

УДК 616.8-091.81-005.4:616.831.31  
ББК 28.0

В.А. КОЗЛОВ, Л.Н. ВОРОНОВ, Н.В. СМИРНОВА, П.Б. КАРЫШЕВ,  
А.А. СТЕПАНОВА, С.В. ПЛЮХИН, Е.Ю. ЛЯЛИНА

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ ОТНОШЕНИЙ ПРИ НЕКОТОРЫХ ФОРМАХ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

**Ключевые слова:** нейроны, глия, паркинсонизм, энцефалопатия, алкоголь, нейродегенерация.

**Цель исследования** – сопоставить измеряемые количественные показатели нейронов и нейроглии в области *gyrus precentralis* у относительно здоровых лиц, умерших ненасильственной смертью и не в результате исхода болезни с аналогичными показателями у умерших в результате исхода прижизненных нейродегенеративных заболеваний.

**Материал и методы.** Обследовано 47 случаев ненасильственной смерти: 6 – относительно здоровые лица без неврологических заболеваний в анамнезе (средний возраст –  $67,0 \pm 7,7$  года), 2 – прижизненно диагностирован паркинсонизм (G20.X, средний возраст  $77,0 \pm 7,1$  года), у 23 человек – G93.4 (энцефалопатия неуточнённая,  $51,6 \pm 14,1$  года), у 13 человек – G31.2 (дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем,  $55,5 \pm 8,4$  года). Мужчин – 32, женщин – 15. При статистической обработке половые различия не учитывали.

**Результаты.** У относительно здоровых медианное число нейронов (Н) – 26,0 (перцентили  $10 \div 90$  –  $22,0 \div 29,0$ ), коэффициент вариации (КВ) – 11,0, площадь нейронов,  $\text{мкм}^2$  (SH) –  $265,3 (234,2 \div 352,5)$ , КВ = 16,6; нейроглии (НГ) – 80,0 ( $75 \div 88$ ), КВ = 6,0; нейроглиальный индекс (НГИ) – 3,1 ( $2,6 \div 3,8$ ), КВ = 3,2, площадь нейроглии,  $\text{мкм}^2$  (SHГ) –  $15,3 (9,9 \div 25,9)$ , КВ = 38,2.

У умерших G20.X – Н = 2,0 ( $1,0 \div 5,0$ ),  $p = 0,0116$ , КВ = 54,0, SH =  $88,8 (53,6 \div 117,6)$ ,  $p = 0,0124$ , КВ = 31,1; НГ = 32,0 ( $21,0 \div 37,0$ ),  $p = 0,4179$ , КВ = 21,0, SHГ =  $12,3 (8,1 \div 20,0)$ ,  $p = 0,0006$ , КВ = 36,1; НГИ = 12,2 ( $6,8 \div 28,0$ ),  $p = 0,000$ , КВ = 57,0.

У G93.4 – Н = 3,0 ( $1,0 \div 4,0$ ),  $p = 0,0065$ , КВ = 35,0, SH =  $177,6 (47,9 \div 299,6)$ ,  $p = 0,0007$ , КВ = 52,4; НГ = 83,0 ( $68,0 \div 94,0$ ),  $p = 0,1618$ , КВ = 10, SHГ =  $14,6 (9,9 \div 21,0)$ ,  $p = 0,0007$ , КВ = 31,6; НГИ = 28,7 ( $19,3 \div 83,0$ ),  $p = 0,0000$ , КВ = 56,0.

У G31.2 – Н = 15,0 ( $11,0 \div 20,0$ ),  $p = 0,6767$ , КВ = 21,0, SH =  $59,7 (37,9 \div 77,8)$ ,  $p = 0,0000$ , КВ = 28,1; НГ = 62,0 ( $49,0 \div 77,0$ ),  $p = 0,0477$ , КВ = 16,0, SHГ =  $14,6 (9,2 \div 21,7)$ ,  $p = 0,0122$ , КВ = 33,4; НГИ = 3,8 ( $2,7 \div 7,0$ ),  $p = 0,0003$ , КВ = 38,2.

**Выводы:** 1) при паркинсонизме выявлено значительное уменьшение числа и площади нейронов и нейроглии; 2) при G93.4 нейроны более вовлечены в патологический процесс, чем глиальные клетки; 3) при G31.2 происходит равновеликое уменьшение числа нейронов и глиальных клеток, но площадь нейронов уменьшается более значительно, чем у глиальных клеток.

Несмотря на все успехи нейробиологии, молекулярной биологии и генетики, изучение патогенеза многих заболеваний остаётся далёким от состояния исчерпывающего знания. В частности, это связано с тем, что выявление ведущего звена патогенеза резко ограничивает область научного поиска, который становится сосредоточен на уточнении полученных знаний, при этом другие звенья патогенеза становятся «немодными» темами и работа в этих направлениях практически прекращается. Например, исследования нейродегенеративных процессов при паркинсонизме сосредоточены на изучении стриопаллидарного комплекса, гиппокампа и базальных ядер головного мозга. Более того, известные для паркинсонизма изменения головного мозга расцениваются как результат патогенеза «снизу вверх», т.е. поражение подкорковых структур приводит к поражению коры головного мозга. Тем не менее некоторые авторы считают, что кортикостриальная активность может способствовать секреции стриального внеклеточного альфа-синуклеина, способствуя его патологической

