

Пальцын А.А.^{1,2}, Комиссарова С.В.¹

Возрастные изменения мозга

¹ — ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии» 125315, Москва, ул. Балтийская, 8

² — Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования
Российская медицинская Академия последипломного образования, 123995, Москва, ул. Баррикадная, 2/1

Первые морфологические признаки старения мозга обнаруживаются в белом веществе уже в молодом возрасте (20—40 лет), а позже (40—50 лет) и в сером. Начиная с 40—50 лет появляются и в дальнейшем становятся всё более заметными функциональные проявления морфологических изменений: ослабление сенсомоторных и когнитивных способностей. Хотя в принципе такая динамика возрастных изменений неотвратима, скорость её развития в большой степени определяется генетическими особенностями и образом жизни индивидуума. По современным представлениям возрастные изменения числа нервных клеток различны в разных отделах мозга. Однако эти изменения невелики и не являются главной причиной старческого увядания мозга. Главные процессы, обуславливающие деградацию мозга, развиваются как в телах нейронов, так и в нейропиле. В телах нейронов — это нарушение (чаще снижение) уровня экспрессии многих генов и, прежде всего, генов, определяющих клеточные коммуникации. В нейропиле: уменьшение числа синапсов и прочности синаптических соединений, уменьшение числа дендритных шипиков и аксональных бутонов, уменьшение числа и толщины дендритных ветвей, демиелинизация аксонов. Результатом перечисленных событий становится нарушение скорости образования и перестройки нейронных цепей. Скудеют ассоциативная способность, пластичность мозга, память.

Ключевые слова: мозг; возраст; старение мозга; пластичность мозга; онтогенез.

Для цитирования: Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2015; 59(4): 108-116

Paltsyn A.A.^{1,2}, Komissarova S.V.¹

Age-related changes of the brain

¹ — Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow 125315, Russia

² — Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow 125315, Russia

The first morphological signs of aging of the brain are found in the white matter already at a young age (20—40 years), and later (40—50 years) in a gray matter. After the 40—50 years appear and in subsequently are becoming more pronounced functional manifestations of morphological changes: the weakening of sensory-motor and cognitive abilities. While in principle this dynamic of age-related changes is inevitable, the rate of their development to a large extent determined by the genetic characteristics and lifestyle of the individual. According to modern concepts age-related changes in the number of nerve cells are different in different parts of the brain. However, these changes are not large and are not the main cause of senile decline brain. The main processes that contribute to the degradation of the brain develop as in the bodies of neurons and in neuropil. In the bodies of neurons — it is a damage (usually decrease) of the level of expression of many genes, and especially of the genes determining cell communication. In neuropil: reduction in the number of synapses and the strength of synaptic connections, reduction in the number of dendritic spines and axonal buttons, reduction in the number and thickness of the dendritic branches, demyelination of axons. As the result of these events, it becomes a violation of the rate of formation and rebuilding neuronal circuits. It is deplete associative ability, brain plasticity, and memory.

Key words: brain; age; brain aging; brain plasticity; ontogenesis.

For citation: *Patologicheskaya Fiziologiya I eksperimentalnaya terapiya.* 2015; 59(4): 108-116

For correspondence: *Paltsyn A.A., e-mail: lrrp@mail.ru*

Структурно-функциональная разнородность отделов мозга отражается в существенных региональных различиях его возрастных изменений. Самая общая характеристика этих изменений может быть обозначена словом атрофия, функциональным проявлением которой является снижение сенсомоторной и когнитивной способно-

сти. Атрофия выражается уменьшением объема серого и белого вещества и увеличением объема цереброспинальной жидкости [1]. Годовое уменьшение объема мозга у взрослых людей составляет 0,2—0,5% [2, 3]. Гистологические исследования показывают, что эти макроскопические изменения обусловлены, прежде все-

Для корреспонденции: Пальцын Александр Александрович, e-mail: lrrp@mail.ru

го, частичной утратой нейропиля и, в меньшей степени уменьшением числа нейронов [4]. Более того, сообщают о сохранении числа нейронов во фронтальной и темпоральной коре во временном промежутке 56—103 года [5]. В то же время, прижизненные томографические исследования показывают, что фронтальная кора — область наиболее заметного возрастного сокращения объема [6, 7, 3]. Данные о сохранении числа нейронов во фронтальной коре и об уменьшении её объема не содержат противоречия. Возрастная утрата нейропиля может обусловить уменьшение объема коры без уменьшения числа нейронов. Причинами уменьшения объема мозга могут быть истончение отростков, прежде всего объемистых древовидных дендритов, уменьшение объема нейронов, уменьшение плотности расположения синапсов, утрата глиальных клеток, гипомиелинизация, уменьшение сосудистой сети.

Общую тенденцию снижения объема серого и белого вещества по мере старения можно считать доказанной. Большое значение представляют детали этих изменений. При исследовании (МРТ) 66 чел. от 23 до 81 года было обнаружено уменьшение объема серого вещества (в коре и подкорковых образованиях, амигдале, гиппокампе) начиная со среднего (41—59 лет) возраста с более ранним развитием во фронтальной коре [8]. Уменьшение объема белого вещества начиналось раньше, уже у молодых (23—40 лет) людей [3].

