

РАЗДЕЛ 1 – ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ PART 1 – RESEARCH ARTICLES

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЬНОГО ПОЛЯ НЕЙРОНОВ КОРЫ ПОЛЯ 7 МОЗГА МУЖЧИН И ЖЕНЩИН В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

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

Научный центр неврологии, Москва, Россия, e-mail: pavelscn@yandex.ru

AGE-RELATED CHANGES OF THE PROFILE FIELD OF NEURONS OF THE AREA 7 OF THE BRAIN OF MEN AND WOMEN IN THE PROCESS OF THE AGING

Agapov PA, Bogolepova IN, Malofeeva LI

Research Center of Neurology, Moscow, Russian Federation, e-mail: pavelscn@yandex.ru

Для цитирования:

Агапов П.А., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Возрастные изменения профильного поля нейронов коры поля 7 мозга мужчин и женщин в процессе старения// Морфологические ведомости.- 2019.- Том 27.- № 3.- С. 9-15.
[https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).03.9-15](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).03.9-15)

For the citation:

Agapov PA, Bogolepova IN, Malofeeva LI. Age-related changes of the profile field of neurons of the area 7 of the brain of men and women in the process of the aging. *Morfologicheskie Vedomosti – Morphological Newsletter*. 2019;27(3):9-15.
[https://doi.org/10.20340/mv-mn.19\(27\).03.9-15](https://doi.org/10.20340/mv-mn.19(27).03.9-15)

Резюме: Цель работы - изучение изменений профильного поля пирамидных нейронов коры поля 7 мозга мужчин и женщин в процессе старения. Цитоархитектоническое исследование коры поля 7 верхней теменной области мозга мужчин и женщин проведено на серии фронтальных парафиновых срезов, окрашенных по методу Ниссля. Изучены препараты мозга мужчин и женщин трех возрастных групп: группы зрелого возраста (от 20 до 60 лет), группы пожилого возраста (от 60 до 75 лет) и группы старческого возраста (от 75 лет и старше). В каждой возрастной группе исследовано по 5 препаратов мозга мужчин и по 5 препаратов мозга женщин. Изучены возрастные изменения цитоархитектоники профильного поля пирамидных нейронов в цитоархитектонических слоях III и V коры поля 7 мозга мужчин и женщин. В результате проведенного исследования выявлено, что в процессе старения мозга мужчин и женщин изменения сходных морфометрических показателей коры поля 7 наступают в разные возрастные периоды, динамика возрастных изменений функционально различных цитоархитектонических слоев III и V коры мозга мужчин и женщин также различна.

Ключевые слова: *мозг, цитоархитектоника, старение, половые различия, поле 7*

Summary: The aim of the work is to study changes in the profile field of pyramidal neurons in the cortex of field 7 of the brain of men and women in the aging process. A cytoarchitectonic study of the cortex of field 7 of the upper parietal region of the brain of men and women was carried out on a series of frontal paraffin sections stained by the Nissl method. The brain preparations of men and women of three age groups were studied: the groups of mature age (from 20 to 60 years), the elderly group (from 60 to 75 years) and the group of senile age (from 75 years and older). In each age group, 5 preparations of the male brain and 5 preparations of the female brain were studied. Age-related changes in the cytoarchitectonics of the profile field of pyramidal neurons in the cytoarchitectonic layers of the third and fifth cortex fields 7 of the brain of men and women were studied. As a result of the study, it was revealed that in the process of aging of the brain of men and women, changes in similar morphometric indicators of field 7 cortex occur at different age periods, the dynamics of age-related changes in functionally different cytoarchitectonic layers III and V of the cerebral cortex of men and women are also different.