агрегации в уязвимых дофаминергических синапсах [8]. Кроме того, всегда существует склонность к поиску унитарного механизма патогенеза, поскольку существует иллюзия, что обнаружение такого механизма позволит создать универсальное высокоэффективное лечебное средство. Претендующей на такую роль теорией нейродегенерации головного мозга в настоящее время является участие нейроглии в разрушении нейронов. Поиск в базе pubmed по ключевым словам «neuroglia neurodegeneration» выдает 9995 статей, посвящённых исследованиям роли нейроглии в повреждении нейронов при различных заболеваниях. Считается, что комплекс недавно полученных знаний позволяет рассматривать нейродегенеративные заболевания в первую очередь как глиодегенеративные процессы, при которых глиальные клетки определяют прогрессирование и исход невропатологического процесса [10]. При этом как-то замалчивается, что при нейродегенерации повреждениям могут подвергаться и сами клетки нейроглии. В то же время, например, при рассеянном склерозе микроглия защищает нейроны от повреждения окисленными фосфатидилхолинами, препятствуя нейродегенерации [7].

В патогенезе нейродегенеративных заболеваний, по-видимому, могут участвовать несколько видов клеток глии, если не все. Y. Zhang et al. утверждают, что в развитии нейродегенеративных заболеваний значительную роль играют астроциты, наиболее распространенная глия в центральной нервной системе. Астроциты являются регуляторами синаптической пластичности, высвобождая в синаптическое пространство аденозинтрифосфат, глутамат и D-серин. Тем не менее роль синаптической пластичности в невропатологических повреждениях поставлена под сомнение [17].

L. Streubel-Gallasch et al. выявили, что астроциты, несущие мутацию G2019S (rs34637584) в гене LRRK2 (богатая лейцином повтор-киназа 2), которая встречается у некоторых больных паркинсонизмом [11], проявляют сниженную способность к интернализации и деградации фибриллярного  $\alpha$ -синуклеина по эндолизосомальному пути. Мутация LRRK2 G2019S, произошедшая в XIII в. [12], сопровождается трехкратным увеличением фосфорилирования, что может препятствовать росту нейритов, аксональному транспорту и образованию синапсов [14].

G.P Williams et al. обнаружили, что  $\alpha$ -синуклеин, ключевой патологический компонент болезни Паркинсона, участвует в активации врожденной и адаптивной иммунной системы, запуская такие реакции, как микроглиоз, увеличение воспалительных цитокинов и инфильтрацию Т-клеток в ЦНС [15].

М.С. Михновцом при микроскопическом исследовании гистологических препаратов головного мозга больных с прогрессирующей мультифокальной энцефалопатией были обнаружены множественные фокусы дистрофически измененных нейронов с выпадением, сателлитозом и нейронофагией, спонгиозные изменения нейропиля, диффузно очаговый клеточный глиоз и скудные периваскулярные глиальные пролифераты (поражения полей № 6, 4, 1, 39, 22 головки хвостатого ядра, таламуса, гипоталамуса, бледного шара, коры островка, гиппокампа, ядерных групп черепных нервов и олив ствола головного мозга, зубчатого ядра мозжечка) [4]. Также на светооптическом уровне отмечался центральный хроматолиз с образованием мелких базофильных внутриядерных включений. На электронной микроскопии выявлялись внутриядерные и внутрицитоплазматические включения в олигодендроглии и астроцитах.

Проведенный нами анализ процитированных выше литературных данных вызвал интерес сравнить исходы некоторых нейродегенеративных заболеваний на материале количественного изучения клеточных элементов в области *gyrus precentralis*, как наиболее доступной области головного мозга при патологоанатомическом исследовании причин смерти, без акцента на изучении роли в нейродегенеративном процессе отдельных типов клеток нейроглии.

**Цель исследования** – сопоставить измеряемые количественные показатели нейронов и нейроглии в области *gyrus precentralis* у относительно здоровых лиц, умерших ненасильственной смертью и не в результате исхода болезни с аналогичными показателями у умерших в результате исхода прижизненных нейродегенеративных заболеваний.

**Материал и методы исследования.** Деперсонифицированные препараты головного мозга человека, изъятые в области *gyrus precentralis* при патологоанатомическом исследовании, предоставлены бюджетным учреждением Чувашской Республики «Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы» Министерства здравоохранения Чувашской Республики. Всего обследовано 47 случаев ненасильственной смерти, из них 6 – относительно здоровые лица без неврологических заболеваний в анамнезе (средний возраст –  $67,0 \pm 7,7$  года), у 2 человек прижизненно был диагностирован паркинсонизм (G20.X), подтверждённый при патогистологическом исследовании (средний возраст  $77,0 \pm 7,1$  года), у 23 человек – G93.4 (энцефалопатия неуточнённая, средний возраст –  $51,6 \pm 14,1$  года), у 13 человек – G31.2 (дегенерация нервной системы, вызванная алкоголем, средний возраст –  $55,5 \pm 8,4$  года). Мужчин – 32, женщин – 15. При статистической обработке материала различия по полу не учитывали.

