

На правах рукописи

Павлов Артем Владимирович

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ
СОСЦЕВИДНЫХ ТЕЛ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА В
ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА**

03.03.04– клеточная биология, цитология, гистология
14.03.01 – анатомия человека

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

МОСКВА – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Российской академии медицинских наук

Научный консультант:

Заведующий лабораторией развития нервной системы ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН,
доктор биологических наук, профессор **Савельев Сергей Вячеславович**

Официальные оппоненты:

Заведующий кафедрой анатомии человека ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, академик РАМН,
доктор медицинских наук, профессор **Колесников Лев Львович**

Руководитель лаборатории функциональной морфохимии ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН
доктор медицинских наук **Худоерков Рудольф Михайлович**

Профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России,
доктор медицинских наук, профессор **Зайцев Валерий Борисович**

Ведущее учреждение: **ФГБУ "Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины "Северо-Западного отделения Российской академии медицинских наук**

Защита диссертации состоится «26» марта 2015 г. в 12 часов на заседании диссертационного совета Д 001.004.01 при ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ морфологии человека» РАМН по адресу: 117418, Москва, ул. Цюрупы д. 3 или на сайте www.morfolhum.ru.

Автореферат разослан «__» _____ 2015 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Л. П. Михайлова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Вопросы возрастных изменений отдельных органов и структур человеческого тела в зависимости от половой принадлежности представляют собой одну из наиболее актуальных задач современной морфологии. В последнее десятилетие в научных публикациях особое внимание стало уделяться гипоталамическим ядрам (Папков, 2003; Дубынин, 2004; Ермилова, 2004; Арутюнян, 2005; Swaab, 2002; Savage, 2003).

Несмотря на то, что многие авторы соглашались с тезисом о главенствующей роли гипоталамуса в развитии процессов старения, акцент в публикациях делается в основном на гипоталамо-гипофизарную систему. Задняя область гипоталамуса остается словно «в тени» крупных ядерных образований передней и промежуточной областей, описанию морфологии, физиологии и биохимии последних посвящено значительное число публикаций. Вместе с тем морфофункциональные связи сосцевидных тел (Львович, 2000; Алпеева, 2007; Abu Serieh, 2004; Swaab, 2004;), а также особенности их кровоснабжения (Meeratana et al., 2002) не оставляют сомнений в функциональной важности данной области для организма и поэтому возрастные изменения, обнаруживающиеся в ядрах сосцевидных тел могут рассматриваться как маркер онтогенетических трансформаций головного мозга и организма в целом.

Анатомически сосцевидные тела представляют собой парное образование овоидной формы и располагаются на вентральной поверхности мозга кпереди от заднего продырявленного вещества. Кровоснабжение сосцевидных тел гипоталамуса человека очень обильно. Источником артериального снабжения сосцевидных тел принято считать ветви задней мозговой артерии, анастомозирующие с ветвями основной и задней соединительной артерий. Все указанные артериальные стволы, анастомозируя между собой, образуют густую внутриорганный сеть (Pedroza, 1987; Meeratana, 2002). На фоне обильного

кровообращения клеточная популяция сосцевидных тел представляется крайне малочисленной и составляет около 500000 клеток, (Блинков, 1964), но достаточной для того, чтобы выделить в ней ряд ядерных образований. Под сравнительно тонким слоем белого вещества расположены нейроны, сгруппированные в ядра сосцевидных тел. Несмотря на то, что среди исследователей до настоящего момента нет единого мнения о количестве ядерных групп в сосцевидных телах, анатомически принято выделять в каждом из них по две группы ядер: латеральное, более древнее, и медиальное, более молодое (Hagerstwon, 2008). Ядра сосцевидного комплекса, единственные из всех гипоталамических ядер, имеют четкие границы и отделены от гипоталамуса волокнистой капсулой. Клеточный состав ядер сосцевидных тел отличается выраженным полиморфизмом. Сосцевидные тела посредством проводящих путей связаны с многими структурами головного мозга. Их афференты представлены аксонами нейронов гиппокампа (в составе свода), передней спайки, черной субстанции, ретикулярной формации, коры больших полушарий и мозжечка (Виллигер, 1930; Seki, 1984; Shibata, 1992, 1998). Эфференты сосцевидных тел при помощи мамилло-таламического и мамилло-теgmentального трактов связаны с ядрами таламуса и покрышки (Kocsis, 1994, 2001; Pan, 2002; Vann, Aggleton, 2004). На основании связей сосцевидных тел с такими структурами мозга, как лобная, височная области коры и лимбическая система, предполагают их участие в процессе обоняния и механизмах памяти и эмоций (Писарев, 2004; Aggleton., 2000; Haines, 2003).

В специальной литературе широко описаны нозологии, при которых обнаруживают патоморфологические изменения данной структуры. Чаще всего поражение сосцевидных тел встречается при синдроме Корсакова – Вернике – Гайе, болезни Альцгеймера и шизофрении (Kopelman, 1995; DeCarli., 1995; Paillere-Martinot, 2001; Savage, 2003; Goldstein, 2007; Zuccoli, 2009). При шизофрении патологические трансформации не носят изолированный характер с локализацией только в сосцевидных телах (Briess. 1998; Kocsis, 2001; Paillere-Martinot, 2001; Seidman, 2002; Goldstein, 2007). Вместе с тем, развитие синдрома

Корсакова и болезни Альцгеймера чаще наблюдается у лиц в возрасте 45-65 лет, то есть во втором периоде зрелого и пожилом возрастах (Амунц, 1999; Ерохин, 2004; Шорманов, 2006; Zhou, 1995; Yoneoka, 2004; Bérasochéa, 2004; Copenhagen, 2006). Это осложняет выявление непосредственного влияния алкоголя на структуру сосцевидных тел при хроническом алкоголизме ввиду его общетоксического действия, а также естественных возрастных изменений в организме.

Вместе с тем, возрастные изменения гистоструктуры сосцевидных тел, особенно у лиц старших возрастных групп не изучены, что ставит под сомнение описанные в литературе повреждения данной структуры при алкогольной энцефалопатии (Bérasochéa, 2005). Нет систематизированных данных о наличии или отсутствии полового диморфизма в гистологической структурной организации сосцевидных тел.

В свою очередь особенности анатомии данной структуры не позволяют создать экспериментальную модель, при которой повреждение сосцевидных тел носило бы изолированный характер. Кроме того, анатомические различия этой части гипоталамуса человека и животных столь значительны, что экстраполяция экспериментальных данных не будет достоверной.

Таким образом, комплексное морфологическое исследование данной структуры относительно пола и возраста у человека является актуальным.

Цель исследования: изучить закономерности морфофункциональной организации сосцевидных тел головного мозга человека в постнатальном периоде онтогенеза.

Задачи исследования

1. Определить по данным МРТ корреляционные соотношения основных анатомических размеров сосцевидных тел в зависимости от пола, возраста и краниоэнцефалометрических показателей
2. Изучить закономерности структурной организации сосцевидных тел головного мозга человека в постнатальном онтогенезе

3. Проанализировать возрастные изменения цито- и ангиоархитектоники сосцевидных тел головного мозга человека
4. Определить наличие половых различий и особенностей инволютивных изменений нейронов ядер сосцевидных тел головного мозга человека
5. Изучить цито- и ангиоархитектонику ядер сосцевидных тел головного мозга мужчин первого периода зрелого возраста при хронической алкогольной интоксикации.

Научная новизна

Впервые на основании макроанатомического, гистологического и иммуногистохимического исследования показаны особенности морфофункциональной организации сосцевидных тел головного мозга у людей разного пола и возраста.

С помощью краниометрических и энцефалометрических методов получены новые данные о размерных показателях черепа и различных частей головного мозга человека в возрасте от 1 до 87 лет, а также об изменении корреляционных связей между этими показателями на различных стадиях постнатального периода онтогенеза. Впервые отмечено, что в отличие от ряда других отделов головного мозга размеры сосцевидных тел не имеют половых различий и не изменяются с возрастом.

Приведены новые данные о закономерностях морфогенеза сосцевидных тел у лиц мужского и женского пола в возрасте от 16 до 74 лет. Продемонстрирована закономерная возрастная динамика как инволютивных, на структурном и цитохимическом уровне, так и количественных изменений нейронов в ядрах сосцевидных тел на фоне редукции микрососудов и роста популяции глиоцитов. Впервые отмечено, что наиболее выраженные изменения цито- и ангиоархитектоники сосцевидных тел наступают во втором периоде зрелого возраста и прогрессируют у лиц последующих возрастных групп.

Получены данные о различиях цитоархитектоники и васкуляризации сосцевидных тел у женщин и мужчин сходных возрастных групп, а также о неодинаковых темпах возрастных изменений в ядрах сосцевидных тел в

зависимости от пола. У женщин значимые изменения их гистоструктуры происходят в 41-45 лет, а у мужчин на пять лет позже (46-50).

На тканевом уровне описаны инволютивные изменения в латеральном и медиальном ядрах сосцевидных тел при алкогольной болезни и конкретизирован характер перестройки их цитоархитектоники и сосудистого русла у лиц, страдающих данным заболеванием. Установлено, что при алкогольной болезни у лиц в возрасте 22-35 лет в ядрах сосцевидных тел регистрируются структурные изменения, характерные для людей пожилого возраста.

Научно - практическая значимость

Работа содержит фактический материал, характеризующий морфофункциональную организацию сосцевидных тел головного мозга мужчин и женщин в различные периоды постнатального онтогенеза. Полученные данные представляют собой новые научные знания об общих принципах возрастной перестройки структур мозга человека. Выявленные закономерности возрастных инволютивных изменений сосцевидных тел и их перестройки при хронической алкогольной интоксикации, а также сформулированные на основе анализа этих закономерностей практические выводы способствуют более глубокому пониманию причин возникновения, характера течения и исхода патологических состояний головного мозга и организма человека в целом.

Материалы данного исследования существенно дополняют научные знания и представления о строении центральной нервной системы и имеют значение для анатомии, гистологии, нейробиологии и неврологии.