Снижение когнитивных, сенсорных и моторных способностей в старости не только общеизвестно, но и уточнено многими научными исследованиями. В многолетнем изучении большой (>10 000) выборки белых жителей Лондона обоего пола с образованием от неполного среднего до университетского в возрасте от 45 до 70 лет было установлено снижение когнитивных способностей уже в 45—49 лет, ускоряющееся в старших группах [9]. В исследовании 1138 более старых людей (средний возраст 79,6 года) наблюдавших в среднем 5,2 года, но не более 12 лет нашли общее снижение когнитивных способностей, хотя и существенно отличающееся по выраженности в зависимости от образа жизни [10]. Большое количество подобных сообщений согласуется с установленным *уменьшением объема мозга при старении*. Причинно-следственная связь этих явлений естественна. Вместе с тем большой интерес представляет изучения частных связей, т.е. конкретных особенностей структуры в конкретных областях мозга в сопоставлении с конкретными проявлениями функции этих областей. В аспекте структурно-функциональных зависимостей следует подчеркнуть значимость возрастной деградации белого вещества, поскольку она влияет на самую суть нервной деятельности — связи. Деградация белого вещества, кроме всего прочего, означает демиелинизацию, снижение скорости

прохождения импульса. В магнитно-резонансных изображениях белого веществ обнаруживается необычная область увеличения сигнала, усиливающаяся с возрастом white matter hyperintensities (WMH). В большинстве исследований обнаружено снижение различных когнитивных показателей при увеличении WMH [3]. У 420 исследованных (МРТ) в возрасте 60—70 лет обнаружили положительную связь степени сохранности белого вещества со скоростью усвоения информации [11].

Возрастные изменения числа нейронов у крыс исследовали путем фракционирования различных областей мозга и определения содержания нейрональных и не-нейрональных: NeuN (маркер нейронов) -негативных клеток [12]. Авторы обнаружили возрастание числа нейронов у животных в возрасте от 1 до 3 мес., когда содержание нейронов становилось максимальным во всех исследованных областях мозга. В коре, гиппокампе и мозжечке содержание не-нейрональных клеток от 1 до 3 мес. заметно не менялось. С трехмесячного срока начиналось постепенное, с нарастающей скоростью, сокращение числа нейронов. К двадцатидвухмесячному возрасту число нейронов снижалось сравнительно с их содержанием в 3 мес. в коре и мозжечке на 30%, в гиппокампе на 33%, в обонятельных луковицах на 17%. Содержание не-нейрональных клеток к 22 мес. существенно (на 34,5%) снизилось только в обонятельных луковицах. Общая масса мозга от 1 до 22 мес. увеличилась в 1,45 раза; коры на 24%, гиппокампа на 60%, мозжечка на 36%. Увеличение массы мозга в целом и в отдельных областях при уменьшении числа нейронов и, по крайней мере, не увеличении числа не-нейрональных клеток авторы объясняют увеличением размеров нейронов и глиоцитов.

Скорость возрастной утраты нейронов различна в зависимости от области мозга и типа нейронов. Есть сообщения о сохранении в старости числа нейронов у людей и макак в областях мозга, обеспечивающих память: гиппокампе и энторинальной коре [13, 14, 15]. У старых крыс количество нейронов в этих областях сохранялось даже при нарушении памяти [16]. Не обнаружена утрата нейронов в гиппокампе и у старых крыс с пониженной способностью к обучению [17]. Сохранение у старых мышей числа нейронов V слоя коры, пирамидных и гранулярных нейронов в гиппокампе, нейронов стриатума и таламуса сочеталось с 25% сокращением клеток Пуркинье у тех же животных [18].

Механизм повреждения нейронов

Основной причиной повреждения или гибели нейронов и нарушения функций мозга в старости считается накопление ошибок в структуре ядерной и митохондриальной ДНК в нейронах [18, 19].

Главным механизмом повреждения ДНК является оксидативный (окислительный) стресс — действие реактивных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS): супероксидного аниона, гидроксила, перекиси водорода, других окислителей и свободных радикалов. Они являются продуктами нормального метаболизма, но содержание их может увеличиваться под влиянием сверхнагрузки или некоторых факторов среды: ультрафиолета, ионизирующего излучения, промышленных загрязнений.

Действие метаболического стресса на митохондриальную ДНК — важный фактор в работе мозга [20, 21] и, конечно, влияет на возрастные изменения мозга, и всё же мы не стали эту тему обсуждать, чтобы не перегружать обзор. Нейроны особенно чувствительны к оксидативному стрессу по причине повышенного потребления кислорода, высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот [22]. Когда количество ROS превышает норму меняется структура белков, липидов и ДНК [23, 24]. Описано связанное с возрастом нарастание повреждений ROS промоторов генов, обеспечивающих различные функции и, в частности, когнитивные способности [25].

Различают более сотни вариантов повреждения ядерной ДНК [9]. Наиболее часты среди них одноцепочечные разрывы (single-strand breaks — SSBs). За сутки в клетке действием ROS совершаются тысячи SSB [26]. Будучи нормальным компонентом метаболизма, ROS конечно вызывают повреждения ДНК и в физиологических концентрациях при действии не чрезвычайных, а обычных факторов среды. Показано увеличение числа двухцепочечных разрывов (double-strand breaks — DSBs) ДНК у молодых взрослых мышёй под действием физиологической нагрузки — исследования незнакомого окружения [27]. Наибольшее число DSB отмечено в зубчатой извилине — области ответственной за обучение и память. Возврат к исходному уровню DSB происходит в 24 часа. Увеличение нейрональной активности сенсорной стимуляцией, увеличивает выраженность DSB. Разумеется, при интенсивном разрушении ядерной ДНК нормальными и, тем более, экстремальными раздражителями жизнь была бы невозможна, если бы не существовала система репарации ДНК с различными молекулярными механизмами [26, 28]. Эффективность системы репарации ДНК снижается с возрастом [29]. Различные молекулярные варианты повреждения ДНК репарируются различными молекулярными механизмами. Один из них удаление поврежденных оснований — base excision repair — BER [28, 30]. Следует иметь в виду, что гены, обеспечивающие работу всех механизмов репарации, подвергаются оксидативному стрессу и другим повреждениям на общих основах с генами, репарируемыми

этим механизмами. Так уровень BER-белков изменяется при старении соответственно увеличению повреждений ДНК и геномной нестабильности [28]. Конечным выражением всех восстановительных механизмов является репаративный синтез ДНК, совершающийся в интерфазе, в отличие от репликативного синтеза ДНК в S-периоде, не свойственного нейронам взрослых млекопитающих [26]. На клеточном уровне, т.е. с идентификацией не ткани, а клеток, в которых происходит процесс, репаративный синтез ДНК может исследоваться, как и S-фазный синтез, автордиографическим методом по включению H^3 -тимидина [31].