Участки мозга фиксировали в 10% нейтральном формалине, затем обезжирили и заливали в парафин по обычному протоколу. Депарафинированные фронтальные срезы толщиной 4–6 мкм окрашивали по Нисслию. Нейроны и глию подсчитывали отдельно, различали по стандартным морфологическим признакам: нейроны – более крупные клетки, с окрашенной цитоплазмой, чётко дифференцируемым ядром и одним ядрышком. Глиальные клетки – мельче, с отсутствием окрашенной цитоплазмы и ядрышка, с ядрами неправильной или овальной формы и более толстой мембраной ядра. Нейрон учитывали в том случае, если профиль его клеточного ядра был виден отчётливо. Типирование нейронов и глиальных клеток не осуществляли. Не менее чем в десяти срезах каждого препарата обсчитывали десять полей зрения (объектив 40 $\times$ , окуляр 10 $\times$ ), полученные с каждого среза численные данные усредняли. Для оценки нейроглиальных отношений вычисляли нейроглиальный индекс как частное от деления числа клеток глии на число нейронов в том же поле зрения.

Цифровой материал обработан методами дескриптивной статистики с вычислением медианы, 10-го и 90-го перцентилей, коэффициента вариации. Различия групп определены с помощью *F*-теста.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как следует из анализа полученных количественных результатов числа нейронов во фронтальных парафинowych срезах коры головного мозга человека в области *gyrus precentralis* (табл. 1), вариативность количества и нейронов и нейроглии и, соответственно, нейроглиального индекса, незначительна. Это позволяет сделать вывод, что выборка однородна и может быть использована как эталон сравнения.

У лиц с паркинсонизмом число нейронов в исследуемой области в 13 раз меньше, чем у относительно здоровых лиц, а глиальных клеток меньше в 2,5 раза. Поэтому нейроглиальный индекс увеличен практически в 4 раза. По величине

коэффициентов вариативности можно сделать вывод о высокой неоднородности количества нейронов клеток глии в исследованных срезах. Видимо, поэтому, несмотря на значительное кратное уменьшение их количества, статистические различия с группой относительно здоровых лиц незначимы.

Таблица 1

**Количество (n) нейронов и нейроглиальных клеток в коре *gyrus precentralis* головного мозга человека в финале некоторых заболеваний**

Маркер	Медиана	Перцентили 10+90	Коэффициент вариации, %	Значения $p =$
<i>Относительно здоровые лица без неврологических нарушений</i>				
нейроны	26,0	22,0÷29,0	11,0	–
нейроглия	80,0	75÷88	6,0	–
индекс Г/Н	3,1	2,6÷3,8	13,2	–
<i>Обследованные с паркинсонизмом, G20.X</i>				
нейроны	2,0	1,0÷5,0	54,0	0,0116
нейроглия	32,0	21,0÷37,0	21,0	0,4179
индекс Г/Н	12,2	6,8÷28,0	57,0	0,0000
<i>Обследованные с неуточнённой энцефалопатией, G93.4</i>				
нейроны	3,0	1,0÷4,0	35,0	0,0065
нейроглия	83,0	68,0÷94,0	10,0	0,1618
индекс Г/Н	28,7	19,3÷83,0	56,0	0,0000
<i>Обследованные с дегенерацией нервной системы, вызванной алкоголем, G31.2</i>				
нейроны	15,0	11,0÷20,0	21,0	0,6767
нейроглия	62,0	49,0÷77,0	16,0	0,0477
индекс Г/Н	3,8	2,7÷7,0	38,2	0,0003

Примечание. Здесь и далее значения  $p$  представлены по отношению к показателю в группе относительно здоровых лиц.

У обследованных с неуточнённой энцефалопатией в исследуемой области головного мозга также выявлено значительное – в 8,7 раза – уменьшение числа нейронов с выраженной неоднородностью их распределения в срезах. Однако, в отличие от обследованных с паркинсонизмом, количество глиальных клеток практически аутентично относительно аналога в группе здоровых лиц, а коэффициент вариации составляет 10,0%, что свидетельствует об однородности выборки. Тем не менее выборка из показателей нейроглиального индекса неоднородна. Данное обстоятельство вызвано неоднородностью количественных показателей числа нейронов в срезах *gyrus precentralis* у этих лиц.

У обследованных с дегенерацией нервной системы, вызванной алкоголем, снижение числа нейронов по  $F$ -тесту статистически незначимо, а числа клеток нейроглии находится на грани статистически значимых различий. Вариативность этих показателей может быть оценена как посредственная. Тем не менее, несмотря на то, что нейроглиальный индекс по отношению к аналогу у здоровых лиц увеличен всего в 1,2 раза, а его вариативность очень высокая, выявлено статистическое различие этого показателя с показателем в группе здоровых лиц.

Исходя из данных, представленных в табл. 2, у относительно здоровых лиц все нейроны представлены средними (53%) и крупными (43%) клетками в соответствии с классификацией И.Н. Боголеповой и др. [3]. Величина коэффициента вариации позволяет оценить вариативность площади нейронов как посредственную. Тогда как в отношении выборки размеров площадей клеток нейроглии можно сделать вывод, что выборка сильно неоднородна. Об этом же свидетельствуют и показатели перцентилей.

