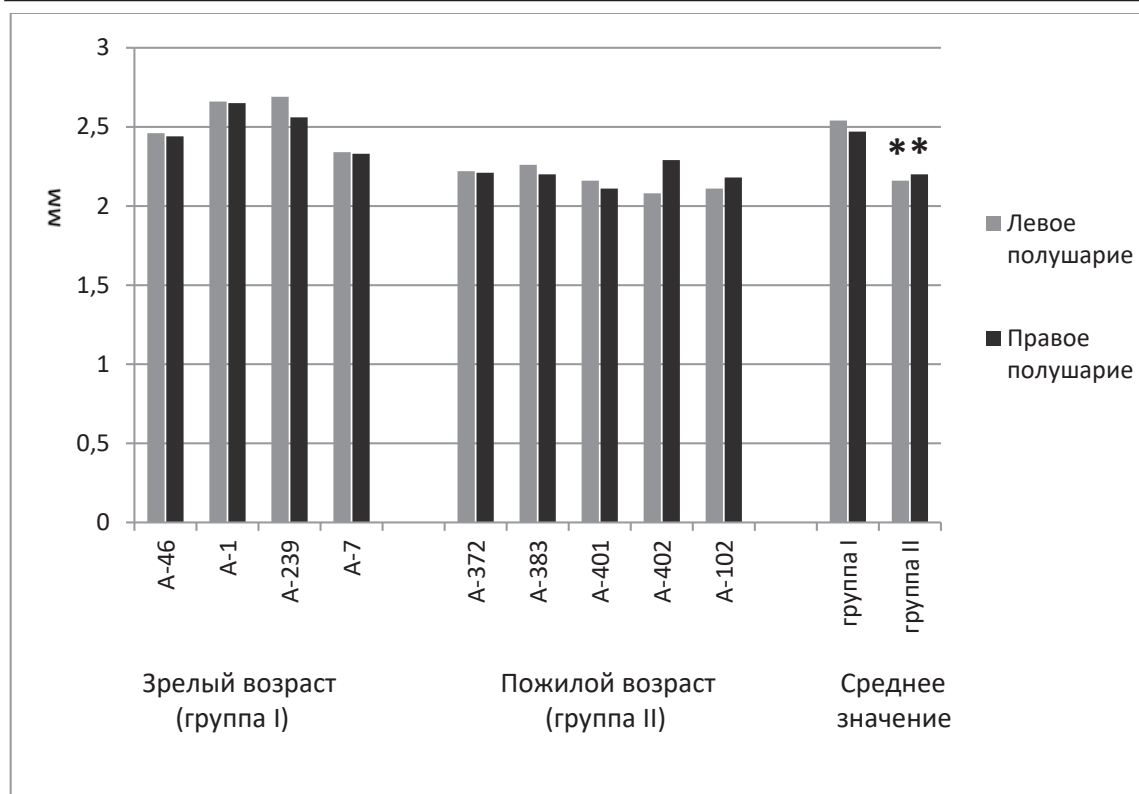
Исследование цитоархитектоники префронтальной коры у женщин пожилого возраста показало, что поле 10, также как в зрелом возрасте, хорошо дифференцируется среди других полей лобной доли мозга. У женщин пожилого возраста поле 10 имеет четко выраженную горизонтальную и вертикальную стратификацию коры. Наблюдаются небольшие очаги клеточного «запустения» (рис. 2).

Анализ морфометрических данных показал следующее.

У женщин пожилого возраста во всех ис-

следованных нами случаях наблюдается значительное снижение толщины коры поля 10 по сравнению с аналогичной в зрелом возрасте. В левом полушарии мозга толщина коры поля 10 была равна у женщин зрелого возраста 2,54 мм, в пожилом – 2,16 мм, в правом полушарии – 2,47 мм, и 2,2 мм соответственно. Снижение толщины коры поля 10 в пожилом возрасте составляло в левом полушарии мозга 15%, в правом – 10,9%. Между двумя возрастными группами выявлены статистически значимые различия данного показателя ( $p=0,000$ ) (рис. 3).

