

# Изменения соматодендритной структуры шипиковых нейронов скорлупы человека при физиологическом старении

М.В. Иванов, К.А. Кутукова, Л.А. Бережная

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

**Введение.** Полосатое тело вовлечено в регуляцию когнитивных функций и поведения, включая планирование моторного поведения, производство решений, мотивацию и награду. В состав полосатого тела человека входит скорлупа, средние шипиковые нейроны которой претерпевают определенные качественные и количественные изменения соматодендритной структуры при старении.

**Материалы и методы.** В работе были исследованы морфометрические параметры шипиковых нейронов в скорлупе человека (женщин) II периода зрелого и старческого возраста. В качестве методики окраски применена импрегнация серебром по Гольджи. Оценивались следующие параметры: площадь тела нейрона, число дендритов, число свободных концов всех дендритов, наибольший радиус дендритного поля, общая длина всех дендритов, площадь дендритного поля, удельная плотность дендритов.

**Результаты.** Было показано, что по размеру сомы, числу дендритов, числу свободных концов дендритов и удельной плотности дендритов шипиковые нейроны в скорлупе человека обоих возрастов в исследованных выборках различаются незначительно. Показатели же наибольшего радиуса дендритного поля, общей длины всех дендритов и площади дендритного поля в старческом возрасте были статистически значимо ниже ( $p < 0,05$ ), чем в зрелом, на 11%, 13% и 15% соответственно. Общее количество шипиков на 100 мкм дендрита в старческом возрасте было на 18% меньше по сравнению со вторым периодом зрелого возраста. Особенности распределения шипиков разных видов на нейронах скорлупы человека зрелого и старческого возраста показывают роль грибовидных шипиков в сохранении и поддержании синаптических связей, необходимых для обеспечения элементарных функций нейронов скорлупы.

**Заключение.** Таким образом, нами было показано уменьшение длины дендритов и снижение плотности дендритных шипиков при старении у женщин. Полученные данные расширяют представление о характере пластических изменений нейронов головного мозга при старении человека.

**Ключевые слова:** мозг, скорлупа, нейроны, дендриты, дендритные шипики, морфометрия, старение.

**Для цитирования:** Иванов М.В., Кутукова К.А, Бережная Л.А. Изменения соматодендритной структуры шипиковых нейронов скорлупы человека при физиологическом старении. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017; 11(2): 42–47.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.6

## Alterations in the somatodendritic structure of spiny neurons in human putamen during physiological aging

M.V. Ivanov, K.A. Kutukova, L.A. Berezhnaya

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

**Introduction.** The striatum is involved in regulation of cognitive functions and behavior, including planning motor behavior, decision making, motivation, and rewarding. The human striatum contains the putamen, in whose medium spiny neurons certain qualitative and quantitative alterations in somatodendritic structure occur with aging.

**Materials and methods.** The morphometric parameters of spiny neurons in the striatum of humans (females) during the second maturity period and senility were investigated. The Golgi silver impregnation method was used as the staining technique. The following parameters were assessed: the area of neuronal body, the number of dendrites, the number of free ends of all dendrites, the largest dendritic field radius, the total length of all dendrites, the dendritic field area, and the specific density of dendrites.

**Results.** It was demonstrated that in terms of soma size, the number of dendrites, the number of free ends of dendrites, and specific density of dendrites, there are negligible differences in spiny neurons in the putamen in humans of both ages in the samples under study. The parameters of the largest dendritic field radius, the total length of all dendrites and the dendritic field area for the senile individuals were significantly lower ( $p < 0.05$ ) than for the mature ones by 11, 13, and 15%, respectively. The total number of spines per 100  $\mu\text{m}$  of dendrite in senile individuals was lower by 18% compared to that in women during the second period of maturity. The features of distribution of spines of different types over the putamen neurons in mature and senile individuals show the role played by mushroom-like spines in preservation and maintenance of synaptic connections required to ensure the elementary functions of putamen neurons.

**Conclusions.** Hence, we have demonstrated reduction in dendrite length and density of dendrite spines upon aging in women. The results broaden the views about the nature of plastic alterations that take place in cerebral neurons in humans upon aging.

**Keywords:** brain, putamen, neurons, dendrites, dendritic spines, morphometry, aging.

**For citation:** Ivanov M.V., Kutukova K.A., Berezhnaya L.A. [Alterations in the somatodendritic structure of spiny neurons in human putamen during physiological aging]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017; 11(2): 42–47. (In Russ.)

DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.6

## Введение

Стриатум относится к базальным ядрам и вовлечен в регуляцию когнитивных функций и поведения, включая планирование моторного поведения, принятие решений, мотивацию и награду [1–3].

Получая афферентацию практически от всех отделов коры, таламуса, миндалины, черной субстанции, стриатум активно вовлекается в процесс старческой атрофии. С нарушением дофаминергической медиации в стриатуме при старении связывают ухудшение памяти [4], непроизвольную двигательную активность [5].