Keywords: *brain, cytoaritectonics, aging, gender differences, field 7*

Введение. Изучение возрастных изменений мозга человека остается актуальной задачей нейронаук на протяжении многих десятилетий поскольку в мире происходит увеличение продолжительности жизни и омоложение многих заболеваний, а процесс старения неизбежен. Исследованием старения мозга человека занимаются ученые различных направлений нейронаук. Имеется большое количество работ, посвященных возрастным изменениям сосудистой системы мозга, от которой напрямую зависит его функционирование. Так, в литературе показана зависимость когнитивных функций и морфологической сохранности ткани мозга от состояния сосудистой системы [1-4]. Другие исследователи для раскрытия фундаментальных механизмов возрастных изменений мозга обращают особое внимание на изучение старения мозга человека методами магнитно-резонансной томографии. В результате таких исследований было выявлено возрастное

уменьшение объема мозга, которое начинается уже после 30 лет, к концу жизни в старческом возрасте уменьшение объема мозга может достигать 20-30%. Также авторы обнаружили гетерохронию процесса атрофических изменений ткани мозга [5-6]. Многие авторы обсуждают различия процесса старения мозга у мужчин и у женщин. Так, Kakimoto A. с соавт. [7] обнаружили различия в изменении объема коры и метаболизма глюкозы мозга мужчин и женщин. Параллельные изменения объема коры и метаболизма глюкозы проявлялись в медиальной лобной коре мозга мужчин и в латеральной и медиальной височной коре мозга женщин, тогда как уменьшение метаболизма глюкозы в коре проявлялись в латеральной и медиальной теменной коре мозга мужчин и префронтальной и речедвигательной коре мозга женщин. Кроме того, было отмечено снижение метаболизма глюкозы в теменной коре мозга мужчин, а у женщин, в отличие от мужчин, – в вентролатеральной и префронтальной коре [7]. В литературе можно найти огромное количество работ, иллюстрирующих различия региональных возрастных изменений коры мозга мужчин и женщин, в которых задействованы многие структуры мозга человека [8-9].

Особенностям возрастных изменений мозга человека посвящено значительное количество морфологических исследований мозга на микроуровне. Например, высказывается мнение, что уменьшение объема мозга, отдельных его структур и областей может быть связано не только с гибелью нейронов, но и с уменьшением размера нейронов [10], что было показано в исследованиях гиппокампа и субикулума. В этих структурах мозга в старческом возрасте отмечено уменьшение размера нейронов на 33% [11]. В результате старения происходит не только уменьшение размера нейронов, также накапливаются дефекты в митохондриях, ядре, мембране и других структурах нейрона, изменяется структурная организация клеток [12-13]. Однако работ по цитоархитектонике, сопоставляющих темпы старения различных структурных образований коры мозга мужчин и женщин, а также мозга в целом, в литературе очень мало, а исследований, посвященных различию старения цитоархитектонических слоев коры ассоциативного поля 7 верхней теменной области мозга мужчин и женщин, почти нет. Верхняя теменная область и непосредственно цитоархитектоническое поле 7 участвуют во вторичной обработке зрительной [14] и двигательной информации; к функциям верхней теменной области относят процессы переключения и поддержания внимания, а также участие в восприятии пространства, где отмечаются определенные различия между мужчинами и женщинами. Кроме того, она участвует в фиксации зрительных образов, контроле движений и слежении за движениями рук [15].

Цель исследования – изучение изменений цитоархитектоники профильного поля пирамидных нейронов коры поля 7 мозга мужчин и женщин в процессе старения.

Материалы и методы исследований. На непрерывных тотальных фронтальных парафиновых срезах изучены значения площадей профильного поля пирамидных нейронов цитоархитектонических слоев III³ и V коры поля 7 верхней теменной области мозга мужчин и женщин трех возрастных групп: группы зрелого возраста (от 20 до 60 лет), группы пожилого возраста (от 60 до 75 лет) и группы старческого возраста (от 75 лет и старше). В каждой возрастной группе исследовано по 5 препаратов мозга мужчин и по 5 препаратов мозга женщин, взятых из коллекции лаборатории анатомии и архитектоники мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии». Всего было исследовано 60 полушарий мозга человека. Срезы толщиной 20 мкм были окрашены крезильовым фиолетовым по методу Ниссля. Забор материала производился в течение 24 часов с момента наступления смерти и фиксировался в 10% растворе нейтрального формалина. Причиной смерти являлся несчастный случай или соматические патологии, все изученные люди при жизни не страдали психическими или неврологическими заболеваниями.

