



МОРФОЛОГИЯ ЯДРЫШЕК НЕЙРОНОВ ТУБЕРОМАМИЛЛЯРНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА ПРИ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

Ишунина Т.А.

Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия, e-mail: ishunina@gmail.com

Для цитирования:

Ишунина Т.А. Морфология ядрышек нейронов туберомамиллярного ядра гипоталамуса человека при сосудистой деменции. Морфологические ведомости. 2023;31(1):673. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(1\).673](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(1).673)

Резюме. Ядрышковый стресс является частью патогенеза таких нейродегенеративных заболеваний, как болезнь Гентингтона, болезнь Паркинсона, боковой амиотрофический склероз. Однако сведения об изменениях ядрышек при сосудистой деменции, возникающей на фоне постинсультных нарушений мозгового кровообращения, практически отсутствуют. Цель настоящего исследования - определение размеров ядрышек в нейронах туберомамиллярного ядра гипоталамуса, являющегося основным источником синтеза гистамина в мозге, на аутопсийном материале случаев с сосудистой деменцией (n=9) в сравнении с контрольной группой случаев без когнитивных расстройств (n=10). На гистологических препаратах, окрашенных кризидиновым фиолетовым по Нисслю площади сечения ядрышек нейронов туберомамиллярного ядра гипоталамуса были достоверно меньше в случаях с сосудистой деменцией по сравнению с контрольной группой, что свидетельствует не только о снижении уровня образования гистамина, участвующего в контроле циклов сна и бодрствования и памяти, но и о возможной инициации клеточной гибели. Выраженность изменений размеров ядрышек была практически идентична изменениям других морфометрических критериев метаболической активности нейронов, а именно размеров комплекса Гольджи, ядер и перикарионов.

Ключевые слова: ядрышки, нейроны, гипоталамус, туберомамиллярное ядро, сосудистая деменция

Статья поступила в редакцию 06 июля 2022
Статья принята к публикации 10 января 2022

THE NUCLEOLI MORPHOLOGY OF TUBEROMAMILLARY NUCLEUS NEURONS OF THE HYPOTHALAMUS IN VASCULAR DEMENTIA

Ishunina TA

Kursk State Medical University, Kursk, Russia, e-mail: ishunina@gmail.com

For the citation:

Ishunina TA. The nucleoli morphology of tuberomamillary nucleus neurons of the hypothalamus in vascular dementia. Morphologicheskies Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(1):673. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(1\).673](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(1).673)

Summary. Nucleolar stress is part of the pathogenesis of such neurodegenerative diseases as Huntington's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis. However, information about changes in the nucleoli in vascular dementia that occurs against the background of post-stroke cerebrovascular accidents is practically absent. The aim of this study was to determine the size of the nucleoli in the neurons of the tuberomamillary nucleus of the hypothalamus, which is the main source of histamine synthesis in the brain, using autopsy material from cases with vascular dementia (n=9) compared with the control group of cases (n=10) without cognitive impairment. On histological preparations stained with cresyl-violet according to Nissl, the cross-sectional area of the nucleoli of neurons of the tuberomamillary nucleus of the hypothalamus was significantly smaller in cases with vascular dementia compared with the control group, which indicates not only a decrease in the level of histamine formation involved in the control of sleep cycles and wakefulness and memory, but also about the possible initiation of cell death. The severity of changes in the size of the nucleoli was almost identical to changes in other morphometric criteria for the metabolic activity of neurons, namely the size of the Golgi complex, nuclei and perinuclear area.

Key words: nucleoli, neurons, hypothalamus, tuberomamillary nucleus, vascular dementia

Article received 06 July 2022
Article accepted 10 January 2023

Введение. Традиционно ядрышки клеток ассоциируются с транскрипцией рибосомальных генов и сборкой рибосом. Однако, в последнее время в литературе все чаще встречается термин «ядрышковый стресс», означающий изменения активности и целостности ядрышек в ответ на различные стрессовые воздействия, такие как нарушения метаболизма, окислительный стресс, интоксикация (в т.ч. алкогольная), ишемия [1–3]. Ядрышки реагируют на стрессовые сигналы выделением в нуклео-

плазму целого ряда рибосомальных белков (например, L5, L11, L23, S7), которые нарушают протеосомную деградацию апоптозного фактора р53, приводя к его накоплению и включению р53-зависимых программ остановки клеточного цикла, старения и апоптоза [1]. Помимо использования механизма с участием р53, ядрышки накапливают различные регуляторные белки и РНК, функции которых выходят далеко за пределы традиционного участия в белковом синтезе. Нарушения функции ядрышек описа-