У больных паркинсонизмом популяция нейронов представлена мелкими и средними клетками [7]. По сравнению с аналогичными показателями в группе

относительно здоровых лиц у обследованных с паркинсонизмом площадь нейронов в области *gyrus precentralis* меньше в 3 раза, а клеток глии – в 1,25 раза. Коэффициент вариации для нейронов больше в 1,9 раза по сравнению с таковым в группе здоровых лиц, а для клеток глии практически аутентичен. То есть выборки значительно неоднородны.

Таблица 2

Площадь нейронов и нейроглиальных клеток в коре *gyrus precentralis* головного мозга человека в финале некоторых заболеваний, мкм<sup>2</sup>

Маркер	Медиана	Перцентили 10+90	Коэффициент вариации, %	Значения $p =$
<i>Относительно здоровые лица без неврологических нарушений</i>				
нейроны	265,3	234,2÷352,5	16,6	–
нейроглия	15,3	9,9÷25,9	34,8	–
<i>Обследованные с паркинсонизмом, G20.X</i>				
нейроны	88,8	53,6÷117,6	31,1	0,0124
нейроглия	12,3	8,1÷20,0	36,1	0,0006
<i>Обследованные с неуточнённой энцефалопатией, G93.4</i>				
нейроны	177,6	47,9÷299,6	52,4	0,0007
нейроглия	14,6	9,9÷21,0	31,6	0,0007
<i>Обследованные с дегенерацией нервной системы, вызванной алкоголем, G31.2</i>				
нейроны	59,7	37,9÷77,8	28,1	0,0000
нейроглия	14,6	9,2÷21,7	33,4	0,0122

В группе обследованных с неуточнённой энцефалопатией площадь нейронов меньше, чем у относительно здоровых обследованных в 1,5 раза, но вариативность размеров, судя по коэффициенту вариации, резко возрастает, и выборка становится сильно неоднородной, что можно заметить и по перцентильям. Количественно по сравнению с аналогом в группе относительно здоровых лиц уменьшение площади клеток нейроглии незначительно, но статистически значимо. Вероятно, это обусловлено одинаковой вариативностью этого показателя в обеих выборках.

В группе обследованных с дегенерацией нервной системы, вызванной алкоголем, обнаружено наибольшее уменьшение площади нейронов – в 4,4 раза по сравнению с таковым в группе относительно здоровых лиц. Судя по коэффициентам вариации, вариативность размеров значительная. Клетки нейроглии изменились в гораздо меньшей степени, их размер аутентичен размеру в группе обследованных с неуточнённой энцефалопатией. Вариативность размеров также можно оценить как значительную.

Из данных литературы следует, что цитоархитектоника головного мозга неоднородна, а сложность изучения усугубляется индивидуальной изменчивостью и межполушарной асимметрией [13]. Есть сведения, что, например, при шизофрении число и плотность нейронов и нейроглии в коре головного мозга уменьшаются [9]. Но аналогичные изменения происходят и с возрастом обследуемых [1]. Поэтому, с одной стороны, для подобных исследований желательно подбирать материал одновозрастных обследуемых, с другой – это не всегда реализуемо практически и приходится анализировать данные, полученные в разновозрастных группах. Но тем разительнее и убедительнее выявленные различия.

Средний возраст умерших в относительно здоровом состоянии без предшествующей неврологической симптоматики, чьи параметры мы берём как эталонные, в полученной нами выборке составил  $67,0 \pm 7,7$  года. Тогда как возраст двух обследованных, болевших при жизни паркинсонизмом,  $77,0 \pm 7,1$  года,

что, безусловно, является эффектом малой группы и не является причиной столь значительных различий количества и площади нейронов в гистологических срезах *gyrus precentralis*. Со времени успешного выявления причины паркинсонизма вследствие гибели нейронов черной субстанции при этом заболевании, как правило, исследуются цитоархитектоника стриопаллидарного комплекса и состояние дофаминергических нейронов в ущерб остальным отделам головного мозга. Тем неожиданнее было выявление столь глубоких изменений количества нейронов и их площади, а также значительного уменьшения площади клеток глии при этой патологии. Таким образом, при паркинсонизме, по крайней мере в *gyrus precentralis*, наблюдается значительное уменьшение как числа нейронов, так и нейроглиальных клеток. При этом происходит значительное уменьшение площади нейронов, что может быть связано с быстрой гибелью вновь дифференцирующихся нейронов, не успевающих дорасти до физиологических размеров. В неменьшей степени дегенеративным процессам подвержены и клетки нейроглии. У больных паркинсонизмом, сочетанным с деменцией, также обнаружены нейродегенеративные изменения коры лобных и теменных долей с поражением как нейронов, так и нейроглии. Обнаруженное явление R. Armstrong связал с возможной диффузией  $\alpha$ -синуклеина из подкорковых областей в кору и последующим распространением его через кортико-корковые пути [6].

