

## Литература

1. Алескеров Д.М. Критическая оценка диагностических возможностей лимфографии при определении метастазов в лимфатических узлах в свете рентгеноморфологических сопоставлений. В кн.: материалы 9-го Всесоюзного съезда рентгенологов и радиологов. 20-23 октября 1970, Тбилиси. Москва, 1970. с. 174.
2. Али-Заде Али Мамед оглы. Ретроперитонеоскопия в диагностике лимфогенных метастазов рака мочевого пузыря и предстательной железы//Автореф. дис. канд. – М., 1982.
3. Борзяк Э.И., Швецов Э.В., Макарова Г.В., Акопян Ю.М. Рентгеноанатомическое исследование паховых, тазовых и поясничных лимфатических узлов. М., Медицина, 1988, Вопросы онкологии, т.34, №10, с. 1205-1219.
4. Зедгенидзе Г.А., Цыб А.Ф. Клиническая лимфография. М., Медицина, 1977, 285 с.
5. Иванова О.И., Бохман А.В., Винтергальтер С.Ф. Вопросы рентгеноанатомии лимфатической системы. Радиология, диагностика. 1972, т.13, №4, с. 490.
6. Лукьянченко Б.Я. Лимфография. – М., 1966.– 218 с.
7. Матвеев Б.П. Лимфография при урологических заболеваниях//Автореф. дис. канд. – М., 1968.
8. Привес М.Г. Рентгеноанатомия лимфатических узлов//Лимфатические узлы. – Новосибирск, 1978.- Т. 97.- С. 17-23.
9. Fuchs W. A., Dakidson I/ W., Fischer H. W. Lymphography in Cancer. Recent Results in Cancer Research//New York – Heidelberg – Berlin. – 1969.- Vol. 23. – P. 43–68.
10. Gothlin J. H. Prostatic carcinoma: staging with percutaneous lymph node biopsy// Bull. Cancer – 1985.- Vol.72.- P. 462-466.

## Нейро-глиальные соотношения в гиппокампе человека при старении

**\*С. Е. Шемяков, К. Д. Саркисян**

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова, Москва, Россия

\*Corresponding author: E-mail: shemy-akov@mail.ru

### Neuro-glical relations of the human hippocampus during the aging process

S. E. Shemyakov, K. D. Sarkisyan

With age, the human hippocampus experiences heterochrony loss of nerve cells, with the intensity of this loss varying in different departments. Age increases the degree of loss of nerve cells in the dentate gyrus, CA3, CA1. We observed a compensatory increase in the area of profile fields of neurons in most compartments of the hippocampus in people from 36 to 74 years old, but changing to decrease in people older 75 years.

**Key words:** hippocampus, aging, neurons, oligodendroglia, astroglia.

В гиппокампе человека с возрастом наблюдается гетерохронная гибель нервных клеток, интенсивность которой варьируют в различных отделах. Степень гибели нервных клеток возрастает в направлении dentate, gyrus CA3, CA1. В большинстве отделов гиппокампа замечено компенсаторное увеличение в поле зрения нейронов в период с 36 до 74 лет, сменяющийся дальнейшим их уменьшением после 75 лет.

**Ключевые слова:** гиппокамп, старение, нейрон, олигодендроглия, астроглия.

### Актуальность

Способность к обучению на основе ассоциаций во многом зависит от структурно-функционального состояния гиппокампа (ГП) и зубчатой извилины (ЗИ). В настоящее время эти образования коры рассматривают в качестве мишени тимоаналептиков (антидепрессантов), которые реализуют свой терапевтический эффект за счет стимуляции нейрогенеза и нейроангиогенеза (Encinas J.M. et al., 2006). При этом следует подчеркнуть, что образования архикортекса содержат значительные количества стволовых клеток (Сосунов А.А., Чельшев Ю.А., 2002; Forster E. et al., 2006). Возрастные изменения ГП обуславливают сдвиги в эмоциональных реакциях, условнорефлекторном поведении, нарушение всех видов памяти. Исходя из этого, исследование его структурных особенностей у людей старших возрастных групп имеет большое значение для понимания механизмов как «нормального» старения, так и его психопатологических вариантов (Боголепова И.Н. и соавт., 1984).