Большой вклад в уменьшение толщины коры вносит толщина ассоциативного слоя III. Она в левом полушарии мозга у женщин зрелого возраста была равна 0,68 мм, в пожилом – 0,54 мм. Снижение значения показателя составляет 20,6%. В правом полушарии мозга толщина слоя III поля 10 была равна 0,71 мм и 0,54 мм соответственно зрелому и пожилому возрасту. Уменьшение толщины слоя III составляет в правом полушарии мозга – 23,9%. Межгрупповые возрастные отличия



\* - возрастные отличия при  $p < 0,05$

Рис. 3. Толщина коры (мм) поля 10 лобной области мозга женщин в зрелом и пожилом возрасте.

толщины ассоциативного слоя III статистически значимы ( $p=0,000$ ).

У женщин с возрастом отмечается изменение площади профильного поля нейронов слоя III поля 10. Однако, её величина изменяется в меньшей степени, чем величина двух вышеназванных показателей. В левом полушарии мозга площадь профильного поля пирамидных нейронов уменьшается у женщин от 151,4 мкм<sup>2</sup> в зрелом возрасте до 145,4 мкм<sup>2</sup> в пожилом возрасте, в правом полушарии – от 165,1 мкм<sup>2</sup> до 154,5 мкм<sup>2</sup>. Процент снижения центрального сечения пирамидных нейронов слоя III поля 10 составляет – 4,0% в левом полушарии мозга и 6,4% в правом полушарии.

Одним из ведущих показателей характеризующий стареющий мозг является гибель нейронов, а следовательно уменьшение их числа в структуре мозга. Наши данные показали, что у женщин пожилого возраста в слое III поля 10 число нейронов в поле зрения резко уменьшается. У женщин зрелого возраста это число равно в левом полушарии мозга 22,5 нейронов, в пожилом возрасте 17,3 нейронов, в правом полушарии 22,6 нейронов и 15,9 нейронов соответственно. Уменьшение

числа нейронов на единицу площади составляло в левом полушарии 23,1%, в правом полушарии мозга это снижение было еще более значительно и составляло 29,6%. Возрастное изменение данного показателя у женщин пожилого возраста при сравнении со зрелым статистически значимо ( $p=0,000$ ) (рис. 4).

В группе женщин пожилого возраста наблюдается увеличение числа общей глии, которое было более резко выражено в правом полушарии мозга. В левом полушарии мозга в слое III поля 10 у женщин зрелого возраста в поле зрения располагалось 52,9 глиоцитов, в пожилом 56,4, в правом полушарии 47,9 и 55,3 глиоцитов соответственно. Увеличение числа общей глии составляло в группе женщин пожилого возраста в левом полушарии 6,6% ( $p=0,211$ ), в правом – 15,4% ( $p=0,002$ ).

Значительное снижение у женщин пожилого возраста количества нейронов и увеличение общего числа глиоцитов в слое III поля 10 существенно отразилось на изменении величины глиального индекса в изученной структуре мозга. В группе женщин зрелого возраста он был равен 2,4 в левом полушарии мозга и 2,1 в правом полушарии.



\* - возрастные отличия при  $p < 0,05$

Рис. 4. Количество нейронов в поле зрения в слое III поля 10 коры мозга женщин в зрелом и пожилом возрасте (площадь поля зрения 41500 мкм<sup>2</sup>).

В пожилом возрасте его величина значительно увеличилась, особенно в правом полушарии мозга, и составляла 3,3 и 3,5 соответственно левому и правому полушарию. Увеличение величины глиального индекса в слое III поля 10 составило в группе женщин пожилого возраста 37,5% в левом полушарии мозга и 66,7% в правом полушарии. Отличие данного показателя между двумя возрастными группами женщин в обоих полушариях мозга статистически значимо ( $p=0,000$ ).

Одним из важных показателей, характеризующих активность работы нейрона, является количество сателлитной глии, расположенной вокруг нейрона. У женщин пожилого возраста наблюдается снижение её числа. В левом полушарии мозга количество сателлитных глиоцитов в поле зрения было равно в слое III поля 10 в группе зрелого возраста 17,3, в пожилом возрасте – 13,4, в правом – 16,3 и 13,8 соответственно. Снижение количества сателлитных глиоцитов в слое III поля 10 в левом и правом полушарии мозга женщин пожилого возраста составляет 22,5% и 15,3% соответственно. Возрастные отличия статистически значимы ( $p=0,003$  и  $p=0,045$ ).