Средний возраст умерших с прижизненными диагнозами G93.4 и G31.2 статистически значимо меньше, чем в группе относительно здоровых лиц ( $p = 0,0183$  и  $p = 0,0044$ , соответственно). Поскольку обследуемые в эти группы были отобраны случайным образом без какой-либо претенциозности, можно утверждать, что прижизненная неуточнённая и алкогольная энцефалопатия значительно сокращает продолжительность жизни, в отличие от продолжительности жизни прижизненно относительно здоровых лиц и больных паркинсонизмом. Несмотря на то, что у больных паркинсонизмом выявлены более значительные изменения в головном мозге, чем у обследованных с диагнозами G93.4 и G31.2 – энцефалопатия, что может быть объяснено возрастом дожития. И если у обследованных с G31.2 сокращение продолжительности жизни может быть объяснено поражением других систем и органов, кроме головного мозга, в результате хронического употребления алкоголя, то для обследованных с G93.4 это неприемлемо. Тем более, что у них наблюдается минимальное снижение числа нейронов, а средняя площадь нейронов сопоставима с таковой у лиц с G20.X и G93.4.

Из наших данных следует, что количественные изменения числа и площади нейронов и клеток глии при этих заболеваниях критично различаются. Поскольку коэффициенты вариации как числа, так и площади нейронов увеличиваются до величин, позволяющих сделать вывод о неоднородности выборок при исследовании числа нейронов на парафиновых срезах, допустимо утверждать, что происходит очаговое уменьшение числа нейронов и клеток глии при повреждениях головного мозга, вызванных исследуемой патологией. То есть уменьшение числа клеток головного мозга при повреждении происходит не диффузно и равномерно, а группами рядом расположенных клеток. Очаговость повреждения нейронов характерна для описываемого в литературе механизма гибели нейронов при нейродегенеративных заболеваниях, индуцируемого продукцией оксида азота глиальными клетками [16]. При этом предполагается, что сами глиальные клетки не повреждаются. Тем не менее из наших данных следует, что глиальные клетки при паркинсонизме и дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем, сами вовлечены в процесс уничтожения. Тогда как при неуточнённой энцефалопатии на 4,6% уменьшается только площадь,

но не число глиальных клеток. Возможно, это связано с тем, что механизмы нейродегенерации при исследуемых патологических состояниях разные.

Очаговость поражения при дисциркуляторной энцефалопатии может быть связана с преимущественным нарушением структурно-функционального взаимодействия между нейронами и рядом расположенными сосудами, в результате чего формируется дисфункция «нейроваскулярной единицы», объединяющей астроциты, нейроны, глиальные клетки, перicyты, эндотелиоциты и другие клетки, окружающие мелкие сосуды [2]. Аналогичный эффект выявил А.Л. Павлов при патоморфологическом исследовании умерших больных с психоневрологической симптоматикой. Он обнаружил оптические пустоты вокруг сосудов и нейронов мозга, что было вызвано нарушением оттока тканевой жидкости из них [5]. Это нарушило связи между капиллярами и астроцитами, с одной стороны, между астроцитами и нейронами – с другой, с последующим развитием ишемического повреждения и некроза нервных клеток.

Апробированный нами нейроглиальный индекс позволяет сделать вывод о равномерности гибели нейронов и клеток нейроглии. Так, если у обследованных больных паркинсонизмом и, особенно, при неуточнённой энцефалопатии он увеличивается в разы, что говорит о преобладании гибели нейронов, то при дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем, его величина аутентична наблюдаемой в группе относительно здоровых лиц. Это позволяет сделать заключение, что хроническое потребление алкоголя вызывает равноколичественную гибель как нейронов, так и глиальных клеток в *gyrus precentralis*.

Обнаруженное уменьшение площади клеток при всех трех исследованных патологических процессах может быть связано как с прижизненным сморщиванием нейронов и клеток нейроглии, так и с замещением погибших клеток вновь дифференцировавшимися из сателлитных клеток головного мозга. Поскольку в патологических условиях нормальные регенераторные и пролиферативные процессы нарушены *a priori*, клетки просто не успевают дорасти до нормальных размеров.

Таким образом, мы можем сделать ряд выводов:

1) при паркинсонизме выраженные нейродегенеративные процессы в виде значительного уменьшения числа и площади нейронов и клеток глии происходят как минимум в *gyrus precentralis*;

2) при неуточнённой энцефалопатии нейроны *gyrus precentralis* значительно более вовлечены в патологический процесс, чем глиальные клетки;

3) при дегенерации нервной системы, вызванной алкоголем, в *gyrus precentralis* происходит равновеликое уменьшение числа нейронов и глиальных клеток, но площадь нейронов уменьшается в более значительной степени, чем глиальных клеток;

4) нейроглиальный индекс позволяет судить о величине равномерности гибели нейронов и клеток нейроглии.

#### Литература

1. Агапов П.А., Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Изменение размера нейронов и плотности нейронов и глии поля 7 коры мозга женщин в процессе старения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2017. Т. 5, № 2. С. 274–280.

2. Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Дисциркуляторная энцефалопатия: клиника, диагностика и возможности терапии // Фарматека. 2015. № 9. С. 45–54.

3. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И., Свешников А.В., Ловчицкая А.О. Нейронная организация корковых полей как показатель межполушарной асимметрии мозга мужчин и женщин // Журнал Асимметрия. 2017. Т. 11, № 3. С. 5–16.