В последние годы утвердилось положение о морфо-функциональной микроединице ЦНС, как о совокупности нейрона с его ближайшим глиальным и капиллярным окружением (Шемяков С.Е., 2003).

Исходя из этого, целью настоящего исследования стало изучение нейро-глиальных соотношений в гиппокампе людей в процессе «нормального» старения.

Нейроны выявляли методом окраски крезильовым фиолетовым по Ниссля. Астроциты выявляли по методике Снесарева. Для дифференцировки олигодендроцитов и микроглиоцитов использовалась методика Мийагавы в модификации Александровской (Саркисов Д.С., Перов Ю.П., 1996). В качестве обзорной методики для выявления отдельных слоев, отделов и полей ГП, а так же в качестве вспомогательной методики для выявления нейронов и глиальных клеток использовался общепринятый метод окраски гематоксилин – эозином и метод импрегнации нитратом серебра по И. В. Рясковой (1984).

Результаты исследования показали, что нейронный состав пирамидного слоя собственно ГП представлен в подавляющем большинстве пирамидными нейронами, тела которых имеют треугольную или овальную форму, с выраженным апикальным дендритом, уходящим в радиальный слой ГП. Этот тип нервных клеток имеет четкие контуры ядра и перикариона. Ядра клеток светлые, содержат базофильное ядрышко, занимающее в основном центральное положение. Вещество Ниссля мелкими глыбками или пылевидной зернистостью заполняет нейроплазму. В поле СА1 наблюдается густое расположение нейронов, апикальный дендрит которых разветвляется почти сразу на множество тонких ветвей. В поле СА3 нейроны располагаются диффузно, менее плотно прилегают друг к другу. Их отличительной чертой являются толстые дендриты большой величины. Гранулярный слой ЗИ представлен нейронами округлой и овальной формы, плотность расположения которых значительно выше, чем пирамидных нейронов собственно ГП.

В ходе морфометрических исследований нами установлено, что в процессе старения происходит уменьшение количества нервных клеток во всех изученных компартментах ГП. Потеря нейронов с возрастом в головном мозге не является качественно новым фактом (Боголепова И.Н. и соавт., 1984; Шемяков С.Е., 2003 и многие другие), так как с давних пор нарушения ряда функций ЦНС при старении связывают с уменьшением числа нейронов (Фролькис В.В., 1991). В предшествующих исследованиях было отмечено, что уменьшение числа нейронов в  $0,01\text{мм}^3$  коры полушарий большого мозга у лиц старческого возраста по сравнению с людьми 21–35 лет составляет в V слое поля 6–30,8%; в IV слое поля 17–26,1%; в IV слое поля 41–27,8%. В подкорково-стволовых структурах относительные величины снижения нейрональной плотности колеблются в пределах от 33,1% в сосцевидных телах гипоталамуса до 54,6% в нижних холмиках среднего мозга (Шемяков С. Е., 2003). Существует мнение о том, что качественно-количественные изменения в головном мозге характерные для процесса старения, ярче выражены в филогенетически более «старых» структурах (Боголепова И.Н. и соавт., 1984). Фролькис В.В. (1991), напротив, считает, что филогенетически «новые» структуры мозга в большей степени подвержены возрастной потере нейронов. Одновременно автор высказывает сомнения в том, что темп возрастной убыли нейронов универсально зависит от филогенетического возраста церебральных структур. В более поздних работах методом метасопоставления показано, что филогенетический возраст церебральных структур не имеет статистически значимых корреляционных связей с показателями нейрональной плотности ни в одной из возрастных групп. Это не позволяет однозначно трактовать соотношения возрастной потери нейронов в различных отделах мозга человека исключительно с позиции их филогенетического возраста (Шемяков С.Е., 2003).

При изучении гиппокампа человека в процессе старения Mani R.V. et al. (1986) установили, что степень уменьшения количества пирамидных нейронов с возрастом в разных полях ГП отличается друг от друга. Так уровень снижения нейрональной плотности в поле СА1 больше, чем в поле СА3. Данная убыль у лиц после 65 лет по сравнению с лицами более молодого возраста составляет 19,2% в поле СА1 и 17,4% в поле СА3. Параллельно с этим имеется ряд работ, в которых исследователи отмечают относительное постоянство нейронного состава ГП. В первую очередь это относится к зубчатой извилине, в которой сохраняется относительная стабильность количества гранулярных нейронов на протяжении жизни (Landfield P.W. et al., 1986).