В пожилом возрасте у женщин в слое III поля 10 нами выявлено снижение не только количества сателлитных глиоцитов, но и количества нейронов окруженных ими. Так, в левом полушарии мозга в

изученной структуре мозга их число в поле зрения было равно у женщин зрелого возраста 12,4, в пожилом возрасте – 9,8, в правом полушарии 11,3 и 9,4 соответственно. Уменьшение числа нейронов с сателлитными глиоцитами составляло у женщин пожилого возраста 21,0% в левом полушарии мозга и 16,8% в правом полушарии ( $p=0,001$  и  $p=0,014$ ).

Таким образом, результаты наших исследований показали, что у женщин пожилого возраста отмечаются значительные изменения морфологических характеристик поля 10 префронтальной коры мозга.

В группе женщин пожилого возраста по сравнению с группой зрелого возраста в обоих полушариях мозга нами выявлено статистически значимое уменьшение толщины коры поля 10, толщины ассоциативного слоя III, площади профильного поля пирамидных нейронов, их количества, числа сателлитных глиоцитов и нейронов окруженных ими. В пожилом возрасте в исследованных нами случаях наблюдалось увеличение общей глии и величины глиального индекса. Полушарные отличия возрастных изменений морфометрических характеристик поля 10 у женщин пожилого возраста слабо выражены. Однако, ряд показателей в большей степени изменяется в правом полушарии мозга по сравнению с левым.

Полученные нами данные согласуются с результатами других исследований, свидетельствующих о значительной уязвимости префронтальной коры к процессу старения [13, 19]. «Продольные» исследования глобальных и региональных темпов атрофии серого вещества, проведенные на одной и той же группе людей, с промежутком времени в 4 года, показали, что женщины после 65 лет имеют более высокую, чем у мужчин, скорость атрофии серого вещества в целом, а также в ряде регионах, в том числе в нижней, средней и верхней лобных извилинах [12]. Высоких темп атрофии мозга женщин в пожилом возрасте, как полагает автор, возможно, связан с некомпенсированным снижением уровня эстрогенов в период менопаузы.

Значительную атрофию структур префронтальной коры мозга с возрастом авторы связывают со снижением внимания, скорости обработки информации, рабочей памяти, управлением познавательных процессов [16, 21]. В литературе широко обсуждается вопрос о влиянии различных факторов на скорость возрастных изменений строения и функций мозга человека [9]. Хроническое повышение артериального давления увеличивает эффект старения на структуры мозга. Имеются данные о влиянии гипертонии на уменьшение объема серого и белого вещества префронтальной области коры мозга человека [18]. Обсуждается вопрос о роли нейрон-глиальных взаимоотношений при ишемическом поражении мозга [4, 9].

В исследованных нами полушариях мозга пожилых женщин мы также не исключаем наличия морфологических признаков сосудистой патологии. Однако, решение этого вопроса требует самостоятельного изучения.

Исследование поддержано грантом РФФИ 15-04-07882А.

#### ЛИТЕРАТУРА:

1. Боголепова И.Н., Амунц В.В., Оржеховская Н.С., Малофеева Л.И. Некоторые закономерности структурных изменений коры и подкорковых образований мозга человека в процессе старения // Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 1985. – Том LXXXV. – выпуск 7. – с. 965-968.
2. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А. Гендерные особенности строения префронтальной коры мозга мужчин и женщин // Морфологические ведомости. – 2016. – Т. 24. – № 1. – с. 9-15.
3. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Агапов П.А., Малофеева И.Г. Морфометрические исследования цитоархитектоники префронтальной коры мозга женщин // Фундаментальные исследова-

ния. – 2015. – № 2-25. – с. 5583-5587.

