

616.011.83

Т 83

КАБАРДИНО-БАЛКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ТУМАНСКИЙ

Валерий Алексеевич

**Морфо - функциональная характеристика и
ультраструктурная организация вегетативных нейронов
гипоталамуса в пожилом и старческом возрасте**

14.00.15 — патологическая анатомия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Нальчик — 1974

12/12/12

12/12/12

Kx

КАБАРДИНО - БАЛКАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ТУМАНСКИЙ

Валерий Алексеевич

✓
W

МОРФО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И
УЛЬТРАСТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ
НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ
ВОЗРАСТЕ

2

I4.00.15 - патологическая анатомия

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Нальчик - 1974

Работа выполнена на кафедре патологической анатомии
Запорожского государственного медицинского института

Научные руководители:

Доктор медицинских наук
профессор Н.А.Левкова

Доктор медицинских наук
профессор Д.С.Саркисов

Официальные оппоненты:

Доктор медицинских наук, профессор Е.А.Домбровская
Доктор биологических наук, профессор, Заслуженный деятель
науки КБ АССР С.А.Предтеченский.

Ведущее учреждение - Институт Мозга АМН СССР.

Автореферат разослан "9" февраля 1974 года.

"
Защита диссертации состоится "14" марта 1974 г. в 15
часов на заседании Ученого совета медицинского факультета
Кабардино-Балкарского государственного университета
(Нальчик, ул. Инессы Арманд, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке медицинс-
кого факультета университета.

УЧЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ СОВЕТА
кандидат медицинских наук

(А.М.Гаджиев)

Старость всегда сопровождается нейро-эндокринными нарушениями и глубокими сдвигами в психо-эмоциональной сфере, которые обусловлены изменениями в вегетативной нервной системе. Клинические наблюдения показывают, что в генезе этих расстройств ведущая роль принадлежит гипоталамусу, регулирующему водно-солевой, белковый, жировой, углеводный обмен; деятельность сердечно-сосудистой системы и эндокринных желез; рост, репродуктивные процессы и адаптационное поведение /В.М.Дильман, 1955; 1959, 1960; Н.Б.Маньковский, А.Я.Минц 1965, 1972; И.Н.Борисов, 1966; Е.В.Алешин, 1972 и др./. Однако возрастные изменения в гипоталамической области пока лишь частично охарактеризованы в единичных работах патоморфологов /K. Buttler-Bastano 1954; H. Ketz, 1959; Е.Н.Любинский, 1967; Н.А.Межиборская, 1970, 1972/. Как неоднократно подчеркивалось на прошедшем в июле 1972 года IX Международном Конгрессе геронтологов, первичные старческие изменения в структурах гипоталамуса изучены крайне недостаточно и нуждаются в дальнейшей неотложной разработке.

Настоящая работа посвящена изучению биологической сущности старческих изменений вегетативных нервных клеток супраоптического ядра и латеральной гипоталамической области. Нейроны гипоталамуса исследовались гистохимическими, электронномикроскопическими, цитоспектрофотометрическими и количественными планиметрическими методами в молодом, среднем, пожилом и старческом возрасте. Особое внимание при этом обращалось на изменения ядер, органоидов перикариона, аксона, дендритов и синапсов нейронов, а также окружающих их ультраструктур, которые затем детально анализировались в возрастном аспекте и оценивались с точки зрения современных представлений о механизмах старения.

и просматривались в электронных микроскопах УЭМБ-100В и КЕМ-1-1 при ускоряющем напряжении соответственно 75 и 50 кВ.

В. Цитоспектрофотометрия нуклеиновых кислот.

Количественные исследования РНК и ДНК проведены на 15 крысах-самцах двух возрастов: 6 месяцев – 6 животных и 30 месяцев – 9 животных. Стандартной толщины парафиновые срезы окрашивались галлоцианин-хромовыми квасцами по L. Einarson. Запись количества нуклеиновых кислот производилась на приборе КУФ-5 методом сканирования в желтой $\lambda = 587$ нм/ и зеленой $\lambda = 546$ нм/ частях спектра видимого света. Всего фотометрировано 700 клеток: 300 нейронов у молодых животных, 400 – у старых. При этом нейроны ориентировались таким образом, чтобы зонд проходил через наибольший диаметр перикариона с обязательным пересечением ядра и ядрышка. Из всего количества клеток в 280 нейронах нуклеиновые кислоты определялись отдельно в цитоплазме, ядре и ядрышке; в таком случае общее количество ДНК и РНК в клетках определялось как сумма нуклеиновых кислот в цитоплазме, ядре и ядрышке. Полученные результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента.

Г. Количественные планиметрические исследования.

Стандартной толщины парафиновые срезы окрашивались методом ван Гизон и галлоцианином. У крыс 6 и 30 месяцев нейроны с четкими контурами цитоплазмы, ядра и ядрышка фотографировались на негативную фотопленку, затем изображение в 10-кратном увеличении переносилось на бумагу. С помощью планиметра в условных планиметрических единицах определялась площадь перикариона, ядра и ядрышка. Результаты обработаны методами вариационной статистики.