4. Михновец М.С. Патоморфологическая характеристика прогрессирующей мультифокальной энцефалопатии // Актуальные проблемы современной медицины и фармации – 2020: сб. тез. Междунар. науч.-практ. конф. студентов и молодых учёных» / БГМУ, Минск, 2020. С. 23–29.
5. Павлов А.Л. Изменения структур внутренних органов и головного мозга при терминальных состояниях, обусловленных интоксикацией алкоголем и его суррогатами, судебно-медицинское и клиническое значение: автореф. дис... канд. мед. наук. М., 2014. 24 с.
6. Armstrong R.A. Lamellar degeneration of frontal and temporal cortex in Parkinson disease dementia. *Neurol. Sci.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 667–671. DOI: 10.1007/s10072-017-2828-6.
7. Dong Y., D'Mello C., Pinsky W., Lozinski B.M. et al. Oxidized phosphatidylcholines found in multiple sclerosis lesions mediate neurodegeneration and are neutralized by microglia. *Nat. Neurosci.*, 2021, vol. 24, no 4. pp. 489–503. DOI: 10.1038/s41593-021-00801-z.
8. Foffani G., Obeso J.A. A Cortical Pathogenic Theory of Parkinson's Disease. *Neuron.*, 2018, vol. 99, no 6. pp. 1116–1128. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.07.028.
9. Gittins R., Harrison P.J. A quantitative morphometric study of the human anterior cingulate cortex. *Brain Res.*, 2004, vol. 1013, no 2. pp. 212–222. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.03.064.
10. Heneka M.T., Rodríguez J.J., Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res. Rev.*, 2010, vol. 63, no 1–2. pp. 189–211. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.004.
11. Kachergus J., Mata I.F., Hulihan M., Taylor J.P. et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 76, no 4. pp. 672–680. DOI: 10.1086/429256.
12. Lesage S., Leuteneqger A.L., Ibanez P., Janin S. et al. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. LRRK2 haplotype analyses in European and North African families with Parkinson disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13<sup>th</sup> century. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 77, no 2. pp. 330–332. DOI: 10.1086/432422.
13. Smiley J.F., Rosoklija G., Mancevski B., Pergolizzi D. et al. Hemispheric comparisons of neuron density in the planum temporale of schizophrenia and nonpsychiatric brains. *Psychiatry Res.*, 2011, vol. 192, no 1. pp. 1–11. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.11.007.
14. Streubel-Gallasch L., Giusti V., Sandre M., Tessari I. et al. Parkinson's Disease-Associated LRRK2 Interferes with Astrocyte-Mediated Alpha-Synuclein Clearance. *Mol. Neurobiol.*, 2021, vol. 58, no. 7, pp. 3119–3140. DOI: 10.1007/s12035-021-02327-8.
15. Williams G.P., Schonhoff A.M., Jurkuvenaite A., Gallups N.J. et al. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain.*, 2021, vol. 144, no. 7, pp. 2047–2059. DOI: 10.1093/brain/awab103.
16. Yuste J.E., Tarragon E., Campuzano C.M., Ros-Bernal F. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Front. Cell Neurosci.*, 2015, no. 9, p. 322. DOI: 10.3389/fncel.2015.00322.
17. Zhang Y., Lu K. Potential protective role of astrocytes in the pathogenesis of astrocyte-mediated synaptic plasticity of Parkinson's disease. *J. Integr. Neurosci.*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 515–525. DOI: 10.31083/j.jin2002055.

---

**КОЗЛОВ ВАДИМ АВЕИРОВИЧ** – доктор биологических наук, кандидат медицинских наук, доцент, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (rooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

**ВОРОНОВ ЛЕОНИД НИКОЛАЕВИЧ** – доктор биологических наук, профессор, профессор кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (Invoronov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-4216>).

**СМИРНОВА НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА** – кандидат биологических наук, доцент, заведующая кафедрой медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (op\_ko@rbsme.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7346-6301>).

**КАРЫШЕВ ПАВЕЛ БОРИСОВИЧ** – лаборант кафедры медицинской биологии с курсом микробиологии и вирусологии, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (pkarmol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-8889>).

**СТЕПАНОВА АНАСТАСИЯ АНАТОЛЬЕВНА** – студентка III курса медицинского факультета, Чувашский государственный университет, Россия, Чебоксары (anastasiya23s@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9610-5234>).

**ПЛЮХИН СЕРГЕЙ ВИКТОРОВИЧ** – кандидат медицинских наук, врач судебно-медицинский эксперт, начальник, Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, Чебоксары (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3670-3157>).

**ЛЯЛИНА ЕЛЕНА ЮРЬЕВНА** – врач-патологоанатом, заведующая патологоанатомическим отделением, Республиканское бюро судебно-медицинской экспертизы, Россия, Чебоксары (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2676>).

---

Vadim A. KOZLOV, Leonid N. VORONOV, Nadezhda V. SMIRNOVA, Pavel B. KARYSHEV, Anatasia A. STEPANOVA, Sergey V. PLYUKHIN, Elena Yu. LYALINA

### COMPARATIVE ANALYSIS OF NEUROGLIAL RELATIONSHIPS IN SOME FORMS OF NEURODEGENERATIVE DISEASES

**Key words:** neurons, glia, parkinsonism, encephalopathy, alcohol, neurodegeneration.

**The aim of the study was** to compare the measurable quantitative indicators of neurons and neuroglia in the gyrus precentralis region in relatively healthy individuals who died from nonviolent death and not as an outcome of the disease with similar indicators in those who died as a result of lifetime neurodegenerative diseases.