Прижизненная морфометрическая характеристика показателей сосцевидных тел гипоталамуса в соотношении с соответствующими структурами головного мозга и черепа человека в возрастном аспекте может выступать в качестве эквивалента анатомической нормы для специалистов в области МРТ и КТ-диагностики. Сведения о механизмах онтогенетических изменений в сосцевидных телах могут использоваться при подготовке

студентов на кафедрах медико-биологического профиля, а также и врачей неврологов на курсах повышения квалификации.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационного исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах гистологии и биологии и анатомии человека ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П.Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Положения, выносимые на защиту

1. Анатомические размеры сосцевидных тел гипоталамуса мужчин и женщин в отличие от других структур головного мозга не изменяются с возрастом и не коррелируют с размерами черепа. Форма сосцевидных тел головного мозга человека связана с особенностями конфигурации костей основания черепа.
2. В латеральном и медиальном ядрах сосцевидных тел установлены возрастные изменения, характеризующиеся уменьшением среднего количества нейронов на фоне роста популяции глиального компонента и редукции микрососудов.
3. Время наступления выраженных инволютивных трансформаций в сосцевидных телах у представителей разных полов отличается. Для женщин таким периодом является возраст 41-45 лет, а изменения архитектоники у мужчин этой возрастной группы происходят на пять лет позже (45-50 лет), достигая наибольшей степени выраженности в пожилом возрасте.
4. При алкогольной болезни в ядрах сосцевидных тел мужчин в возрасте 22-35 лет обнаруживаются инволютивные изменения, характерные для пожилого возраста.

Апробация работы

Материалы диссертационного исследования доложены и обсуждены на заочной электронной конференции «Современные проблемы эволюции» (20-25 октября, 2004), заочной электронной конференции «Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии» (15-20 сентября 2005), заочной электронной конференции «Фундаментальные исследования» (20-25 февраля 2005), Всероссийской научной конференции «Вопросы морфологии», посвященная проф. С.З.Лукманову (Москва, 2006), научной конференции, посвященной 100-летию со дня рождения Жданова Д.А. (Москва, 2008), V Международной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и медицина будущего» (Винница (Украина), 2008), VI Международной конференции студентов и молодых ученых «Молодежь и медицина будущего» (Винница (Украина), 2009), X Международном конгрессе молодых ученых «Науки о человеке» (Томск 28-29 мая 2009), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы общей и частной патологической анатомии» (24-25 апреля Санкт-Петербург, 2009), Всероссийской конференция с международным участием «100-летие Российского общества патологоанатомов» (Санкт-Петербург, 2009), научной конференции «Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии» (Москва, 3-4 апреля 2010), конференции «Однораловские морфологические чтения, посвященные 140-летию со дня рождения профессора Г.М. Иосифова» (Москва 2010), X конгрессе МАМ (Ярославль 2010), научной конференция Рязанского медицинского университета, посвященной 60-летию со дня основания (Рязань, 2010), научной конференции с международным участием «Наследие Пирогова: прошлое, настоящее, будущее» (Санкт-Петербург, 2010).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 34 работы, из них 11 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ.

Структура и объем диссертации

Диссертационное исследование изложено на 263 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения и выводов. Работа иллюстрирована 57 рисунками и 34 таблицами. Список литературы включает 276 источников, из них 102 отечественных и 174 зарубежных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на 292 препаратах сосцевидных тел головного мозга, полученных во время аутопсий, людей обоих полов в возрасте от 16 до 87 лет, смерть которых не была напрямую связана с заболеваниями центральной нервной системы. Использован материал из коллекции лаборатории развития нервной системы ФГБУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Российской академии медицинских наук, ГKB №31 г. Москвы, ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, коллекции кафедры анатомии человека ГБОУ ВПО «Рязанского государственного медицинского университета имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, бюро судебно-медицинской экспертизы №1 г. Москвы и Рязанского областного бюро судебно-медицинской экспертизы. При сборе материала учитывали пол, возраст, клинический диагноз и причину смерти. Для исследования отбирали участки головного мозга лиц, с историей болезни которых можно было ознакомиться. Материал, полученный из бюро судебно-медицинской экспертизы, в основном использовался для иммуногистохимического исследования.

В отдельную группу был выделен аутопсийный материал сосцевидных тел головного мозга лиц мужского пола, у которых при жизни диагностировали алкогольную болезнь (35 наблюдений), и они проходили лечение, и состояли на учете в наркологическом диспансере. При разделении материала по возрастным

группам использовали периодизацию, принятую на 7-й Всероссийской научной конференции по проблемам возрастной морфологии, физиологии и биохимии (М., изд. АПН СССР, 1965). Ввиду морфофизиологических особенностей второго периода зрелого возраста для более детальной оценки изменений, происходящих в сосцевидных телах в этот период, подразделяли его на четыре субпериода: 36-40, 41-45, 46-50, 51-55 лет.

Для макроанатомического исследования сосцевидных тел и изучения особенностей их кровоснабжения до вскрытия полости черепа головной мозг фиксировали по собственной методике (патент на изобретение № 2360612 от 10.07.09 г.). После выделения головного мозга из полости черепа выполняли тонкую препаровку сосудистых стволов артериального круга мозга, фотографирование и схематическую зарисовку основных артерий, питающих сосцевидные тела. После чего мягкую и паутинную оболочки головного мозга удаляли. Сосцевидные тела выделяли единым блоком совместно с прилегающей частью третьего желудочка. Измеряли размеры сосцевидных тел (длину, ширину, высоту).

Для гистологического и иммуногистохимического исследования материал фиксировали в 10% кислом или нейтральном забуференном формалине, и заливали в парафин по стандартной методике (Меркулов, 1956). Гистологические препараты готовили для всех образцов сосцевидных тел. Кусочки ткани обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, диоксане или хлороформе и заливали в парафин. Изготавливали серийные срезы (5-10 мкм), ориентированные вдоль поперечной оси мозга, депарафинировали их, гидратировали, проводили гистологическую окраску гематоксилином и эозином, по методу Маллори, Ниссля, проводили PAS-реакцию с докраской тионином и заключали в бальзам по рутинной методике (Ромейс, 1953). Для визуализации отростков глиальных клеток выполняли импрегнацию препаратов нитратом серебра по Белецкому (Волкова, Елецкий, 1982).

С целью определения фенотипа клеток и волокнистых структур сосцевидных тел на соседних с гистологически окрашенными срезах

использовали иммуногистохимическое исследование. Для проведения иммуногистохимических реакций срезы депарафинировали, гидратировали и обрабатывали 3% раствором перекиси водорода в течение 15-20 минут для блокировки эндогенной пероксидазы. В работе использовали нейромаркеры к нейрон-специфической энлазе (Neuron-Specific Enolase, NSE), основному белку миелина (Myelin-Basic Protein, MBP), глиальному фибриллярному кислом белку (Glial Fibrillary Acid Protein, GFAP). Данные белки считаются одними из главных иммуноцитохимических структурных компонентов нервной системы. Работу с антителами проводили согласно протоколу, рекомендуемому производителем. В качестве вторых антител использовали набор Ultra Vision Detection System фирмы Thermo Scientific. Негативным контролем служили реакции с заменой первых антител на раствор фосфатного буфера. Позитивным контролем являлись рекомендованные производителем объекты (мозг грызуна, ствол тройничного нерва, эпифиз человека).

Все полученные результаты оценивали визуально микроскопом Zeiss Axio Imager A1. Видеозахват осуществляли камерами Webbers MY scope 310M, Lomo и программой Image Scope M.

Для количественной оценки выбирали по 10 случайных полей зрения, на каждом из которых проводили по 20 измерений. На окрашенных срезах в каждом поле зрения выполняли морфометрический анализ следующих параметров: количество глиальных клеток, количество нейронов и сосудов. Рассчитывали степень васкуляризации и глио-сосудистый индекс. Площадь нейронов и их ядер вычисляли в программе ImageJ.

При оценке иммуногистохимических препаратов отмечали наличие или отсутствие специфической иммунопозитивной реакции, распределение иммунореактивного материала в структуре сосцевидных тел, размещение иммунореактивного материала внутри клеток (ядерная или цитоплазматическая локализация).

В работе также использованы архивные материалы компьютерной и магнитно-резонансной томографии головы людей обоих полов. В результате

работы был сформирован архив МР-томограмм головного мозга здоровых людей в возрасте от 1 года до 87 лет, включающий информацию о 473 пациентах; для данного исследования было отобрано 355 томограмм.

Обследование пациентов проводили на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom производства фирмы Siemens с магнитной индукцией 1,0 Т на базе Рязанского центра МРТ - диагностики ЛДЦ МИБС.

В работе использованы сканированные копии рентгенограмм головы некоторых животных: крысы (6), кошки (10) собаки (10), полученные из архива ветеринарной лечебницы ООО «Айболит» г. Рязани. Изображения служили для измерения базиллярного угла основания черепа. Полученные значения угла соотносили со степенью выраженности сосцевидных тел головного мозга у соответствующих животных.

В томографическом исследовании использован алгоритм, оптимальный для полноценной визуализации структур головного мозга в стандартном обследовании пациентов: T1-ВИ и T2-ВИ в сагиттальной, T1-ВИ и T2-ВИ в аксиальной и T2-ВИ во фронтальной плоскости.

Аксиальные МР-томограммы строили параллельно касательной по нижним контурам мозолистого тела. Фронтальные МР-томограммы выполняли параллельно дну четвертого желудочка.

Применение краниометрических методик осуществлялось согласно руководств по краниологии (Алексеев, 1964; Сперанский, 1988). Краниометрическое обследование включало определение следующих параметров мозгового черепа: продольный размер, поперечный размер, вертикальный размер черепа, поперечно-продольный, высотно-продольный, высотно-широтный указатель, объем черепа. Определяли значение базиллярного угла основания черепа.

Энцефалометрическое обследование осуществлялось согласно руководству по энцефалометрии и включало определение следующих параметров: длина, ширина и высота сосцевидных тел; длина, ширина и высота таламуса; длина и ширина гиппокампа; ширина мозга; высота мозга; длина,

ширина и высота полушарий; ширина боковых желудочков. Применение энцефалометрических методик осуществляли согласно руководствам по изучению головного мозга (Блинков, 1964; Курбатов, 2000).

Для обработки изображений применяли программное обеспечение томографа. Ввод, накопление, хранение и первичную сортировку данных исследования осуществляли с использованием ПК и ППП Excel.