Стриатум у приматов и человека состоит из двух отдельных ядер: скорлупы и хвостатого ядра, разделенных внутренней капсулой, в то время как у менее высокоорганизованных млекопитающих эти ядра слиты в единую структуру – caudate-putamen, или striatum [6–8]. В связи с этим экстраполяция результатов исследований стриатума у грызунов на человека затруднительна. Структурное разделение скорлупы и хвостатого ядра у приматов обеспечивает и различия в функциональной нагрузке на эти структуры, поскольку хвостатое ядро, главным образом, принимает афференты из префронтальной коры, в то время как скорлупа получает афферентацию в основном из соматосенсорной коры [7, 8]. Скорлупа наряду с моторной и премоторной корой, моторными ядрами таламуса и паллидумом входит в моторный круг и вовлекается в различные гипо- и гиперкинетические нарушения движений [8].

Учитывая быстрые темпы старения населения и увеличение числа случаев снижения когнитивных функций и нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением, важно установить определяющие факторы, приводящие к когнитивным и моторным нарушениям. Также важно заметить, что значительная доля популяции людей претерпевает так называемое «нормальное» старение, при котором нарушения когнитивных функций минимальны. Распространенным заблуждением является та концепция физиологического старения мозга, которая объясняет снижение когнитивных функций мозга при старении просто проявлением гибели нейронов [9]. Одна из главных целей изучения нормального старения – это поиск различий нейронных изменений у лиц, страдавших различными нейродегенеративными заболеваниями, и тех, чье старение было «нормальным» [9].

Атрофические изменения дендритов нейронов и дендритных шипиков, связанные со старением, описаны в различных областях коры и подкорковых структурах человека и животных (см. обзор у Dickstein et al., 2012, [9]). В стриатуме кошек было выявлено уменьшение длины дендритов, значительное уменьшение их количества и степени разветвленности, а также снижение плотности дендритных шипиков при старении [10]. У крыс в нео-стриатуме было описано снижение плотности дендритных шипиков при увеличении средней площади их поверхности [11].

Количественных данных по изменению соматодендритной структуры шипиковых нейронов скорлупы у человека при старении в доступной нам литературе не найдено. Данные аналогичного исследования стриатума при старении приводятся только в статье [10] о животных (кошки).

У человека морфологические изменения нейронов скорлупы, их дендритов и шипиков при старении изучены недостаточно. Поэтому **целью** настоящего исследования было проанализировать и сравнить шипиковые нейроны скорлупы человека II периода зрелого и старческого возраста по морфометрическим параметрам их дендритов и шипиков и выявить различия между ними.

## Материалы и методы

Работу проводили на коллекции аутопсийного материала мозга из лаборатории нейронной структуры мозга отдела исследования мозга ФГБНУ НЦН. Для исследования были использованы образцы мозга женщин II периода зрелого возраста (2 случая, возраст в обоих случаях – 57 лет) и старческого возраста (2 случая, 82 и 84 года), погибших от заболеваний, не связанных с неврологическими и психическими нарушениями. Взятие материала осуществлялось в течение 5–11 час после смерти.

Блоки мозга толщиной 0,5 см, содержащие скорлупу, были импрегнированы серебром по методу Гольджи [12]. Затем блоки дегидратировали в батарее водных растворов этанола восходящей концентрации от 60 до 100% (по 30 мин в каждом), залиты в 10%-ный целлоидин и порезаны во фронтальной проекции на санном микротоме на срезы толщиной 120–150 мкм. Срезы помещались на покровные стекла и заключались в балзам. Было получено по 30–35 срезов в каждом случае. Для дальнейшего исследования отбирался каждый 3-й срез (всего 40 срезов). С полученных препаратов при помощи микроскопа «ORTHOLUX II» (Leitz Wetzlar, Germany), оснащенного рисовальным аппаратом, при увеличении  $\times 400$  и  $\times 630$  были сделаны точные зарисовки шипиковых нейронов со всеми дендритами. Всего было зарисовано 150 нейронов (не менее 30 нейронов каждого случая). Морфометрическое исследование соматодендритной структуры шипиковых нейронов включало измерения зарисованных клеток на дигитайзере (D-Scan, Model. No. DT-3600, Japan), соединенном с компьютером (программа разработана в лаборатории), по 7 параметрам: площадь тела нейрона (Scl), число дендритов (d), число свободных концов всех дендритов (Bd), наибольший радиус дендритного поля (R), общая длина всех дендритов (Ld), площадь дендритного поля (Sda) и удельная плотность дендритов (Nds) [12]. Анализ структуры и плотности дендритных шипиков проводился при помощи микроскопа «Leica DMR» (Leica GmbH, Germany) при увеличении  $\times 1000$  с иммерсией. Исследовалось по 15 нейронов каждого случая. На участке каждого дендрита, равном 100 мкм, анализировались количество и структура шипиков. На основании критериев определения видов шипиков, описанных в работах на животных [13–15] и человеке [16–18], в нашей работе были выделены пеньковые, тонкие, грибовидные и развет-

вленные. Отдельно подсчитывалось количество шипиков каждого вида на 100 мкм дендрита. Различия между сравниваемыми параметрами устанавливали при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Как в зрелом, так и в старческом возрасте, шипиковые клетки составляют основную массу нейронов скорлупы. Среди всех зарисованных нейронов (64) в зрелом возрасте 57 клеток (89%) оказались шипиковыми и 7 клеток (11%) – нешипиковыми. В старческом возрасте среди всех зарисованных нейронов (86) шипиковыми были 75 клеток (87%) и нешипиковыми – 11 клеток (13%). Таким образом, доля шипиковых нейронов, окрашенных по Гольджи, во II периоде зрелого возраста и в старческом возрасте практически не различается.