Измерение площади профильного поля пирамидных нейронов проводилось на анализаторе изображений «ДиаМорф». В каждом случае отбиралось по 5 гистологических срезов левого и правого полушарий мозга, на которых измерялись только сохраненные нейроны с ядром и ядрышком. Исследуемый участок коры поля 7 с выраженной радиарной исчерченностью располагался на вершине извилин верхней теменной области медиальной

поверхности полушария. Для каждого слоя каждого полушария отбиралось по 30 полей зрения, в которых измерялось не менее 100 нейронов. Всего исследовано более 12 000 нейронов. В работе представлены средние значения показателей и стандартная ошибка среднего. Отличия считались значимыми при уровне статистической значимости $p \leq 0,05$ по критерию Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Среднее значение профильного поля пирамидных нейронов в слое III³ коры поля 7 мозга мужчин зрелого возраста равнялось в левом полушарии – $220,8 \pm 3,3$ мкм², в правом полушарии – $240,6 \pm 3,7$ мкм². В группе мужчин пожилого возраста аналогичный показатель практически не изменился, и значение профильного поля пирамидных нейронов составляло в левом полушарии – $216,5 \pm 3,7$ мкм², и в правом полушарии – $235,6 \pm 4,2$ мкм². При сравнении значения площади профильного поля пирамидных нейронов в мозге мужчин старческого возраста выявлено статистически значимое его уменьшение, как в левом, так и в правом полушариях. В левом полушарии мозга среднее значение площади профильного поля нейронов равнялось $193,0 \pm 3,9$ мкм², а в правом – $187,9 \pm 3,7$ мкм² (рис. 1).

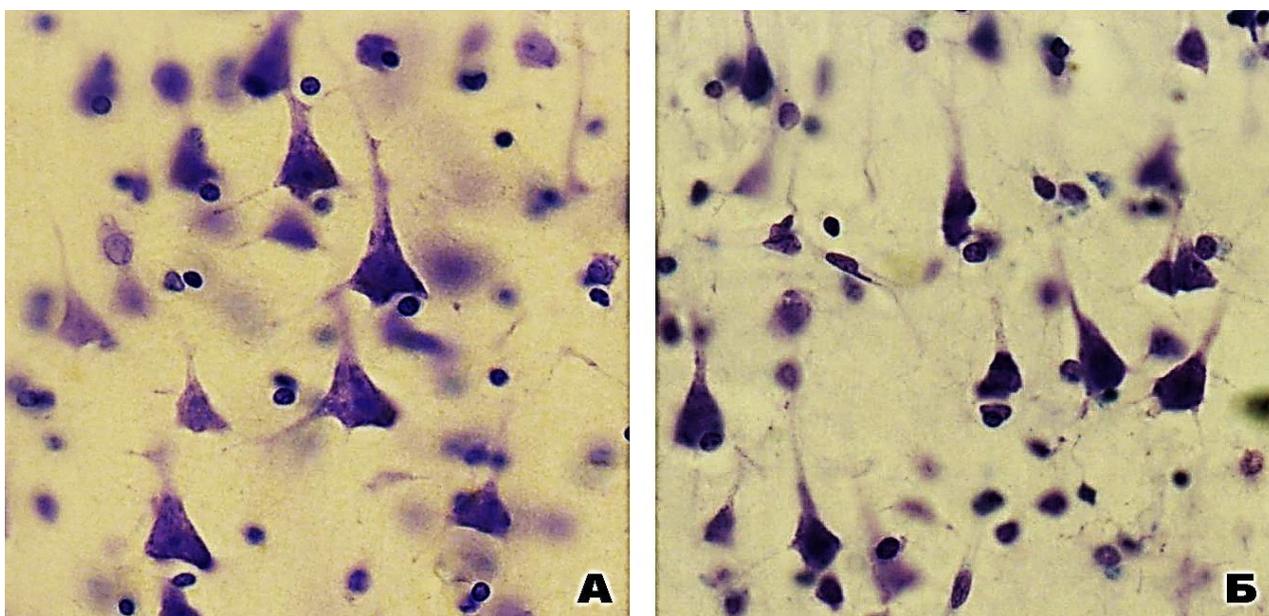


Рис. 1. Пирамидные нейроны слоя III³ коры поля 7 верхней теменной области левого полушария мозга мужчин в зрелом (А) и старческом (Б) возрасте. Окр.: крезильовый фиолетовый по методу Ниссля. Ув.: x400