4. Горяйнов С.А., Процкий С.В., Охотин В.Е., Павлова Г.В., Ревущин А.В., Потапов А.А. О роли астроглии в головном мозге в норме и патологии. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2013. – Т. 7. – № 1. – с. 45-51.
5. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Кадыков А.С., Боголепова И.Н., Белопасова А.В. Функциональная асимметрия речевых структур у здоровых людей, выявляемая при помощи функциональной магнитно-резонансной томографии. // *Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга»*. – М.: Научный мир, 2010. – С. 173-177.
6. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973. – 192 с.
7. Оржеховская Н.С. Нейроно-глиальные отношения в коре лобной области большого мозга человека при нормальном и патологическом старении (болезни Альцгеймера) // *Архив анатомии и гистологии и эмбриологии*. – 1986. – Том XCI. – Выпуск 11. – с. 5-12.
8. Пирадов М.А., Танашян М.М., Кротенкова М.В., Брюхов В.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н. Передовые технологии нейровизуализации // *Анналы неврологии*. – 2015. – Т. 9. – № 4. – с. 11-18.
9. Салмина А.Б., Окунева О.С., Таранушенко Т.Е., Фурсов А.А., Прокопенко С.В., Михуткина С.В., Малиновская Н.А., Тагаева Г.А. Роль нейрон-астроглиальных взаимодействий в дисрегуляции энергетического метаболизма при ишемическом перинатальном поражении головного мозга // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. – 2008. – Т. 2. – № 3. – с. 44-51.
10. Скуратовская Л.Н. Боль у женщин пожилого возраста. // *Actual Topics on Women's Health*. – 2015. – № 7. – с. 33-50.
11. Coffey C.E., Lucke J.F., Saxton J.A., Ratcliff G., Unitas L.J., Billig B., Bryan R.N. Sex differences in brain aging: a quantitative magnetic resonance imaging study // *Arch. Neurol.* – 1998. – V. – № 2 p. 169-179.
12. Crivello F., Tzourio-Mazoyer N., Tzourio C., Mazoyer B. Longitudinal assessment of global and regional rate of grey matter atrophy in 1,172 healthy older adults: modulation by sex and age // *PLoS One*. – 2014. – V. 9. – № 12. e114478. doi: 10.1371/journal.pone.0114478. eCollection 2014.
13. Lemaître H., Crivello F., Grassiot B., Alperovitch A., Tzourio C., Mazoyer B. Age- and sex-related effects on the neuroanatomy of healthy elderly. *Neuroimage*. 2005 Jul 1;26(3):900-11. Epub 2005 Apr 13.
14. Pakkenberg B., Gundersen H.J. Neocortical neuron number in humans: Effect of sex and age // *J. Comp. Neurol.* – 1997. – Vol. 384. – P. 312-320.

15. Raine A., Lencz T., Bihrlé S., LaCasse L., Colletti P. *Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder* // *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2000. – V. 57. – P. 119-127.
16. Raz N., Dixon F.M., Head D.P., Dupuis J.H., Acker J.D. *Neuroanatomical correlates of cognitive aging: evidence from structural MRI* // *Neuropsychology*. – 1998. – № 12. – p. 95-106.
17. Raz N., Rodrigue K.M. *Differential aging of the brain: patterns, cognitive correlates and modifiers* // *Neurosci Biobehav Rev*. – 2006. – V. 30. – № 6. – p. 730-748.
18. Raz N., Rodrigue K.M., Acker J.D. *Hypertension and the brain: vulnerability of the prefrontal regions and executive functions* // *Behavioral Neuroscience*. – 2003. – V. 17. – p. 1169-1180.
19. Tisserand D.J., Jolles J. *On the involvement of prefrontal networks in cognitive ageing* // *Cortex*. – 2003. – № 39. – p. 1107-1128.
20. Tranel D., Damasio H., Denburg N.L., Bechara A. *Does gender play a role in functional asymmetry of ventromedial prefrontal cortex?* // *Brain*. – 2005. – V. 128. – Pt. 12. – P. 2872-2881.
21. West R.L., 1996. *An application of prefrontal cortex function theory to cognitive aging* // *Psychol. Bull.* –

№ 120. – p. 272-292.

**Авторская справка:**

1. Боголепова Ирина Николаевна – заведующая лабораторией анатомии и архитектоники мозга ФГБНУ НЦН, член-корреспондент РАН, профессор, доктор медицинских наук, 105064, г. Москва, переулок Обуха, д. 5, тел. 8(495)917-94-84, e-mail: bogolepovaira@gmail.com.

2. Малофеева Лидия Ивановна – ведущий научный сотрудник лаборатории анатомии и архитектоники мозга ФГБНУ НЦН, кандидат биологических наук, 105064, г. Москва, переулок Обуха, д. 5, тел. 8(495)916-39-86.

3. Агапов Павел Алексеевич – младший научный сотрудник лаборатории анатомии и архитектоники мозга ФГБНУ НЦН, кандидат биологических наук, 105064, г. Москва, переулок Обуха, д. 5, тел. 8(495)916-39-86, e-mail: pavelscn@yandex.ru.

4. Малофеева Ирина Григорьевна – младший научный сотрудник лаборатории анатомии и архитектоники мозга ФГБНУ НЦН, 105064, г. Москва, переулок Обуха, д. 5, тел. 8(495)916-39-86, e-mail: mig.66@mail.ru