

НЕЙРОГЛИАЛЬНЫЙ ИНДЕКС В ЯДРАХ ПЕРЕДНЕБАЗАЛЬНОГО МОЗГА И ГИПОТАЛАМУСА ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА И СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИИ

© Ишунина Т.А.

Кафедра гистологии, эмбриологии, цитологии
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: ishunina@gmail.com

Цель настоящей работы - изучение нейроглиального индекса (количество глиальных клеток, приходящихся на один нейрон) в базальном ядре Мейнерта (БЯМ), супраоптическом (СОЯ), туберомамиллярном (ТМЯ) и медиальном мамиллярном (ММЯ) ядрах гипоталамуса при болезни Альцгеймера (БоАл) и сосудистой деменции (СД). БЯМ, ТМЯ и ММЯ участвуют в регуляции памяти. При БоАл в них встречаются скопления гиперфосфорилированного тау и амилоидные бляшки. Метаболическая активность нейронов БЯМ и ТМЯ снижается при БоАл и СД, а при СД также и в СОЯ. Нейроглиальный индекс при БоАл повышен в БЯМ, ТМЯ и ММЯ. При СД увеличение нейроглиального индекса отмечено в ТМЯ и ММЯ. Наличие клеточной гибели подтверждено в БЯМ при БоАл. Снижения плотности нейроцитов при СД не обнаружено. Полученные результаты указывают на уменьшение объема БЯМ, СОЯ и ММЯ при БоАл и БЯМ и СОЯ при СД. Во всех изученных структурах случаев с БоАл и СД выявлен глиоз, который предположительно представляет компенсаторную реакцию на снижение метаболической активности нейронов и на наличие патологических агрегатов тау и β -амилоида.

Ключевые слова: нейроглиальный индекс, плотность нейронов, плотность глиальных клеток, базальное ядро Мейнерта, гипоталамус, болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция.

NEUROGLIAL RATIO IN THE BASAL FOREBRAIN AND HYPOTHALAMIC NUCLEI IN ALZHEIMER'S DISEASE AND VASCULAR DEMENTIA

Ishunina T.A.

Department of Histology, Embryology, Cytology of the Kursk State Medical University, Kursk

The aim of the present study was to determine the neuroglial ratio (the number of glial cells per a neuron) in the nucleus basalis of Meynert (NBM), supraoptic (SON), tuberomamillary (TMN) and medial mamillary (MMN) nuclei in Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia (VD). NBM, TMN and MMN participate in the regulation of memory and show the presence of neurofibrillary tangles and amyloid plaques in AD cases. Neuronal metabolic activity was shown to be decreased in the NBM and TMN of AD and VD patients and also in the SON of VD subjects. The neuroglial ratio was found to be increased in the NBM, TMN and MMN of AD cases. In the VD group the neuroglial ratio was elevated in the TMN and MMN. The presence of neuronal death was confirmed in the NBM of AD patients. No decline in the neuronal density was noted in VD subjects. The results of the present study point to the shrinkage of the NBM, SON and MMN in AD cases and of the NBM and SON in VD patients. In all nuclei under investigation gliosis was found in both types of dementia. It is proposed to be a compensatory reaction to the diminishment of the neuronal metabolic activity and to the presence of neurofibrillary tangles and β -amyloid.

Keywords: neuroglial ratio, neuronal density, glial cell density, the nucleus basalis of Meynert, the hypothalamus, Alzheimer's disease, vascular dementia.

Деменция (слабоумие) поражает около 5% людей старше 65 лет. Каждые последующие 4 года этот процент удваивается, достигая 30% в возрасте 80 лет и 50% в 85 лет [8, 12]. Наиболее часто встречаются две формы слабоумия: болезнь Альцгеймера (БоАл) и сосудистая деменция (СД) [2, 6].