Кроме того, производился подсчет количества двухядрышковых клеток, а также числа светлых и темных нейронов. Количественному анализу было подвергнуто подсечение ядра и ядрышка. Всего исследовано 1500 вегетативных нервных клеток.

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕРВНЫХ КЛЕТОК ГИПОТАЛАМУСА В МОЛОДОМ ВОЗРАСТЕ

Морфология супраспинического ядра уже детально освещена в литературе. Полученные нами данные о строении нейросекреторных клеток полностью совпадают с описанными в монографиях E. Schnarrer, B. Schnarrer /1963/, А.А.Войткевича /1967/, А.Л.Поленова /1968/. В то же время литературные сведения о строении латеральной гипоталамической области ограничиваются лишь ее краткой характеристикой в некоторых стереотаксических атласах, а описаний ее ультраструктуры вообще не обнаружено. По нашим данным нейроны этой области представлены небольшими веретенообразными клетками, расположение которых не имеет строго упорядоченного характера. Иногда они сгруппированы и лежат рядом по 2-3 клетки, чаще — по одной разбросаны на разных расстояниях друг от друга. В качестве сателлитов одинаково часто обнаруживаются астроциты и олигодендроциты в количестве 0-1-2.

При окраске крезил-виолетом, толуидиновым синим, галлоцианином выясняется, что нейроны обеих изученных областей гипоталамуса имеют различную степень базофилии: среди них постоянно определяются светлые и темные клетки. Имея однотипный характер распределения в ткани мозга и одинаковое количество дендритов, они в то же время отличаются размерами, различной оптической плотностью ядер и перикарионов, а также их ультраструктурной организацией. Цитофотометрические и электронномикроскопические исследования показали, что в основе колебаний размеров и плотности нервных клеток лежат не артефициальные явления физико-химической конденсации их содержимого под влиянием фиксации и гистологической обработки, а приблизительно существующие сдвиги структуры и обмена веществ в процессе их функционирования.

В поле зрения светового микроскопа сравнительно крупные светлые клетки имеют большое, круглое, набухшее светлое ядро, в карео-

плазме которого содержатся мало нуклеиновых кислот и рибосомоподобных гранул. Цитоплазма их слабо базофильна, содержит мало РНК, вещество Ниссля мелкодисперсное, состоит из небольшого количества глыбок. Согласно общепринятой концепции E. Malone /1928/ и A. Ben-
 ninhoff /1950/, экспериментально подтвержденной многими исследователями, увеличение объема тела и ядра клетки, сопровождающееся редукцией нуклеиновых кислот, обычно соответствует усилению ее функциональной активности. Это положение подтверждается своеобразной ультраструктурой перикариона светлых нейронов. Как правило, он имеет незначительную электронную плотность, содержит мало рибосом. Митохондрий тоже не много, они набухшие, с умеренно плотным матриксом и средним количеством крист. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума имеют незначительное количество прикреплённых рибосом. Лизосом и мультивезикулярных тел не много. Аксон и дендриты светлых нейронов малой электронной плотности с умеренным количеством нейрофибрилл и незначительно набухшими органоидами. Показательно, что по данным литературы аналогичное строение имеют нейроны после их длительного раздражения / Н.Нурев, 1963; В.Я.Бродский, 1966, Р.П.Туманов, 1967, Л.З.Певзнер, 1969, В.В.Русских, В.Н.Русских, 1970 и др./.

Площадь темных клеток на 16,7% меньше чем светлых, уменьшено и ядерно-цитоплазматическое отношение. Темные нейроны имеют округлое для неправильной формы ядро с расположенным в центре ядрышком. В наибольшей степени они отличаются строением цитоплазмы, в которой наряду с глыбчатой наблюдается и диффузная базофилия, а повышенное содержание РНК в ней соответствует большому числу свободных рибосом. Небольшое ядро темных нейронов может быть темным и светлым. В темном ядре происходит накопление нуклеиновых кислот и РНК-гранул в карноплазме, при этом в перикарионе обнаруживается наибольшее количество свободных моно- и полирибосом, что по современным

представлениям отражает усиленный синтез белков, используемых внутри клетки / A. Peters, S. Palay, H. Webster, 1972/. Электронная микроскопия показала, что в темных нейронах со светлым ядром наблюдаются признаки активации регенерации органоидов. Происходит почкование и увеличение протяженности ядерной оболочки, а также новообразование из нее гранулярного эндоплазматического ретикулума, наращивающего массу вещества Ниссля в перикарионе. При этом количество прикрепленных к штистернам рибосом почти вдвое больше, чем в светлых клетках. Характерно также появление большого числа мелких митохондрий с уплотненным матриксом и множеством плотно упакованных крист, а также большого количества других органоидов, а зачастую — и нейросекреторных гранул. Согласно литературным данным сходные изменения наблюдаются в нейронах в периоде завершения регенерации после перерезки их аксонов / E. Rannese, 1963, S. Blümke 1963, Н.Н. Боголепов, 1965/. Электронноплотные аксон и дендриты темных клеток также содержат множество органоидов, особенно в начальных сегментах. В аксо-дендритических и аксо-соматических синапсах преобладают ассиметричные поляризованные контакты с большим количеством сферических и уплощенных агранулярных пузырьков. Часто обнаруживаются "активные" синаптические зоны.