Сравнение групп шипиковых нейронов II периода зрелого возраста и старческого возраста по 7 морфометрическим показателям (рис. 1) выявило статистически значимые ( $p < 0,05$ )

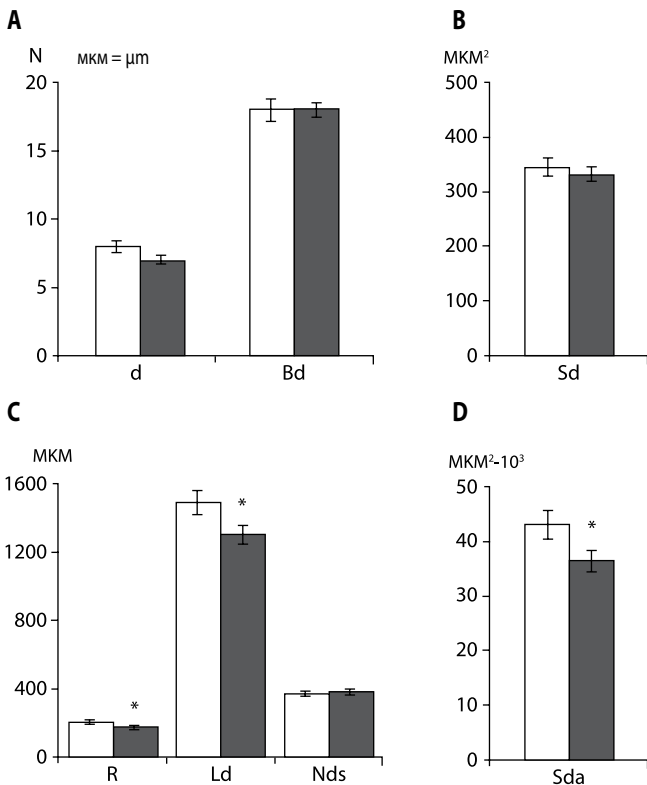


Рис. 1. Сравнение морфометрических параметров шипиковых нейронов скорлупы человека II периода зрелого (белые столбики) и старческого (серые столбики) возраста. А – число (N) дендритов (d) и свободных концов дендритов (Bd), В – площадь тела нейронов (Sc1), С – наибольший радиус дендритного поля (R), общая длина всех дендритов (Ld) и удельная плотность дендритов (Nds), D – площадь дендритного поля (Sda). Данные представлены в виде  $M \pm SE$ , \* –  $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни

Fig. 1. Comparison of the morphometric parameters of spiny neurons in the putamen in humans during the second period of maturity (white bars) and senility (gray bars). A – the number (N) of dendrites (d) and free ends of dendrites (Bd), B – the area of neuronal body (Sc1), C – the largest dendritic field radius (R), the total length of all dendrites (Ld), and the specific dendritic density (Nds), D – the dendritic field area (Sda). The data are presented as  $M \pm SE$ ; \* –  $p < 0.05$ , the Mann-Whitney U-test

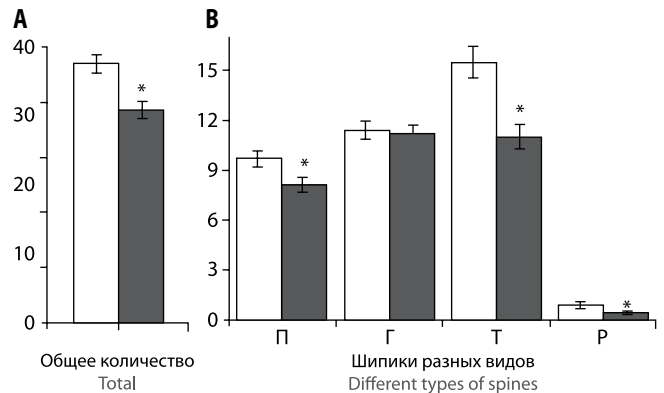


Рис. 2. А – сравнение общего количества шипиков на 100 мкм у человека II периода зрелого (белый столбик) и старческого (серый столбик) возраста.

В – плотность шипиков разных видов у человека II периода зрелого (белые столбики) и старческого (серые столбики) возраста. П – пеньковые, Г – грибовидные, Т – тонкие, Р – разветвленные. Данные представлены в виде  $M \pm SE$ , \* –  $p < 0,05$ , тест Манна-Уитни

Fig. 2. A. Comparison of the total number of spines per 100  $\mu m$  in a person during the second period of maturity (white bar) and senility (gray bar). B. Density of different types of spines in a person during the second period of maturity (white bars) and senility (gray bars). T – thin, B – branched, M – mushroom-like, and S – stubby spines. The data are presented as  $M \pm SE$ , \* –  $p < 0.05$ , the Mann-Whitney U-test