Изучение репаративного синтеза в отдельных видах нейронов в возрастном аспекте показало снижение уровня синтеза у стареющих мышёй в V слое пирамидных клеток коры, в пирамидных и гранулярных клетках гиппокампа, нейронах стриатума, но не в клетках Пуркинье. При исследовании повреждений ДНК найдено связанное со старостью накопление SSB в ядерной ДНК пирамидных нейронов V слоя, пирамидных и гранулярных нейронах гиппокампа, нейронах стриатума и отсутствие этого признака в клетках Пуркинье стареющих мышёй [19, 28]. Нейроны Пуркинье отличались наивысшим, но независимым от возраста уровнем SSB [19]. Высокая частота SSB в клетках Пуркинье согласуется с их повышенной, сравнительно с другими нейронами, чувствительностью к гипоксии [32, 33]. Нельзя утверждать, что указанная выше значительная утрата клеток Пуркинье в старости есть прямое следствие частоты SSB в них, но, возможно, это связанные явления. Интересная трактовка свойственных клеткам Пуркинье особенностей дана в статье Rutten'a и др. с названием: «меньше нейронов может быть лучше» [34]. Авторы допускают, что нейроны, в которых репарация ДНК, хотя и не устраняет все повреждения, но достаточна для предотвращения старческой гибели клетки, могут в дальнейшем из-за накопления геномных ошибок стать уязвимыми для патологических изменений; обусловить когнитивную недостаточность и подверженность патоморфозу Альцгеймеровского типа. Нейроны же подобные клеткам Пуркинье, которые вследствие высокой повреждаемости или низкой репарации утрачиваются с возрастом, представляют, по сути, вариант отбора дефектных форм. Их популяция избавляется, таким образом, от старческой дегенерации.

Нейрогенез

В связи с вопросом об изменении числа нейронов в мозге, следует иметь в виду данные по размножению нейронов — нейрогенезу. В мозге есть области, в которых нейроны у взрослых и даже старых млекопита-

ющих могут не только утрачиваться, но и появляться вновь. Нейральные стволовые клетки (neural stem cells — NSCs) есть во многих областях мозга, но их пролиферация и дифференцировка обеспечивает пополнение числа нейронов только в зубчатой извилине гиппокампа и в обонятельных луковицах [35]. В других зонах мозга NSCs дифференцируются только в глиоциты. Новорожденные нейроны мигрируют в участки постоянной локализации: из субгранулярного в гранулярный слой зубчатой извилины и из субвентрикулярного слоя боковых желудочков в обонятельные луковицы. Здесь у них окончательно формируются дендриты и аксоны, и они встраиваются как промежуточные нейроны в местные сети. Нейрогенез — один из ключевых факторов синаптической пластичности взрослого мозга [36, 37]. От уровня нейрогенеза в зубчатой извилине зависят связанные с гиппокампом процессы обучения и памяти [36, 38]. Хотя нейрогенез продолжается в течение всей жизни, скорость его резко снижается у старых животных. Содержание нейробластов у мышей среднего возраста (7—9 мес.) по сравнению с молодыми (2 мес.) снижается на 80% [39]. Подавляется не только пролиферация NSCs, но и их дифференцировка в нейральные прогениторные клетки (neural progenitor cells — NPCs), дифференцировка NPCs в нейроны и выживание нейронов [40]. В эксперименте Bunk с соавторами в 2011 г. [41] у старых (8—15 лет) мармозеток нейрогенез снижался на 90% по сравнению с молодыми (< 3 лет). Методом магнитно-резонансной спектроскопии [42] удалось идентифицировать метаболиты, специфичные для NPCс в человеческом мозге *in vivo*. У взрослых людей эти маркеры не обнаруживаются в коре, но обнаруживаются в гиппокампе. Уменьшение сигнала этих маркеров у взрослых людей сравнительно с юными, согласуется с установленными традиционными методами возрастным подавлением нейрогенеза у млекопитающих. Подавление нейрогенеза (облучением, цитостатиками, трансгенными манипуляциями) ухудшает обучаемость и память [43, 44].

Анализ современной литературы по старению мозга убеждает, что старческой утрате подвержены не все виды нейронов и не во всех областях мозга. Поэтому утратой нейронов нельзя объяснить все проявления старения мозга. Более значимой причиной старческого угасания мозговых функций сейчас представляется развивающаяся с возрастом *недостаточность синаптических связей* [45—47].

Возрастные изменения синапсов

Синапсы (связи) — способ и инструмент нервной деятельности и, как будет показано в дальнейшем тексте этого раздела, главный объект возрастных из-

менений в работе мозга. Впервые идею о межклеточных контактах нейронов как структурной основе памяти выдвинул Alexander Bain [48]. Она оставалась незамеченной более 20 лет до появления подобных высказываний Сантьяго Кахала [49]. Сейчас представление о том, что память и вообще мыслительная деятельность осуществляется перестройками синаптических связей, является общепринятым [47].

Обнаружено зависимое от возраста уменьшение числа синапсов. Нага и др. в 2012 г. описали снижение плотности расположения синапсов, сочетающееся со снижением когнитивной функции у стареющих макак [50].