ны при некоторых редких генетических заболеваниях, таких как синдром Вернера (прогерия взрослых), врожденный дискератоз, синдром Тричера Коллинза. В то же время в литературе авторы акцентируют внимание и на влияние ядрышкового стресса на активность и выживание нейронов, открывая перспективы для исследований ядрышек при нейродегенеративных заболеваниях. Показано, что подавление активности рибосомальных генов происходит на ранних стадиях развития болезни Альцгеймера. В допаминэргических нейронах пациентов с болезнью Паркинсона нарушается целостность ядрышек (по результатам иммуногистохимического окрашивания на нуклеофозмин) [1-4]. При болезни Гентингтона изменяется транскрипция рибосомальных генов, а в самих ядрышках накапливаются нерастворимые агрегаты патологического белка гентингина. Аномальные белки с удлинённым полиглутаминовым участком, как у гентингина, встречаются в ядрышках нейронов и при других заболеваниях, например, при спиноцеребеллярной атаксии. Дефицит ангиогенной рибонуклеазы ангиогенина, способного связываться с промоторным участком рибосомальных генов и стимулировать их транскрипцию, приводит к развитию бокового амиотрофического склероза. При этой патологии дополнительно отмечается сморщивание ядрышек в двигательных нейронах спинного мозга, которое предшествует основным проявлениям заболевания [5]. Уменьшение размеров ядрышек констатируют в корковых нейронах лобных долей при лобно-височной дегенерации [6]. В то же время отсутствуют сведения о возможных изменениях ядрышек в нейронах при сосудистой деменции (далее - СД), второй по частоте форме слабоумия после болезни Альцгеймера [7].

Целью исследования стало изучение размеров ядрышек нейронов крупноклеточного туберомамиллярного ядра (далее - ТМЯ) гипоталамуса при сосудистой деменции, участвующего в синтезе гистамина и регулирующего когнитивные функции, циклы сна и бодрствования [8].

Материалы и методы исследования. Исследование проведено на аутопсийном материале 9 случаев с подтвер-

жденным диагнозом сосудистой деменции (средний возраст $77,2 \pm 3,3$ лет) и 10 контрольных случаев (средний возраст $79,2 \pm 2,7$ лет), соответствующих им по полу и возрасту с соблюдением всех этических требований [9-11]. Гипоталамическая область мозга фиксировалась в 10% растворе формалина в фосфатном буфере методом погружения и заливалась в парафин. Каждый сотый серийный срез толщиной 6 мкм окрашивался 0,5% раствором крезолового фиолетового ацетата. При увеличении в 400 раз с использованием микроскопа Leica СМЕ 3-2 и цифровой камеры Micromed MVV 5000 выполнены микрофотографии препаратов, содержащих ТМЯ. С помощью программы Image J 1.48v на полученных изображениях определяли площадь сечения ядрышек нейронов ТМЯ (в среднем $41,8 \pm 3,6$ на каждый случай). Согласно тесту Шапиро-Уилка для всех полученных значений характерно нормальное распределение ($p=0,93$). В связи с этим различия между контрольной группой и пациентами с СД оценивались с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Интенсивность окраски по Нисслю во многих случаях с СД оказалась заметно ниже, чем в контрольной группе, что было ранее показано нами в базальном ядре Мейнерта [10]. Площади сечения ядрышек нейронов ТМЯ были достоверно меньше в случаях с СД по сравнению с контрольной группой (см. рис. 1-2, $p=0,00026$). Сопоставление результатов измерений размеров ядрышек с размерами ядер и перикарионов нейронов показало практически одинаковые изменения. Так, для ядрышек разница между изученными группами (СД-контроль) составила 12%, для ядер - 13%, для перикарионов - 14%, что свидетельствует о тесной связи этих морфометрических показателей друг с другом и об их синхронном снижении при СД. Следует отметить, что уменьшение размеров ядер ($p=0,033$) и перикарионов ($p=0,022$) нейронов ТМЯ было статистически значимо у пациентов мужского пола, что соответствует данным эпидемиологических исследований, демонстрирующим более высокую частоту СД у мужчин по сравне-