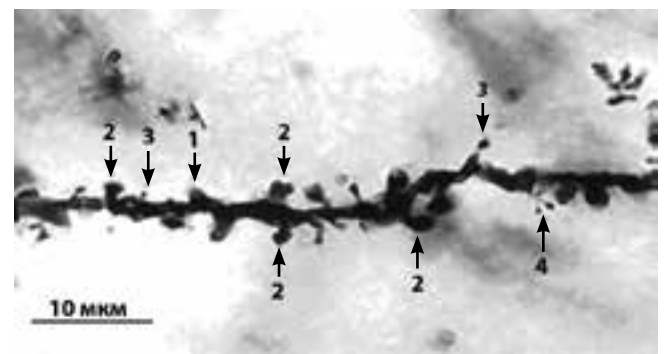


Рис. 3. Различные виды шипиков на дендрите шипикового нейрона скорлупы человека старческого возраста: 1 – пеньковые, 2 – грибовидные, 3 – тонкие, 4 – разветвленные. Метод Гольджи. Масштаб: 10 мкм

Fig. 3. Different types of spines on the dendrite of a spiny neuron in the putamen in humans of senile age: 1 – stubby; 2 – mushroom-like; 3 – thin; and 4 – branched spines. The Golgi method. Scale: 10  $\mu m$

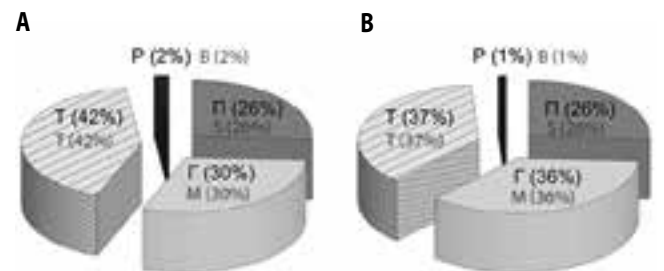


Рис. 4. Процентное соотношение шипиков разных видов на шипиковых нейронах путамена человека II периода зрелого (А) и старческого возраста (В). Т – тонкие, Р – разветвленные, П – пеньковые, Г – грибовидные

Fig. 4. The percentage ratio between different types of spines on spiny neurons in the human putamen during the second period of maturity (A) and senility (B). T – thin, B – branched, M – mushroom-like, and S – stubby spines

различия по 3 из них: наибольший радиус дендритного поля (R), общая длина всех дендритов (Ld) и площадь дендритного поля (Sda), значения которых у шипиковых нейронов в старческом возрасте было соответственно на 11%, 13% и 15% меньше, чем во II периоде зрелого возраста.

Сравнение количества шипиков на 100 мкм дендрита в зрелом и старческом возрасте показало достоверное снижение этого показателя в старческом возрасте на 18% (рис. 2А).

Во II периоде зрелого возраста и в старческом возрасте на шипиковых клетках было выявлено 4 вида шипиков: пеньковые, не имеющие ножки, длина и ширина которых приблизительно равна; грибовидные, имеющие короткую ножку и большую головку, тонкие шипики с длинной ножкой и небольшой головкой, и очень небольшое количество разветвленных шипиков (рис. 3). В процентном соотношении в старческом возрасте содержание пеньковых шипиков такое же, как в зрелом, грибовидных шипиков больше на 6%, а тонких меньше на 5%; разветвленные шипики встречались в обеих возрастных группах очень редко, однако в старческом возрасте их содержание вдвое ниже, чем в зрелом (рис. 4). По абсолютным показателям плотности на 100 мкм было выявлено достоверное уменьшение количества пеньковых, тонких и разветвленных шипиков в старческом возрасте по сравнению со зрелым (рис. 2В).

## Обсуждение

Основу клеточной популяции составляют средние шипиковые нейроны (*medium spiny neurons*), доля которых, по разным данным, составляет 65% у человека [19], 77–80% – у приматов [20], 97–98% – у грызунов [20]. В нашем исследовании доля шипиковых нейронов составляла 89% во II периоде зрелого возраста и 87% в старческом возрасте.

Наши данные показали 13%-ное уменьшение длины дендритов шипиковых нейронов в скорлупе человека при старении. Об уменьшении длины дендритов в различных структурах мозга при старении сообщали многие авторы. В префронтальной коре макаки резус длина апикальных дендритов уменьшается на 25% [21], у человека в префронтальной коре общая длина дендритов уменьшается на 8,9%, а в поле 18 зрительной коры – на 10,7% [22], в энторинальной коре человека – на 32% [23]. В миндалине старых кошек длина дендритов на 14% больше, чем у молодых [24]. В статье [10] были показаны морфологические изменения средних шипиковых нейронов при старении в стриатуме у кошек 15- и 18-летнего возраста в сравнении с животными возраста 1–3 лет, что соответствует старческому и I периоду зрелого возраста соответственно у человека. Авторами было показано, что общая длина дендритов уменьшена на 30–40% у старых кошек. В проведенном нами исследовании сравнивались нейроны в более близких возрастах – II периоде зрелого возраста и в старческом. Поэтому наши данные показали только 13%-ное уменьшение длины дендритов.