Статистическую обработку результатов проводили с применением пакета анализа «Microsoft Excel» и Statistica 6.0, NCSS 2004. Для определения половых различий использовали критерий Уилкоксона-Манна-Уитни. Для определения степени связи возраста и исследуемых параметров вычисляли коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения значимости различий между несколькими выборками использовали тест Крускал-Уоллиса. Центральные тенденции и рассеяния количественных признаков описывали средним значением M и стандартной ошибкой среднего значения m , а также с помощью медианы и интерквартильного размаха в зависимости от вида распределения.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Возрастные особенности анатомии сосцевидных тел гипоталамуса у мужчин и женщин по данным МРТ

При изучении онтогенетических особенностей размеров черепа и головного мозга человека было выявлено, что пик возрастных отличий приходится на юношеский период: 17-21 год у мужчин и 16-20 лет у женщин. Можно отметить, что динамика средних значений выбранных краниометрических показателей у мужчин и женщин имеет общую тенденцию к увеличению значений до юношеского возраста с последующим снижением к пожилому. Эти данные полностью соответствуют результатам других исследований возрастных изменений головного мозга и черепа (Байбаков, 2009). При этом ряд энцефалометрических показателей обнаруживали достоверную корреляционную зависимость с анатомическими размерами черепа. Длина, ширина и высота черепа достоверно коррелировали с

соответствующими показателями головного мозга, показывая при этом сильную связь (0,80-0,93). Также отмечалась достоверная корреляционная зависимость между параметрами боковых желудочков и высотой черепа. Связь умеренной силы регистрировалась между показателями гиппокампа и размерами черепа (0,32-0,53). В разной степени выраженности все выбранные для исследования размеры структур головного мозга коррелировали с анатомическими размерами черепа, за исключением сосцевидных тел.

На полученных при МРТ изображениях видно, что расположение сосцевидных тел в полости черепа не претерпевало возрастных изменений. По-видимому, данная особенность связана с локализацией сосцевидных тел относительно костей основания черепа и других мозговых структур. Для подтверждения этой гипотезы нами были исследованы рентгенограммы животных разных таксономических групп. При этом изучали анатомическую выраженность сосцевидных тел относительно значений базилярного угла основания черепа. Данный угол образуется между назионом, селярной точкой и линией ската. В своем исследовании мы не ставили задачу изучения значений базилярного угла у представителей разных поло-возрастных групп ввиду большого количества работ, посвященных данной тематике (Сперанский, 1988; Dhopatkar, Bhatia, Rock, 2002; Алешкина, 2011). Так у животных, значения базилярного угла которых превышало 160° (крысы), сосцевидные тела анатомически не определялись. При уменьшении значений данного угла до $145-150^{\circ}$ можно видеть сосцевидные тела привычной эллипсоидной формы (кошки, собаки). У человека значения базилярного угла колеблются в пределах $90-140^{\circ}$. Отсутствие плотного контакта между мозгом и костями основания черепа определяет анатомические предпосылки к крупным сосцевидным телам гипоталамуса человека. Возможно, что увеличение данных структур промежуточного мозга в эволюции происходит под воздействием изменений определенных стратегий поведения животных и в тесной связи с трансформациями больших полушарий головного мозга и осевого скелета.

В результате проведенного исследования впервые установлено, что размеры сосцевидных тел гипоталамуса человека не имеют половых отличий в различных возрастных группах и не обнаруживают корреляционной связи с анатомическими размерами структур головного мозга и черепа. Кроме того, обнаружено, что форма сосцевидных тел определяется минимальным механическим воздействием со стороны окружающих их костных структур и связана с особенностями конфигурации костей основания черепа

Тонкая препаровка показала, что при обычном строении артериального круга мозга основными артериальными стволами для сосцевидных артерий служат правая и левая задние соединительные артерии, и задние мозговые артерии. При этом большее участие в формировании артерий сосцевидных тел принимают задние соединительные артерии. Как правило, число ветвей к сосцевидным телам от задних мозговых артерий не превышает двух для каждого сосцевидного тела. В то время как от задних соединительных артерий к ним отходят по четыре ствола на каждое.

При наличии атрезий и гипоплазий задних мозговых или задних соединительных артерий, от которых в норме отходят артерии к сосцевидным телам, они получают артериальную кровь из ветвей основной артерии. При этом число артериальных стволов на каждое сосцевидное тело не уменьшается. По нашим данным, сосцевидные тела независимо от варианта строения артериального круга мозга получают кровь из 6-8 артерий каждое. Все указанные артериальные стволы, анастомозируя между собой, образуют густую внутриоргannую сосудистую сеть.

По литературным данным известно, что такие структуры обонятельного анализатора, как обонятельный тракт и обонятельный треугольник, получают артериальную кровь от одной артерии (Виллигер, 1930; Гайворонский, 2000), а сосцевидные тела, которые содержат в себе волокна нейронов третьего порядка, кровоснабжаются лучше. Данный факт ставит под сомнение принятый на сегодняшний день тезис о том, что сосцевидные тела по своей функции являются лишь подкорковым центром обонятельного анализатора (Сапин,

2012), который у человека не является основным. Так как затраты энергии на обеспечение активности определенной структуры должны окупаться за счет ее функции.

Гистологическая характеристика ядерных образований сосцевидных тел головного мозга людей разного возраста

Применение выбранных методик позволило нам дать морфологическую характеристику нейро-глиальных отношений, а также динамику числа микрососудов в ядрах сосцевидных тел у людей в различных возрастных и половых группах. По нашим данным, в сосцевидных телах, как в стромальном, так и в паренхиматозном компоненте, развиваются выраженные возрастные изменения, носящие инволютивный характер.

В первом периоде зрелого возраста количество нервных клеток уменьшилось на 22,3% по сравнению с юношеским периодом (Рис.1). Нейроны относительно крупные – овальной, реже полигональной формы. При окраске по Ниссля цитоплазма нейронов базофильная, имеет ровный характер окраски. Вещество Ниссля хорошо заметно, распределено диффузно по всей цитоплазме. Ядра нейронов крупные, округлой формы с ровными, четкими границами. Ядрышко ориентировано по центру. Характерным отличительным признаком данной возрастной группы является наличие в некоторых полях зрения нейронов, в цитоплазме которых, в области аксональных бугорков определялись гранулы липофусцина золотисто-желтого цвета. В клетках с пигментными включениями отмечалась эктопия ядра.

Во втором периоде зрелого возраста среднее количество нейронов уменьшилось по сравнению с предыдущим периодом на 32%. При этом, если в первом периоде зрелого возраста среднее количество клеток, в цитоплазме которых регистрировались гранулы пигмента незначительно: 5,75% от общего количества нейронов, то во втором периоде липофусцин присутствовал в большинстве нейронов (Рис.1).

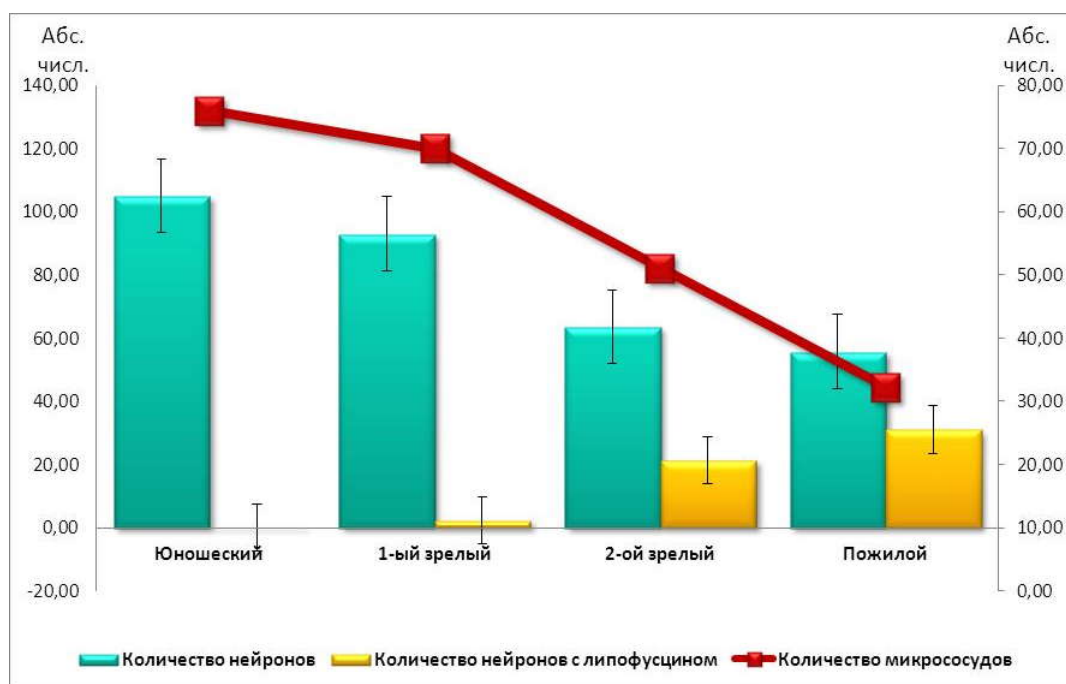


Рис. 1. Изменения количества микрососудов и нейронов в сосцевидных телах в разные возрастные периоды ($M \pm ci$)

В полях зрения отмечали нейроны в различных стадиях острого набухания. Их размер значительно крупнее, чем в более раннем возрасте, они имели округлую форму и отчетливо выраженную цитоплазматическую мембрану. Цитоплазма нейронов при окраске по методу Ниссля бледно-голубая, заполнена гранулами липофусцина. Ядро гиперхромно, содержит базофильные зерна и сдвинуто на периферию. Ядрышко небольших размеров, также расположено не по центру. Хроматин нежный, ориентирован по периферии. В полях зрения отмечался феномен образования клеток-теней, представленных слабовыраженной цитоплазматической мембраной, цитоплазма которых замещена белковым слабобазофильным субстратом; клеточная и ядерная мембраны не контурируются, иногда слабо намечается очень бледно окрашенное ядрышко. В некоторых полях зрения обнаружены скопление глиальных клеток по периферии клеточных тел.