В электронно-микроскопическом исследовании префронтальной коры у макак резус Peters et al. [51, 52] обнаружили старческое уменьшение на 30% числа синапсов (сравнивали возрасты 5 и 30 лет) во 2/3 слоях, сочетающееся со снижением когнитивной способности. В пятом слое снижение было на 20%. Fu с соавторами [53] впервые показали на мышах, что возрастная потеря эфферентных синапсов может вносить вклад в снижение функции (слуха) и необязательно связана с возрастной потерей эфферентных нейронов. В эксперименте с водным лабиринтом Morris'a установлено уменьшение числа дендритных шипиков и глутаматергических синапсов (в ассоциативных зонах париетальной и медиальной префронтальной коры) у старых когнитивно нормальных и ещё более — у старых когнитивно ущербных крыс сравнительно с молодыми [54]. У старых макак (24—25 лет) по сравнению с молодыми (9—12 лет) уменьшались: плотность расположения шипиков, диаметр, длина и разветвленность апикальных дендритов префронтальной коры (морфометрия, основанная на 3D реконструкции в конфокальном микроскопе) [53]. Электронно-микроскопическим исследованием префронтальной коры макак обнаружена 30% утрата асимметричных (возбудительных) и симметричных (тормозных) синапсов с 5 до 30-летнего возраста во 2 и 3 слоях префронтальной коры [51]. Близкие величины возрастного уменьшения числа синапсов приведены в электронно-микроскопическом исследовании Dumitru et al. [55]. У старых (22—35 лет) макак-резус обнаружили снижение на 32% ($p < 0,01$) сравнительно с молодыми (9—14 лет) плотности аксо-дендритных синапсов в пирамидальных нейронах III слоя префронтальной коры сочетающееся с угасанием когнитивных способностей. Технически очень сложное исследование [56] провели на молодых (10—12 лет) и старых (24—25 лет) макаках с прижизненной окраской нейронов (интраоперационное введение прочного голубого за 21 день до фиксации материала) и внутриклеточным введением красителя синапсов (Lucifer Yellow) в образцах префронтальной

коры. Авторы обнаружили уменьшение плотности шипиков на дендритах нейронов III слоя у старых животных. На апикальных дендритах плотность снижалась приблизительно равномерно на ветвях различного уровня. На базальных дендритах было заметно преимущественное снижение плотности на дистальных ветвях. Такие результаты, по мнению исследователей, указывают на то, что снижение памяти и когнитивные расстройства обуславливаются обеднением из-за недостаточности синапсов ассоциативных связей мозга.

В последнее время появилась возможность с помощью двухфотонного микроскопа хронически *in vivo* регистрировать изображения дендритных шипиков и аксональных бутонов [57—59].

В эксперименте, длящемся месяцы Lee с соавторами в 2006 г. [60] показал рост и перестройку дендритного дерева взрослых нейронов в поверхностных слоях коры у мышей. Это (по нашим поискам) первая работа, где умозрительные представления Bain'a и Кахалы были подтверждены непосредственным наблюдением роста и перестройки взрослых нейритов. Они вытягивали и сокращали ветви, а в некоторых случаях образовывали новые ответвления. Эти динамические реорганизации демонстрировали ГА-ВА-позитивные интернейроны.

Есть сообщения о внутрисинаптических изменениях, связанных с возрастом. Описано возрастное снижение синтеза нейротрансмиттеров и плотности их рецепторов [61, 62]. Эти изменения проявлялись снижением скорости проведения импульса [63], увеличением порога для потенциала действия у старых крыс в пирамидальных клетках гиппокампа CA1 [64] и пирамидах третьего слоя соматосенсорной коры [65]. Такие факты подтверждаются сообщениями об уменьшении скорости проведения импульса по аксонам пирамидальных нейронов у старых кошек [66]. Есть данные, что такие, связанные с возрастом, изменения в ЦНС происходят только в миелинизированных волокнах. Это согласуется с результатами морфологических исследований миелиновых оболочек у животных разного возраста [67] и уменьшением пластичности мозга [68].

Цитированные и подобные им исследования внесли существенные изменения в понимание сути синаптической недостаточности [69]. Она может быть обусловлена не только снижением численности синапсов. По данным Mostanu с соавторами (двухфотонная микроскопия и реконструкция по серийным электронно-микроскопическим срезам) дело заключается не в уменьшении числа синапсов. В пирамидных клетках соматосенсорной коры мышей плотность шипиков и аксональных бутонов увеличивается при взрослении, и остается стабильной от зрелости

(8—15 мес.) до старости (>20 мес.). Однако длительное (месяцы) сохранение стабильных шипиков ниже у старых животных. У старых шипики в среднем меньше, хотя и сохраняют способность образовывать связи. Таким образом, показано, что возрастной дефицит сенсорных восприятий связан не с потерей синапсов в соматосенсорной коре, а с изменениями в размере и стабильности шипиков и бутонов. Это может приводить к синаптической недостаточности, меньшей эффективности связей. Прижизненные данные двухфотонной микроскопии позволяют изучать динамику синаптических связей. В проведенном таким методом исследовании Grillo et al. [70] был получен неожиданный результат, представляющий динамику синаптических связей в значительной мере противоположно ранее сложившимся понятиям. Старческая кора (мыши 22—25 мес.) продемонстрировала резко увеличенную, сравнительно с молодой (4—6 мес.), скорость формирования, элиминации и дестабилизации аксональных бутонов. Для больших (предположительно обеспечивающих прочные связи) бутонов скорость дестабилизации отличалась в 10 раз, круговорот (цикл) бутонов — в 20 раз. Возрастных различий в размере и плотности расположения бутонов авторы не отметили. Увеличение скорости оборота и дестабилизации больших бутонов авторы считают указанием на то, что причина когнитивной недостаточности старческого мозга не недостаток синапсов или скорости их формирования, а *уменьшение прочности синаптических связей*.