Ключевыми нейропатологическими проявлениями БоАл считаются амилоидные (сенильные) бляшки и нейрофибриллярные клубки (НФК). Сенильные бляшки представлены внеклеточными отложениями фибриллярного амилоидного белка β (А β), а НФК образованы внутриклеточными агрегатами гиперфосфорилированного белка тау [8, 12]. Помимо этого при болезни Альцгеймера

наблюдаются выраженные нейродегенеративные процессы: атрофия и истончение медиальной височной и теменной коры, гибель и сморщивание нейронов в гиппокампе и базальном ядре Мейнерта [7, 17]. Для сосудистой деменции характерны ишемические изменения, связанные с нарушением кровоснабжения головного мозга. Морфологически они чаще выявляются в виде лакун или микроинфарктов, локализующихся в коре или подкорковых структурах (базальных ганглиях, внутренней капсуле, таламусе, мосте) [13, 17]. Согласно литературным и собственным данным, патологические изменения при БоАл и СД локализуются не только в уже упомянутых структурах головного мозга, но и в ядрах гипоталамуса и пе-

реднебазального мозга. Так, например, при БоАл показано наличие НФК в базальном ядре Мейнерта (БЯМ), туберомамиллярном (ТМЯ) и медиальном мамиллярном (ММЯ) ядрах гипоталамуса [16, 17]. Снижение метаболической активности нейронов выявлено при БоАл и СД в БЯМ и ТМЯ, а при СД ещё и в супраоптическом ядре (СОЯ) гипоталамуса [3, 10]. В то же время данных об изменениях со стороны глиальных клеток в указанных структурах при деменциях недостаточно. Нейроглия необходима для нормальной метаболической активности нейронов и функционирования синапсов. Поэтому определение нейроглиального индекса помогает прояснить механизмы компенсаторно-восстановительных реакций при развитии патологических процессов в мозге [1, 4, 5]. В связи с этим целью настоящего исследования стал подсчёт плотности нейронов и глиальных клеток в БЯМ, СОЯ, ТМЯ и ММЯ при БоАл и СД с последующим вычислением нейроглиального индекса. БЯМ является основным источником холинергических проекций для новой коры. В СОЯ находятся вазопрессинергические нейроны. Нейроны ТМЯ синтезируют гистамин, использующийся в различных структурах мозга в качестве нейротрансмиттера. ММЯ связано с гиппокампом посредством свода и участвует в регуляции памяти [17].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на материале 7 случаев с установленным клиническим и нейропатологическим диагнозом болезни Альцгеймера, 10 случаев с сосудистой деменцией и 7 и 10 контрольных случаев, соответствующих им по полу и возрасту (60-90 лет). Область мозга, содержащая БЯМ и гипоталамус, фиксировалась в 10% растворе формалина в фосфатном буфере, дегидратировалась в спиртах восходящей концентрации и ксилоле и заливалась в парафин. Парафиновые срезы гипоталамуса и переднебазального мозга были любезно предоставлены Нидерландским банком мозга. Во всех случаях имелось письменное разрешение на использование ткани мозга для научных целей. Каждый 100-й серийный срез толщиной 6 мкм окрашивался 0.5% раствором тионина (для индивидуумов с БоАл и сравниваемых с ними контрольных случаев) и 0.5% раствором крезилового фиолетового ацетата (для группы с СД и соответствующей контрольной группы) в равных условиях. Количество нейронов и глиальных клеток подсчитывалось в поле зрения при увеличении окуляра в 7 раз и объектива в 40 раз на всех серийных срезах (каждый 100-й), содержащих БЯМ, СОЯ, ТМЯ и ММЯ в rostro-caudальном направлении. При этом учитывалось

максимальное число полей зрения, покрывающих указанные структуры на каждом фронтальном срезе. Нейроглиальный индекс вычислялся путём деления показателей плотности глиальных клеток на плотность нейронов. Статистическая достоверность различий определялась по значению t критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При БоАл плотность нейронов достоверно снижалась в БЯМ ($p = 0.003$). В СОЯ ($p = 0.009$) и ММЯ ($p = 0.005$), напротив, плотность нейронов оказалась выше у индивидуумов с БоАл по сравнению с контрольными случаями. Достоверных различий в плотности расположения нейроцитов в ТМЯ обнаружено не было ($p = 0.39$). Плотность расположения глиальных клеток во всех изученных ядрах была выше при БоАл, чем в контрольной группе: $p = 0.004$ для БЯМ, $p = 0.045$ для СОЯ, $p = 0.013$ для ТМЯ и $p = 0.005$ для ММЯ (Рис. 1). Результаты сравнительного анализа нейроглиального индекса представлены на рис. 2. При БоАл этот показатель повышен в БЯМ, ТМЯ и ММЯ.