В пожилом возрасте достоверного изменения количества нервных клеток по сравнению с данными второго периода зрелого возраста не выявлено. Нейроны сгруппированы вокруг сосудов, стенки которых склерозированы, а в

некоторых из них отмечается плазматическое пропитывание и расслоение стенки. Вокруг сосудов отмечается расширение периваскулярных пространств, превышающее размер сосуда почти в четыре раза. Цитоплазма нейронов окрашена в бледно-синий цвет, заполнена гранулами липофусцина. Площадь нейронов в пожилом возрасте достоверно больше данного показателя в юношеском возрасте на 30,8% ($p = 0,000002$). Ядро нейронов также бледно окрашено, сдвинуто на периферию. В ядрах отмечалась маргинация хроматина. В полях зрения наблюдалось значительное количество клеток-теней, представленных бледной цитоплазматической мембраной.

При корреляционном анализе обнаружена умеренная достоверная корреляционную связь между возрастом и количеством клеток глии (0,56; $p < 0,05$). Среднее значение количества клеток глии достоверно увеличивается относительно возраста на 51% ($p = 0,000000$). Данный показатель увеличивается на 8% к первому зрелому возрасту, на 42,6% ко второму зрелому возрасту, на 51% к пожилому возрасту относительно значений юношеского периода (Рис.2). При этом разница значений между периодами составляет: 8% ($p = 0,000025$) между юношеским и первым зрелым, 41,5% ($p = 0,000000$) между первым зрелым и вторым зрелым и 8,6% (0,08029) между вторым зрелым и пожилым возрастом. Эти данные позволяют предположить, что во втором периоде зрелого возраста происходят процессы, предопределяющие резкое увеличение числа глиальных клеток в сосцевидных телах. При этом, различие средних значений численности клеток глии между вторым периодом зрелого возраста и пожилым возрастом не является статистически достоверным.

Также обнаружено уменьшение среднего количества микрососудов относительно возраста (Рис.2). В первом периоде зрелого возраста данный показатель уменьшается по сравнению со значениями в юношеском периоде на 8,4% ($p = 0,001349$). Во втором периоде зрелого возраста происходит дальнейшее уменьшение его значений на 33,1 % ($p = 0,000000$), а в пожилом – еще на 29,4% ($p = 0,000065$). Таким образом, разница значений данного

показателя между юношеским и пожилым возрастом составляет 56,8% ($p = 0,000000$).

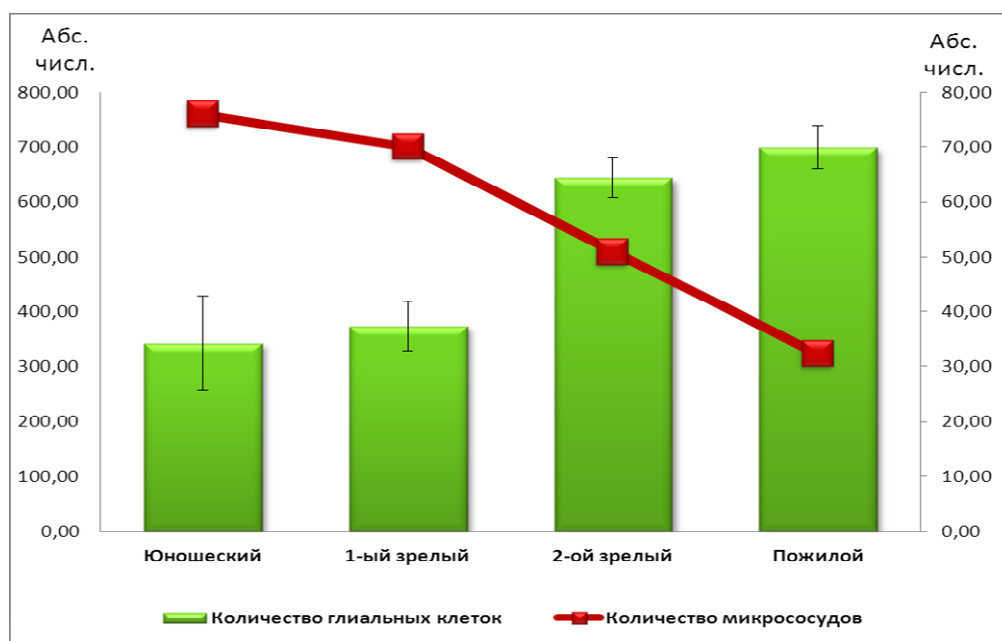


Рис.2. Динамика количества глиальных клеток и микрососудов в сосцевидных телах в разные возрастные периоды ($M \pm ci$)

С увеличением возраста достоверно повышались значения глио-сосудистого соотношения ($p = 0,000000$). В первом периоде зрелого возраста данный показатель увеличился по сравнению со значениями в юношеском возрасте на 21,4%. Во втором периоде зрелого возраста он вырос по сравнению с предыдущим на 61,9%, а в пожилом – на 40%. Таким образом, наиболее выраженное увеличение показателя глио-сосудистого отношения наблюдалось во втором периоде зрелого возраста.

На основании полученных данных можно отметить наличие возрастных изменений в ядрах сосцевидных тел. Данные изменения характеризуются уменьшением среднего количества нейронов на фоне роста популяции глиального компонента и редукции микрососудов.

В качестве критического периода можно отметить второй период зрелого возраста. Именно в данный отрезок времени происходят наиболее выраженные изменения архитектоники сосцевидных тел: снижение количества

микрососудов на 33,1%, увеличение числа глиальных клеток на 41,5%, уменьшение популяции нейронов на 32%.

Иммуногистохимическая характеристика инволютивной перестройки сосцевидных тел

У людей разного пола при иммуногистохимическом исследовании нейронов и глии ядер сосцевидных тел был обнаружен ряд возрастных особенностей. Проведенное исследование показало, что наибольшая концентрация клеток, обладающих GFAP-позитивной реакцией, сосредотачивается в области поверхностной глиальной пограничной мембраны. Эта мембрана представляет собой своеобразную капсулу сосцевидных тел, окружая их ядерные образования по поверхности, и состоит из расположенных в несколько слоев GFAP-иммунопозитивных клеток и волокнистых структур. Поверхностный слой сосцевидных тел состоит из плотно расположенных в 3-6 рядов уплощенных клеток округлой формы, между которыми четко визуализируются многочисленные отростки. Дать точную количественную оценку толщины данного слоя клеток и волокон не представляется возможным ввиду особенностей их расположения. Сосцевидные тела представляют собой полусферы, обладающие высокой индивидуальной вариабельностью.

Будучи распределенным по поверхности GFAP-иммунопозитивный слой повторяет искривления поверхности сосцевидных тел, и при количественной оценке его толщины велика вероятность погрешности. Вместе с тем у представителей обоих полов с возрастом отмечено визуальное истончение данного слоя клеток и волокон, приблизительно в полтора-два раза.

В центре препарата GFAP-иммунопозитивные клетки расположены редко и, как правило, вблизи микрососудов, имеют выраженную отростчатую структуру. С возрастом количество этих клеток также изменяется, увеличиваясь ко второму периоду зрелого возраста, и достоверно уменьшаясь в старческом возрасте (рис.3 а,г).

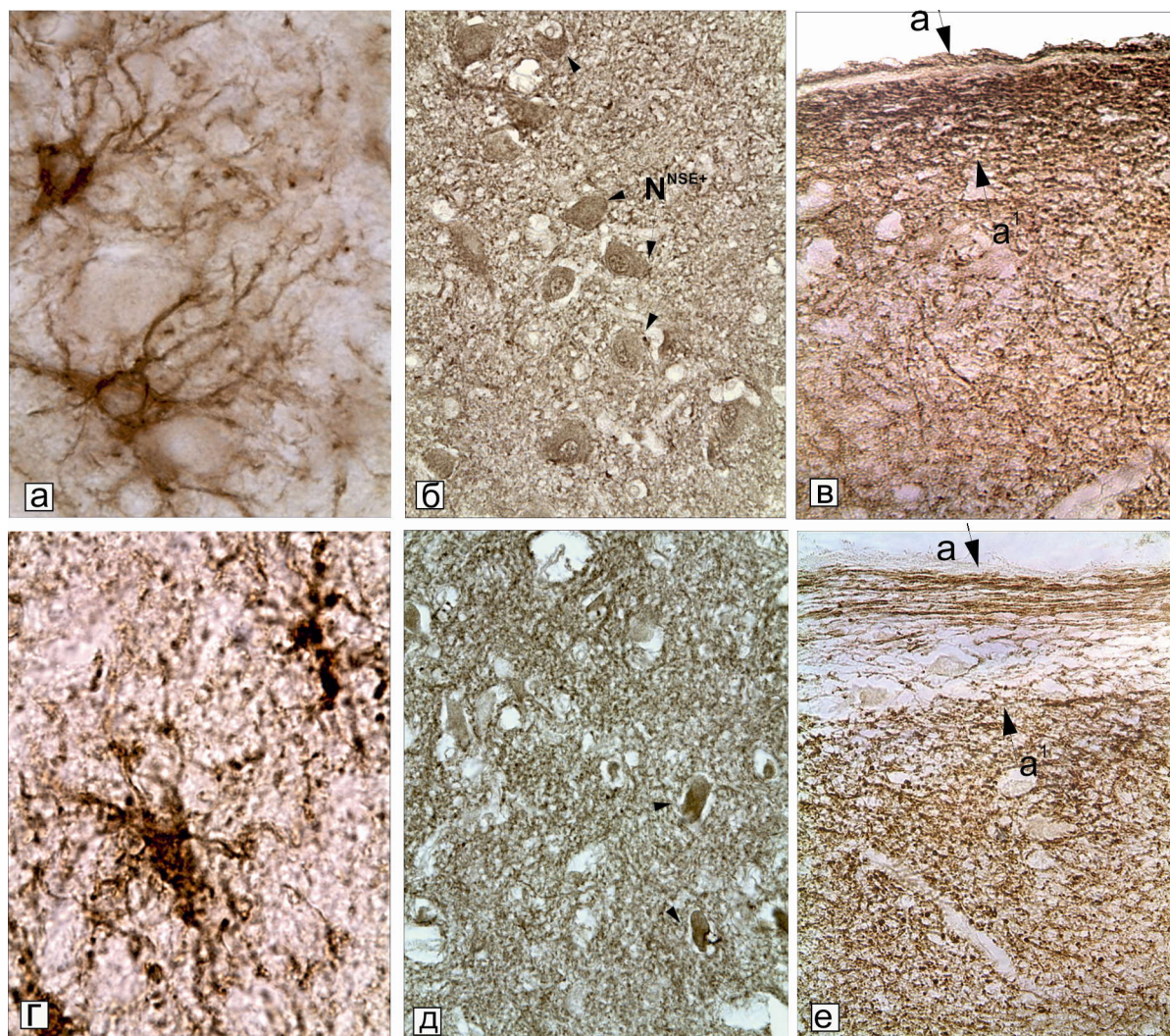


Рис. 3 Возрастная инволюция GFAP, NSE, MBP-позитивных клеток сосцевидных тел женщин и мужчин