Исходя из выдвинутого Д.С. Саркисовым /1962, 1970/ принципа, согласно которому структура клетки отражает соотношение процессов внутриклеточной регенерации и расходования ресурсов, полученные нами результаты убеждают в том, что функциональная активность нейронов складывается из двух, в некоторой степени противоречивых фаз: специфического функционирования /"работы на экспорт"/ и восстановления материальных субстратов /"работы для своих нужд"/. Характерные отличия ультраструктуры различных по плотности нейроцитов свидетельствуют о том, что морфологическим эквивалентом специфической

их деятельности являются процессы физиологической внутриклеточной деструкции /светлая клетка/, а функционирования "для своих нужд" - органоидная внутриклеточная регенерация /темная клетка/.

Обычно в нервных клетках ритмы расходования и восстановления материальных субстратов сопряжены и уравновешены во времени, что соответствует хронейтральному состоянию нейрона. Однако, наблюдая светлые и темные клетки, мы видим некоторое запаздывание этих процессов, при этом фаза преимущественно специфического функционирования /светлой клетки/, в которой происходит главным образом расходование ресурсов и физиологическая деструкция ультраструктур, сменяется фазой темной клетки - преимущественного накопления материальных субстратов и реконструкции изношенных органоидов. Относительно слабые различия между нейронами в фазе светлой и темной клетки, наблюдаемые в молодом возрасте, свидетельствуют о высокой синхронности и глубокой компенсированности внутриклеточной физиологической деструкции и регенерации у молодых индивидуумов.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НЕРВНЫХ КЛЕТОК В ПОЖИЛОМ И СТАРЧЕСКОМ ВОЗРАСТЕ

Из анализа литературы выяснилось, что латеральная гипоталамическая область остается пока "белым пятном" и в старости не изучалась, возрастные изменения нейросекреторных клеток в этом возрасте лишь частично охарактеризованы в единичных работах, выполненных методами световой микроскопии /K. Buttlar - Bretano, 1954, P. Duchesne 1959, Е.Н. Любинский, 1967, М.С. Абдуллаходжаева и др. 1972/. Проведенные исследования показали, что по мере старения в обеих изученных областях возрастает структурный полиморфизм нервных клеток, заключающийся в появлении множества переходных форм между светлыми и темными нейронами и усилении различий между ними. По оптической плотности и степени базофилии мы выделили среди светлых нейронов

клетки очень малой плотности /интенсивно светлые/, малой плотности /светлые/ и средней плотности, а среди темных – уплотненные /темные хромофильные/, высокой плотности /резко гиперхромные/ и нейроны очень высокой плотности /пикноморфные клетки/.

Светлые нейроны имеют много общего в своем строении: большие размеры, небольшое количество РНП-гранул и нуклеиновых кислот в крупном набухом ядре с эксцентрично расположенным ядрышком, в большом по площади перинуклеоне, как правило, имеется относительно малое количество РНК, рибосом и нейросекреторных гранул; полости эндоплазматического ретикулума, аппарата Гольджи расширены, митохондрии набухшие. Эти характерные особенности дают основание полагать, что светлые клетки со светлым ядром являются морфологическим эквивалентом фазы преимущественно специфической деятельности нервной клетки и срабатывания ее структур. Основными отличиями между светлыми нейронами старческого мозга, нарастающими по мере уменьшения их плотности, являются: обеднение цитоплазмы и ядра нуклеиновыми кислотами и свободными рибосомами, более эксцентричное расположение ядрышка, большая степень набухания органоидов, "окисление" смежных цистерн эндоплазматического ретикулума с гомогенизацией их мембран и рибосом между ними, редукция прикрепленных рибосом и нейросекреторных гранул. Все эти изменения максимально выражены в интенсивно светлых нейронах, в которых выраженная деструкция органоидов и истощение запасов перикариона отражают такое положение, когда износ структур и ресурсов в процессе напряженного специфического функционирования клетки не компенсируется их физиологической регенерацией. Это подтверждается также изменениями ядрышка. Его небольшие размеры и эксцентричное до крайних пределов расположение в ядре на фоне уменьшения запасов рибонуклеопротеидов в цитоплазме свидетельствуют о большой напряженности и относительной недостаточности белкового

синтеза. Наблюдаемый в этих условиях переход ядрышка в перикарион /ядрышкоподобные тела в цитоплазме/ отражает один из способов восстановления цитоплазматической РНК с целью стимуляции здесь синтеза белка, что доказано экспериментами А.Я.Винникова и соотр./1963,1966/. Совершенно очевидно, что в литературе соответственно наблюдаемым интенсивно светлыми нейронам описаны клетки в состоянии острого набухания /М.М.Александровская, Г.И.Ширкова,1960/ или хроматолиза /I. Niswenger, H. Nerven, 1949, I. T. Niculescu, 1963, E. G. Gray, 1967, Н.Н.Боголепов,1971 и др./.