По нашим данным, возрастное снижение нейрональной плотности в ГП человека характеризуется гетеротопностью и гетерохронностью. Потеря количества пирамидных нейронов у лиц старческого возраста по сравнению с лицами зрелого возраста в поле СА1 составляет 33,2–38,9%, в то время как аналогичные изменения в поле СА3 составляют лишь 24,6–24,7%. Количество гранулярных нейронов в  $0,01\text{мм}^3$  ткани ЗИ превышает плотность пирамидных нейронов аммонова рога в 3–5 раз. При этом степень возрастной убыли гранулярных нейроцитов существенно ниже. В период с 21 года до 92 лет, количество последних уменьшается на 21,5–21,9%. Нами выявлена прямая корреляционная зависимость между количественными возрастными изменениями пирамидных нейронов поля СА3 и гранулярных нейронов ЗИ. Это доказывает аналогичность возрастных изменений морфофункционально связанных структур. Известно, что аксоны гранулярных клеток направляются к пирамидным нейронам поля СА3 (Виноградова О.С., 1975). При

этом есть основание полагать, что центральную роль в обучении и памяти играют именно гранулярные клетки зубчатой извилины (Sloviter R.S. et al., 1996).

Признаком, который обуславливает индивидуальную вариабельность мозга, является показатель площади профильного поля нервных клеток. Изменения этого параметра определяют морфологические предпосылки индивидуальной психической деятельности человека (Боголепова И.Н., 2000). Некоторыми авторами выявлено уменьшение размера нервных клеток в различных областях головного мозга у людей пожилого и старческого возраста (Ахунжанов Р.А., Касым-Ходжаев И.К., 1998).

По нашим данным, в большинстве компартментов ГП наблюдается увеличение площади нейронов у людей в возрасте от 21 до 74 лет, сменяющееся их уменьшением у людей старше 75 лет. Принимая во внимание имеющуюся достоверную обратную корреляционную зависимость возрастных изменений данного параметра и количество нейроцитов, можно предположить, что гипертрофия нейронов должна рассматриваться как адаптационный механизм. А нивелирование этой реакции у людей старческого возраста, наряду с уменьшением количества нейронов, представляется как истощение компенсаторно-приспособительных возможностей ЦНС, что может являться составляющей изменения функций ГП. Это совпадает с результатами, полученными на лабораторных животных. Средний диаметр нейронов у них может увеличиваться, а затем снижаться до исходного уровня, уменьшаясь в поздние возрастные периоды (Фролькис В.В., 1991).

Второй составляющей структурно-функциональной единицы ЦНС являются глиальные клетки. Исследования последнего времени подтвердили ключевую роль глиальных элементов в деятельности нервной системы. Глиальные клетки активно участвуют в снабжении нейрона энергией, поддерживают необходимый для нейрона уровень водно-солевого состава, участвуют в зарождении и распространении нервного импульса, обеспечивают защиту и очищение от продуктов распада (Ройтбак А.И., 1993). Глиальные клетки влияют на регенеративные способности нейронов. Естественно, что морфологические изменения в глиальных клетках играют существенную роль при цереброваскулярных и нейродегенеративных патологиях (Tomimoto H. et al., 1997; Sugaya K. et al., 1997).

В литературе до настоящего времени не существует единой точки зрения на возрастную динамику количества глиоцитов в головном мозге. П. А. Мотавкин и соавт. (1983) отметили, что в ядре глазодвигательного нерва количество и размер глиоцитов остаются практически постоянными на протяжении всего онтогенеза. Вместе с тем, Д. И. Косимходжаева (1998) считает, что в поле 17 в старческом возрасте происходит уменьшение количества глиальных клеток в 1,2–3,8 раза в зависимости от слоя коры. Некоторое снижение общего числа глиоцитов в моторной коре и сосцевидных телах было отмечено у крыс в возрасте от 6 до 28 месяцев (Фролькис В.В., 1991). Наши предыдущие исследования показывают, что почти во всех отделах головного мозга в процессе старения происходит увеличение глиальной плотности. В полях 17 и 41 коры головного мозга количество глиальных клеток у лиц старческого возраста по сравнению с лицами зрелого возраста увеличивается в 1,31–1,49 раза, в хвостатом ядре, скорлупе и бледном шаре в 1,55–1,6 раза, в различных участках промежуточного мозга 1,44–1,68 раза (Шемяков С. Е., 2003).

