

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЙ МОРФОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ СИНАПСОВ ПЕРЕДНЕЙ ЛИМБИЧЕСКОЙ КОРЫ ПРИ ШИЗОФРЕНИИ

Э.А.Гамбарян, Н.Д.Вартазарян

*/Ереванский государственный медицинский университет им. М.Гераци,
кафедра патологической анатомии/
375025, Ереван, ул Корюна, 2*

Ключевые слова: шизофрения, электронная микроскопия, морфометрия, передняя лимбическая кора, дендрит, шипик дендрита, синапс

Проведено электронно-микроскопическое исследование в сочетании с компьютерной морфометрией для выявления морфологических особенностей синапсов слоя II поля 24 лимбической коры головного мозга при шизофрении. Изучался головной мозг 8 трупов больных, страдавших параноидной шизофренией, 2 — с маниакально-депрессивным психозом и 8 контрольных случаев смерти лиц без какой-либо психической патологии. Изучали синаптическую плотность (на 1000 мкм^2), площадь пресинаптической терминали, длину активной зоны, площадь постсинаптического уплотнения отдельно на стволах и шипиках дендритов, процентное соотношение трех различных структурно-функциональных подтипов. В аксошипиковой популяции синапсов морфометрировали также площадь шипика и шипикового аппарата. При шизофрении наблюдается достоверное снижение всех ультраструктурных параметров аксонной терминали, образующих синапсы на стволах дендритов, и атрофия шипиков.

Полученные данные позволяют судить о нарушении эффективности синаптической передачи при шизофрении в передней лимбической коре (поле 24).

Долгое время шизофрения считалась только функциональным психозом. Однако успешные исследования последних 20 лет, выполненные компьютерно-томографическими методами, выявили признаки корковой атрофии и дефицит лимбических структур височной области при шизофрении [1-6]. Предполагают, что заболевание связано с нарушением развития мозга в дисонтогенезе и патологией лимбической системы. Для обоснования соответствующих представлений необходимо проведение тщательного изучения межклеточных связей в структурах мозга при шизофрении.

Состояние межклеточных связей при шизофрении привлекает к себе внимание не только морфологов, но и психиатров, которые пытались объяснить феномен "расщепления" (схизиса) психической деятельности при этом заболевании. Представления о морфологической основе такого явления современной нейроморфологии нашли отражение в понятии "patterna" — нарушении или искаже-

нии межклеточных взаимодействий в мозге при шизофрении [7]. Такого рода явления могут отражать адаптационные изменения межклеточных связей и их пластические перестройки, которые в полной мере могут быть оценены только с помощью достаточно чувствительных методов исследования, в частности — комбинацией ультраструктурного и морфометрического анализа, примененных в нашем исследовании.

В работах Benes F.M. с соавт. [8-10], непосредственно относящихся к области шизофрении, показано уменьшение размеров нейронов и увеличение расстояния между ними в слое II передней лимбической коры. Установлено увеличение объема нейрона за счет входа большого числа ассоциативных волокон и, возможно, синапсов. Поэтому на основе изучения межклеточных связей можно оценить изменения в передней лимбической коре, где оканчиваются дофаминовые проекции из вентральной покрышки среднего мозга и мезолимбической части черной субстанции, и охарактеризовать соответствующие пластические перестройки на структурно-функциональном уровне. Целью настоящей работы является проведение компьютерно-морфометрического ультраструктурного анализа состояния синапсов в слое II передней лимбической коры при шизофрении.

Материал и методы

Материалом для исследования служили 5 трупов больных параноидной шизофренией (непрерывно-текущая и приступообразная-прогредиентная формы) и 2 — с маниакально-депрессивным психозом. Контролем служили 7 случаев смерти лиц без какой-либо психической патологии. Возраст умерших составил 56-79 лет. Смерть во всех исследованных случаях наступила скоропостижно в результате тромбоза легочной артерии и инфаркта миокарда. Критерием для отбора материала было время от момента смерти до вскрытия, которое не превышало 2-6 ч.

Переднюю лимбическую кору (поле 24) головного мозга выделяли и фиксировали в течение 24-36 ч в 2,5% растворе глутаральдегида на 0,1 М фосфатном буфере, pH 7,2-7,4. Кусочки коры ориентировали перпендикулярно к поверхности коры. Далее их осмировали 2% раствором OSO_4 при комнатной температуре в темном месте в течение 1-2 ч, дегидратировали, заливали в эпон. С нужного слоя делали полутонкие срезы, окрашивали их метиленовым синим и изучали в светооптическом микроскопе. Ультратонкие срезы изготавливали со слоя II, контрастировали на сетках водным раствором уранилацетата и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе EM-420 фирмы "Phillips" (Голландия).