Причина увеличения числа темных клеток в старческом возрасте в литературе пока не нашла своего объяснения, большинство исследователей ограничиваются лишь упоминанием о их появлении в этом периоде жизни / W. Andrew, 1939, W. Wünscher, 1957, Ф.Р.Дунаевский, 1957, Л.И.Шейнина, 1966, С.М.Далакишвили,1965 и др./ . Не имея возможности сопоставить полученные данные с литературными, мы провели сравнение результатов электронной микроскопии, морфо- и цитофотометрии старческих темных нейронов со светлыми клетками. Выяснилось, что темные клетки имеют меньшие размеры, уменьшенное ядро и незначительно сниженное ядерно-цитоплазматическое отношение, что документирует состояние некоторого угнетения их специфической функциональной активности. Ядрышко сохраняет прежнюю площадь, концентрация РНК в нем не уменьшается, гранулярный компонент его хорошо выражен, ядерно-ядрышковое отношение снижается, а в перикарионе накапливаются нуклеиновые кислоты - все это свидетельствует о достаточно высоких синтетических способностях ядрышка в темных клетках. Вместе с тем в уменьшенном ядре уредничивается количество нуклеиновых кислот и РНК-частиц, что можно рассматривать или как проявление высокого уровня синтеза РНК и белка в нем или как замедление обмена синтезированных в ядре продуктов, приводящее к их кумуляции. Однако имея некоторые сходные

морфо-функциональные признаки темные хромофильные, гиперхромные и пикноморфные нейроны отличаются друг от друга целым рядом весьма существенных признаков.

В темных хромофильных клетках глыбчатая базофилия на периферии цитоплазмы соответствует хорошо выраженному здесь гранулярному эндоплазматическому ретикулуму, а появление диффузной базофилии перикариона коррелирует с увеличением количества РНК и с накоплением свободных моно- и полирибосом. Электронномикроскопические наблюдения выявили ряд фактов, свидетельствующих об их высокой синтетической активности. В хромофильных нейросекреторных клетках обнаружены особенно тесные взаимоотношения элементов гранулярного эндоплазматического ретикулума и митохондрий, которые по нашему мнению отражают циклически протекающий интенсивный синтез, требующий больших энергетических затрат. В околоядерном пространстве клетки большинство митохондрий тесно прилежат к одиночным цистернам эндоплазматической сети, причем в зоне контакта, занимающей 25-50% поверхности наружного контура митохондрии, отсутствуют прикрепленные к мембранам ретикулума рибосомы. Отходя от митохондрии, цистерны расширяются, на наружной их поверхности появляются прикрепленные рибосомы, а в просвете — нежогранулярный материал. У набухших митохондрий с редуцированными кристами эти взаимоотношения сохраняются, однако в таких случаях количество прикрепленных рибосом на свободном конце эндоплазматической сети уменьшено, а в ее просвете не обнаруживается гранулярного материала. Надо полагать, что усиление синтетических процессов сопровождается редуцией прикрепленных рибосом на мембранах ретикулума и увеличением потребления энергии /набуханием митохондрий, просветлением их матрикса и редуцией крист/, которое в итоге приводит к уменьшению количества синтезируемого продукта /исчезновению нежогранулярного содержимого из цистерн эндоплазматического

ретикулума/. Это в свою очередь требует восстановления необходимых для синтеза структур /сокращение митохондрий, увеличение плотности их матрикса к числу крист, а также увеличение количества прикрепленных рибосом в эндоплазматической сети/ и позволяет вновь усилить синтез /гранулярный материал вновь появляется в просвете канальцев эндоплазматического ретикулума/. В процессе смены этих циклов очевидно осуществляется синтез "просекрета", который часто обнаруживается в этих клетках в диктиосомах аппарата Гольджи и отпочковывающихся от него мелких пузырьках, где по современным представлениям окончательно завершается оформление нейросекреторных гранул. Как правило, в световом и электронном микроскопе в перикарионе хромофильных нейронов постоянно определяется повышенное количество гранул нейросекрета, синтез которых здесь очевидно преобладает над их выведением. Косвенным образом это подтверждается также множеством мультивезикулярных тел, число которых по данным C.Cotte /1970/ всегда возрастает при усилении метаболической активности аппарата Гольджи. Показательно, что в хромофильных нейронах латеральной гипоталамической области постоянно обнаруживается множество митохондрий, элементов аппарата Гольджи и эндоплазматического ретикулума, рибосом, аутофагирующих вакуолей и мультивезикулярных тел.

Таким образом, обнаруженные факты, свидетельствующие о высоком уровне синтеза веществ и их накоплении в перикарионе позволяют сделать вывод о том, что темные хромофильные клетки в старости являются морфологическим эквивалентом фазы восстановления внутриклеточных ресурсов и структур нейронов в условиях относительно ослабленной специфической деятельности. Преобладание признаков кумуляции материальных субстратов в них, отличающих старческие хромофильные нейроны от темных клеток молодого возраста, свидетельствует о том, что синтезируемые вещества очевидно минимально расходуются в процессе

специфического функционирования и это создает предпосылки для их накопления. Завершая восстановление своих ультраструктур и накапливая ресурсы, хромобильные нейроны имеют все морфологические показатели потенциально активных клеток.