При СД плотность нейронов повышена в СОЯ ($p = 0.004$) и в меньшей степени в БЯМ ($p = 0.05$). В ТМЯ ($p = 0.197$) и ММЯ ($p = 0.22$) достоверных различий в плотности расположения нейроцитов не установлено. Во всех изученных структурах плотность глиальных клеток при СД существенно выше, чем в контрольной группе: $p = 0.0006$ для БЯМ, $p = 0.017$ для СОЯ, $p = 0.005$ для ТМЯ и $p = 0.001$ для ММЯ. Увеличение нейроглиального индекса при СД отмечено в ТМЯ ($p = 0.008$) и ММЯ ($p = 0.035$) (рис. 2). В БЯМ ($p = 0.11$) и СОЯ ($p = 0.5$) значимых изменений этого показателя не выявлено (рис. 2).

Установленные различия в плотности расположения нейронов и глиальных клеток в структурах переднебазального мозга и гипоталамуса при БоАл и СД свидетельствуют о различной степени поражения изученных ядер при двух формах деменции и разных компенсаторных механизмах их патогенеза. Так, при БоАл в холинергическом ядре Мейнерта наблюдается значительное сокращение численности нейронов и их сморщивание, увеличивается число глиальных клеток. Полученные результаты подтверждают имеющиеся в литературе сведения о патологии этого ядра при БоАл [11, 17]. Таким образом, для БЯМ при БоАл характерны дегенеративные изменения и высокая степень глиоза, который, по-видимому, является формообразующим вследствие атрофии нейронов. При СД в БЯМ установлено увеличение количества как глиальных клеток, так и нейронов, вследствие чего нейроглиальный индекс не изме-

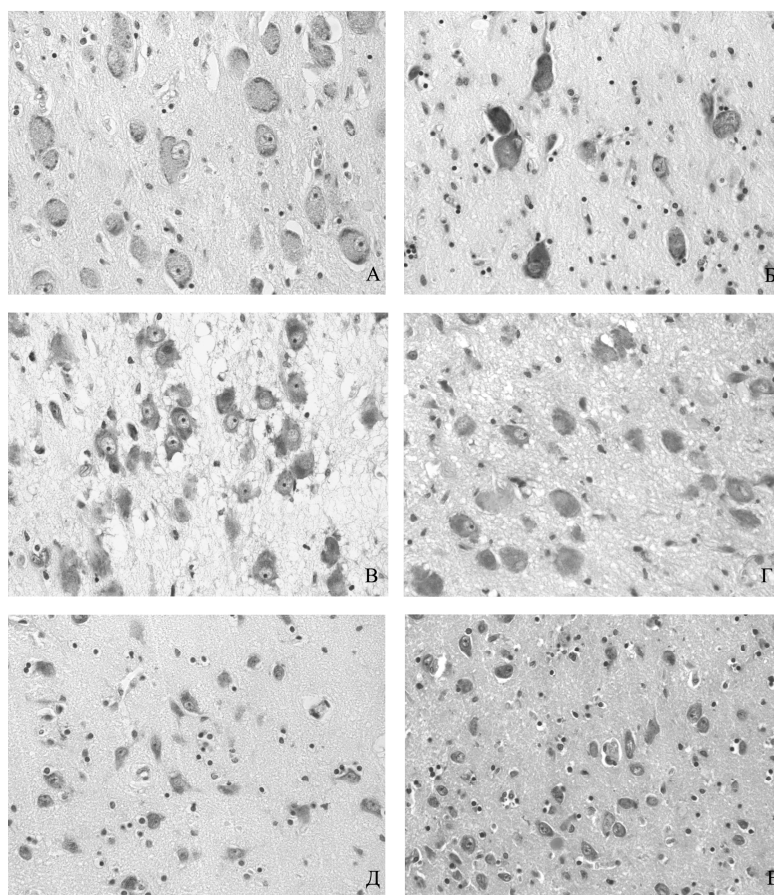


Рис. 1. Микрофотографии БЯМ (А, Б), ТМЯ (В, Г) и ММЯ (Д, Е) контрольных (А, В, Д) и случаев с БоАл (Б, Г, Е). Во всех ядрах количество глиальных клеток у случаев с БоАл выше, чем у контрольных. Окраска тионином. Объектив х 40.