Морфометрический анализ слоя II передней лимбической коры проводился на микрофотографиях нейрона с помощью полуавтоматического анализатора изображений "MOP-Videoplan" фирмы "Kontron" (Австрия). Проводили анализ 700 полей (площадь одного поля $14,2 \text{ мкм}^2$) нейрона контрольных случаев, 280 полей — с маниакально-депрессивным психозом и 500 полей случаев шизофрении. Фотографии нейрона получены при увеличении 18000.

Для морфометрической оценки аксондендритных и аксошипиновых синапсов исследовали следующие функциональные морфометрические параметры: синаптическую плотность (число синапсов на 1000 мкм^2), площадь профильного поля аксонной (пресинаптической) терминали, длину активной зоны синапса, площадь сечения постсинаптического уплотнения. Для исследования синапсов на

шипиках дендридов морфометрировали площадь профильного поля постсинаптического шипика, площадь сечения шипикового аппарата.



Рис. Схематическое изображение 1,2,3-х структурно-функциональных подтипов аксонных терминалей.

По предложенной нами схеме (рис.) синапсы делили по содержанию синаптических пузырьков в аксонной терминали на три функционально различающихся подтипа: 1-й с неизменной площадью профильного поля пресинаптической терминали, с равномерным распределением в ней синаптических везикул (рис., 1); 2-й, где аксонные терминали были полностью заполнены синаптическими везикулами (рис., 2); 3-й, где набухшие аксонные терминалы содержали малое количество синаптических пузырьков, сосредоточенных преимущественно у активной зоны (рис., 3). Изучали процентное соотношение вышеописанных подтипов в обеих популяциях синапсов: аксошипиковых и аксодендритных.

Для статистического анализа определяли среднее значение и стандартную ошибку среднего каждого отдельного случая. Для определения значимости различий между выборками, имеющими нормальное распределение, использовали Т-критерий Стьюдента. При исследовании распределений, отличающихся от нормального, применяли U-тест и критерий Колмогорова—Смирнова.

Результаты и обсуждение

При исследовании нейропиля слоя II передней лимбической коры в аксошипиковых синапсах при шизофрении по сравнению с контролем обнаружено (табл. 1) увеличение плотности расположения синапсов на 130%, площади профильного поля аксонной терминали на 16%, площади постсинаптического уплотнения — на 14% ($p < 0,001$). При исследовании аксошипиковых синапсов в группе маниакально-депрессивного психоза по сравнению с контрольной группой обнаружено достоверное ($p < 0,001$) увеличение площади шипикового аппарата на 60%, плотности синапсов на 43%, площади сечения шипика на 30%, длины активной зоны контакта на 21%, площади постсинаптического уплотнения на 21%. Различия между шизофренией и маниакально-депрессивным психозом в аксошипиковой популяции синапсов определялись в увеличении синаптической плотности, снижении показателей площади профильного поля сечения шипика, длины активной зоны, площади профильного поля аксонной терминали и площади постсинаптического уплотнения.

Аксодендритные синапсы при шизофрении по сравнению с контролем изменялись следующим образом (табл. 1): снижалась их плотность в среднем на 41%, площадь профильного поля аксонной терминали на 19%, увеличивались площадь постсинаптического уплотнения на 10% и длина активной зоны на 7% ($p < 0,001$). При сравнении синапсов на дендритах при маниакально-депрессивном психозе были выявлены следующие существенные различия: площадь про-

фильного поля аксонной терминали увеличена на 22%, длина активной зоны на 12% и площадь постсинаптического уплотнения на 18% ($p < 0,001$). В аксодендритных синапсах в группе шизофрении по сравнению с маниакально-депрессивным психозом обнаружено увеличение синаптической плотности и площади профильного поля аксонной терминали.