В резке гиперхромных клетках наблюдаются весьма противоречивые изменения. Для них характерны в равной степени как явления избыточного накопления веществ в перикарионе, так и деструктивные изменения органоидов. Представляется уменьшение нейронов /снижение площади нейрона, а также ядра и цитоплазмы/ сопровождается значительным увеличением количества рибосомальной РНК и свободных митохондрий. В нейросекреторных клетках изменяются взаимоотношения митохондрий с эндоплазматическим ретикулумом: расширенные цистерны последнего инвагинируются в набухшие митохондрии и утрачивают прикрепленные рибосомы, гранулярный материал в просвете цистерн не выявляется. Ядро уплотняется и накапливает нуклеиновые кислоты. Ядрышко перемещается в центр ядра и уменьшается в размерах, что подтверждает также увеличение ядерно-ядрышкового отношения. Перечисленные изменения говорят о том, что нейрон становится инертным, его ресурсы не расходуются в процессе специфического функционирования. С другой стороны электронномикроскопически выявлены деструктивные явления в органоидах, часто значительные. Происходит расширение и разрывы полостей эндоплазматического ретикулума и аппарата Гольджи, резкое набухание и фрагментация митохондрий; накапливаются липофусциновые гранулы, мелкие остаточные тельца. Эти изменения, свидетельствующие о недостаточности реконструктивных процессов, выражены в перикарионе, дендритах и аксоне и сопровождаются реакцией астроцитарной глии в виде расширения ее отростков. Представляется возможным предположить, что разная направленность и противоречивость структурных изменений в этих клетках отражает расстройство внутриклеточного гомеостаза и соответствует состоянию своеобразной дистрофии нервной клетки, угнетению ее жизне-

деятельности.

Глубокие сдвиги происходят в пикноморфных нейронах. Ядрышко уменьшается в размерах и исчезает. Ядро подвергается пикнозу, резко сморщивается и уплотняется, РНП-гранулы в нем конденсируются в грубые глыбки. Затем они в виде конгломератов перемещаются к кариолемме, ядерные поры резко расширяются и ядро опустошается. Сморщенный перикарион уплотняется, резко усиливаются деструктивные изменения в органоидах; их просветы разрываются, образуя обширные неправильной формы полости. Появляются очаги гомогенизации цитоплазматического матрикса. Клетка перегружается липофусцином, резко возрастает количество и площадь светлых мультивезикулярных тел. Отростки истончаются. В дендритах и аксонах нарастают явления деструкции, аксо-соматические синапсы редуцируются и полностью исчезают. Эти изменения в нейроне сопровождаются выраженной реакцией перинейрональной астроглии: перикарион полностью окружается резко расширенными отростками астроцитов, а в цитоплазме истинных сателлитов иногда появляется фагоцитированный материал. Все это по нашему мнению свидетельствует о гибели таких клеток. Однако это не обозначает, что такой исход является единственно возможным и обязательным. Некоторые электронномикроскопические наблюдения позволяют усомниться в неизбежности такого финала. В перикарионе многих пикноморфных клеток наряду с резко набухшими, иногда фрагментированными митохондриями постоянно обнаруживается множество митохондрий с уплотненным матриксом и хорошо выраженными кристами, что очевидно отражает их ретикулярную работу. Несмотря на то, что обычные взаимоотношения эндоплазматического ретикулума и митохондрий в гиперхромных нейросекреторных нейронах нарушаются и гранулярный материал в цистернах эндоплазматической сети не обнаруживается, все же количество нейросекреторных гранул в цитоплазме некоторых из этих клеток довольно

значительное, по крайней мере не меньшее, чем в светлых нейронах. Кроме того, часто наблюдается немало органоидов, хотя и набухших, и отмечается обилие РНК и рибосом. Приведенные аргументы приводят к мысли о том, что некоторые пикноморфные клетки не исчерпали полностью своих возможностей. Поэтому, наблюдая выраженные деструктивные изменения в них, можно заключить, что в случае разрушения пикноморфные нейроны, в отличие от интенсивно светлых, очевидно погибают не от истощения, а наоборот - проходят фазу избыточного накопления. Наблюдаемые нами в старости пикноморфные нейроны полностью соответствуют идентифицированным в световом микроскопе патологическим состояниям "простого сморщивания" нервных клеток /M. Spielmeyer 1922/, их атрофии и склероза /I. Niculescu, 1963/, красного пикноза или дегенерации /А.Л. Поленов, 1955, 1968/.