**Material and methods.** 47 cases of nonviolent death were examined: 6 persons were relatively healthy individuals without a history of neurological diseases (average age – 67.0±7.7 years), in 2 persons – parkinsonism was diagnosed in vivo (G20.X, average age 77.0±7.1 years), in 23 persons – G93.4 (unspecified encephalopathy, 51.6±14.1 years), in 13 persons – G31.2 (degeneration of the nervous system caused by alcohol, 55.5±8.4 years). There were 32 men and 15 women. Sex differences were not taken into account in statistical processing.

**Results.** In relatively healthy patients, the median number of neurons (N) is 26.0 (percentiles 10÷90 – 22.0÷29.0), coefficient of variation (CV) – 11.0, area of neurons, microns<sup>2</sup> (SN) – 265.3 (234.2÷352.5), CV = 16.6; neuroglia (NG) – 80.0 (75 ÷88), CV = 6.0; neuroglial index (NGI) – 3.1 (2.6÷3.8), CV = 3.2, neuroglial area, microns<sup>2</sup> (SNG) – 15.3 (9.9÷25.9, KV = 38.2. In the deceased G20.X – N = 2.0 (1.0÷5.0), p = 0.0116, CV = 54.0, SN = 88.8 (53.6÷117.6), p = 0.0124, CV = 31.1; NG = 32.0 (21.0÷37.0), p = 0.4179, CV = 21.0, SNG = 12.3 (8.1÷20.0), p = 0.0006, CV = 36.1; NGI = 12.2 (6.8÷28.0), p = 0.000, CV = 57.0.

In G93.4 – N = 3.0 (1.0÷4.0), p = 0.0065, CV = 35.0, SN = 177.6 (47.9÷299.6), p = 0.0007, CV = 52.4; NG = 83.0 (68.0÷94.0), p = 0.1618, CV = 10, SNG = 14.6 (9.9÷21.0), p = 0.0007, CV = 31.6; NGI = 28.7 (19.3÷83.0), p = 0.0000, CV = 56.0.

In G31.2 – N = 15.0 (11.0÷20.0), p = 0.6767, CV = 21.0, SN = 59.7 (37.9÷77.8), p = 0.0000, CV = 28.1; NG = 62.0 (49.0÷77.0), p = 0.0477, CV = 16.0, SNG = 14.6 (9.2÷21.7), p = 0.0122, CV = 33.4; NGI = 3.8 (2.7÷7.0), p = 0.0003, CV = 38.2.

**Conclusions:** 1) in parkinsonism, a significant decrease in the number and area of neurons and neuroglia was revealed; 2) in G93.4, neurons are more involved in the pathological process than glial cells; 3) in G31.2, there is an equally large decrease in the number of neurons and glial cells, but the area of neurons decreases more significantly than in glial cells.

### References

1. Agapov P.A., Bogolepova I.N., Malofeeva L.I. *Izmenenie razmera neuronov i plotnosti neuronov i glii polya 7 kory mozga zhenshchin v protsesse stareniya. Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy* [Changes in the size of neurons and the density of neurons and glia of the field 7 of the cerebral cortex of women in the aging process]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy*, 2017, vol. 5, no 2, pp. 274–280.
2. Astashkin E.I., Glezer M.G. *Distsirkulyatornaya entsefalopatiya: klinika, diagnostika i vozmozhnosti terapii* [Dyscirculatory encephalopathy: clinic, diagnosis and therapy possibilities]. *Farmateka*, 2015, no. 9, pp. 45–54.
3. Bogolepova I.N., Malofeeva L.I., Sveshnikov A.V., Lovchitskaya A.O. *Neironnaya organizatsiya korkovykh polei kak pokazatel' mezhpolutsharnoi asimmetrii mozga muzhchin i zhenshchin* [Neural organization of cortical fields as an indicator of interhemispheric asymmetry of the brain of men and women]. *Zhurnal Asimetriya*, 2017, vol. 11, no. 3, pp. 5–16.
4. Mikhnovets M.S. *Patomorfologicheskaya kharakteristika progressiru-yushchei mult'ifokal'noi entsefalopatii* [Pathomorphological characteristics of progressive multifocal encephalopathy]. In: *Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii studentov i molodykh uchenykh «Aktual'nye problemy sovremennoi meditsiny i farmatsii – 2020»* [Proc. of Int. Sci. Conf. «Actual problems of modern medicine and pharmacy – 2020»]ю Minsk, 2020, pp. 23–29.
5. Pavlov A.L. *Izmeneniya struktur vnutrennikh organov i golovnogo mozga pri terminal'nykh sostoyaniyakh, obuslovlennykh intoksikatsiei alkogolem i ego surrogatami, sudebno-meditsinskoe i klinicheskoe znachenie: avtoref. dis. ... kand. med. nauk* [Changes in the structures of internal organs and the brain in terminal conditions caused by alcohol intoxication and its surrogates, forensic and clinical significance: Cand. Diss.]. Moscow, 2014, 24 p.
6. Armstrong R.A. Laminar degeneration of frontal and temporal cortex in Parkinson disease dementia. *Neurol. Sci.*, 2017, vol. 38, no. 4, pp. 667–671. DOI: 10.1007/s10072-017-2828-6.