Таблица 1

Средние значения ($M \pm m$) функциональных морфометрических параметров в контроле при маниакально-депрессивном психозе и шизофрении (мкм)

Морфометрические параметры	Типы синапсов					
	аксошипииковые			аксодендритные		
	контроль	МДП*	шизофрения	контроль	МДП*	шизофрения
Синаптическая плотность	60,2 $\pm$ 4,7	85,9 $\pm$ 6,3	136,9 $\pm$ 6,3	51,8 $\pm$ 3,6	49,3 $\pm$ 3,9	30,7 $\pm$ 3,8
Площадь аксонной терминали	0,754 $\pm$ 0,018	1,008 $\pm$ 0,038	0,897 $\pm$ 0,030	1,229 $\pm$ 0,059	1,584 $\pm$ 0,120	0,993 $\pm$ 0,031
Длина активной зоны синапса	0,415 $\pm$ 0,010	0,532 $\pm$ 0,013	0,421 $\pm$ 0,009	0,644 $\pm$ 0,020	0,732 $\pm$ 0,015	0,692 $\pm$ 0,017
Площадь постсинаптического уплотнения	0,037 $\pm$ 0,001	0,047 $\pm$ 0,002	0,043 $\pm$ 0,002	0,057 $\pm$ 0,003	0,066 $\pm$ 0,003	0,063 $\pm$ 0,002
Площадь шипика	0,210 $\pm$ 0,005	0,334 $\pm$ 0,015	0,195 $\pm$ 0,007			
Площадь шипикового аппарата	0,019 $\pm$ 0,001	0,019 $\pm$ 0,001	0,050 $\pm$ 0,001			

* Здесь и в табл.2 МДП — маниакально-депрессивный психоз

Исследование синапсов, разделенных на три функционально различающихся подтипа, выявило следующие изменения, представленные в табл. 2. Так, в аксошипииковых синапсах в контроле и при маниакально-депрессивном психозе процентное соотношение указанных подтипов оказалось одинаковым (соответственно — 35, 9, 56%). При шизофрении по сравнению с контролем и маниакально-депрессивным психозом синапсов 2-го подтипа на 21% больше, синапсов 3-го

подтипа на 17% меньше и 1-го подтипа на 4% меньше (процентное соотношение соответственно 31, 30 и 39%).

Таблица 2

Соотношение 1-, 2-, 3-х функционально различающихся подтипов аксошипиковых и аксодендритных синапсов

Типы синапсов	Нозология	Подтипы синапсов в %		
		1-й	2-й	3-й
Аксошипиковые	шизофрения	31	30	39
	МДП	35	9	56
	контроль	35	9	56
Аксодендритные	шизофрения	25	50	25
	МДП	25	20	45
	контроль	29	20	51

В аксодендритных синапсах при шизофрении синапсов 2-го подтипа больше на 30% по сравнению с контролем и маниакально-депрессивным психозом, а синапсов 3-го подтипа меньше на 26% по сравнению с контролем и на 20% по сравнению с маниакально-депрессивным психозом. Соотношение разных подтипов в контроле и при маниакально-депрессивном психозе приблизительно одинаковое.

Таким образом, в передней лимбической коре при шизофрении по сравнению с контролем и маниакально-депрессивным психозом (дополнительная контрольная группа) на стволах и шипиках дендритов выявлены изменения компенсаторно-приспособительного характера. Обнаружено резкое повышение (в среднем на 130%) синаптической плотности на шипиках дендритов и менее выраженное (на 43%) при маниакально-депрессивном психозе. При шизофрении происходит одновременное снижение плотности аксодендритных синапсов (на 41%), в то время как при маниакально-депрессивном психозе плотность синапсов на дендритах не меняется.

Причины изменения плотности синапсов при шизофрении могут быть различными. Нарушения в организации нейронных связей могут быть проявлениями дизонтогенеза нервной системы, способом компенсации выпадения нейронов или нарушения их метаболизма для поддержания функции нервных клеток, длительного применения нейролептиков и др. С нашей точки зрения, избыток аксошипиковых и дефицит аксодендритных связей при шизофрении относится к проявлению дисонтогенеза и отражает нарушение "pattern" связей в нейронных ансамблях передней лимбической коры или может быть проявлением дефекта элиминации синапсов, запрограммированного в пубертатном и юношеском возрасте. Последний механизм предполагается рядом исследователей при шизофрении [5, 11-13]. Стабильное повышение плотности аксошипиковых синапсов при шизофрении у больных разного возраста по сравнению с контролем может говорить о том, что у них возможно генетически детерминированное нарушение формирования связей ассоциативных и комиссуральных волокон, оканчива-

ющихся в слое II передней лимбической коры, приводящее к образованию аксошипиковых синапсов и недостатку аксодендритных связей. Наши данные об увеличении площади постсинаптического уплотнения в аксошипиковых синапсах подтверждают вышеизложенное, так как известно, что асимметричные аксошипиковые синапсы, процентное содержание которых повышено при шизофрении, как правило, являются возбуждающими и образованы окончаниями приходящих в структуру афферентов, возможно, ассоциативных и комиссуральных волокон [14, 15].