а, г – астроциты медиального ядра сосцевидного тела женщин 27 лет (а) и 69 лет (г). Видны тела клеток. С возрастом отмечается уменьшение количества клеток, позитивная реакция на GFAP определяется в виде глыбок темного цвета (x100). б, д – нейроны медиального ядра мужчин 34 лет (б) и 73 лет (д). Снижение количества NSE-позитивных клеток с возрастом (x40). в, е – MBP-позитивные волокна сосцевидных тел в поверхностных отделах латеральной стороны сосцевидных тел мужчин 27 лет (в) и 73 лет (е). aa¹ – слой циркулярных волокон на поверхности сосцевидного тела. Под ним располагается область разнонаправленных волокон. С возрастом слой aa¹ истончается, в нем выражены пустоты, а волокна в глубине препарата теряют вид пучков (x20)

Рассматривая вопрос накопления GFAP в астроцитах пограничной глиальной мембраны сосцевидных тел, нельзя не указать, что функция данного белка заключается в обеспечении стабильной морфологии тел и отростков клеток глии (Lerekhin, 2001), в формировании нормальной архитектоники нервной ткани, поддержании целостности гемато- и ликворознцефалического барьеров (Dingetal., 1998), в обеспечении нейро-глиальных отношений.

Снижение количества GFAP-иммунопозитивных клеток в сосцевидных телах в пожилом и старческом возрасте может косвенно свидетельствовать об увеличении проницаемости гемато- и ликвороэнцефалического барьеров, что в свою очередь приводит к инволютивной трансформации нейронов.

Иммуногистохимическая реакция на NSE показала достоверное уменьшение количества NSE-иммунопозитивных клеток с возрастом, что наблюдалось в препаратах у людей обоего пола (рис.3 б,д). Вместе с тем, наиболее выраженные изменения количества нейронов, дающих положительную реакцию к NSE, у мужчин и женщин имели место в разные возрастные периоды. Для женщин таким возрастом можно считать 45-50 лет, для мужчин 60-65 лет. При оценке локализации NSE-иммунопозитивных клеток можно отметить, что в молодом возрасте нами не обнаружено определенных закономерностей в распределении этих клеток в препарате. При этом, начиная с 45 летнего возраста, в препаратах сосцевидных тел у лиц обоего пола можно видеть, что наибольшее количество NSE-иммунопозитивных клеток располагается периваскулярно, что, по-видимому, связано с изменением в гемодинамике данной структуры с возрастом.

Исследование, направленное на изучение MBP-иммунореактивности в сосцевидных телах, показало, что в данных структурах мозга, несмотря на присутствие разной степени MBP-позитивных волокон по всему препарату, можно выделить три зоны их наибольшей локализации. Большое количество MBP-иммунопозитивных волокон выявляется по поверхности сосцевидных тел в области их капсулы. Волокна располагаются компактно, образуя мелкую сеть. Глубже определяется разряжение волокнистых структур, обладающих MBP-иммунореактивностью. По направлению к центру препарата волокна располагаются плотнее и образуют компактно расположенные однонаправленные тяжи. В зависимости от пола нами не было выявлено достоверных отличий по степени выраженности экспрессии MBP в сосцевидных телах. Вместе с тем обнаружены достоверные возрастные изменения, характеризующиеся снижением количества волокнистых структур,

экспрессирующих данный протеин, как по периферии, так и в центре препарата (рис. 3в,е). Нормальное функционирование головного мозга во многом зависит от состояния межнейронных связей, отростков нейронов и синаптических контактов. Уменьшение количества МВР-иммунопозитивных волокон в пожилом возрасте позволяет предположить нарушение синаптических связей как в самих сосцевидных телах, так и за их пределами, так как миелиновые оболочки аксонов регулируют скорость проведения нервных импульсов по нервным волокнам и их синхронизацию, обеспечивая тем самым адекватную синаптическую пластичность (Markham, Greenough, 2004). Возрастное снижение уровня экспрессии МВР отражает выраженный инволютивный процесс в ядрах сосцевидных тел.

Цито- и ангиоархитектоника сосцевидных тел головного мозга людей разного пола

Для изучения половых особенностей цито- и ангиоархитектоники сосцевидных тел гипоталамуса нами были выбраны возрастные периоды, начиная с юношеского, который составляет для мужчин 17-21 год и 16-20 лет - для женщин. Данный период выбран не случайно. Он характеризуется окончанием интенсивного роста и формирования организма, является началом периода стабилизации личности, самоопределения и формирования мировоззрения. В этот же период происходит гендерное самоопределение, которое несет в себе не только биологический, но и социальный смысл.

В юношеском возрасте гистологическая картина ядер сосцевидных тел головного мозга у представителей разных полов практически не отличается. Достоверные отличия обнаруживаются лишь по численности астроцитарных глиоцитов: у мужчин количество глиоцитов превалирует на 16,2% над аналогичным показателем в женской группе ($p = 0,014153$). Притом, что количество нейронов в обеих группах практически одинаково, наличие достоверных отличий по показателю количества глиальных элементов может косвенно свидетельствовать о выраженной функциональной нагрузке нейронов

в сосцевидных телах мужской группы. Такое предположение становится возможным ввиду того, что астроциты наряду с другими глиальными элементами входят в состав сателлитной глиальной популяции, которая вместе с другими функциями оказывает влияние на состояние нейронов. Установлено, что при повышенной физической или умственной нагрузке, активность нейронов возрастает. На это указывает увеличение как фоновой активности самих нейронов, так и числа сателлитных глиоцитов (Оржиховская, 2006). Соответственно этому мы можем предположить, что в юношеском возрасте нейроны сосцевидных тел гипоталамуса у мужчин испытывают большие нагрузки, чем у женщин. В остальном гистологическая картина ядерных образований сосцевидных тел головного мозга у представителей обоих полов в юношеском возрасте не имеет каких-либо особенностей.

В первом периоде зрелого возраста отмечена редукция сосудистого русла в ядрах сосцевидных тел у представителей обоих полов в среднем на 8%, а умеренный липофусциноз наблюдался лишь у мужчин. В данном возрасте отличительной морфологической особенностью препаратов в мужской группе было большое количество клеток макроглии. Среднее значение этого показателя у мужчин составляет $427,57 \pm 13$, что на 25,4% достоверно больше, чем в женской группе ($p = 0,000202$). При этом морфологических особенностей клеток глии в различных гендерных группах не определялось. В первом периоде зрелого возраста регистрировалось меньшее количество нервных клеток в мужской группе на 12,2% по сравнению с женской ($p = 0,000805$).

При оценке общей морфологической картины сосцевидных тел головного мозга во втором периоде зрелого возраста у обоих полов обращает на себя внимание уменьшение числа микрососудов и нейронов. При этом отмечено увеличение количества глиальных клеток. Вокруг полнокровных сосудов в препаратах как мужской, так и женской группы регистрировалось выраженное расширение периваскулярных пространств, превышающее значение диаметра сосуда в 3 раза. В ряде сосудов хорошо заметно расслоение сосудистой стенки с признаками плазматического пропитывания, глиальные и крупные нервные

клетки сгруппированы вокруг расширенных полнокровных сосудов. В цитоплазме нейронов у обоих полов видны гранулы липофусцина. Следует отметить, что в женской группе до рассматриваемого возраста пигментных включений в цитоплазме не определяется. Второй период зрелого возраста у женщин характеризуется резкой инволюцией ядер сосцевидных тел, что наиболее ярко проявляется в редукции сосудистого компонента на 44,7% по сравнению с предыдущим возрастным периодом. При этом происходит рост числа глии на 49,2%, на фоне которого снижается численность нейронов на 36,4%. Эти цифры достоверно превышают значения соответствующих показателей в мужской группе, что свидетельствует о более выраженном инволютивном процессе в ядрах сосцевидных тел у женщин, в возрасте 36-55-ти лет. Возможно, это связано с изменением гормонального статуса в данный период жизни. Во втором периоде зрелого возраста в организме человека активируются процессы инволютивного характера в гипоталамо-гипофизарно-гонадной системе (Бабичев, 1981; Дильман, 1982; Дубынин, 2004). В указанных структурах происходят определенные морфологические изменения, отражающиеся на функциональном состоянии организма в целом. В гипоталамусе в период от 45 лет до 60 лет снижается выделение либеринов, которые стимулируют секрецию тропных гормонов, в том числе воздействующих на половую систему (Арутюнян, 2005; Мамедов, 2014). У мужчин в возрасте в 50-60 лет в ответ на инволютивные изменения в гипоталамусе происходят атрофические изменения glanduloцитов яичка, что ведет к уменьшению синтеза тестостерона и снижению уровня андрогенов в организме, в свою очередь, по механизму обратной связи оказывает влияние на ядра гипоталамуса (Sternbach, 1998). Указанные изменения в мужском организме растянуты в среднем на 20-25 лет и протекают латентно. У женщин это процесс начинается раньше: в среднем в 45 лет, и протекает более стремительно, продолжаясь 1,5 – 2 года (Tang, 1996), что совпадает с нашими данными о трансформациях в структуре сосцевидных тел.