Число дендритов нейронов при старении статистически значимо уменьшается у человека в моторной коре [25], в префронтальной коре [26], в черной субстанции [27]. В скорлупе человека, по нашим данным, число дендритов, а также их свободных концов и удельная плотность дендритов при старении изменяются незначительно, как и в стриатуме кошек [10].

Уменьшение плотности дендритных шипиков наблюдалось во многих структурах мозга человека и животных. В префронтальной коре макаки резус С. J. Cupp, E. Uemura показали 25%-ное снижение плотности дендритных шипиков [28], а D. Dumitriu et al. – 33%-ную потерю дендритных шипиков [29]. В зубчатой извилине старых крыс показали 20%-ное снижение плотности аксо-шипиковых синапсов [30]. У человека в полях 10 и 18 коры отмечают почти 50%-ное снижение плотности шипиков [22]. Во втором слое энторинальной коры человека наблюдается прогрессирующая потеря шипиковыми нейронами (клетки А) шипиков, вплоть до полного их исчезновения [23]. В черной субстанции у человека потеря нейронами дендритных шипиков достигает 50% [27]. В стриатуме у старых кошек, по сравнению с молодыми, было показано 50%-ное уменьшение плотности шипиков [10]. В нашем исследовании наблюдалось только 18%-ное уменьшение плотности шипиков в скорлупе у человека, что может, как и в случае с данными по длине дендритов, объясняться более близкими возрастными группами.

В настоящей работе определены процентные соотношения разных видов шипиков на дендритах нейронов обеих возрастных групп. В стриатуме старых кошек грибовидные шипики составляли до 30%, что согласуется с нашими данными (36%). Кроме того, нами была определена плотность каждого вида шипиков в отдельности в обеих возрастных группах.

Нами было показано 18%-ное уменьшение общей плотности дендритных шипиков. При этом уменьшение общей плотности шипиков происходило за счет уменьшения плотности тонких и пеньковых, но не грибовидных шипиков. Полученные данные согласуются с результатами, полученными на животных, свидетельствующими о том, что при старении процентное содержание грибовидных шипиков может увеличиваться при одновременном снижении общей плотности шипиков нейронов стриатума [10, 11]. Подобные изменения описаны и в других структурах мозга: в префронтальной коре макаки резус была показана 33%-ная потеря дендритных шипиков при 46%-ной потере тонких шипиков, неизменности плотности грибовидных шипиков и увеличении среднего диаметра головки шипиков [29], в паравентрикулярном ядре гипоталамуса у старых крыс плотность дендритных шипиков значительно меньше, чем у молодых, а средняя площадь поверхности шипиков – значительно больше [31]. В черной субстанции человека, в отличие от стратума, оставшиеся в старческом возрасте шипики были более тонкими и длинными, чем в зрелом возрасте [27]. Многие авторы считают, что разные виды шипиков представляют единый континуум форм, включая переходные [13–15, 32, 33]. Они могут легко превращаться из одних в другие: при активной работе нейрона пеньковые шипики могут становиться длиннее и тоньше, превращаясь в тонкие, которые в свою очередь могут превращаться в грибовидные; при потере активности нейрона этот процесс идет в обратную сторону – от грибовидных к пеньковым [14]. Существует предположение, что при старении сохранение количества грибовидных шипиков обеспечивается за счет превращения тонких шипиков в грибовидные [29], которые считаются наиболее развитыми и устойчивыми [14].

Потеря шипиков и изменение пропорции различных видов шипиков, изменение их распределения на дендрите может влиять на работу синапсов, имеющую решающее значение

для поддержания когнитивных и моторных функций. Не исключено, что при потере афферентов и, как следствие, уменьшении количества шипиков, грибовидные шипики обеспечивают сохранение и поддержание синаптических связей, необходимых для обеспечения элементарных функций нейронов скорлупы. Понимание механизмов изменения структуры дендритного древа и шипиков при старении могут помочь в разработке методов лечения нейродегенеративных заболеваний, связанных со старением.

Таким образом, на исследованной выборке нами было показано, что у шипиковых нейронов скорлупы человека

размер сомы, количество дендритов и их разветвленность практически не различаются в изученных двух возрастных группах. Длина дендритов, максимальный радиус и площадь дендритного поля в старческом возрасте уменьшаются. Общее количество шипиков на 100 мкм дендрита, а также плотность пеньковых, тонких и разветвленных шипиков в старческом возрасте была меньше, чем во II периоде зрелого возраста. Но плотность грибовидных шипиков практически не различалась в двух возрастных группах.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.  
The authors declare that there is no conflict of interest.**