Для анализа причин изменения плотности расположения синапсов при шизофрении важным является оценка их функционального состояния, о чем свидетельствуют выявленные нами взаимоотношения между увеличенной площадью пресинаптической терминали и неизменными длиной активной зоны контакта, площади постсинаптического шипика и шипикового аппарата в синапсах на шипиках дендритов.

Количественный анализ морфологических показателей изменений трех качественно различных структурно-функциональных подтипов аксонных терминалей показывает, что в слое II атрофическому процессу при шизофрении подвергается около 33% синапсов на стволах и шипиках дендритов. Одновременно происходит гипертрофия оставшихся синапсов на шипиках дендритов. При маниакально-депрессивном психозе процентное соотношение количества разных типов терминалей не отличается от контроля. При этом отмечается выраженная гипертрофия аксошипиковых и аксодендритных синапсов.

Основным отличительным признаком морфологических изменений синапсов при шизофрении от маниакально-депрессивного психоза является наличие атрофических процессов шипиков дендритов и значительной части аксонных терминалей передней лимбической коры головного мозга. Кроме того, наблюдается более выраженное повышение плотности аксошипиковых синапсов и ее снижение в популяции аксодендритных синапсов при шизофрении. Эти данные указывают на снижение эффективности синаптической передачи в 1/3 части синапсов на стволах и шипиках дендритов и повышение эффективности в других синапсах. Для маниакально-депрессивного психоза характерно повышение эффективности синаптической передачи в обеих популяциях синапсов.

Полученные данные можно интерпретировать в свете теорий, где структурной патологией при шизофрении считается нарушение развития мозга [16-20]. Развивая эти представления, можно предположить о наличии фиксированной с детства патологии в лимбической системе и коре головного мозга, которая в качестве психических нарушений проявляется много лет позднее, либо о возможности нарушения развития мозга в эмбриональном и раннем постнатальном или пубертатном периоде.

Можно заключить, что полученные данные позволяют судить о нарушении межклеточных взаимодействий синаптических связей в передней лимбической коре при шизофрении, которая является высшим корковым центром интеграции эмоциональных реакций, вовлечена в механизмы внимания, памяти, нарушающиеся, как известно, при шизофрении. С другой стороны, поле 24 лимбической коры, являющейся местом окончания дофаминовых ипсилатеральных, реципрокных проекций из вентральной покрышки среднего мозга и черной субстанции, относится к мезолимбической дофаминергической системе мозга, нарушению функции которой придается наибольшее значение в настоящее время в генезе развития негативных и позитивных симптомов шизофрении.

**ԱՌԱՋՆԱՅԻՆ ԼԻՄԲԻԿ ԿԵՂԵՎԻ ՍԻՆԱՊՏԻԿԱԿԱՆ
ԱՆԴՐԿԱՌՈՒՅՎԱԾՔԱՆՈՒՄԻ ՉԵՎԱԲԱՆԱԶՈՓԱԿԱՆ ՎԵՐԼՈՒԾՈՒԹՅՈՒՆԸ
ՇԻԶՈՖՐԵՆԻԱՅԻ ժԱՄԱՆԱԿ**

Է.Ա.Դամբարյան, Ն.Դ.Վարդապարյան

Շիզոֆրենիայով տառապող 8 մահացած հիվանդների գլխուղեղների լիմբիկ կեղևի 24-րդ դաշտում էլեկտրոնային մանրադիտակով կատարվել է սինապտիկ կոնտակտների արտաշխայկների և առանցքադենդրիտների որակական ու քանակական վերլուծություն:

Ստուգիչ նյութ են հանդիսացել թոքային զարկերակի թոմբոէմբոլիայից մահացած մահակալ դեպրեսիվ հոգեխանգարմամբ տառապող 2 հիվանդների և տրավմայից մահացած 8 գործնականորեն առողջ մարդկանց դիակներից վերցված ուղեղներ: Ստացված տվյալները վկայում են շիզոֆրենիայի և առանցքադենդրիտային սինապսների մի մասում սինապտիկ հաղորդականության արդյունավետության իջեցման և մնացած սինապսներում նրա բարձրացման մասին: Մահակալ դեպրեսիվ հոգեխանգարմանը բնորոշ է երկու կիսագնդերի սինապսներում հաղորդականության արդյունավետության բարձրացում:

ULTRASTRUCTURAL MORPHOMETRIC ANALYSIS OF SYNAPSES OF THE ANTERIOR LIMBIC CORTEX IN SCHIZOPHRENIA

E.A.Ghambarian, N.D.Vartazarian

Samples of the anterior limbic cortex (area 24) neuropile autopsied from schizophrenic patients were studied under the electron microscope. Morphometry revealed increased density of axodendritic synapses and reduced density of axospinous synapses in the II layer of the anterior limbic cortex. Actually all the parameters measured in axodendritic synapses were decreased (presynaptic terminal area, mitochondrial total area and their count in the presynaptic terminal, the length of the postsynaptic dense area).