В пожилом возрасте у представителей обоих полов нарастают инволютивные процессы, начавшиеся во втором периоде зрелого возраста. На фоне продолжающейся редукции сосудистого русла уменьшается количество нейронов. При этом можно отметить, что в мужской группе данный процесс происходит более интенсивно, чем в женской. Сокращение среднего количества микрососудов в пожилом возрасте у мужчин протекает в три раза быстрее, чем у женщин. Иными словами можно сказать, что для женщин критическим морфофункциональным периодом является второй период зрелого возраста, а для мужчин – пожилой. Возможно, это определяет гендерные особенности поведения людей в разном возрасте. Как нельзя более ярко этот процесс может быть охарактеризован при рассмотрении изменений, имеющих место в сосцевидных телах, во втором периоде зрелого возраста. В силу этого мы в своем исследовании разделили данный возраст на субпериоды.

При сопоставлении данных динамики количества глиальных клеток, нейронов и микрососудов между первым периодом зрелого возраста и первым субпериодом достоверные изменения были получены большей части в мужской группе: на 34,8% возросло число микрососудов ($p = 0,000123$), на 31,6% увеличилось среднее количество глиальных клеток ($p = 0,001928$) и на 66,1% стало больше нейронов с гранулами липофусцина ($p = 0,000000$). В женской группе достоверно увеличилось количество клеток с зернами пигмента в цитоплазме. Следует отметить, что именно в данном возрасте в нейронах сосцевидных тел женской группы обнаружен липофусцин. При этом клетки с пигментными включениями по отношению к общему числу нейронов занимали 13,8%.

Во втором субпериоде (41-45 лет) в архитектоники ядер сосцевидных тел также обнаружены достоверные изменения относительно пола. В женской группе достоверно резко сокращается на 40,7% число микрососудов ($p = 0,035689$). При этом в сосцевидных телах у мужчин достоверных изменений по сравнению с предыдущим субпериодом не регистрируется. Гистологическая картина данного возраста резко контрастирует с более молодыми возрастными

группами. Если в предыдущих возрастах клетки имели различные очертания: встречались округлые, веретеновидные и полигональные клетки, то в данном возрасте нейроны имеют в основном округлую форму, располагаясь группами возле расширенных микрососудов. Особенно ярко данные изменения проявляются в женской группе. Цитоплазма нейронов содержит гранулы липофусцина. Ядро имеет четкие контуры, пигментными зернами смещено на периферию. Ядрышко базофильно окрашено и также смещено от центра. Обращает на себя внимание увеличение площади нейронов и их ядер в женской группе. Площадь нейрона в женской группе достоверно больше аналогичного показателя у мужчин на 13,6% ($p = 0,028281$).

В возрасте 41-45-ти лет достоверных изменений динамики числа клеток глиии, нейронов и микрососудов по сравнению со значениями предыдущего возраста не выявлено, но вместе с тем при изучении микропрепаратов можно обнаружить изменения, которые до данного возраста не проявлялись. Более ярко эти процессы проявляются в препаратах женской группы. В некоторых полях зрения глиоциты образуют скопления в 3-5 клеток возле нейронов. При этом глиальные клетки осуществляют плотный контакт с их цитоплазмой, нарушая ее целостность. Нейроны, вокруг которых формируются эти скопления, крупные, округлой формы со слабобазофильной цитоплазмой, заполненной гранулами липофусцина. Ядро крупное, зернистое, окрашено неравномерно с участками просветления. Выражена маргинация хроматина. Ядрышко, окрашено бледно, расположено эксцентрично, в некоторых клетках не определяется. Ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО) сдвинуто в сторону цитоплазмы. При межгрупповом сравнении по половому признаку обращает на себя внимание достоверное отличие количества микрососудов в сосцевидных телах. В полях зрения женской группы их число меньше на 3,6% ($p = 0,002180$).

В субпериоде 51-60 лет характерной особенностью для гистологической картины сосцевидных тел является увеличение расстояния между волокнами и клетками, редукция сосудистого компонента и сокращение числа нейронов. В

ряде полей зрения в обеих гендерных группах видны артериолы и венулы с плазматическим пропитыванием стенки. Количество микрососудов имеет в данном возрасте у представителей разных полов достоверные отличия средних значений. Так у женщин среднее значение числа микрососудов меньше чем у мужчин на 28,8% ($p = 0,010076$). Нервные клетки имеют округлую форму и располагаются вокруг расширенных микрососудов, образуя своеобразные группы по 3-6 нейронов. В женской группе в данном субпериоде на 38,1% сокращается среднее количество микрососудов ($p = 0,013411$). В мужской группе к этому возрасту в сосцевидных телах регистрируются достоверные изменения показателей количества клеток глии, нейронов и микрососудов. Глиальных клеток становится больше на 14,3% ($p = 0,018538$), а среднее число нейронов и микрососудов сокращается на 3% ($p = 0,000405$) и 16,4% ($p = 0,000133$), соответственно.

Нами было показано, что у представителей разных полов время наступления и выраженность инволютивных изменений в сосцевидных телах имеет определенные особенности. Для женщин периодом наиболее значимых трансформаций может быть обозначен возраст 41-45 лет, а изменения архитектоники в мужской группе происходят на пять лет позже (45-50), достигая наибольшей степени выраженности в пожилом возрасте. Наличие гендерной латерализации во времени наступления инволюции ядер сосцевидных тел, позволяет нам предположить наличие связи между данным процессом и возрастным изменением гормонального статуса.

Патоморфологические трансформации цито- и ангиоархитектоники сосцевидных тел головного мозга у мужчин при хронической алкогольной интоксикации

Своеобразной моделью инволютивных трансформаций в сосцевидных телах являются изменения в них при алкогольной болезни у лиц первого зрелого возраста.

При оценке общей гистологической картины сосцевидных тел головного мозга у лиц, имевших алкогольную зависимость, определяются изменения архитектоники нехарактерные для данного возраста. При изучении микроскопической картины сосцевидных тел у данной категории лиц обращает на себя внимание малое количество микрососудов. По сравнению с группой мужчин, не имевших в анамнезе алкогольной болезни, их среднее количество достоверно меньше на 47,4% ($p = 0,000000$). Сами сосуды патологически изменены: склерозированы, определяется расслоение их стенки с плазматическим пропитыванием, выражены участки просветления периваскулярных пространств. Изменение количества сосудов происходит на фоне достоверного увеличения глиальных клеток на 30,4% и уменьшения числа нейронов в полях зрения на 44% по сравнению с показателями аналогичного возраста и пола. При этом сами нейроны имеют нехарактерный для данной возрастной группы вид: наблюдается острое набухание цитоплазмы с явлениями хроматолиза. В некоторых полях зрения выявляются клетки-тени. Площадь клеток в препаратах мужчин с алкогольной болезнью больше на 34,4% ($p = 0,043846$). В полях зрения определяется больше на 86% ($p = 0,000000$) число клеток, в цитоплазме которых определяются гранулы липофусцина. Данный феномен можно связать с гипоксией и нарушением доставки питательных веществ к нейронам, ввиду выраженной редукции сосудистого русла. Можно предположить, что увеличение популяции астроглии в данном возрасте представляет собой своеобразный компенсаторный механизм, характерный для более старших возрастных групп.

Вместе с тем, при сопоставлении данных архитектоники сосцевидных тел лиц с алкогольной интоксикацией в возрасте 22-35-ти лет с данными, полученными у мужчин во втором периоде зрелого возраста, также обнаруживаются достоверные отличия. Несмотря на некоторую схожесть общей гистологической картины, сосцевидные тела у мужчин с алкогольной интоксикацией отличаются меньшим количеством микрососудов: разница по

данному показателю составляет 40,5% ($p=0,000000$). При этом средняя площадь нейронов превышает значения более старшей группы на 25% ($p = 0,036530$).

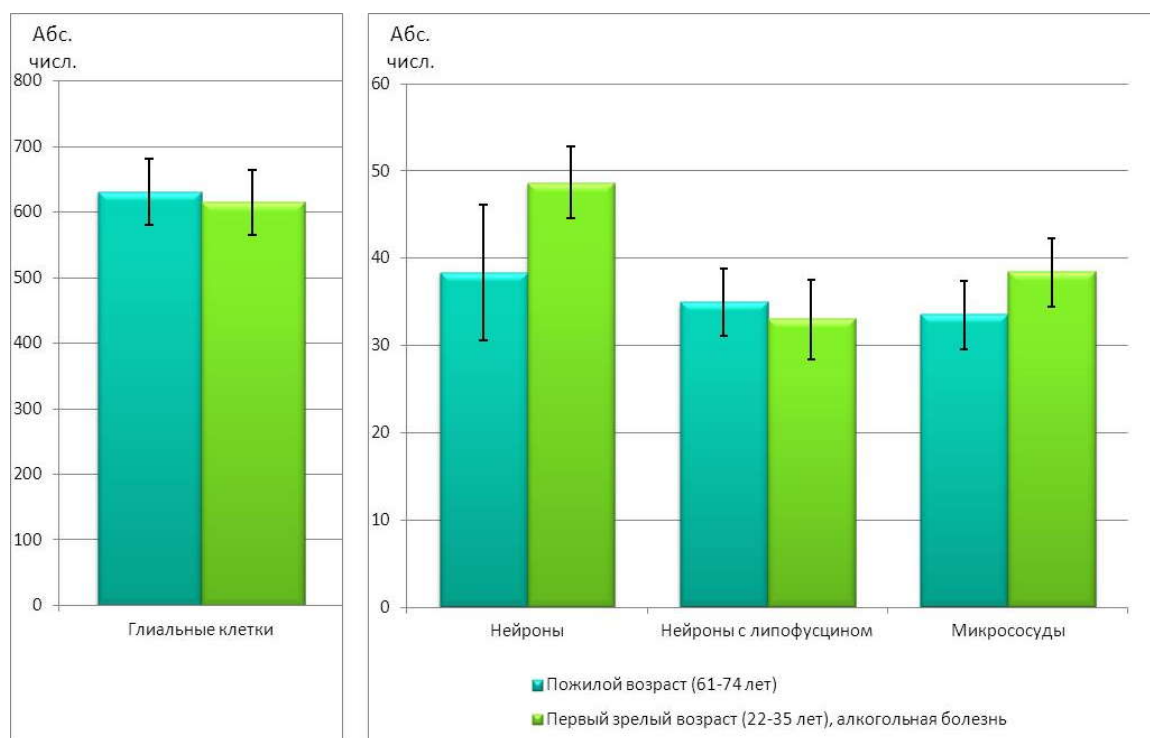


Рис.4. Сравнение показателей ядер структурных компонентов сосцевидных тел у мужчин пожилого и первого зрелого возраста с алкогольной болезнью ($M \pm ci$)