## Список литературы

1. Ashby F.G., Turner B.O., Horvitz J.C. Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity. *Trends Cg Sci.* 2010; 14(5): 208–215. DOI: 10.1016/j.tics.2010.02.001 PMID: 20207189.
2. Mizumori S., Puryear C.B., Martiga A.K. Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behav Brain Res.* 2009; 199(1): 32–42. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.014 PMID: 19056429.
3. Yager L.M., Garcia A.F., Wunsch A.M., Ferguson S.M. The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction. *J. Neurosci.* 2015; 301: 529–541. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033 PMID: 26116518.
4. Stancheva S.L., Alova L.G. Biogenic monoamine uptake by rat brain synaptosomes during aging effects of nootropic drugs. *Gen. Pharmacol.* 1994; 25(5): 981–987. PMID: 7835648.
5. Birkmayer J.G.D., Birkmayer W. Improvement of disability and akinesia of patients with Parkinson's disease by intravenous substitution. *Ann Clin & Lab Sci.* 1987; 17(1): 32–35. PMID: 3579206.
6. Green C.R., Wilson C.J. The basal ganglia. In: Swanson L.W., Bjorklund A., Hokfelt T. (eds) *Integrated systems of the CNS, Part III. Cerebellum, Basal ganglia, Olfactory system. Handbook of chemical neuroanatomy. Vol. 12.* Amsterdam: Elsevier. 1996. 583 p.
7. Nieuwenhuys R., Voogd J., Huijzen C. van. *The Human Central Nervous System.* Springer, 2008. 967 p. DOI 10.1007/978-3-540-34686-9.
8. Steiner H., Tseng K.Y. *Handbook of basal ganglia structure and function.* London: Academic, 2010. 704 p.
9. Dickstein D.L., Weaver C.M., Luebke J.I., Hof P.R. Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience.* 2013; 251: 21–32. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.09.077 PMID: 23069756.
10. Levine M.S., Adinolfi A.M., Fisher R.S. et al. Quantitative morphology of medium-sized caudate spiny neurons in aged cats. *Neurobiology of aging.* 1986; 7(4): 277–286. PMID: 3748270.
11. Itzev D.E., Lolova I., Lolov S., Usunoff K.G. Age-related changes in the synapses of the rat's neostriatum. *Arch Physiol Biochem.* 2001; 109(1): 80–89. DOI:10.1076/apab.109.1.80.4279 PMID: 11471075.
12. Leontovich T.A., Fedorov A.A., Mukhina J.K. et al. Neuron species and neuron categories of human striatum. Moscow: «Sputnik +». 2015. 132 p.
13. Peters A., Kaiserman-Abramof I.R. The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. *Am. J. Anat.* 1970; 127(4): 321–356.
14. Pickel V.M., Segal M. *The Synapse: Structure and Function.* Elsevier, 2013. 512 p.
15. Wilson C., Groves P., Kitai S., Linder J. Three-dimensional structure of dendritic spines in the rat neostriatum. *J. Neurosci.* 1983; 3(2): 383–388.
16. Dall'Oglio A., Dutra A.C., Jorge E., et al. The human medial amygdala: structure, diversity, and complexity of dendritic spines. *Journal of Anatomy.* 2015; 227(4): 440–459. DOI:10.1111/joa.12358 PMID: 26218827
17. von Bossanyi P, Becher M. Quantitative study of the dendritic spines of lamina V pyramidal neurons of the frontal lobe in children with severe mental retardation. *J Hirnforsch.* 1990; 31(2): 181–192. PMID: 2358662.
18. Young K.A., Thompson P.M., Cruz D.A. et al. BA11 FKBP5 expression levels correlate with dendritic spine density in postmortem PTSD and controls. *Neurobiology of Stress.* 2015; 2: 67–72. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2015.07.002 PMID: 26844242.
19. Krstonošić B., Milošević N., Gudović R. et al. Neuronal images of the putamen in the adult human neostriatum: a revised classification supported by a qualitative and quantitative analysis. *Anatomical Science International.* 2012; 87(3): 115–125. DOI: 10.1007/s12565-012-0131-4 PMID: 22467038.
20. Graveland G.A., DiFiglia M. The frequency and distribution of medium-sized neurons indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res.* 1985; 327(1–2): 307–311 PMID: 3986508.
21. Duan H., Wearne S.L., Rocher A.B. et al. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb Cortex.* 2003; 13(9): 950–61. PMID: 12902394.