няется. Эти наблюдения позволяют сделать вывод о сморщивании БЯМ при СД, сопровождающемся более низкой, чем при БоАл, степенью глиоза.

В доступной литературе сведений об изменении нейроглиального индекса в ядрах гипоталамуса при изучаемых формах деменций не обнаружено. Поэтому приводимые в настоящей статье данные являются новыми и не всегда могут быть сопоставимы с работами других исследователей. Интересные результаты получены при изучении СОЯ. При БоАл в нём выявлено увеличение плотности как нейронов, так и глиальных клеток, что объясняет отсутствие изменений со стороны нейроглиального индекса и свидетельствует о некотором сморщивании этого ядра. В литературе принято считать, что СОЯ при БоАл остаётся интактным, так как в нём никогда не обнаруживаются типичные для этой деменции НФК [17]. Поэтому сморщивание СОЯ, по-видимому, отражает общую тенденцию к сокращению объёма и массы мозга при БоАл [7]. Не исключено, что эти изменения связаны с анатомической близостью с третьим желудочком, объём которого при БоАл увеличивается [7] и может сдавливать соседние структуры.

При СД в СОЯ наблюдается более высокая степень глиоза, чем при БоАл. Это демонстрирует

более высокий нейроглиальный индекс (2.8 для СД и 2.1 для БоАл). Однако одновременное увеличение численности нейронов и глиальных клеток, ассоциирующееся с неизменным нейроглиальным индексом, свидетельствует о сморщивании СОЯ и при СД. Следует отметить, что в отличие от БоАл при СД в СОЯ наблюдается снижение метаболической активности вазопрессинных нейронов [10]. Поэтому обнаруженное в настоящей работе увеличение количества глиальных клеток в СОЯ может носить компенсаторный характер. В пользу этой предположения говорят данные литературы, продемонстрировавшие, что рост популяции сателлитной глии ассоциируется с повышением содержания РНК в нейронах и характерен для усиления функциональной активности головного мозга [4].

В ТМЯ при БоАл выявлено увеличение плотности глиальных клеток и повышение нейроглиального индекса при отсутствии изменений со стороны численности нейронов. Совокупность этих данных позволяет сделать вывод о наличии глиоза, который, по-видимому, представляет компенсаторную реакцию на снижение метаболической активности нейронов этого ядра [14]. Отсутствие сморщивания можно объяснить особенностями микроанатомии этого ядра. В отличие от