Между описанными нервными клетками различной плотности имеется тесная морфогенетическая взаимосвязь; можно полагать, что их структура отражает особенности фазной деятельности нейронов в старческом возрасте. Появление четко отличающихся светлых и темных нейровитов, а также большого количества переходных форм между ними, свидетельствует о глубоких сдвигах внутриклеточного гомеостаза, говорит о том, что процессы физиологической внутриклеточной деструкции и регенерации в нейронах старческого мозга десинхронизированы и растянуты во времени. Это приводит к относительному разоблачению фазы специфического функционирования /светлой клетки/ от фазы внутриклеточного восстановления /темной клетки/ и одновременно создает предпосылки для накопления ресурсов в хромобильных нейронитах. Учитывая данные В.Н. Никитина /1962/, M. Sulkin /1968/ о снижении скорости обменных процессов в старости, можно полагать, что аккумуляция нуклеиновых кислот, рибосом и других органоидов, наблюдаемая в хромобильном состоянии нервной клетки, обусловлена также

их минимальным "срабатыванием" вследствие ослабления специфической деятельности нейрона в фазе восстановления. При таких обстоятельствах ограничение соответствующих по ритму естественных стимулирующих факторов, что, как правило, характерно для глубокой старости, приводит нервную клетку к состоянию угнетения и дистрофии /резкой гиперхромии/ или даже гибели /пикноморфному состоянию и разрушению/. С другой стороны, потупление в условиях малой подвижности животных и ограничения стрессовых ситуаций /т.е. при малых потребностях в работе/ признаков истощения некоторых нейронов /интенсивно светлых клеток/ свидетельствует об относительной неадекватности реконструктивных процессов в этом возрасте.

ВОЗРАСТНЫЕ МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВЕГЕТАТИВНЫХ НЕЙРОНОВ ГИПОТАЛАМУСА

Комплексное цитофотометрическое, планиметрическое и электронно-микроскопическое исследование показало, что по мере старения нервные клетки подвергаются последовательным и глубоким изменениям.

Ядра нейронов уменьшаются в размерах /на 40,9 - 50,4%/, при этом в карิโอплазме увеличивается содержание РНК и ДНК. Резко возрастает их структурная гетерогенность: наряду со светлыми и темными ядрами появляется множество переходных форм. Доминируют в нейронах старческого мозга темные ядра, в которых вместе с увеличением инвагинаций оболочки и уплотнением карิโอплазмы наблюдаются и пикнотические изменения. Количество ядрышек в нейронах уменьшается за счет уменьшения числа и полного исчезновения двуядрышковых клеток. Коренным образом изменяется и расположение ядрышек в ядре: обычно эксцентрично расположенное у молодых животных оно смещается в центр ядра у старых крыс.

Цитоплазма нервных клеток уплотняется, в ней увеличивается количество нуклеиновых кислот /на 53,4%/. Глубокие изменения обна-

руживаются на субклеточном уровне. По мере старения отмечается все более выраженное набухание митохондрий, просветление их матрикса и редукция крист. Часто наблюдается превращение митохондрий в вакуоли, несколько реже — их фрагментация. Гипертрофированные митохондрии с большим количеством крист встречаются редко. В старческом возрасте происходит вакуольная перестройка эндоплазматического ретикулума: вначале четкообразное, а затем — резко выраженное расширение его цистерн и превращение их в обширные полости. Это сопровождается редукцией прикрепленных рибосом. Свободные рибосомы или уменьшаются в числе, или наоборот — резко возрастают. В аппарате Гольджи наблюдается четкообразное расширение цистерн и набухание вакуолей, часто его структуры превращаются в обширные полости с неправильными очертаниями и разрывами стенок.

Гранулы нейросекрета сохраняют постоянство формы, размеров и строения до глубокой старости. Лишь в клетках с выраженным набуханием органоидов наружная мембрана нейросекреторных гранул становится извилистой, а очертания сердцевинки — зазубренными, при этом расстояние между ними неравномерно увеличивается. Иногда наблюдаются гранулы внутри миелоноподобных структур. В связи с имеющимися в литературе сведениями о расширении сферы нейросекреции в старости на другие отделы мозга / P. Duchesne, 1959, S. Koritanski 1967 и др. / мы провели дополнительные исследования более чем 32 отделов центральной нервной системы. При этом во всех изученных областях с помощью методов для выявления нейросекрета у старых людей и животных в нервных клетках, глиоцитах и периваскулярных пространствах постоянно окрашивались различной формы гранулы. Электронномикроскопические исследования показали, что они являются вторичными лизосомами или остаточными телами /липофусцином/, что подтвердили и цитохимические реакции световой микроскопии. Таким образом выяснилось, что липофусцин окрашивается всеми методами для вы-

явления нейросекрета, что вероятно обусловлено общностью их химического состава: наличием дисульфидных соединений и пистинсодержащих белков /И.И.Гриневич и др. 1971, G.Wall, 1972/. Купулы-руясь по мере старения в большинстве нейронов липофусцин в то же время закономерно изменится в своей ультраструктуре: объединяясь в конгломераты, гранулы увеличиваются в размерах, в них возрастает количество и размеры липидных капель, а также возрастает электронная плотность матрикса.