## References

1. Ashby F.G., Turner B.O., Horvitz J.C. Cortical and basal ganglia contributions to habit learning and automaticity. *Trends Cg Sci.* 2010; 14(5): 208–215. DOI: 10.1016/j.tics.2010.02.001 PMID: 20207189.
2. Mizumori S., Puryear C.B., Martiga A.K. Basal ganglia contributions to adaptive navigation. *Behav Brain Res.* 2009; 199(1): 32–42. DOI: 10.1016/j.bbr.2008.11.014 PMID: 19056429.
3. Yager L.M., Garcia A.F., Wunsch A.M., Ferguson S.M. The ins and outs of the striatum: Role in drug addiction. *J. Neurosci.* 2015; 301: 529–541. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.06.033 PMID: 26116518.
4. Stancheva S.L., Alova L.G. Biogenic monoamine uptake by rat brain synaptosomes during aging effects of nootropic drugs. *Gen. Pharmacol.* 1994; 25(5): 981–987. PMID: 7835648.
5. Birkmayer J.G.D., Birkmayer W. Improvement of disability and akinesia of patients with Parkinson's disease by intravenous substitution. *Ann Clin & Lab Sci.* 1987; 17(1): 32–35. PMID: 3579206.
6. Green C.R., Wilson C.J. The basal ganglia. In: Swanson L.W., Bjorklund A., Hokfelt T. (eds) *Integrated systems of the CNS, Part III. Cerebellum, Basal ganglia, Olfactory system. Handbook of chemical neuroanatomy. Amsterdam: Elsevier, 1996. 12. 583 p.*
7. Nieuwenhuys R., Voogd J., Huijzen C. van. *The Human Central Nervous System.* Springer, 2008. 967 p. DOI 10.1007/978-3-540-34686-9.
8. Steiner H., Tseng K.Y. *Handbook of basal ganglia structure and function.* London: Academic, 2010. 704 p.
9. Dickstein D.L., Weaver C.M., Luebke J.I., Hof P.R. Dendritic spine changes associated with normal aging. *Neuroscience.* 2013; 251: 21–32. DOI:10.1016/j.neuroscience.2012.09.077 PMID: 23069756.
10. Levine M.S., Adinolfi A.M., Fisher R.S. et al. Quantitative morphology of medium-sized caudate spiny neurons in aged cats. *Neurobiology of aging.* 1986; 7(4): 277–286. PMID: 3748270.
11. Itzev D.E., Lolova I., Lolov S., Usunoff K.G. Age-related changes in the synapses of the rat's neostriatum. *Arch Physiol Biochem.* 2001; 109(1): 80–89. DOI:10.1076/apab.109.1.80.4279 PMID: 11471075.
12. Leontovich T.A., Fedorov A.A., Mukhina J.K. et al. Neuron species and neuron categories of human striatum. Moscow: «Sputnik +». 2015. 132 p.
13. Peters A., Kaiserman-Abramof I.R. The small pyramidal neuron of the rat cerebral cortex. The perikaryon, dendrites and spines. *Am J Anat.* 1970; 127(4): 321–356.
14. Pickel V.M., Segal M. *The Synapse: Structure and Function.* Elsevier, 2013. 512 p.
15. Wilson C., Groves P., Kitai S., Linder J. Three-dimensional structure of dendritic spines in the rat neostriatum. *J. Neurosci.* 1983; 3(2): 383–388.
16. Dall'Oglio A., Dutra A.C., Jorge E., et al. The human medial amygdala: structure, diversity, and complexity of dendritic spines. *Journal of Anatomy.* 2015; 227(4): 440–459. DOI:10.1111/joa.12358 PMID: 26218827
17. von Bossanyi P, Becher M. Quantitative study of the dendritic spines of lamina V pyramidal neurons of the frontal lobe in children with severe mental retardation. *J Hirnforsch.* 1990; 31(2): 181–192. PMID: 2358662.
18. Young K.A., Thompson P.M., Cruz D.A. et al. BA11 FKBP5 expression levels correlate with dendritic spine density in postmortem PTSD and controls. *Neurobiology of Stress.* 2015; 2: 67–72. DOI: 10.1016/j.yjnstr.2015.07.002 PMID: 26844242.
19. Krstonošić B., Milošević N., Gudović R. et al. Neuronal images of the putamen in the adult human neostriatum: a revised classification supported by a qualitative and quantitative analysis. *Anatomical Science International.* 2012; 87(3): 115–125. DOI: 10.1007/s12565-012-0131-4 PMID: 22467038.
20. Graveland G.A., DiFiglia M. The frequency and distribution of medium-sized neurons indented nuclei in the primate and rodent neostriatum. *Brain Res.* 1985; 327(1–2): 307–311 PMID: 3986508.
21. Duan H., Wearne S.L., Rocher A.B. et al. Age-related dendritic and spine changes in corticocortically projecting neurons in macaque monkeys. *Cereb Cortex.* 2003; 13(9): 950–61. PMID: 12902394.