It has been found out that the ultrastructural rearrangement in synapses of the anterior limbic cortex in schizophrenia is functional-dystrophic by nature and reflects the change in the efficiency of synaptic transmission and metabolic processes.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bogerts B. Interaktion von alters und stre abhängigen Faktoren mit limbische Strukturdefiziten bei schizophrenen Erkrankungen. Fortschr. Neurol. Psychiatrie, 1986, 54, 2.
2. Illowsky B.P., Juliano A.M., Bigelow L.B. et al. Stability of CT scan finding in schizophrenia: Results of an eight-year follow-up study. JNNP 1988, 51, 209.
3. Jones G.H., Miller I.G. Corpus callosum dysfunction in schizophrenia. Brit. J. Psychiatry, 1983, 143, 420.
4. Pfefferbaum A., Zipursky R. B., Zim K.O. et al. Computed tomographic evidence for generalized schol and ventricular enlargement in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, 1988, 45, 633.
5. Weinberger D.R. The pathogenesis of schizophrenia: a neurodevelopmental theory. In: Neurology of Schizophrenia. Eds. H.A. Nasrallah, D.R. Weinberger. 1986. Amsterdam "Elsevier", 387-405.
6. Woods B.T., Yurgelun-Todd D., Benes F.M. et al. Progressive Ventricular Enlargement in Schizophrenia: Comparison to Bipolar affective Disorder and Correlation with Clinical Course. Biol. Psychiatry, 1990, 27, 3, 341.

7. Goodman R. Neuronal Misconnections and Psychiatric Disorders: is there a Link? Brit. J. Psychiatry, 1989, 154, 292.
8. Benes F.M., Davison J., Bird E.D. Quantitative cytoarchitectural studies of the cerebral cortex in schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, 1986, 43, 1, 31.
9. Benes F.M., Bird E. D. An analysis of the arrangement of neurons in the cingulate cortex of schizophrenic patients. Arch. Gen. Psychiatry, 1987, 44, 608.
10. Benes F.M., Mayocho P., Bird E.D., Marotta Ch. A. Increased vertical axon numbers in cingulate cortex of schizophrenics. Arch. Gen. Psychiatry, 1987, 44, II, 1017.
11. Heinrichs D.W., Buchanan R.W. Significance and Meaning of Neurological Signs in Schizophrenia. Amer. J. Psychiatry, 1988, 145, 1, 11.
12. Murray R.M., Lewis S.W. Is schizophrenia a neurodevelopmental disorder? Brit. Med. J., 1987, 295, 6600, 681.
13. Weinberger D.R. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. Arch. Gen. Psychiatry, 1987, 44, 7, 660.
14. Турас Н.Р., Безина Е.Н., Мошков Д.А. Синапсы с различной структурой синаптического контакта. Цитол., 1988, 30, 3, с. 342.
15. Турас Н.Р., Мошков Д.А. Ультраструктура афферентных тормозных и возбуждающих синапсов маунтеровских нейронов. Цитол., 1987, 29, 3, с. 288.
16. Conrad A.I., Scheibel A.B. Schizophrenia and the Hippocampus: The Embriological Hypothesis Extended. Schizophrenia Bull., 1987, 13, 4, 577.
17. Falkai P., Bogerts B., Rozumek M. Limbic Pathology in Schizophrenia: The Entorhinal Region - A Morphometric Study. Biol. Psychiatry, 1988, 24, 5, 516.
18. Feinberg J. Schizophrenia and Late Maturation Brain Changes in Man. Pharmacol. Bull., 1982, 18, 3, 29.
19. Feinberg J. Schizophrenia caused by a fault in programmed synaptic elimination during adolescence. J. Psych. Res., 1982/83, 17, 319.
20. Roberts G.W., Colter N., Lofthouse R. et al. Is there gliosis in schizophrenia? Biol. Psychiatry, 1987, 22, 12, 1459.