Молекулярно-биологическим процессам в синапсах посвящена обширная литература. Мы берем из неё только самые общие характеристики возрастных изменений актуальные для нашей темы. Отсутствие нейрогенеза в большинстве областей мозга согласуется со способностью мозга (нейронов) пожизненно хранить информацию. По современным представлениям информация (память) «записывается» в связях нейронов. Получается, что для длительного и, тем более, пожизненного сохранения чего-то запомненного должна сохраняться связь некой комбинации синапсов. В то же время, как показывает исследование Grillo et al. [70] аксональным бутонам присуща высокая скорость формирования, элиминации и дестабилизации. Без способности синаптических связей к быстрым изменениям и перестройкам не было бы, столь же необходимой как память, пластичности мозга. Не было бы формирования памяти — запоминания впечатлений. Диалектическое условие сочетать память и пластичность, пока в конкретном выражении ещё неясно представляемое, всё-таки находит экспериментальное подтверждение в данных морфологических и молекулярно-биологических исследований. Fu и Zuo [71] описали ускоренное образование денд-

ритных шипиков при увеличении сенсорной и моторной нагрузки. Синапсы, как любой живой объект, претерпевают постоянное молекулярное и ультраструктурное обновление — оборот (turnover). Существенной стороной обновления синапсов являются два связанных явления: оборот везикулярных структур и гомеостаз ионов кальция — Ca^{2+} [72, 73, 77].

Одним из регуляторов многообразных сигнальных воздействий Ca^{2+} являются связывающие кальций белки (Ca^{2+} binding proteins — CBPs). Снижение буферной способности CBPs в старческих нейронах увеличивает внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} или/и продлевает его действие. Поэтому CBPs считаются нейропротекторами [75, 76]. Более 250 белков могут быть CBPs и большинство их обнаруживается в мозге. Возрастные изменения экспрессии ряда цитоплазматических CBPs (parvalbumin, calbindin-D28K, calretinin, calmodulin, hippocalcin) различаются величиной в различных областях и клетках мозга, но однообразны по направленности: снижение экспрессии и утрата функции [75]. Кальциевые насосы плазматической мембраны способны быстро переместить значительные количества Ca^{2+} из цитоплазмы в межклеточное пространство, но функция этой транспортной системы также снижается с возрастом [76]. Причину этих нарушений гомеостаза кальция видят в окислительном повреждении CBPs и белков мембранных насосов [9].

Выявлена важная роль убиквитин-связанной деградации белков в синапсах и её влияние на структуру и функцию этих участков нейронных цепей [77]. Выяснение динамики экспрессии убиквитина в онтогенезе показало резкое (до 50—80%) снижение содержания этого белка в коре человека, обезьян и кошек. Снижение было селективным, оно не распространялось на другие синаптические белки. Понятно, что такие изменения становятся причиной снижения пластичности мозга [78].

Продолжая тему молекулярно-биологических механизмов пластичности нейронных сетей необходимо отметить влияние на рост и ветвление дендритов нейротрофических факторов: фактора роста нервов (nerve growth factor — NGF) нейротрофического фактора мозга (brain derived neurotrophic factor — BDNF), нейротрофинов 3 и 4 (neurotrophins 3 and 4 NT-3 and NT-4) [79]. Есть сообщения о снижении уровня нейротрофических факторов в старости [80].

Возрастные изменения экспрессии генов

В качестве переходного от синаптических к генетическим событиям представляем исследование Beerl и др. [81], проводившееся в течение 20 лет. Они определяли содержание белка и мРНК семи синапти-

ческих маркеров (complexin-1, complexin-2, synaptophysin, synaptobrevin syntaxin, SNAP-25, septin-5) в 111 образцах мозга (выбранных 1600 потенциальных образцов) стариков в возрасте от 70 до 103 лет. Все участники не ранее чем за полгода до смерти прошли нейропсихиатрическое обследование с определением когнитивного статуса (clinical dementia rating). Сравнение уровней экспрессии маркерных белков и их генов у когнитивно интактных и когнитивно ущербных индивидуумов сопоставимого возраста обнаружило значительное снижение у последних. При деменции уменьшалось содержание всех маркеров, независимо от их роли в синаптической функции.

Мозг отличается от других органов высоким уровнем экспрессии генов, сложностью транскриптома, со множеством регуляторных элементов и генов с альтернативным сплайсингом. Из примерно 25000 генов, кодирующих белки, около 50% экспрессируются в мозге [82]. Появление метода ДНК-микрочипов (DNA microarray) позволило исследовать возрастные особенности экспрессии генов в мозге. В анализе нескольких сотен генов в мозге человека Fraser et al. в 2005 г. [83] показали достоверное изменение с годами уровня экспрессии (повышение или понижение) многих генов в коре и гораздо меньшее не достоверное изменение экспрессии тех же генов в мозжечке. Гены, повышающие уровень экспрессии в старой коре, слабо увеличивали уровень экспрессии в старом мозжечке, а гены, отличающиеся подавлением экспрессии в старой коре, почти не изменяли экспрессии в старом мозжечке. Получилось, что, по крайней мере, в отношении экспрессии генов мозжечок не стареет или стареет менее заметно.

Изучая возрастные (с 13 до 79 лет) изменения экспрессии 588 генов, Sibille [84] описал наибольшее снижение в старости экспрессии генов клеточных коммуникаций и сигнальных функций. Снижался уровень BDNF (brain-derived neurotrophic factor) и BDNF-зависимых генов, а также уровень других трофических факторов IGF (insulin-like growth factor), FGF (fibroblast growth factor). Снижение уровня экспрессии генов нейропептидов: соматостатина (SST), кортистатина (CORT), и нейропептида Y (neuropeptide Y — NPY) указывало на подавление функции ГАВАэргических (γ -aminobutyric acid — GABA) интернейронов, связанных с дендритами пирамидных клеток и, следовательно, на недостаточность ингибиторной импульсации. Lu и др., [85] исследовали фронтальную кору и описали возрастное (после 40 лет) снижение экспрессии генов, играющих центральную роль в работе мозга: генов синаптической пластичности, везикулярного транспорта и митохондриальной функции. Снижение коррелировало с возраст-зависимым повреждением ДНК промоторов этих генов. Penner и