22. Jacobs B., Driscoll L., Schall M. Life-span dendritic and spine changes in areas 10 and 18 of human cortex: a quantitative Golgi study. *J Comp Neurol.* 1997; 386(4):661–680. PMID: 9378859.
23. Мухина Ю.К., Федоров А.А. Исследование структурных изменений нейронов второго слоя энторинальной коры мозга взрослого человека. Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация. Мат-лы Всерос. науч. конф. М.: Научный мир, 2014: 705–710.
24. Rubinow M.J., Drogos L.L., Juraska J.M. Age-related dendritic hypertrophy and sexual dimorphism in rat basolateral amygdala. *Neurobiol Aging.* 2009; 30(1): 137–146. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.006 PMID: 17570563.
25. Nakamura S., Akiguchi I., Kameyama M., Mizuno N. Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III and V of human motor cortex: a quantitative Golgi study. *Acta Neuropathol.* 1985; 65(3–4): 281–284. PMID: 3976364.
26. Scheibel M.E., Lindsay R.D., Tomiyasu U., Scheibel A.B. Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol.* 1975; 47(3): 392–403. PMID: 48474.
27. Cruz-Sanchez F.F., Cardozo A., Tolosa E. Neuronal changes in the substantia nigra with aging: a Golgi study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995; 54(1): 74–81. PMID: 7815082.
28. Cupp C.J., Uemura E. Age-related changes in prefrontal cortex of *Macaca mulatta*: quantitative analysis of dendritic branching patterns. *Exp Neurol.* 1980; 69(1): 143–163. PMID: 6771151.
29. Dumitriu D., Hao J., Hara Y. et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J Neurosci.* 2010; 30(22): 7507–7515. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010 PMID: 20519525.
30. Geinisman Y., deToledo-Morrell L., Morrell F. et al. Age-related loss of axospinous synapses formed by two afferent systems in the rat dentate gyrus as revealed by the unbiased stereological dissector technique. *Hippocampus.* 1992; 2(4): 437–444. DOI: 10.1002/hipo.450020411 PMID: 1308200.
31. Itzev D.E., Lolov S.R., Usunoff K.G. Aging and synaptic changes in the paraventricular hypothalamic nucleus of the rat. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 2003; 27(2–3): 75–82. PMID: 14570152.
32. Arellano J.I., Benavides-Piccione R., DeFelipe J., Yuste R. Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies. *Front Neurosci.* 2007; 1(1): 131–143. DOI: 10.3389/neuro.01.1.1.010.2007 PMID: 18982124.
33. Spacek J., Hartmann M. Three-dimensional analysis of dendritic spines. Quantitative observations related to dendritic spine and synaptic morphology in cerebral and cerebellar cortices. *Anat. Embryol.* 1983; 167(2): 289–310. PMID: 6614508.
22. Jacobs B., Driscoll L., Schall M. Life-span dendritic and spine changes in areas 10 and 18 of human cortex: a quantitative Golgi study. *J Comp Neurol.* 1997; 386(4): 661–680. PMID: 9378859.
23. Mukhina Yu.K., Fedorov A.A. [Study of structural changes of neurons in adult human entorhinal cortex, layer two]. In: [Fundamental problems of neuroscience: functional asymmetry, neuroplasticity and neurodegeneration. Materials of the All-Russian Scientific Conference]. Moscow; 2014: 705–710. (in Russ.)
24. Rubinow M.J., Drogos L.L., Juraska J.M. Age-related dendritic hypertrophy and sexual dimorphism in rat basolateral amygdala. *Neurobiol Aging.* 2009; 30(1): 137–146. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.05.006 PMID: 17570563.
25. Nakamura S., Akiguchi I., Kameyama M., Mizuno N. Age-related changes of pyramidal cell basal dendrites in layers III and V of human motor cortex: a quantitative Golgi study. *Acta Neuropathol.* 1985; 65(3–4):281–284. PMID: 3976364.
26. Scheibel M.E., Lindsay R.D., Tomiyasu U., Scheibel A.B. Progressive dendritic changes in aging human cortex. *Exp Neurol.* 1975; 47(3):392–403. PMID: 48474.
27. Cruz-Sanchez F.F., Cardozo A., Tolosa E. Neuronal changes in the substantia nigra with aging: a Golgi study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1995; 54(1): 74–81. PMID: 7815082.
28. Cupp C.J., Uemura E. Age-related changes in prefrontal cortex of *Macaca mulatta*: quantitative analysis of dendritic branching patterns. *Exp Neurol.* 1980; 69(1): 143–163. PMID: 6771151.
29. Dumitriu D., Hao J., Hara Y. et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment. *J Neurosci.* 2010; 30(22): 7507–7515. DOI:10.1523/JNEUROSCI.6410-09.2010 PMID: 20519525.
30. Geinisman Y., deToledo-Morrell L., Morrell F. et al. Age-related loss of axospinous synapses formed by two afferent systems in the rat dentate gyrus as revealed by the unbiased stereological dissector technique. *Hippocampus.* 1992; 2(4): 437–444. DOI: 10.1002/hipo.450020411 PMID: 1308200.
31. Itzev D.E., Lolov S.R., Usunoff K.G. Aging and synaptic changes in the paraventricular hypothalamic nucleus of the rat. *Acta Physiol Pharmacol Bulg.* 2003; 27(2–3):75–82. PMID: 14570152.
32. Arellano J.I., Benavides-Piccione R., DeFelipe J., Yuste R. Ultrastructure of dendritic spines: correlation between synaptic and spine morphologies. *Front Neurosci.* 2007; 1(1): 131–143. DOI: 10.3389/neuro.01.1.1.010.2007 PMID: 18982124.
33. Spacek J. and Hartmann, M. Three-dimensional analysis of dendritic spines. Quantitative observations related to dendritic spine and synaptic morphology in cerebral and cerebellar cortices *Anat Embryol.* 1983; 167(2): 289–310. PMID: 6614508.

**Информация об авторах:** Иванов Михаил Викторович – м.н.с. лаб. функциональной морфохимии отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН. 105064, Москва, пер. Обуха, д. 5. Тел.: +7 925 714-22-06; e-mail: Putamen@list.ru;  
Кутукова К.А. – м.н.с. лаб. нейронной структуры мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;  
Бережная Л.А. – д.б.н., зав. лаб. нейронной структуры мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

**Information about the authors:** Mikhail V. Ivanov, junior researcher of the Laboratory of Functional Morphochemistry, Department of Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia, per. Obukha 5, Moscow, 105064 Russia. Tel.: +7-925-7142206; e-mail: Putamen@list.ru;  
Kristina A. Kutukova, junior researcher of the Laboratory of Neural Structure of the Brain, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;  
Larisa A. Berezhnaya, D.Sci (Biol.), Head of the Laboratory of Neural Structure of the Brain, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.