При изучении возрастных изменений значений профильного поля пирамидных нейронов слоя III³ коры поля 7 верхней теменной области мозга женщин, установлено, что в зрелом возрасте оно составляет в левом полушарии – $214,6 \pm 2,8$ мкм², в правом полушарии – $225,2 \pm 3,0$ мкм². В группе женщин пожилого возраста значение данного показателя статистически значимо уменьшается в обоих полушариях и равняется $188,5 \pm 2,3$ мкм² и $198,8 \pm 2,5$ мкм², соответственно. У женщин старческого возраста по сравнению с пожилым значение профильного поля пирамидных нейронов слоя III³ коры поля 7 уменьшается в левом полушарии до $173,8 \pm 2,0$ мкм² и в правом полушарии мозга – до $172,4 \pm 2,1$ мкм² (различия статистически достоверны как в левом, так и в правом полушарии, что отражено на рисунке 2).

В цитоархитектоническом слое V коры поля 7 мозга мужчин зрелого возраста среднее значение профильного поля пирамидных нейронов составляло в левом полушарии $235,0 \pm 2,4$ мкм², в правом полушарии – $238,7 \pm 2,9$ мкм², в пожилом возрасте его значение статистически значимо уменьшилось и составляло соответственно $214,0 \pm 3,2$ мкм² и $221,9 \pm 3,2$ мкм². В старческом возрасте в слое V коры поля 7 мозга мужчин произошло наибольшее

статистически значимое уменьшение значения профильного поля пирамидных нейронов. В старческом возрасте профильное поле пирамидных нейронов изученного слоя в среднем равнялось в левом полушарии $172,6 \pm 3,5$ мкм², а в правом полушарии – $166,8 \pm 2,5$ мкм² (см. рисунок 3).

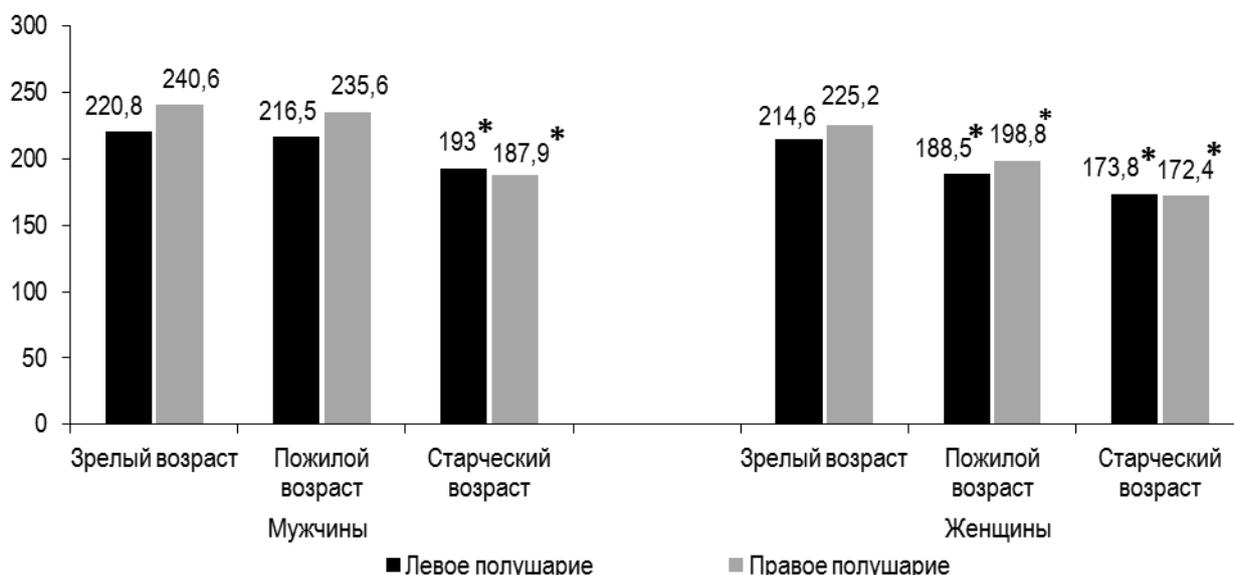


Рис. 2. Значение профильного поля пирамидных нейронов слоя III коры поля 7 верхней теменной области мозга мужчин и женщин в зрелом, пожилом и старческом возрасте (мкм²). Примечание: * – статистически значимые отличия от предыдущей возрастной группы, $p \leq 0,05$