Гистологическая картина ядер сосцевидных тел у мужчин первого периода зрелого возраста с алкогольной болезнью в анамнезе, по нашим данным, соответствует изменениям, характерным для пожилого возраста (Рис.4). В полях зрения в обеих группах определяются клетки, цитоплазма которых содержит гранулы липофусцина. Следует отметить, что ни количество пигмента внутри цитоплазмы нейронов, ни количество самих нейронов с пигментными включениями у лиц с алкогольной болезнью не соответствуют данным своей поло-возрастной группы, но достоверно не отличаются от средних значений данного параметра в препаратах мужчин пожилого возраста. Сами нейроны в препаратах обеих групп имеют схожий вид. Клетки крупные, округлой формы. При окраске по Ниссля цитоплазма нейронов имеет бледно-

голубой цвет и гомогенный вид. Внутри цитоплазмы тигроид практически не определяется. Цитоплазма нейронов перегружена липофусцином, ядро сдвинуто пигментом на периферию. Размеры ядра нейронов имеют статистически достоверные отличия. Средние значения площади ядра в препаратах мужчин с алкогольной болезнью меньше, чем у пожилых людей того же пола на 25% ($p = 0,001496$). При этом во многих клетках в сосцевидных телах при алкогольной болезни присутствуют признаки кариорексиса и кариолизиса. Выражена маргинация хроматина и бледность ядрышка. При оценке средних значений количества микрососудов можно отметить визуальное преобладание данного параметра в препаратах лиц с алкогольной болезнью на 12,7%. Но статистически данное отличие не является достоверным ($p = 0,945455$). Если говорить о достоверных отличиях между исследуемыми группами, то следует обратить внимание на показатель количества нейронов. В группе мужчин пожилого возраста его значения достоверно ниже на 21,2% ($p = 0,041086$), что вполне соответствует предположению о длительной онтогенетической инволюции ядер сосцевидных тел.

В данном исследовании нами показано, что при алкогольной болезни в ядрах сосцевидных тел у мужчин 22-35-ти лет имеют место необратимые инволютивные трансформации, которые являются более характерными для лиц пожилого возраста. Гибель нейронов приводит к нарушению функциональных связей между сосцевидными телами, корой и подкорковыми структурами, что в свою очередь наряду с прочими проявлениями алкогольной болезни может приводить к нарушениям в сфере социальной адаптации. Данное исследование позволяет предположить, что изменение социального поведения, свойственные как для пожилых людей, так и для лиц, злоупотребляющих алкоголем, имеет свой морфологический субстрат.

По нашему мнению, изменения в сосцевидных телах молодых людей с алкогольной энцефалопатией и людей пожилого возраста имеют схожий механизм. Алкогольное повреждение сосцевидных тел представляет собой своеобразную модель, позволяющую в короткий срок увидеть проявления

инволюции, которые в обычных условиях растянуты на десятилетия. В настоящее время считается признанным наличие эндокринной составляющей при развитии атеросклероза в старших возрастных группах (Burchardt et al., 2000). Некоторые авторы признают возрастное снижение половых гормонов одним из факторов развития артериальной гипертензии в возрасте старше 45 лет (Калиниченко, 2007, Vermeulen, 1991). Описаны клинические исследования, подтверждающие снижение уровня тестостерона у мужчин 45-60 лет в среднем на 46,5%, что коррелирует с повышением концентрации холестерина и атерогенных липидов в плазме крови (Карпова, 2002). Следствием нарушения гемодинамики являются все описанные выше инволютивные трансформации ядер сосцевидных тел старших возрастных групп.

При алкогольной болезни можно выделить два варианта действия алкоголя на сосцевидные тела: прямое (непосредственно на нейроны) и опосредованное (действие на гонады). Действие алкоголя на половые железы проявляется угнетением сперматогенеза, атрофическими и дегенеративными изменениями структуры герминативных и гормонпродуцирующих клеток (Herman, 2006). Основным фактором, поддерживающим нормальную структуру и метаболизм клеток мужских половых желез, является внутриорганный уровень тестостерона. Снижение его концентрации при алкоголизме обуславливает развитие гипогонадизма (Верткин и др., 2006). Вопрос об особенностях токсического действия алкоголя на нейроны до настоящего времени остается дискуссионным в силу того, что патогенез алкогольного повреждения головного мозга сложно объяснить каким-то единым механизмом. При этом все исследователи отмечают однозначность повреждающей направленности его действия. Среди многообразия мнений о патогенетическом воздействии этанола на головной мозг можно выделить четыре основных фактора: собственно нейротоксические эффекты алкоголя и его метаболита ацетальдегида, алиментарный дефицит витамина B1, нарушение структуры клеточных мембран и расположенных на них рецепторных комплексов, оксидативный стресс (Фаращук, 2004; Смирнова, 2008). Исследования влияния

острой алкогольной интоксикации на крупноклеточные гипоталамические ядра показали, что продукты метаболизма этанола активируют развитие оксидативного стресса, приводящего к повреждениям клеточных структур (Сивухина, 2003).

Многочисленные проводящие пути сосцевидных тел к корковым представительствам анализаторов позволяют нам предположить, наличие связи между ранними проявлениями алкогольной болезни и повреждением ядер сосцевидных тел.

Таким образом, проведенное морфологическое исследование установило, что размеры сосцевидных тел не имеют гендерных отличий в различных возрастных группах и не обнаруживают корреляционной связи с анатомическими размерами структур головного мозга и черепа. Вместе с тем, их архитектура характеризуется выраженной гендерной специфичностью: каждый возраст обнаруживает в разной степени выраженные половые особенности строения их ядерных образований. Нами было показано, что, как и другим областям головного мозга человека, сосцевидным телам присущ процесс возрастной инволюции. При этом у представителей разных полов время наступления и выраженность этих изменений имеет определенные особенности. Настоящее исследование впервые позволило определить ряд существенных структурных и иммуногистохимических характеристик сосцевидных тел головного мозга человека в разном возрасте с учетом половой принадлежности. Наличие выраженного полового диморфизма в архитектонике сосцевидных тел и в процессе их патоморфологических трансформаций позволяет высказать предположение о функциональной нагрузке данной структуры. Как показала наша работа, общепринятое мнение о том, что сосцевидные тела представляют собой сугубо коммуникативную структуру, не выдерживает критики ввиду наличия выраженной половой латерализации и возрастной инволюции их ядерных образований. Вместе с тем, наличие в сосцевидных телах аксонов промежуточного пучка третьего нейрона обонятельного анализатора не столько подтверждает то, что данные структуры

являются подкорковым центром обоняния, сколько акцентируют их участие в половом поведении. Полученные данные расширяют представления об особенностях морфологии сосцевидных тел, их функциональной нагрузке и онтогенетических трансформациях клеточного состава данной структуры, и дают новое направление исследованиям в области возрастной морфологии и физиологии головного мозга.

ВЫВОДЫ

1. Морфологическая организация сосцевидных тел имеет возрастные различия. В сосцевидных телах головного мозга определяется возрастная трансформация нейронов, глии и сосудов. Установлены сроки и последовательность инволюции, которая начинается с нейронов. Со второй половины первого периода зрелого возраста в сосцевидных телах наблюдается рост популяции глиальных клеток и сокращение числа нейронов. Данные процессы протекают на фоне редукции количества микрососудов и достигают своего максимума в пожилом возрасте
2. Во втором периоде зрелого возраста в латеральном и медиальном ядрах выявлено снижение числа нейронов и накопление липофусцина в сохранившихся клетках, что свидетельствует о снижении функции сосцевидных тел в последующие возрастные периоды.
3. У представителей разных полов цитологические закономерности сроков проявления и интенсивности инволютивных изменений ядер сосцевидных тел имеют свои особенности. Вторым периодом зрелого возраста у женщин (36-55 лет) характеризуется редукцией сосудистого компонента на 44,7% по сравнению с предыдущим периодом, происходит рост числа глии на 49,2%, а численность нейронов сокращается на 36,4%. Эти данные достоверно превышают соответствующие показатели в мужской группе. Выявленные различия доказывают, что в ядрах сосцевидных тел женщин, в возрасте 36-55 лет инволютивные изменения более выражены, чем у мужчин. Инволютивный процесс в сосцевидных телах у мужчин и женщин имеет гендерные особенности изменений средних значений основных соотношений между нейронами, глией и сосудами ядер. У женщин инволюция сосцевидных тел происходит в 41-45 лет, а у мужчин – на пять лет позже (46-50 лет), достигая максимальной степени выраженности в пожилом возрасте.

4. Возрастное снижение экспрессии нейромаркеров (GFAP - Glial Fibrillary Acid Protein; NSE - Neuron-Specific Enolase; MBP - Myelin-Basic Protein) обозначает фазы инволютивных процессов в ядрах сосцевидных тел. В начале происходит повышение содержания нейромаркеров, которое продолжается до второго периода зрелого возраста, а по мере старения, отмечается снижение их экспрессии.

5. При алкогольной болезни в ядрах сосцевидных тел происходит системная опережающая инволютивная трансформация нейронов, глии и сосудов, соответствующая пожилому возрасту. Гистологические и иммуногистохимические изменения организации сосцевидных тел гипоталамуса мужчин в первом периоде зрелого возраста с алкогольной энцефалопатией соответствуют пожилому возрасту.

6. Форма сосцевидных тел головного мозга человека связана с особенностями конфигурации основания черепа. В отличие от других млекопитающих у человека значение базилярного угла находятся в пределах $123-143^{\circ}$, что определяет искривление ствола мозга и формирование глубокой межножковой ликворной цистерны, в которой расположены сосцевидные тела. При такой топографии механическое воздействие на них со стороны окружающих тканей снижается.