Проведенный ультраструктурный анализ убеждает, что липофусцин является собирательным понятием, основанным на данных световой микроскопии, так как объединяет разнородные по выполняемым функциям частицы: простые вторичные лизосомы, аутофагирующие вакуоли, гетерофагосомы и остаточные тела на разных стадиях образования. Обнаруженные различия в субмикроскопическом строении липофусцина в нейронах, глиальных клетках и перикитах приводят к выводу о функциональном различии липофусцина, так как соотношение функционально отличающихся вторичных лизосом и остаточных тел в перикарионе, как правило, отражает специфику метаболической активности клеток. Отсутствие гетерофагосом в нейронах и множество аутофагирующих вакуолей в молодом возрасте говорит о характере деятельности лизосом: декомпозиции структур с целью реконструкции, — и подтверждают гипотезу Н. Нуден /1960/ о ведущей их роли в самообновлении нервных клеток. Это подтверждает также происходящая с возрастом трансформация лизосом в гранулы липофусцина. При этом в нейронах старческого мозга наблюдается структурная монотонность вторичных лизосом: в общей их популяции преобладает липофусцин при явном уменьшении числа аутофагирующих вакуолей, что вероятно свидетельствует о замедлении реконструктивной активности лизосом в старости.

Описанные "старческие" изменения органоидов по своей природе

не специфичны, так как наблюдаются в любом возрасте под влиянием различных воздействий. Обращает внимание тот факт, что большинство изменений ультраструктуры митохондрий, эндоплазматического ретикула, аппарата Гольджи имеют обратимый характер. В то же время предыдущие нейрогеронтологические исследования И.М.Гутнер /1949/, W. Wünscher /1957/, С. Раксон /1959/ и др., базирующиеся на данных световой микроскопии, обосновали положение о возрастной деградации клеток и различных видах дегенераций /жировой, вакуольной, пикнотической/. Из анализа полученных нами данных вытекает, что в основе дегенеративных изменений в старческом возрасте лежит нарушение ритма жизнедеятельности клетки, при этом на фоне замедления органоидной регенерации начинают доминировать процессы внутриклеточной физиологической деструкции. Снижение интенсивности самосообновления в нервной клетке в конечном счете приводит к кумуляции миелиноподобных структур, мелких осmioфильных остаточных телец, нежнофибриллярного материала и электронноплотных гранул, которые особенно часто наблюдаются в аксонах и дендритах старческих нейронов.

В синапсах в старости происходит склеивание в конгломераты и разрушение синаптических пузырьков, снижение плотности контактирующих мембран, т.е. уменьшение числа "активных" зон. В итоге количество синаптических пузырьков уменьшается, синаптолеммы гомогенизируются, плотность синаптоплазмы увеличивается, а место синаптического контакта окружается расширенными отростками астроцитов. Несомненно, что это свидетельствует о снижении эффективности и падении напряженности химической синаптической передачи.

По мере старения организма значительные изменения происходят в количественном соотношении различных по плотности нервных элементов. Если в молодом возрасте преобладают светлые нейроциты /64,3-66,4% от общего числа клеток/, то в старости количество их умень-

шается, а число темных клеток возрастает на 30,4-30,7%. При этом в группе темных клеток увеличивается количество резко гиперхромных и пикноморфных нейроцитов, а среди светлых появляются интенсивно светлые клетки. Надо полагать, что количественное соотношение различных по плотности и степени базофилии нервных клеток в значительной мере отражает функциональное состояние соответствующих областей мозга. По нашим данным при нормальном, спокойно протекающем старении наличие значительного числа светлых нейроцитов в изученных отделах гипоталамуса свидетельствует о его напряженной метаболической активности, протекающей в условиях незначительного дефицита /появление интенсивно светлых клеток/ и замедлении темпа восстановительных процессов в нейронах /увеличение числа темных хромофильных клеток/. При этом ограничение адекватных естественных стимулирующих факторов и снижение интенсивности самообновления приводят к угнетению специфической деятельности нейроцитов /увеличению числа резко гиперхромных клеток/ и их гибели /появлению разрушающихся пикноморфных нейронов/.

ВЫВОДЫ

1. В супраоптическом ядре и латеральной гипоталамической области людей и животных в молодом, среднем, пожилом и старческом возрасте обнаруживаются как светлые, так и темные нервные клетки, отличающиеся размерами, оптической плотностью, а также ультраструктурой ядер и перикарионов. Различия в плотности и базофилии нейронов отражают прижизненно существующую фазную их деятельность, а не артефакциальные изменения.

2. В молодом возрасте ритмы восстановления и расходования ресурсов нервных клеток сопряжены и уравновешены во времени, что соответствует хромнейтральному их состоянию. Наличие светлых и тем-

ных клеток отражает две фазы деятельности нейроцитов: специфического функционирования и восстановления материальных субстратов. В фазе светлой клетки происходит преимущественно расходование ресурсов, реализуемых нейроном для выполнения специфической функции. В фазе темной клетки преобладают процессы восстановления материальных субстратов и ультраструктур, осуществляемые путем внутриклеточной физиологической органоидной регенерации.

3. В пожилом и старческом возрасте усиливается полиморфизм нервных клеток. По степени плотности выделено шесть их основных, морфогенетически взаимосвязанных разновидностей: интенсивно светлые, светлые, средней плотности, темные хромофильные, резко гиперхромные и сморщенные пикноморфные клетки. Усиление структурного разнообразия нейронов свидетельствует о расстройстве внутриклеточного гомеостаза: десинхронизации и разобщении ритма физиологической регенерации и деструкции в нервных клетках.

4. В старости светлые клетки со светлым ядром соответствуют фазе активной специфической деятельности нейронов. В интенсивно светлых нейроцитах обратимая деструкция органоидов и истощение запасов перикариона отражает такое состояние, когда износ структур и ресурсов в процессе напряженной работы нейронов не компенсируется их восстановлением.