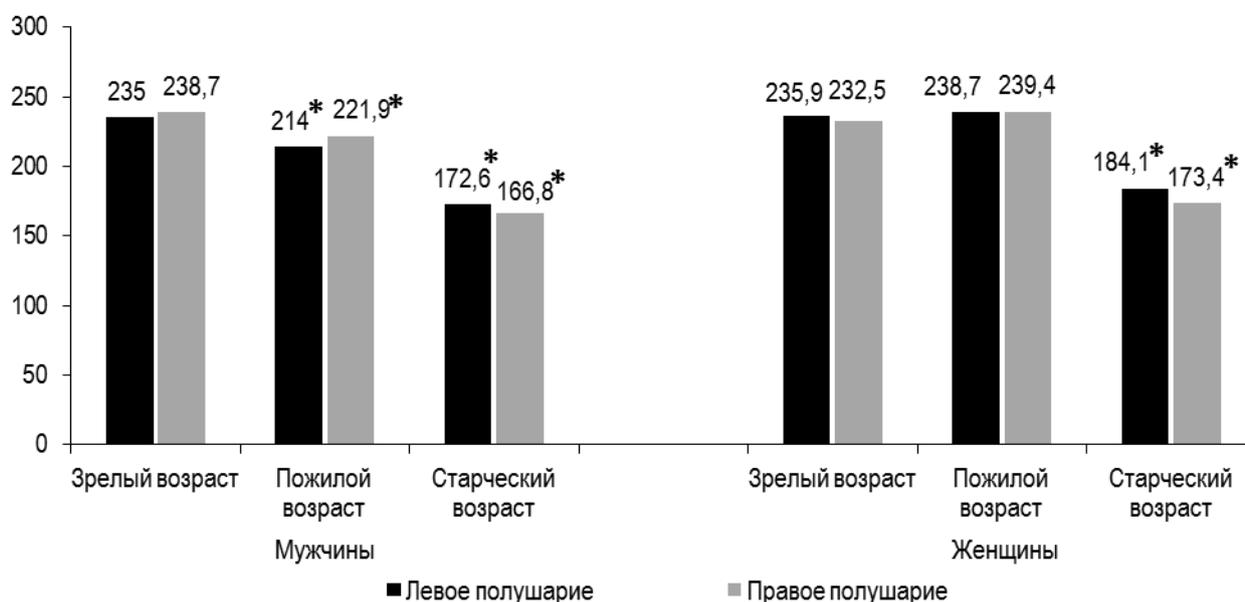


Рис. 3. Значение профильного поля пирамидных нейронов слоя V коры поля 7 верхней теменной области мозга мужчин и женщин в зрелом, пожилом и старческом возрасте (мкм²). Примечание: * – статистически значимые отличия от предыдущей возрастной группы, $p \leq 0,05$

У женщин в слое V коры поля 7 среднее значение профильного поля пирамидных нейронов составляло в левом полушарии $235,9 \pm 2,3$ мкм², в правом полушарии – $232,5 \pm 2,4$ мкм²; в группе женщин пожилого возраста значение данного показателя не изменилось и равнялось в левом полушарии $238,7 \pm 2,7$ мкм² и в правом полушарии – $239,4 \pm 2,8$ мкм². В старческой возрастной группе женщин, также как у мужчин, в слое V коры поля 7

происходит статистически значимое уменьшение профильного поля пирамидных нейронов в левом полушарии – до $184,1 \pm 2,1$ мкм², в правом полушарии – до $173,4 \pm 2,2$ мкм² (рисунок 3). Таким образом, можно отметить гетерохронию возрастных изменений цитоархитектонических слоев III и V коры поля 7 мозга мужчин и женщин. Значение профильного поля пирамидных нейронов слоя III коры мозга женщин статистически значимо уменьшается уже в пожилом возрасте, в то время как у мужчин статистически значимое уменьшение данного показателя происходит только в старческом возрасте. Однако, для слоя V коры поля 7 характерна противоположная тенденция: у мужчин уменьшение профильного поля пирамидных нейронов происходит как в пожилом, так и в старческом возрасте, в то время как у женщин в пожилом возрасте значение профильного поля пирамидных нейронов не изменяется, его резкое уменьшение происходит только в старческом возрасте.