7. Dong Y., D'Mello C., Pinsky W., Lozinski B.M. et al. Oxidized phosphatidylcholines found in multiple sclerosis lesions mediate neurodegeneration and are neutralized by microglia. *Nat. Neurosci.*, 2021, vol. 24, no 4. pp. 489–503. DOI: 10.1038/s41593-021-00801-z.
8. Foffani G., Obeso J.A. A Cortical Pathogenic Theory of Parkinson's Disease. *Neuron.*, 2018, vol. 99, no 6. pp. 1116–1128. DOI: 10.1016/j.neuron.2018.07.028.
9. Gittins R., Harrison P.J. A quantitative morphometric study of the human anterior cingulate cortex. *Brain Res.*, 2004, vol. 1013, no 2. pp. 212–222. DOI: 10.1016/j.brainres.2004.03.064.
10. Heneka M.T., Rodríguez J.J., Verkhratsky A. Neuroglia in neurodegeneration. *Brain Res. Rev.*, 2010, vol. 63, no 1–2. pp. 189–211. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2009.11.004.
11. Kachergus J., Mata I.F., Hulihan M., Taylor J.P et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: evidence of a common founder across European populations. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 76, no 4. pp. 672–680. doi: 10.1086/429256.
12. Lesage S., Leutenegger A.L., Ibanez P., Janin S. et al. French Parkinson's Disease Genetics Study Group. LRRK2 haplotype analyses in European and North African families with Parkinson disease: a common founder for the G2019S mutation dating from the 13<sup>th</sup> century. *Am. J. Hum. Genet.*, 2005, vol. 77, no 2. pp. 330–332. DOI: 10.1086/432422.
13. Smiley J.F., Rosoklija G., Mancevski B., Pergolizzi D. et al. Hemispheric comparisons of neuron density in the planum temporale of schizophrenia and nonpsychiatric brains. *Psychiatry Res.*, 2011, vol. 192, no 1. pp. 1–11. DOI: 10.1016/j.psychres.2010.11.007.
14. Streubel-Gallasch L., Giusti V., Sandre M., Tessari I. et al. Parkinson's Disease-Associated LRRK2 Interferes with Astrocyte-Mediated Alpha-Synuclein Clearance. *Mol. Neurobiol.*, 2021, vol. 58, no. 7, pp. 3119–3140. DOI: 10.1007/s12035-021-02327-8.
15. Williams G.P., Schonhoff A.M., Jurkuvenaite A., Gallups N.J. et al. CD4 T cells mediate brain inflammation and neurodegeneration in a mouse model of Parkinson's disease. *Brain.*, 2021, vol. 144, no. 7, pp. 2047–2059. DOI: 10.1093/brain/awab103.
16. Yuste J.E., Tarragon E., Campuzano C.M., Ros-Bernal F. Implications of glial nitric oxide in neurodegenerative diseases. *Front. Cell Neurosci.*, 2015, no. 9, p. 322. DOI: 10.3389/fncel.2015.00322.
17. Zhang Y., Lu K. Potential protective role of astrocytes in the pathogenesis of astrocyte-mediated synaptic plasticity of Parkinson's disease. *J. Integr. Neurosci.*, 2021, vol. 20, no. 2, pp. 515–525. DOI: 10.31083/j.jin2002055.

---

**VADIM A. KOZLOV** – Doctor of Biological Sciences, Candidate of Medical Sciences, Professor, Department of the Medical Biology with the course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pooh12@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7488-1240>).

**LEONID N. VORONOV** – Doctor of Biological Sciences, Professor, Department of the Medical Biology with the course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (Invoronov@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0504-4216>).

**NADEZHDA V. SMIRNOVA** – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Department of the Medical Biology with the course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (op\_ko@rbsme.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7346-6301>).

**PAVEL B. KARYSHEV** – Laboratory Assistant, Department of the Medical Biology with the course of Microbiology and Virology, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (pkarmol@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7703-8889>).

**ANASTASIA A. STEPANOVA** – 3<sup>rd</sup> Year Student, Medicine Faculty, Chuvash State University, Russia, Cheboksary (anastasiya23s@yandex.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9610-5234>).

**SERGEY V. PLYUKHIN** – Candidate of Medical Sciences, Doctor Forensic Medical Expert, Head, Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Russia, Cheboksary (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3670-3157>).

**ELENA Yu. LYALINA** – Pathologist, Head of the Pathoanatomical Department, Republican Bureau of Forensic Medical Examination, Russia, Cheboksary (ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5381-2676>).

---

**Формат цитирования:** Козлов В.А., Воронов Л.Н., Смирнова Н.В., Карышев П.Б., Степанова А.А., Плюхин С.В., Лялина Е.Ю. Сравнительный анализ нейроглиальных отношений при некоторых формах нейродегенеративных заболеваний [Электронный ресурс] // Acta medica Eurasica. – 2022. – № 4. – С. 27–36. – URL: <http://acta-medica-eurasica.ru/single/2022/4/3>. DOI: 10.47026/2413-4864-2022-4-27-36.