др. [86] описали ДНК-метилирование гена Arc (activity regulated cytoskeletal-associated protein), гена-участника консолидации памяти и синаптической пластичности. Транскрипция этого гена снижалась у старых (24—32 мес.) крыс сравнительно со взрослыми (9—12 мес.). Повышенный уровень метилирования ДНК обнаружен в промоторной области этого гена в гиппокампе. Swain и Rao [87] исследовали экспрессию ферментов, обеспечивающих репарацию ДНК (base excision repair: BER) в коре крыс в возрасте 7, 180 и 720 дней. Обнаружили снижение активности этих ферментов у стареющих животных. О снижении у стариков и даже прекращении экспрессии генов, важных для обучения и памяти, сообщают Graff с соавторами [88]. В анализе методом РНК-секвенирования большого числа генов, осуществленном коллективом авторов из РМАПО и МГУ [82] было обнаружено, что наиболее резкие различия старого мозга от мозга взрослого человека относятся к нарушениям экспрессии генов, контролирующим клеточные сигнальные системы в неокортексе.

В заключение хотим подчеркнуть, что все, обусловленные возрастом, многообразные изменения мозга (уменьшение числа нейронов и скорости их обновления в нейрогенных зонах, уменьшение объема белого вещества и демиелинизация, уменьшение числа синапсов и прочности синаптических контактов, снижение скорости экспрессии генов и прежде всего генов, ответственных за клеточные коммуникации) действуют в одном направлении, а именно, нарушают суть нервной системы — нарушают связи.

References

1. Lemaitre H., Goldman A.L., Sambataro F., Verchinski B.A., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R. et al. Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? *Neurobiol. Aging*. 2012; 33(3): 617.e1-617.e9.
2. Fotenos A.F., Snyder A.Z., Gorton L.E., Morris J.C., Buckner R.L. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology*. 2005; 64(6): 1032-39.
3. Salthouse T.A. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol. Bull.* 2011; 137(5): 753-84.
4. Pakkenberg B., Pelvig D., Marnier L., Bundgaard M.J., Gundersen H.J., Nyengaard J.R. et al. Aging and the human neocortex. *Exp. Gerontol.* 2003; 38(1-2): 95-9.
5. Freeman S.H., Kandel R., Cruz L., Rozkalne A., Newell K., Frosch M.P. et al. Preservation of Neuronal Number Despite Age-Related Cortical Brain Atrophy In Elderly Subjects Without Alzheimer Disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67(12): 1205-12.
6. Tisserand D.J., Pruessner J.C., Sanz Arigita E.J., van Boxtel M.P., Evans A.C., Jolles J. et al. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2002; 17(2): 657-69.
7. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001; 14(1 Pt. 1): 21-36.
8. Giorgio A., Santelli L., Tomassini V., Bosnell R., Smith S., De Stefano N. et al. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*. 2010; 51: 943-51.
9. Singh-Manoux A., Kivimaki M., Glymour M.M., Elbaz A., Berr C., Ebmeier K.P. et al. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2011; 344: 7622.
10. James B.D., Wilson R.S., Barnes L.L., Bennett D.A. Late-Life Social Activity and Cognitive Decline in Old Age. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2011; 17(6): 998-1005.
11. Penke L., Maniega S.M., Bastin M.E., Valdes Hernandez M.C., Murray C., Royle N.A. et al. Brain white matter tract integrity as a neural foundation for general intelligence. *Mol. Psychiatry*. 2012; 17(10): 1026-30.
12. Mortera P., Herculano-Houzel S. Age-related neuronal loss in the rat brain starts at the end of adolescence. *Frontiers in Neuroanatomy*. 2012; 6: Article 45.
13. West M.J., Gundersen H.J. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 1990; 296: 1-22.
14. West M.J., Coleman P.D., Flood D.G., Troncoso J.C. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1994; 344: 769-72.
15. Gazzaley A.H., Thakker M.M., Hof P.R., Morrison J.H. Preserved number of entorhinal cortex layer II neurons in aged macaque monkeys. *Neurobiol. Aging*. 1997; 18: 549-53.
16. Merrill D.A., Chiba A.A., Tuszyński M.H. Conservation of neuronal number and size in the entorhinal cortex of behaviorally characterized aged rats. *J. Comp. Neurol.* 2001; 438: 445-56.
17. Rapp P.R., Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 9926-30.
18. Brasnjevic I., Hof P.R., Steinbusch H.W.M., Schmitz C. Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: Molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *DNA Repair (Amst.)*. 2008; 7(7): 1087-97.
19. Rutten B.P., Schmitz C., Gerlach O.H., Oyen H.M., de Mesquita E.B., Steinbusch H.W. et al. The aging brain: accumulation of DNA damage or neuron loss? *Neurobiol. Aging*. 2007; 28: 91-8.
20. Luk'janova L.D. Mitochondrial dysfunction — molecular mechanism of hypoxia. *Patogenez*. 2003; 1: 52-67. (in Russian)
21. Luk'janova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signal pathways and their role in the system of regulation. *Patologicheskaja fiziologija i eksperimental'naja terapija*. 2011; 1: 3-19. (in Russian)
22. Christen Y. Oxidative stress and Alzheimer's disease. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71: 621S-29S.
23. Young I.S., Woodside J.V. Antioxidants in health and disease. *J. Clin. Pathol.* 2001; 54: 176-86.
24. Mora F. Successful brain aging: plasticity, environmental enrichment, and lifestyle. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15(1): 45-52.