В литературе отмечены особенности межполушарной асимметрии в процессе старения [16]. По нашим данным, в старости происходит сглаживание межполушарной асимметрии в обоих изученных цитоархитектонических слоях, как у мужчин, так и у женщин. Кроме того, стоит подчеркнуть тот факт, что большее изменение значения профильного пирамидных нейронов характерно для правого полушария мозга мужчин и женщин. Гетерохрония возрастных изменений характерна не только для отдельных слоев коры поля 7 мозга человека, в литературе описаны возрастные различия начала старения функционально отличающихся цитоархитектонических полей коры мозга и различия в старении мозга мужчин и женщин. Выявленные в настоящем исследовании отличия старения верхнего и нижнего этажей коры мозга подтверждают работы, посвященные изучению дендритов. В них показано возрастное уменьшение числа дендритных разветвлений и числа базальных дендритов, которое особенно сильно выражено в глубоких корковых слоях по сравнению с поверхностными слоями I и III [17].

Гетерохрония возрастных изменений различных областей коры мозга человека широко иллюстрируется в исследованиях, выполненных с использованием методов магнитно-резонансной томографии. В них показаны глобальные особенности различия темпов изменения толщины коры в процессе старения. Так, по данным Lemaitre N. et al. (2012), наибольшая возрастная атрофия коры происходит в лобной области коры и в том числе в изучаемой нами верхней теменной области коры мозга [18]. Другие авторы выявили особенности темпов старения отдельных структур мозга мужчин и женщин и определенную индивидуальную вариабельность старения корковых формаций мозга мужчин и женщин [19-20], также была показана межполушарная асимметрия процесса старения коры мозга человека и ее влияние на когнитивные функции человека [21].

Заключение. Таким образом, можно сделать вывод, что в процессе старения мозга мужчин и женщин изменения сходных морфометрических показателей коры поля 7 наступают в разные возрастные периоды, динамика возрастных изменений функционально различных цитоархитектонических слоев III и V коры мозга мужчин и женщин также различна.

Авторы сообщают об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. Dobrynina LA, SHamtieva KV, Kremneva EI, Kalashnikova LA, Krotenkova MV, Gnedovskaya EV, Berdalin AB. Sutochnyj profil' arterial'nogo daoleniya i mikrostrukturnye izmeneniya veshchestva golovnogo mozga u bol'nyh s cerebral'noj mikroangiopatiej i arterial'noj gipertenziej. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2019;13(1):36-46. DOI: 10.25692/ACEN.2019.1.5.
2. Fokin VE, Ponomareva NV, Medvedev RB i dr. Vegetativnoe obespechenie kognitivnyh funkcij i funkcional'naya asimmetriya pri normal'nom starenii i hronicheskoy sosudistoj nedostatochnosti.

- Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii.* 2018;12(Special'nyj vypusk):38-45. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.5.
3. Fokin VF, Ponomareva NV, Medvedev RB, Lagoda OV, Tanashyan MM. Asimmetrichnoe vliyanie vozrasta na kognitivnye funkcii muzhchin i zhenshchin bol'nyh discirkulyatornoj encefalopatiej. *Asimmetriya.* 2018;12(2):64-73. DOI: 10.18454/ASY.2018.2.14184.
 4. Bogolepova IN. Gendernye osobennosti nevrologicheskoy patologii. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii.* 2018;12 (Special'nyj vypusk):95-98. DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.12.
 5. Raz N, Gunning FM, Head D, Dupuis JH, McQuain J, Briggs SD, Loken WJ, Thornton AE, Acker JD. Selective aging of the human cerebral cortex observed in vivo: differential vulnerability of the prefrontal gray matter. *Cereb. Cortex.* 1997; 7:268-282. DOI: 10.1093/cercor/7.3.268.
 6. Bogolepova IN, Malofeeva LI, Agapov PA, Malofeeva IG. Prefrontal'naya kora mozga muzhchin i zhenshchin v starcheskom vozraste. *Morfologicheskie vedomosti.* 2018;26(1):28-32. DOI: 10.20340/mv-mn.18(26).01.28-32
 7. Kakimoto A, Ito S, Okada H, Nishizawa S, Minoshima S, Ouchi Y. Age-Related Sex-Specific Changes in Brain Metabolism and Morphology. *J Nucl Med.* 2016;57(2):221-225. DOI: 10.2967/jnumed.115.166439.
 8. Guo JY, Isohanni M, Miettunen J, Jääskeläinen E, Kiviniemi V, Nikkinen J, Remes J, Huhtaniska S, Veijola J, Jones PB, Murray GK. Brain structural changes in women and men during midlife. *Neurosci Lett.* 2016;615:107-12. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.01.007.
 9. Nunnemann S, Wohlschläger AM, Ilg R, Gaser C, Etgen T, Conrad B, Zimmer C, Mühlau M. Accelerated aging of the putamen in men but not in women. *Neurobiol Aging.* 2009;30(1):147-151. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.016
 10. Peters R. Ageing and the brain. *Postgrad Med J.* 2006;82(964):84-88. DOI: 10.1136/pgmj.2005.036665
 11. Uemura E, Hartmann HA. RNA content and volume of nerve cell bodies in human brain. II. Subiculum in aging normal patients. *Exp Neurol.* 1979;65(1):107-117.
 12. Rajawat YS, Bossis I. Autophagy in aging and in neurodegenerative disorders. *Hormones (Athens).* 2008;7(1):46-61.
 13. Vijg J. DNA sequence changes in aging: how frequent, how important? *Aging (Milano).* 1990;2(2):105-123.
 14. Voisin JL, Rodrigues EC, Héту S, Jackson PL, Vargas CD, Malouin F, Chapman CE, Mercier C. Modulation of the response to a somatosensory stimulation of the hand during the observation of manual actions. *Exp Brain Res.* 2011;208(1):11-19. DOI: 10.1007/s00221-010-2448-3.
 15. Connolly JD, Goodale MA, Desouza JF, Menon RS, Vilis T. A comparison of frontoparietal fMRI activation during anti-saccades and anti-pointing. *J Neurophysiol.* 2000;84(3):1645-1655. DOI: 10.1152/jn.2000.84.3.1645.
 16. Bogolepova IN, Malofeeva LI. Citoarhitektonicheskie kriterii strukturnoj asimmetrii korkovyh formacij mozga cheloveka. V sbornike: Aktual'nye voprosy funkcional'noj mezhpolutarnoj asimmetrii. 2003:41-45.
 17. Merois R. Structural alterations in neurons of aged canine neocortex: a Golgi study. *Exp Neurol.* 1978;62(2):417-432.
 18. Lemaitre H, Goldman AL, Sambataro F et al. Normal age-related brain morphometric changes: nonuniformity across cortical thickness, surface area and gray matter volume? *Neurobiol Aging.* 2012;33(3):617-619. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013.
 19. Bogolepova IN. Morfologicheskie osobennosti individual'nogo stroeniya mozga cheloveka. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 1982;82(7):972.
 20. Bogolepova IN. Nejrogial'nye vzaimootnosheniya kak odin iz pokazatelej individual'noj variabel'nosti mozga cheloveka. *Morfologiya.* 1993;105(7-8):21-22.
 21. Raz N, Williamson A, Gunning-Dixon F et al. Neuroanatomical and cognitive correlates of adult age differences in acquisition of a perceptual-motor skill. *Microsc Res Tech.* 2000;51:85-93. DOI: 10.1002/1097-0029(20001001)51:1<85:AID-JEMT9>3.0.CO;2-0.

Авторская справка

Агапов Павел Алексеевич, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории анатомии и архитектоники мозга, Научный центр неврологии, Москва, Россия; e-mail: pavelcn@yandex.ru

Боголепова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, заведующая лабораторией анатомии и архитектоники мозга, Научный центр неврологии, Москва, Россия; e-mail: bogolepovaira@gmail.com

Малофеева Лидия Ивановна, кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник лаборатории анатомии и архитектоники мозга, Научный центр неврологии, Москва, Россия; e-mail: bogolepovaira@gmail.com