7. Использование данных, полученных при применении методов для прижизненных исследований, показало, что сосцевидные тела гипоталамуса человека не обнаруживают возрастных изменений анатомических размеров. Выявлено отсутствие корреляционной зависимости между анатомическими размерами сосцевидных тел, полом, возрастом и краниоэнцефалометрическими показателями.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в журналах, рекомендованных ВАК РФ

1. **Павлов, А.В.** Относительные размеры мозгового черепа и масса головного мозга человека в онтогенезе в зависимости от пола и возраста [Текст] / А.В. Павлов // **Рос. медико - биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.** - 2005.- №1-2.- С. 19-21.
2. **Павлов, А.В.** Характеристика клеточного состава медиальных ядер сосцевидных тел промежуточного мозга у мужчин и женщин в возрасте 50-60 лет [Текст] / А.В. Павлов // **Рос. медико - биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.** - 2009.- №2.- С.16-20.
3. **Павлов, А.В.** Изменение линейных параметров черепа и отдельных структур головного мозга человека в возрастном аспекте по данным МР-томографии [Текст] / А.В. Павлов // **Рос. медико - биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.** - 2011.-№1.- С.20-25.
4. **Павлов, А.В.** Морфологическая характеристика клеточного состава медиальных ядер сосцевидных тел головного мозга мужчин при хронической алкогольной интоксикации [Текст] / А.В. Павлов // **Рос. медико - биол. вестн. им. акад. И.П.Павлова.** - 2011.-№2.-С.30-34.
5. **Павлов, А.В.** Морфологическая характеристика изменений цитоангиоархитектоники ядер сосцевидных тел человека в зависимости от пола и возраста [Текст] / А.В. Павлов // **Современные проблемы науки и образования.** – 2012. – № 1.- Электрон. дан.- Режим доступа: <http://www.science-education.ru/101-5557> (дата обращения: 21.02.2012).
6. **Павлов, А.В.** Сравнительная характеристика морфометрических параметров сосцевидных тел головного мозга женщин в разных возрастных группах [Текст] / А.В. Павлов // **Современные проблемы науки и образования.** – 2012. – № 4.- Электрон. дан.- Режим доступа: <http://www.science-education.ru/104-6766> (дата обращения: 27.07.2012).
7. **Павлов, А.В.** Возрастные изменения в медиальных ядрах сосцевидных тел головного мозга мужчин в возрасте от 17 до 75 лет [Текст] / А.В.

- Павлов // **Вестн. Рос. Военно-медицинской академии.**- 2013.- №1 (41). – С. 111-113.
8. **Павлов, А.В.** Возрастные изменения в структуре сосцевидных тел гипоталамуса человека [Текст] / А.В. Павлов // **Вестн. Ивановской медицинской академии.**- 2013.- Т.18, №3. – С.11-15.
9. **Павлов, А.В.** Гендерные особенности возрастной инволюции сосцевидных тел гипоталамуса человека [Текст] / А.В. Павлов, С.В. Савельев // **Фундаментальные исследования.**- 2013.- № 5,ч.1.- С. 120-123.
- 10.**Павлов, А.В.** Изменение глио-сосудистых соотношений в сосцевидных телах головного мозга человека в позднем постнатальном онтогенезе [Текст] / А.В. Павлов, С.В. Савельев // **Морфологические ведомости.**- 2013.- № 1. – С. 35-40.
- 11.**Павлов, А.В.** Иммуногистохимическая характеристика возрастных трансформаций клеточного состава сосцевидных тел головного мозга людей разных полов [Текст] / А.В. Павлов, С.В. Савельев // **Рос. медико - биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова.**- 2013.- №4.- С.12-16.

Патенты Российской Федерации

12. Пат. 2360612 РФ, МПК А Способ фиксации головного мозга без вскрытия полости черепа [Текст] / **А.В.Павлов**, М.В. Мнихович; РязГМУ им. акад. И.П. Павлова.- опубл. 10.07.09, Бюл. № 19. – 9 с.

Другие публикации

- 13.**Павлов, А.В.** Возрастные особенности размеров черепа [Текст] / А.В. Павлов, В.П. Рунков, С.В. Соловьев // Актуальные вопросы общей патологии: сб.- Рязань, 2003.-С. 93-95.
- 14.**Павлов, А.В.** Возрастные особенности изменения формы черепа человека [Текст] / А.В. Павлов // **Фундаментальные исследования.** - 2004. - №6.- С.100.- (Содерж. журн.: Современные проблемы эволюции: материалы заочной электронной конференции (Москва, 20-25 октября 2004 г.)).

15. **Павлов, А.В.** Взаимосвязь изменений относительных размеров мозгового черепа и массы головного мозга человека с репродуктивным периодом [Текст] / А.В. Павлов // Успехи современного естествознания.- 2005. - №4.- С. 62-63.- (Содерж. журн.: Фундаментальные исследования: заочная электронная конференция (Москва, 20-25 февраля 2005 г.).
16. **Павлов, А.В.** Взаимосвязь особенностей репродуктивного периода с относительными размерами мозгового черепа и массой головного мозга человека [Текст] / А.В. Павлов, Р.В. Каниткар // Актуальные вопросы патологии: сб. науч. тр. - Рязань, 2005. - С. 127-130.
17. **Павлов, А.В.** Изменение относительных размеров мозгового черепа и массы головного мозга человека в репродуктивном периоде [Текст] / А.В. Павлов, Р.В. Каниткар // Актуальные вопросы клинической и экспериментальной патологии: сб. науч. тр. - Рязань, 2005.- С. 115-117.
18. **Павлов, А.В.** Наблюдение корреляции между изменением длинно-широтного показателя головы и основными этапами нервно-психического развития детей первого года жизни [Текст] / А.В. Павлов // Современные наукоемкие технологии. - 2005. - №9.- С. 60-61.- (Содерж. журн.: Фундаментальные и прикладные проблемы медицины и биологии: материалы заочной электронной конференции (Москва, 15-20 сентября 2005 г.)).
19. **Павлов, А.В.** Взаимосвязь между формой головы и основными этапами нервно-психического развития детей первого года жизни [Текст] / А.В. Павлов // Морфологические ведомости (Москва-Берлин). - 2006. - №1-2 (Прил. 1). - С. 228-229.
20. **Павлов, А.В.** Возрастные изменения головного указателя у детей первого года жизни [Текст] / А.В. Павлов, Н.В. Овчинникова, Г.С. Лазутина // Клинико-патофизиологические проблемы медицины: сб. науч. тр. - Рязань, 2006. - С.143-145.
21. **Павлов, А.В.** Возрастные особенности изменения формы головы у мужчин и женщин [Текст] / А.В. Павлов, В.П. Рунков // Клинико-

- патофизиологические проблемы медицины: сб. науч. тр. - Рязань, 2006. - С.145-147.
22. **Павлов, А.В.** Возрастные особенности формы головы по длинно-широкому указателю у мужчин и женщин [Текст] / А.В. Павлов // Морфологические ведомости (Москва-Берлин).- 2006. - №1-2.- С. 230-231.
23. **Павлов, А.В.** Изменение формы мозгового отдела черепа учащихся начальных классов средней школы [Текст] / А.В. Павлов // Молодежь и медицина будущего: материалы V Междунар. конф. студентов и молодых ученых. - Винница (Украина), 2008.- С. 261.
24. **Павлов, А.В.** Масса головного мозга у мужчин и женщин в возрастном аспекте [Текст] / А.В. Павлов, В.П. Рунков, С.М. Мордасов // Актуальные вопросы патологической и нормальной морфологии: межрегион. сб. науч. тр. – Рязань; М., 2008.- С. 173-176.
25. **Павлов, А.В.** Морфологическая характеристика медиальных ядер сосцевидных тел головного мозга человека при церебральном атеросклерозе / А.В. Павлов, Д.Н. Услонцев // 100-летие Российского общества патологоанатомов: материалы Всерос. конф. с Междунар. участием. – СПб., 2009.- С. 242-243.
26. **Павлов, А.В.** Морфологическая характеристика медиальных ядер сосцевидных тел головного мозга при ишемической болезни сердца [Текст] / А.В. Павлов // Современные проблемы общей и частной патологической анатомии: материалы Всерос. науч. конф. (24-25 апреля 2009 г.). - СПб., 2009. - С. 93-94.
27. **Павлов, А.В.** Морфологическое описание структур крупноклеточного скопления сосцевидных тел головного мозга людей во втором периоде зрелого возраста [Текст] / А.В. Павлов // Однораловские морфологические чтения. – Воронеж, 2009. - С. 190-192.
28. **Павлов, А.В.** Морфологическая характеристика сосцевидных тел головного мозга человека в позднем постнатальном онтогенезе [Текст] /

- А.В. Павлов // Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии: материалы конф. - М., 2010. - С. 155-158.
29. **Павлов, А.В.** Морфологическая характеристика сосцевидных тел головного мозга человека в позднем постнатальном онтогенезе [Текст] / А.В. Павлов // Морфология. – 2010.- № 4.- С. 149-150.
30. **Павлов, А.В.** Морфометрические параметры капиллярного русла медиальных ядер сосцевидных тел головного мозга человека в онтогенезе [Текст] / А.В. Павлов // Журн. теоретической и практической медицины (Москва). – 2010.- №8. - С. 175-176.- (Содерж. журн.: Однораловские морфологические чтения, посвящ. 140-летию со дня рождения профессора Г.М. Иосифова).
31. **Павлов, А.В.** Сравнительная характеристика морфометрических параметров медиальных ядер сосцевидных тел головного мозга людей обоих полов в возрастных группах от 21 до 75 лет [Текст] / А.В. Павлов // Материалы науч. конф. Рязанского мед. университета, посвящ. 60-летию со дня основания.- Рязань, 2010. - С. 114-117.
32. **Павлов, А.В.** Структурные изменения в сосцевидных телах головного мозга человека в зависимости от пола и возраста [Текст] / А.В. Павлов, А.В. Руднов // Материалы науч. конф. с Междунар. участием «Наследие Пирогова: прошлое, настоящее, будущее». – СПб., 2010. - С.292.
33. **Павлов, А.В.** Изменения линейных размеров сосцевидных тел головного мозга человека относительно пола, возраста по данным МР-томографии [Текст] / А.В. Павлов, А.А. Хорохорин // Материалы II Междунар. (IX итоговой) науч. – практ. конф. молодых ученых. - Челябинск, 2011.- С. 184-187.
34. **Павлов, А.В.** Онтогенетические трансформации цито- и ангиоархитектоники сосцевидных тел головного мозга человека [Текст] / А.В. Павлов, С.В. Савельев // Клинич. и эксперим. морфология.- 2012.- №3.- С.22-26.