25. Lu T., Pan Y., Kao S.Y., Li C., Kohane I., Chan J. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*. 2004; 429(6994): 883-91.
26. Caldecott K.W. DNA single-strand breaks and neurodegeneration. *DNA Repair*. 2004; 3: 875-82.
27. Suberbielle E., Sanchez P.E., Kravitz A.V., Wang X., Ho K., Eilertson K. et al. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nat. Neurosci.* 2013; 16(5): 613-21.
28. Bosshard M., Markkanen E., van Loon B. Base Excision Repair in Physiology and Pathology of the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(12): 16172-222.
29. Li W., Vijg J. Measuring Genome Instability in Aging — A Mini-Review. *Gerontology*. 2012; 58(2): 129-38.
30. Sykora P., Wilson D.M. 3rd, Bohr V.A. Base excision repair in the mammalian brain: Implication for age related neurodegeneration. *Mech. Ageing Dev.* 2013; 134(10): 440-8.
31. Schmitz C., Axmacher B., Zunker U., Korr H. Age-related changes of DNA repair and mitochondrial DNA synthesis in the mouse brain. *Acta Neuropathol.* 1999; 97: 71-81.
32. Welsh J.P., Yuen G., Placantonakis D.G., Vu T.Q., Haiss F., O'Hearn E. et al. Why do Purkinje cells die so easily after global brain ischemia? Aldolase C, EAAT4, and the cerebellar contribution to posthypoxic myoclonus. *Adv. Neurol.* 2002; 89: 331-59.
33. Ardeshiri A., Kelley M.H., Korner I.P., Hurn P.D., Herson P.S. Mechanism of progesterone neuroprotection of rat cerebellar Purkinje cells following oxygen-glucose deprivation. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24(9): 2567-74.
34. Rutten B.P., Korr H., Steinbusch H.W., Schmitz C. The aging brain: less neurons could be better. *Mech. Ageing Dev.* 2003; 124(3): 349-55.
35. Gage F.H. Mammalian neural stem cells. *Science*. 2000; 287(5457): 1433-38.
36. Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*. 2008; 132(4): 645-60.
37. Lazarini F., Lledo P.M. Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci.* 2011; 34(1): 20-30.
38. Drapeau E., Nora A.D. Stem cell review series: role of neurogenesis in age-related memory disorders. *Ageing Cell*. 2008; 7(4): 569-89.
39. Demars M.P., Hollands C., Zhao Kda T., Lazarov O. Soluble amyloid precursor protein- α rescues age-linked decline in neural progenitor cell proliferation. *Neurobiol. Ageing*. 2013; 34(10): 2431-40.
40. Lee S.W., Clemenson G.D., Gage F.H. New neurons in an aged brain. *Behav. Brain Res.* 2012; 227: 497-507.
41. Bunk E.C., Stelzer S., Hermann S., Schafers M., Schlatt S., Schwamborn J.C. Cellular organization of adult neurogenesis in the Common Marmoset. *Ageing Cell*. 2011; 10(1): 28-38.
42. Manganas L.N., Zhang X., Li Y., Hazel R.D., Smith S.D., Wagshul M.E. et al. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*. 2007; 318: 980-5.
43. Dupret D., Revest J.M., Koehl M., Ichas F., De Giorgi F., Costet P. et al. Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS One*. 2008; 3(4): e1959.
44. Winocur G., Wojtowicz J.M., Sekeres M., Snyder J.S., Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus*. 2006; 16(3): 296-304.
45. Morrison J.H., Baxter M.G. The ageing cortical synapse: Hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13(4): 240-50.
46. Jellinger K.A., Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15(1): 29-43.
47. Arendt T. Synaptic plasticity and cell cycle activation in neurons are alternative effector pathways: the 'Dr. Jekyll and Mr. Hyde concept' of Alzheimer's disease or the yin and yang of neuroplasticity. *Progress in Neurobiology*. 2003; 71: 83-248.
48. Bain A. Mind and body. The Theories of their Relation. New York: D. Appleton & Company; 1872.
49. Cajal S.R. The croonian lecture. La fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*. London: Harrison and Sons; 1894; LV: 444-68.
50. Hara Y., Rapp P.R., Morrison J.H. Neuronal and morphological bases of cognitive decline in aged rhesus monkeys. *AGE*. 2012; 34: 1051-73.
51. Peters A., Sethares C., Luebke J.I. Synapses are lost during aging in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2008; 152(4): 970-81.
52. Fu B., Le Prell C., Simmons D., Lei D., Schrader A., Chen A.B. et al. Age-related synaptic loss of the medial olivocochlear efferent innervation. *Mol. Neurodegener.* 2010; 5: 53.
53. Kabaso D., Coskren P.J., Henry B.I., Hof P.R., Wearne S.L. The Electrotonic Structure of Pyramidal Neurons Contributing to Prefrontal Cortical Circuits in Macaque Monkeys Is Significantly Altered in Aging. *Cerebral Cortex*. 2009; 19: 2248-68.
54. Allard S., Scardochio T., Cuello A.C., Ribeiro-da-Silva A. Correlation of cognitive performance and morphological changes in neocortical pyramidal neurons in aging. *Neurobiol. Ageing*. 2012; 33(7): 1466-80.
55. Dumitriu D., Hao J., Hara Y., Kaufmann J., Janssen W.G., Lou W. et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J. Neurosci.* 2010; 30(22): 7507-15.
56. Duan H., Wearne S.L., Rocher A.B., Macedo A., Morrison J.H., Hof P.R. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb. Cortex*. 2003; 13(9): 950-61.
57. Denk W., Strickler J.H., Webb W.W. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science*. 1990; 5: 73-6.
58. Kim S.K., Eto K., Nabekura J. Synaptic structure and function in the mouse somatosensory cortex during chronic pain: in vivo two-photon imaging. *Neural Plast.* 2012. Available at: <http://www.hindawi.com/journals/np/2012/640259/>
59. Stetter C., Hirschberg M., Nieswandt B., Ernestus R.I., Heckmann M., Siren A.L. An experimental protocol for *in vivo* imaging of neuronal structural plasticity with 2-photon microscopy in mice. *Exp. Transl. Stroke. Med.* 2013; 5: 9.
60. Lee W.C., Huang H., Feng G., Sanes J.R., Brown E.N., So P.T. et al. Dynamic remodeling of dendritic arbors in GABAergic interneurons of adult visual cortex. *PLoS Biol.* 2006; 4(2): e29.
61. Kaiser L.G., Schuff N., Cashdollar N., Weiner M.W. Age-related glutamate and glutamine concentration changes in normal human brain: 1H MR spectroscopy study at 4 T. *Neurobiol. Ageing*. 2005; 26(5): 665-72.