Что касается возрастного изменения глиальной плотности в ГП, то имеющиеся данные так же неоднозначны и нередко противоречат друг другу. К.Р. Brizzee et al. (1980) обнаружили увеличение количества глиоцитов в ГП обезьян. К.О. Devaney et al. (1984) при помощи методов, основанных на дисперсии клеток, показали, что количество глиальных клеток в молодом возрасте находится в пределах 3,675–6,670 ( $\times 10^7$ ) в 1 грамме ткани, а в возрасте старше 68 лет данный показатель увеличивается до 10,044 ( $\times 10^7$ ) в 1 грамме ткани ГП человека. В противоположность этому, В.Ф. Шеффер (1976) определил, что количество глиоцитов в субикулюме ГП с возрастом уменьшается на 20-50%, причем степень убыли не зависит от наличия или отсутствия болезни Альцгеймера или старческой деменции.

Результаты нашего исследования показали, что возрастные изменения показателя суммарной плотности глиальных клеток в разных структурах «старой коры» оказались разнонаправлены. В аммоновом роге этот показатель увеличивается с возрастом, причем прирост глиальной плотности при старении может достигать 85%. Тогда как в зубчатой извилине, напротив, происходит его некоторое уменьшение, достигающее 15-22%. При этом соотношение между тремя видами глиии (астроцитами, олигодендроцитами и микроглиальными клетками) различно, не только в разных компартментах ГП, но и меняется с возрастом. Это согласуется с мнением многих авторов о том, что количественные межглиальные соотношения отличаются не только в разных формациях мозга, но и зависят от возрастного периода (Hayakawa N. et al., 2007; Stark A.K. et al., 2007). Нами обнаружено, что в собственно ГП у людей зрелого возраста наблюдается преобладание олигодендроцитарной глиии, которое увеличивается с возрастом. Ранее было показано,

что в зрительной области коры мозга крыс с возрастом число олигодендроцитов увеличивается, а число астроцитов уменьшается (Szeligo F., Leblond C.P., 1977). В ЗИ во всех возрастных периодах количество астроглии превышает аналогичные показатели олигодендроглии. Известно, что макроглиальный компонент некоторых ядер гипоталамуса представлен исключительно астроцитами (Duncan G.E. et al., 1987). Процентное количество микроглии в ГП не претерпевает с возрастом значимых изменений. По мнению ряда исследователей, относительное содержание микроглии составляет 3–17% (Varon S.S., Somjen G.G., 1979; Leibnitz L., 1982). Селективное преимущество количества определенного вида глии очевидно указывает на ее функционально-метаболическую взаимосвязь с нейронами соответствующих отделов ГП.

По нашему мнению, заместительный глиоз, хорошо выраженный в аммоновом роге, проявляется в суммарном увеличении как свободно лежащих глиоцитов, так и клеток – сателлитов, которые в большинстве случаев образованы олигодендроцитами и микроглиальными клетками. В этой связи, интересны факты, приводимые М.А. Reinado et al. (1997). Авторы, на основании цитометрии в теменной коре у крыс 4-6 и 30-32 месяцев, не нашли никаких изменений в объеме коры и плотности нейроцитов с возрастом. Одновременно наблюдалось уменьшение размеров профильного поля нейронов и их ядер. Параллельно, во всех корковых слоях, происходило увеличение плотности глиальных клеток в среднем на 17%. На основании этого был сделан вывод о том, что с возрастом нарушения в коре связаны с нейронной дисфункцией, а не с фактическим уменьшением количества нейронов.