5. Темные хромофильные клетки умеренной степени базофилии в старости эквивалентны фазе восстановления внутриклеточных структур при относительно ослабленной специфической деятельности нейронов, что нередко приводит к накоплению материальных субстратов в них. В этих условиях нейроциты из хромофильной стадии часто переходят в состояние угнетения и дистрофии /резко гиперхромной клетки/ или даже разрушения /пикноморфной клетки/. При этом в пикноморфной стадии нейроны погибают не от истощения, а наоборот — проходя фазу избыточного накопления.

6. Развивающиеся по мере старения деструктивные изменения в перикарионе, аксонах и дендритах нервных клеток, сопровождающиеся накоплением миелиноподобных фигур, фибриллярных структур и осmioфильных гранул, а также липофусцина, документируют ослабление интенсивности органоидной интраклеточной регенерации и замедление процессов самообновления в нейронах старческого мозга.

7. Пигмент старения /липофусцин/ - собирательное понятие, основанное на данных световой микроскопии; его субмикроскопическими аналогами являются различной природы вторичные лизосомы и остаточные тела. Гранулы липофусцина окрашиваются методами для выявления нейросекрета. Соотношение функционально отличающихся вторичных лизосом и остаточных тел в перикарионе клеток отражает специфику их метаболической активности. Трансформация вторичных лизосом в липофусцин и эволюция его ультраструктуры в нейронах свидетельствует о снижении реконструктивной активности лизосом в старческом возрасте.

8. Разрушение синаптических пузырьков, снижение плотности контактирующих мембран и уменьшение числа "активных" зон вплоть до полной редукции синапсов в старости подтверждает падение напряженности химической синаптической передачи.

9. При нормальном, спокойно протекающем старении наличие значительного количества светлых нейроцитов в изученных отделах гипоталамуса свидетельствует о его напряженной метаболической активности, протекающей в условиях незначительного дефицита /появление интенсивно светлых клеток/ и замедления регенераторных восстановительных процессов в нейронах /увеличение числа темных хромофильных клеток/. Ограничение соответствующих по ритму естественных стимулирующих факторов и снижение интенсивности самообновления приводят к угнетению специфической деятельности нейроцитов /увеличение числа гиперхромных клеток/ и их гибели /появление разрушающихся пикноморфных нейронов/.

Список работ, опубликованных по теме диссертации.

1. Гипоталамическая нейросекреция в пожилом и старческом возрасте. Вопросы теоретической и клинической медицины. Киев. Изд-во "Здоровье", 1969, 103-105.
2. Значение нейросекреции клеток головного мозга в механизме гуморальной регуляции в пожилом и старческом возрасте. Труды II Всесоюзной конференции геронтологов и гериатров "Старение и физиологические системы организма". Киев. 1969, 103-105. /Совместно с Н.А.Левковой/.
3. Ультраструктура гемато-энцефалического барьера супраоптического ядра гипоталамуса белой крысы. Материалы итоговой научной конференции. Киев. Изд-во "Здоровье", 1970, 46-48. /Совместно с В.И.Труновым и В.А.Евриним/.
4. Ультраструктурная организация липофусцина и лизосом центральной нервной системы в старческом возрасте. Труды I съезда патологоанатомов УССР. Киев. 1971, 255-257.
5. Морфологическая характеристика компенсаторно-приспособительных процессов в вегетативных ядрах гипоталамуса в старческом возрасте. IX Международный Конгресс геронтологов. Киев, 1972, т.3, 397.
6. Современное представление о структуре и функциональном значении "темных" клеток. Архив патологии. 1973, 35, 8, 82-87. /Совместно с Н.А.Левковой и Н.Д.Скубой/.

Материалы диссертации докладывались:

- I. "Нейросекреция в пожилом и старческом возрасте". Объединенное заседание научного общества патологоанатомов и невропатологов Запорожской области. Запорожье, октябрь 1969 г.

2. "Значение нейросекреции в механизме гуморальной регуляции в пожилом и старческом возрасте". 2-я Всесоюзная конференция геронтологов и гериатров. Киев, декабрь 1968 г.

3. "Ультраструктурная организация липофусцина и пигментов центральной нервной системы в старческом возрасте". I съезд патологоанатомов Украины. Донецк, ноябрь 1970 г.

4. "Гомори-положительные гранулы "нейросекрета" и эквивалентные им ультраструктуры". Итоговая научная конференция Запорожского мединститута. Запорожье, октябрь 1971 г.

5. "Возрастные изменения вегетативных нейронов гипоталамуса при старении организма". Заседание Запорожского областного научно-го общества врачей-патологоанатомов. Запорожье, май 1973 г.

15/1-74 г. ФОРМАТ БУМАГИ 60x90¹/18
ОБЪЕМ 1,75 п.л. ЗАКАЗ № 45р ТИРАЖ 250 экз.
г.ЗАПОРОЖЬЕ, ТИПОГРАФИЯ "ДНЕПРОВСКИЙ МЕТАЛЛУРГ"