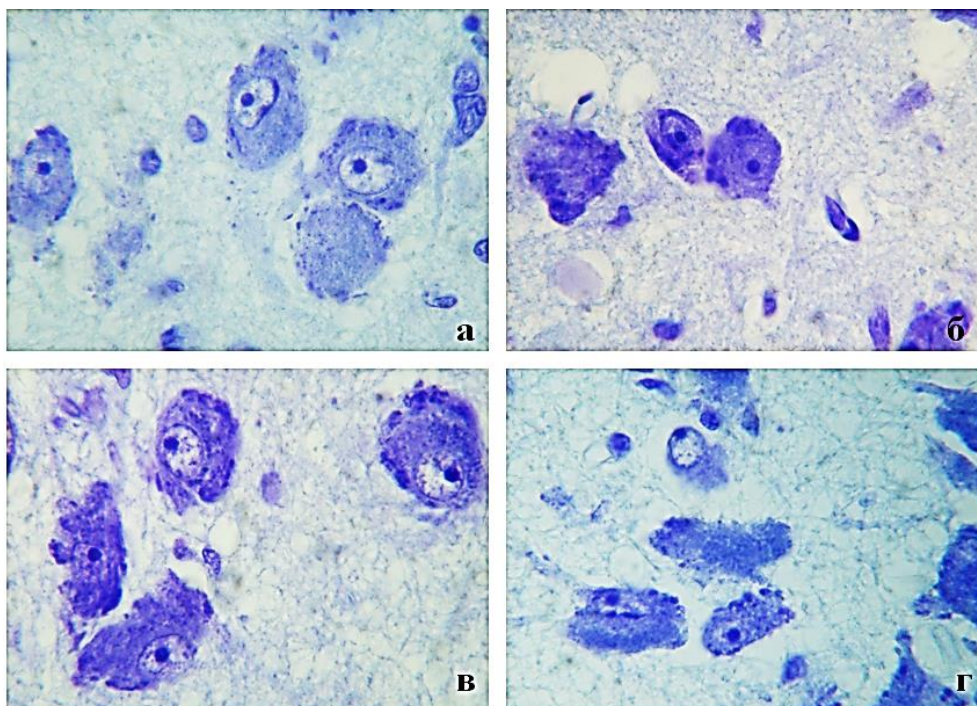


Рис. 1. Микрофото препаратов гипоталамической области мозга. Нейроны туберомамиллярного ядра гипоталамуса в случаях сосудистой деменции (б, г) и в контрольной группе (а, в). Окр. кризильовым фиолетовым. Ув.: x 1000

нию с женщинами [9, 12]. В случаях с бо- значимое на 34% ($p=0,005$) уменьшение размеров ядрышек нейронов ТМЯ, что со- гласуется со значимым снижением разме- ров комплекса Гольджи, ядер и перикари- онов нейронов ТМЯ при этом заболевании [9, 12]. Таким образом, в ТМЯ при сосуди- стой деменции наблюдается небольшое, но статистически значимое уменьшение размеров ядрышек, свидетельствующее о снижении уровня белкового синтеза и по- давлении образования гистамина, что мо- жет проявляться нарушениями циклов сна и бодрствования. Клинические исследова- ния подтверждают, что нарушения сна ха- рактерны для пациентов с деменциями. При этом у больных с СД они могут быть выражены в большей степени, чем при болезни Альцгеймера [13-14]. Наличие «ядрышкового стресса» в гистаминэргиче- ском ТМЯ при СД и болезни Альцгеймера, наряду со снижением выработки гиста- ми- на и связанного с этим нарушением циклов сна и бодрствования, может сопровождать- ся накоплением про-апоптотического бел- ка p53, и спровоцировать гибель нейронов. Одной из вероятных причин уменьшения ядрышек при СД является ишемия вслед-

лезью Альцгеймера ($n=4$) было отмечено ствие нарушения кровоснабжения мозго- вых структур. Подобный механизм был ранее изучен в экспериментальной моде- ли у крыс [3]. Следует отметить, что выра- женность ядрышкового стресса в ТМЯ при болезни Альцгеймера больше, чем при СД, что может быть связано с наличием нейрофибриллярных клубков.

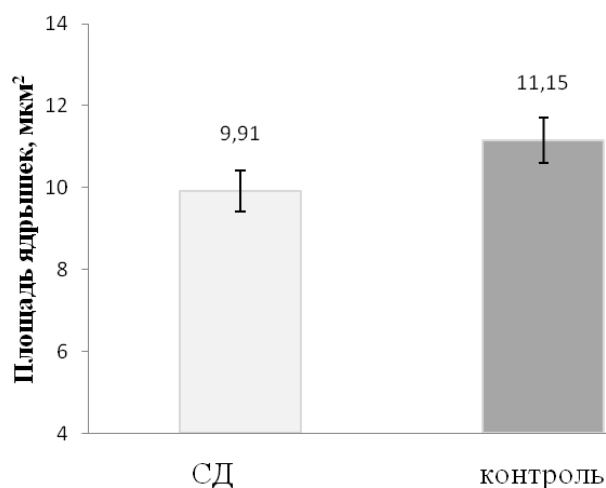


Рис. 2. Диаграмма площадей сечения ядрышек в нейронах туберомамиллярного ядра в случаях с сосудистой деменцией и в контрольной группе (пояснения см. в тексте)

Заключение. В нейронах туберомамиллярного ядра при сосудистой деменции наблюдается умеренно выраженный ядрышковый стресс, проявляющийся небольшим, но значимым уменьшением размеров ядрышек. При этом морфометрические критерии метаболической ак-

тивности нейронов туберомамиллярного ядра (размеры ядрышек, комплекса Гольджи, ядер и перикарионов) синхронно и в равной степени реагируют на патогенетические процессы при сосудистой деменции.