Глиальный индекс (ГИ), как интегральный показатель системы «нейрон-глия» является более чувствительным маркером топических особенностей, чем отдельно взятые показатели нейрональной и глиальной плотности (Шемяков С.Е., 2003). В процессе старения происходит увеличение глиального индекса во всех изученных компартментах ГП человека, за исключением ЗИ. Возрастное увеличение ГИ в собственно ГП обусловлено снижением числа нервных клеток и параллельным заместительным глиозом. Следует отметить, что степень прироста глиального индекса в аммоновом роге на уровне ножки ГП в 2,5-3,5 раза превосходит таковую на уровне его средней части.

Отдельного внимания заслуживает глиальный индекс ЗИ. Абсолютные его величины на уровне средней части и ножки ГП находятся в пределах  $0,59 \pm 0,014$ – $0,76 \pm 0,022$ . Такие малые значения объясняются тем, что количество гранулярных нейроцитов превосходит количество глии в ЗИ. В ЗИ человека в процессе старения глиальный индекс меняется незначительно. По-видимому, это происходит из-за того, что снижение количества гранулярных клеток и количества глиоцитов пропорционально друг другу.

Обобщая полученные результаты, можно констатировать, что при старении в ГП человека происходит гетерохронная потеря нервных клеток, интенсивность которой различна на уровне средней его части и на уровне его ножки. Степень возрастной убыли нервных клеток в ГП человека возрастает в направлении ЗИ → поле СА3 → поле СА1. При этом в большинстве компартментов ГП наблюдается компенсаторное увеличение площади профильного поля нейронов в период с 36 до 74 лет, сменяющееся их уменьшением у людей старше 75 лет. Возрастные изменения суммарного количества глии в ГП человека разнонаправлены. Увеличение глиальной плотности в собственно ГП происходит в первую очередь за счет олигодендроцитов, содержание которых значительно преобладает над количеством астроцитов и микроглии. В ЗИ наблюдается выраженное превосходство числа астроцитов над другими видами глии, еще более увеличивающееся с возрастом.

## Литература

1. Ахунжанов Р. А., Касым-Ходжаев И.К. // Морфология. – 1998. – Т. 113, вып. 3. – С. 20.
2. Боголепова И.Н., Амуниц В.В., Оржеховская Н.С., Малофеева Л.И. // Развивающийся мозг: Сб. науч. тр. Вып. 13. – М., 1984. – С. 27–29.
3. Боголепова И.Н. // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 3. – С. 24.
4. Виноградова О.С.// М.: Наука, 1975. – 333с.
5. Косимходжаева Д.И. // Морфология. – 1998. – Т. 113, № 3. – С. 61.
6. Мотавкин П.А., Ломакин А.В., Черток В.М.// Владивосток, 1983. – 140с.
7. Ряскова И.В. // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1984. – Т. 86, № 5. – С. 97–99.
8. Саркисов Д.С., Перов Ю.П. // М.: Медицина, 1996. – 544с.
9. Сосунов А.А., Челышев Ю.А. // Успехи физиол. Наук. – 2002. – Т. 33, № 1. – С. 17–28.
10. Старение мозга / Под ред. В.В. Фролькиса. – Л.: Наука, 1991. – 277с.
11. Шемяков С.Е. // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2003. – 39с.
12. Шеффер В.Ф. // Журн. Невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 1976. – № 7. – С. 1032–1036.
13. Anderson J.M., Hubbard B.M., Corhill G.R. et al. // J. Neurol. Sci. – 1983. – Vol. 58. – P. 233–244.
14. Brizzee K.R., Ordly J.M., Bartus R.T. // Neurobiol. Aging. – 1980. – Vol. 1. – P. 45–52.