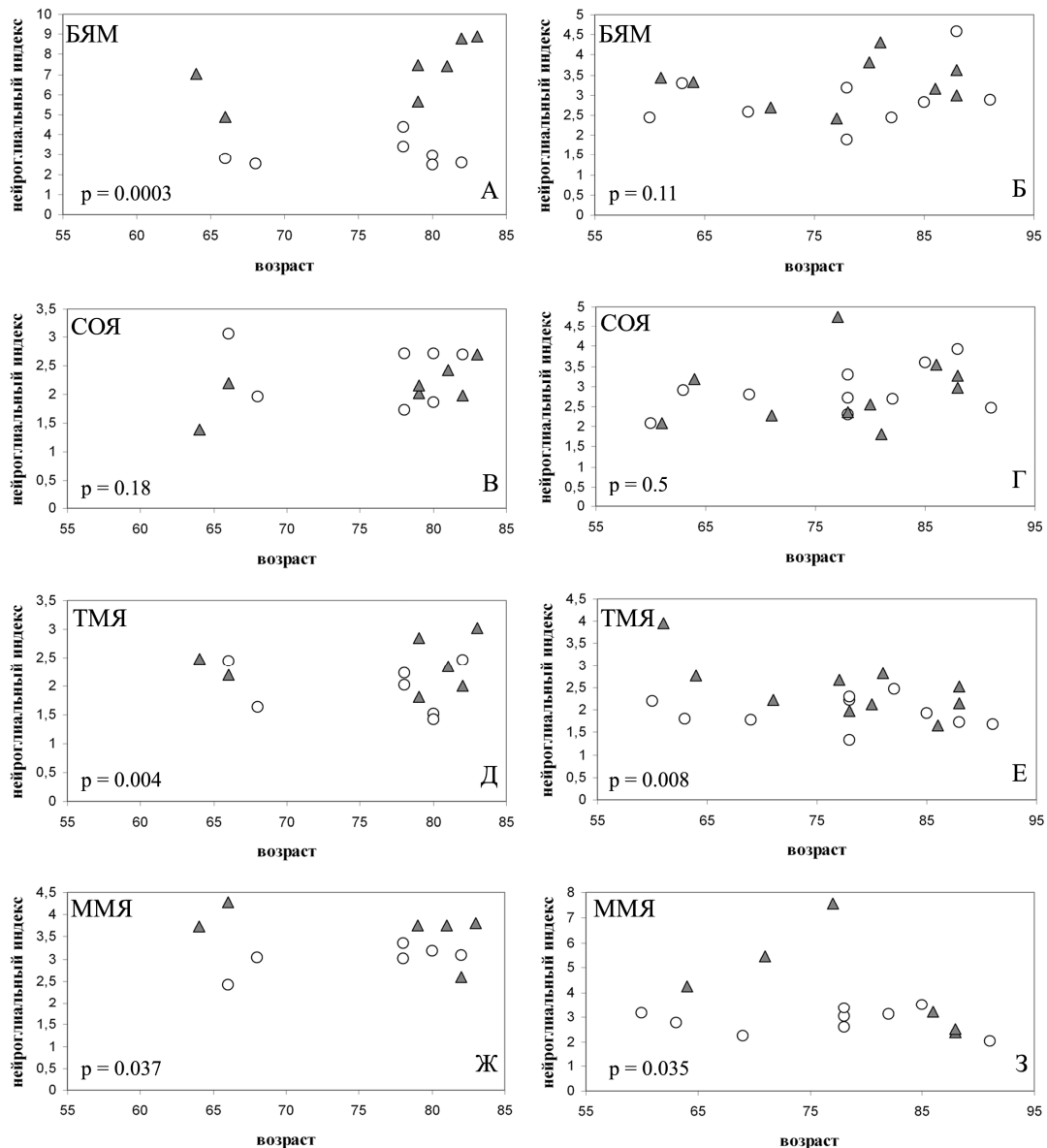


Рис. 2. Нейроглиальный индекс в БЯМ, СОЯ, ТМЯ и ММЯ. Случаи с БоАл (серые треугольники) и соответствующая контрольная группа (белые точки) показаны на графиках А, В, Д, Ж. Данные случаев с СД (серые треугольники) и соответствующей контрольной группы (белые точки) продемонстрированы на графиках Б, Г, Е, З.

СОЯ и ММЯ, имеющих чёткие границы, ТМЯ представлено несколькими отдельно расположенными группами крупных нейронов в среднем и заднем отделе гипоталамуса. При СД изменения в ТМЯ аналогичны таковым при БоАл: увеличение плотности глиальных клеток и повышение нейроглиального индекса, объединяемые термином «глиоз».

В ММЯ при БоАл увеличена плотность расположения нейронов и глиальных клеток, повышен нейроглиальный индекс. Эти изменения свидетельствуют о наличии глиоза и сморщивании ядра. Собственные результаты, касающиеся уменьшения объёма ММЯ, согласуются с данными [15]. В соответствии с исследованиями [18] указаний на гибель нейронов в этом ядре не вы-

явлено. Более того, метаболическая активность нейронов ММЯ при БоАл также не претерпевает значительных изменений [9]. В связи с этим увеличение числа глиальных клеток в этом ядре нельзя рассматривать в качестве компенсаторного ответа на снижение метаболической активности. Не исключено, что глиоз в ММЯ при БоАл связан с наличием сенильных бляшек и НФК. При СД изменения в ММЯ, так же, как и в ТМЯ, ограничены глиозом. В ТМЯ случаев с СД увеличение популяции глиальных клеток можно рассматривать как компенсаторный ответ на снижение метаболической активности нейронов [10].