Литература References

1. Parlato R, Kreiner G. Nucleolar activity in neurodegenerative diseases: a missing piece of the puzzle? *J Mol Med (Berl)*. 2013;91(5):541-547. DOI: 10.1007/s00109-012-0981-1
2. Sokolov DA, Il'icheva VN, Minasyan VV, Spitsin VV. Vliyanie ostroy alkohol'noy intoksikatsii na staruyu i drevnyuyu koru golovnoy mozga. *Evrasiyskiy soyuz uchyonykh*. 2015;4(13):9-11. In Russian
3. Stepanov SS, Akulinin VA, Avdeev DB i dr. Strukturno-funktional'naya reorganizatsiya yadryshkovogo apparata neyronov neokorteksa, arkhitekturnykh i bazal'nykh gangliov golovnoy mozga belykh krysh posle 20-minutnoy okklyuzii obshchikh sonnykh arteriy. *Zhurnal anatomii i gistopatologii*. 2018;7(4):67-74. In Russian
4. Rieker C, Engblom D, Kreiner G et al. Nucleolar disruption in dopaminergic neurons leads to oxidative damage and parkinsonism through repression of mammalian target of rapamycin signaling. *J Neurosci*. 2011;31(2):453-460. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0590-10.2011
5. Aladesuyi Arogundade O, Nguyen S, Leung R et al. Nucleolar stress in C9orf72 and sporadic ALS spinal motor neurons precedes TDP-43 miss localization. *Acta Neuropathol Commun*. 2021;9(1):26. DOI: 10.1186/s40478-021-01125-6
6. Mizielinska S, Ridler CE, Balendra R et al. Bidirectional nucleolar dysfunction in C9orf72 frontotemporal lobar degeneration. *Acta Neuropathol Commun*. 2017;5(1):29. DOI: 10.1186/s40478-017-0432-x
7. Uspenskaya OV, Iakhno NN, Belushkina NN. Neurochemical markers of neurodegeneration in the early diagnosis of Alzheimer's disease, vascular and mixed dementia. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2010;110(8):36-40. In Russian
8. Shan L, Fronczek R, Lammers GJ, Swaab DF. The tuberomammillary nucleus in neuropsychiatric disorders. *Handb Clin Neurol*. 2021;180:389-400. DOI: 10.1016/B978-0-12-820107-7.00024-0
9. Ishunina TA, Bogolepova IN, Swaab DF. Increased Neuronal Nuclear and Perinuclear Size in the Medial Mammillary Nucleus of Vascular Dementia and Alzheimer's Disease Patients: Relation to Nuclear Estrogen Receptor α . *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2019;47(4-6):274-280. DOI: 10.1159/000500244
10. Ishunina TA, Bogolepova IN. Tsitoarhitektonika bazal'nogo yadra Mejnerta pri sosudistom slaboumii. *Morfologicheskie vedomosti*. 2008;16(1-2):61-63. In Russian
11. Ishunina TA, Swaab DF, Bogolepova IN. Sravnitel'noe immunotsitokhimicheskoe issledovanie estrogenovogo receptora v neyronakh gipotalamusa i perednego bazal'nogo mozga pri sosudistoy dementsii i bolezni Al'tsgeymera. *Morfologicheskie vedomosti*. 2007;15(1-2):62-65. In Russian
12. Ishunina TA, Kamphorst W, Swaab DF. Metabolic alterations in the hypothalamus and basal forebrain in vascular dementia. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63(12):1243-1254. DOI: 10.1093/jnen/63.12.1243
13. Anor CJ, O'Connor S, Saund A et al. Neuropsychiatric Symptoms in Alzheimer Disease, Vascular Dementia, and Mixed Dementia. *Neurodegener Dis*. 2017;17(4-5):127-134. DOI: 10.1159/000455127
14. Fuh JL, Wang SJ, Cummings JL. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(10):1337-1341. DOI: 10.1136/jnnp.2004.056408

Автор заявляет об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The author declares that she has no conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Ишунина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры гистологии, эмбриологии, цитологии, Курский государственный медицинский университет, Курск, Россия; e-mail: ishunina@gmail.com

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Tat'yana A. Ishunina, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of Histology, Embryology, Cytology of the Kursk State Medical University, Kursk, Russia; e-mail: ishunina@gmail.com