15. Devaney K.O., Johnson H.A. // *Gerontology*. – 1984. – Vol. 30, № 2. – P. 100–108.
16. Dunkan G.E., Stump W.E., Pilgrim C. // *Brain. Res.* – 1987. – Vol. 401. – P. 43–49.
17. Encinas J.M., Vaahtocary A., Enikolopov G. // *J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 103, № 21. – P. 8233–8238.
18. Forster E., Zhao S., Frotscher M. // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2006. – Vol. 7, № 4. – P. 259–268.
19. Hayakawa N., Kato H., Araki T. // *Mech. Ageing Dev.* – 2007. – Vol. 128, № 4. – P. 311–316.
20. Landfield P.W., Pitler T.A., Applegate M.D. // *The Hippocampus* – 1986. – Vol. 3. – P. 323–367.
21. Leibnitz L., Bar B. et al. // *J. Hirnforsch.* – 1982. – Vol. 23. – P. 225–238.
22. Mani R.B., Lohr J.B. et al. // *Exp. Neurol.* – 1986. – Vol. 94. – P. 29–40.
23. Miller A.K.H., Alston R.L., Mountjoy C.Q. et al. // *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* – 1984. – Vol. 10. – P. 123–141.
24. Peinado M.A., Anesada A., Pedrosa J.A. et al. // *Anat. Rec.* – 1997. – Vol. 247, № 3. – P. 420–425.
25. Sloviter R.S., Dichter M.A., Rachinsky T.L. // *J. Comp. Neurol.* – 1996. – Vol. 373, № 4. – P. 593–618.
26. Stark A.K., Petersen A.O. et al. // *J. Neurosci. Methods.* – 2007. – Vol. 164, № 1. – P. 19–26.
27. Sugaya K., Ruves M., Mekinney M. // *Neurochem. Int.* – 1997. – Vol. 31, № 2. – P. 275–281.
28. Szeligo F., Leblond C.P. // *J. Comp. Neurol.* – 1977. – Vol. 172. – P. 247–264.
29. Tomimoto H., Akiguchi I., Nokita H., et al. // *Acta Neuropathol. Berl.* – 1997. – Vol. 94, № 2. – P. 146–152.
30. Varon S.S., Somjen G.G. // *Neurosci. Res. Progr. Bull.* – 1979. – Vol. 17. – P. 1–239.

## **Корреляционные взаимоотношения желчного пузыря и печени в перинатальном периоде онтогенеза человека**

**\*Р. В. Юзько, А. Н. Слободян**

Буковинский государственный медицинский университет, Черновцы, Украина  
Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Bukovinian State Medical University 3,  
Ryz'ka Street, Chernivtsi, Ukraine

\*Corresponding author: E-mail: topikabsmu@mail.ru

### **Analysis of Anatomical Correlations of the Gallbladder and Liver at an Early Stage of Ontogenesis**

R. V. Yuz'ko, A. N. Slobodyan

A morphometric study of the right lobe of the liver and gallbladder has been carried out on 46 isolated organocomplexes of fetal and newborn corpses *in situ*. Two periods of accelerated development (during months 5 and 8-10) and a period of slowing down (in the 6 and 7 months). The highest degree of synergism and development harmony has been disclosed during months 8-10 between the right lobe of the liver and the gallbladder and that is confirmed by methods of the correlation analysis and by means of the multifactor regression dependence.

**Key words:** gallbladder, hepatic right lobe, morphometry, multifactor regression dependence.

Проведено морфометрическое исследование правой доли печени и желчного пузыря на 46 изолированных органокомплексах трупов плодов и новорожденных *in situ*. Выявлены два периода ускоренного (на 5-ом и 8-10-ом месяцах) и период относительно замедленного развития (на 6-ом и 7-ом месяцах). На 8-10 месяцев выявлена большая степень синергизма, и гармонии между правой долей печени и желчным пузырем, что подтверждено методами корреляционного анализа и вероятной множественной регрессионной зависимостью.

**Ключевые слова:** желчный пузырь, правая доля печени, морфометрия, плод, новорожденный, множественный регрессионный анализ.

#### **Актуальность темы**

По мере накопления данных о патогенезе и этиологии заболеваний в постнатальном периоде становится понятнее весомое значение внутриутробного периода как объекта, на который должно быть направлено внимание современного здравоохранения [1, 3].

На ранних этапах онтогенеза наблюдается тесная коррелятивная связь между процессами становления топографии внутренних органов. Знание закономерностей эмбриотопографических корреляций имеет большое значение при трактовке синтопических взаимосвязей развивающихся органов и структур, способствует определению истинного направления процессов органогенеза [7, 8].

Результаты эмбриологических исследований способствуют разработке новых способов оперативных вмешательств и профилактики перинатальной патологии [4].

Данные о синтопических корреляциях правой доли печени (ПДП) и желчного пузыря (ЖП) в перинатальном периоде онтогенеза человека способствуют понятию механизмов их нормального формообразования и становления топографии [2, 5]. Для определения закономерностей процессов органогенеза ЖП