Полученные результаты демонстрируют наличие глиоза в БЯМ, СОЯ, ТМЯ и ММЯ при БоАл и СД. Самая высокая степень глиоза выявлена

в БЯМ, причём при БоАл она выше, чем при СД. Снижение метаболической активности нейронов при БоАл и СД ассоциируется с компенсаторным увеличением числа глиальных клеток. Признаки снижения объёма структуры мозга без нейродегенеративных изменений (сморщивание) показаны для СОЯ и ММЯ при БоАл и для БЯМ и СОЯ при СД. Из всех изученных структур гибель нейронов характерна только для БЯМ при БоАл. При СД снижения плотности нейроцитов не обнаружено.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Особенности развития речедвигательных полей 44 и 45 в левом и правом полушариях мозга человека в раннем постнатальном онтогенезе // Морфология. – 2000. – Т. 117, № 2. – С. 13-18.
2. Дамулин И.В. Сосудистая деменция // Рус. мед. журнал. – 2007. – Т. 15, № 28. – С. 2119-2123.
3. Ишунина Т.А., Боголепова И.Н. Цитоархитектоника базального ядра Мейнерта при сосудистом слабоумии // Морфологические ведомости. – 2008. – № 1-2. – С. 61-63.
4. Оржеховская Н.С. Некоторые особенности цитоархитектоники лобных полей мозга у одарённых людей // Морфология. – 1996. – Т. 109, № 3. – С. 7-9.
5. Худоёрков Р.М., Воронков Д.Н. Количественная оценка нейронов и нейроглии с помощью компьютерной морфометрии // Бюлл. эксп. биол. мед. – 2010. – 149. – Т. 109, № 1. – С. 109-113.
6. Яхно Н.Н., Дамулин И.В., Преображенская И.С., Мхитарян Э.А. Болезнь Альцгеймера и деменция с тельцами Леви: некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения // Рус. мед. журнал. – 2003. – Т. 11, № 10. – С. 567-570.
7. Anderton B.H. Changes in the ageing brain in health and disease // Phil. Trans. R. Soc. Lond. B. – 1997. – Vol. 352. – P. 1781-1792.
8. Dugue M., Neugroschl J., Sewell M., Marin D. Review of dementia // The Mount Sinai Journal of Medicine. – 2003. – Vol. 70. – P. 45-53.
9. Ishunina T.A., Kamphorst W., Swaab D.F. Changes in metabolic activity and estrogen receptors in the human medial mamillary nucleus: relation to sex, aging and Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. – 2003. – Vol. 24. – P. 817-828.
10. Ishunina T.A., Kamphorst W., Swaab D.F. Metabolic alterations in the hypothalamus and basal forebrain in vascular dementia // J. Neuropathol. Exp. Neurol. – 2004. – Vol. 63, N12. – P. 1243-1254.
11. Rinne JO, Paljarvi L., Rinne UK. Neuronal size and density in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease // J. Neurol. Sci. – 1987. – Vol. 79. – P. 67-76.
12. Ritchie K., Lovestone S. The dementias // Lancet. – 2002. – Vol. 360. – P. 1759-1766.
13. Roman G.C., Erkinjuntti T., Pantoni L., Chui H.C. Subcortical ischaemic vascular dementia // Lancet Neurol. – 2002. – Vol. 1. – P. 426-436.
14. Salehi A, Heyn S, Gonatas NK, Swaab DF. Decreased protein synthetic ability of the hypothalamic tuberomamillary nucleus in Alzheimer's disease as suggested by the size of the Golgi apparatus // Neurosci. Lett. – 1995. – Vol. 193. – P. 29-32.
15. Sheedy D, Lara A, Garrick T, Harper C. Size of mammillary bodies in health and disease: useful measurements in neuroradiological diagnosis of Wernicke's encephalopathy // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1999. – Vol. 23. – P. 1624-1628.
16. Swaab DF, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Kremer HPH, Ravid R, Van de Nes JAP. Tau and ubiquitin in the human hypothalamus in aging and Alzheimer's disease // Brain Res. – 1992. – Vol. 590. – P. 239-249.
17. Swaab DF. Neurobiology and neuropathology of the human hypothalamus. In A. Bjorklund and T. Hokfelt (eds.): Handbook of Chemical Neuroanatomy. The Primate Nervous System // Amsterdam, Elsevier. – 1997. – Part 1. – Vol. 13. – P. 39-136.
18. Wilkinson A., Davies I. The influence of age and dementia on the neurone population of the mammillary bodies // Age Ageing. – 1978. – Vol. 7. – P. 151-160.