62. Ota M., Yasuno F., Ito H., Seki C., Nozaki S., Asada T. et al. Age-related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-11C]DOPA. *Life Sci.* 2006; 79(8): 730-6.
63. Miller D.B., O'Callaghan J.P. Review Effects of aging and stress on hippocampal structure and function. *Metabolism.* 2003; 52(10, Suppl 2): 17-21.
64. Matthews E.A., Linardakis J.M., Disterhoft J.F. The fast and slow afterhyperpolarizations are differentially modulated in hippocampal neurons by aging and learning. *J. Neurosci.* 2009; 29: 4750-55.
65. Hickmott P., Dinse H. Effects of aging on properties of the local circuit in rat primary somatosensory cortex (S1) in vitro. *Cereb. Cortex.* 2013; 23: 2500-13.
66. Xi M.C., Liu R.H., Engelhardt J.K., Morales F.R., Chase M.H. Changes in the axonal conduction velocity of pyramidal tract neurons in the aged cat. *Neuroscience.* 1999; 92(1): 219-25.
67. Peters A. The effects of normal aging on myelin and nerve fibers: a review. *J. Neurocytol.* 2002; 31: 581-93.
68. Burke S.N., Barnes C.A. Review Neural plasticity in the ageing brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2006; 7(1): 30-40.
69. Mostany R., Anstey J.E., Crump K.L., Maco B., Knott G., Portera-Cailliau C. Altered synaptic dynamics during normal brain aging. *J. Neurosci.* 2013; 33(9): 4094-104.
70. Grillo F.W., Song S., Teles-Grilo Ruivo L.M., Huang L., Gao G., Knott G.W. et al. Increased axonal bouton dynamics in the aging mouse cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110(16): E1514-E1523.
71. Fu M., Zuo Y. Experience-dependent Structural Plasticity in the Cortex. *Trends. Neurosci.* 2011; 34(4): 177-87.
72. Bezprozvanny I., Hiesinger P.R. The synaptic maintenance problem: membrane recycling, Ca²⁺ homeostasis and late onset degeneration. *Mol. Neurodegener.* 2013; 8: 23.
73. Telese F., Gamliel A., Skowronska-Krawczyk D., Garcia-Bassets I., Rosenfeld M.G. «Seq-ing» Insights into the Epigenetics of Neuronal Gene Regulation. *Neuron.* 2013; 77(4): 606-23.
74. Gillingwater T.H., Wishart T.M. Mechanisms underlying synaptic vulnerability and degeneration in neurodegenerative disease. *Neuropathol. Appl. Neurobiol.* 2013; 39(4): 320-34.
75. Kumar A., Bodhinathan K., Foster T.C. Susceptibility to Calcium Dysregulation during Brain Aging. *Front. Aging Neurosci.* 2009; 1: 2.
76. Foster T.C. Review Calcium homeostasis and modulation of synaptic plasticity in the aged brain. *Aging Cell.* 2007; 6(3): 319-25.
77. DiAntonio A., Hicke L. Ubiquitin-dependent regulation of the synapse. *Annu. Rev. Neurosci.* 2004; 27: 223-46.
78. Williams K., Irwin D.A., Jones D.J., Murphy K.M. Dramatic loss of Ube3A expression during aging of the mammalian cortex. *Front. Aging Neurosci.* 2010. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2887038/>
79. Arikath J. Molecular mechanisms of dendrite morphogenesis. *Front. Cell Neurosci.* 2012; 6: 61.
80. Dwivedi Y. Involvement of brain-derived neurotrophic factor in late-life depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2013; 21(5): 433-49.
81. Beerli M.S., Haroutunian V., Schmeidler J., Sano M., Fam P., Kavanaugh A. et al. Synaptic protein deficits are associated with dementia irrespective of extreme old age. *Neurobiol. Aging.* 2012; 33(6): 1125.e1-1125.e8.
82. Naumova O.Yu., Palejev D., Vlasova N.V., Lee M., Rychkov S.Y., Babich O.N. et al. Age-related changes of gene expression in the neocortex: Preliminary data on RNA-Seq of the transcriptome in three functionally distinct cortical areas. *Dev. Psychopathol.* 2012; 24(4): 1427-42.
83. Fraser H.B., Khaitovich Ph., Plotkin J.B., Paabo S., Eisen M.B. Aging and Gene Expression in the Primate Brain. *PLoS Biol.* 2005; 3(9): e274.
84. Sibille E. Molecular aging of the brain, neuroplasticity, and vulnerability to depression and other brain-related disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15(1): 53-65.
85. Lu T., Pan Y., Kao S.Y., Li C., Kohane I., Chan J. et al. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature.* 2004; 429(6994): 883-91.
86. Penner M.R., Roth T.L., Chawla M.K., Hoang L.T., Roth E.D., Lubin F.D. et al. Age-related changes in Arc transcription and DNA methylation within the hippocampus. *Neurobiol. Aging.* 2011; 32(12): 2198-210.
87. Swain U., Rao K.S. Age-dependent decline of DNA base excision repair activity in rat cortical neurons. *Mech. Ageing Dev.* 2012; 133(4): 186-94.
88. Graff J., Kim D., Dobbin M.M., Tsai L.H. Epigenetic regulation of gene expression in physiological and pathological brain processes. *Physiol. Rev.* 2011; 91(2): 603-49.

Поступила 12.11.2015

Сведения об авторах:

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, зав. лабораторий регуляции репаративных процессов ФГБНУ НИИОПП, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии РМАПО.

Комиссарова Светлана Владимировна — кандидат биологических наук, научный сотрудник лаборатории регуляции репаративных процессов ФГБНУ НИИОПП.