

УДК 616.8-092

DOI: 10.25557/GM.2018.4.9753

О регенерации мозга (Лекция I)

Пальцын А.А.^{1,2}, Свиридкина Н.Б.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии». 125315, Москва, ул. Балтийская, д. 8

² Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «российская медицинская Академия последипломного образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 123995, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В лекции рассматриваются общие вопросы регенерации мозга при патологических изменениях его в старости. Такие же изменения развиваются в мозге при многих самых распространенных болезнях современного человечества: атеросклероз, гипертоническая болезнь, воспалительные заболевания, диабет, рак, инсульт, саркопения, деменция. На большинстве территорий мозга нет постнатального обновления нейронов. На части этих территорий число нейронов в течение жизни остается неизменным, на других — уменьшается. В зонах постнатального нейрогенеза его скорость с возрастом снижается. Пропорционально возрасту уменьшается объем белого вещества, диаметр дендритов, нарастает демиелинизация. Уменьшается число синапсов и прочность синаптических контактов. Снижается скорость экспрессии генов и, прежде всего, генов, ответственных за клеточные коммуникации. Всё перечисленное действует в одном направлении, а именно нарушает суть нервной системы — нарушает связи. Решившись приняться за такую тему, как «Мозг, Старость, Регенерация» авторы пытались написать понятно и интересно для врачей и биологов любой специальности.

Ключевые слова: старение мозга; оксидативный стресс; нейрогенез; синаптические связи нейронов; экспрессия генов.

Для цитирования: Пальцын А.А., Свиридкина Н.Б. О регенерации мозга (Лекция I). Патогенез. 2017; 15(4): 74—80

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

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила: 17.08.2017

About regeneration of the brain (Lecture I)

Paltsyn A.A.^{1,2}, Sviridkina N.B.¹

¹ Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltijskaya Str. 8, Moscow 125315, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Barrikadnaya Str. 2/1, Moscow 123995, Russian Federation

The lecture focuses on general issues of brain regeneration in pathological changes related with old age. Similar changes develop in the brain in many common diseases of modern humanity, such as atherosclerosis, hypertension, inflammatory diseases, diabetes, cancer, stroke, sarcopenia, and dementia. In most areas of the brain, postnatal renewal of neurons is absent. In some of these areas, the number of neurons remains unchanged throughout the life whereas in others it decreases. In zones of postnatal neurogenesis, its rate decreases with age. The volume of white matter and diameter of dendrites decrease with the age and progressive demyelination. The number of synapses and stability of synaptic contacts reduce. The rate of gene expression decreases, particularly that of genes responsible for cell-to-cell communication. All of these mechanisms act in one direction, namely, they break the essence of the nervous system, communications. Having decided to launch into such topic as Brain, Old Age, Regeneration, the authors tried to write a clear and interesting lecture for doctors and biologists of any specialty.

Key words: aging of a brain; oxidative stress; neurogenesis; synaptic communications of neurones; expression of genes.

For citation: Paltsyn A.A., Sviridkina N.B. About regeneration of the brain (Lecture I). Patogenez [Pathogenesis]. 2017; 15(4): 74—80 (in Russian)

For correspondence: Paltsyn Alexandr Alexandrovich, e-mail: lrrp@mail.ru

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received: 17.08.2017

Введение

В этой лекции мы обращаемся к общим вопросам регенерации мозга, держась, по возможности, в русле общей патологии. В качестве основного патологического процесса будет обсуждаться старость, как наиболее распространенное страдание сегодня, с тенденцией быстрого нарастания распространенности в будущем. Старость проявляется в нарушениях работы всех органов и систем организма. Предрасполагает к развитию большинства известных медицине болезней. Регенерация мозга при этих болезнях осуществляется по рассматриваемым в лекции механизмам.

Структурно-функциональная разнородность отделов мозга выражается в существенных региональных различиях его возрастных изменений. Самая общая характеристика этих изменений может быть обозначена, словом *атрофия*. Функциональным проявлением её является снижение сенсорной, моторной и когнитивной способностей. Атрофия выражается уменьшением объема серого и белого вещества и увеличением объема цереброспинальной жидкости [1]. Опубликована цифра годового уменьшения объема мозга у взрослых людей — 0,45% [2] Другие авторы [3], по результатам томографических исследований, указывают близкие цифры 0,2—0,5%.

Гистологические исследования показывают, что эти макроскопические изменения обусловлены, прежде всего, оскудением нейропиля и, в меньшей степени уменьшением числа нейронов [4]. Более того, сообщают о сохранении числа нейронов во фронтальной и темпоральной коре во временном промежутке от 56 до 103 лет [5]. В то же время, прижизненные томографические исследования показывают, что фронтальная кора — область наиболее заметного возрастного сокращения объема [3, 6, 7].

Следует заметить, что данные о сохранении числа нейронов во фронтальной коре и об уменьшении её объема на первый взгляд противоречивые, могут и не содержать противоречия. Мы уже говорили о возрастной утрате нейропиля. Эта утрата может обусловить уменьшение объема коры без уменьшения числа нейронов. Причинами сжатия мозга могут быть уменьшение не числа, а объема нейронов, истончение отростков, прежде всего массивных дендритов, уменьшение плотности расположения синапсов, утрата глиальных клеток, гипомиелинизация, обеднение сосудистой сети.

Объемы различных компонентов и различных областей мозга сейчас интенсивно исследуются прижизненно-томографическими методами. Общую тенденцию снижения объема серого и белого вещества по мере старения можно считать доказанной [8]. Распространенное уменьшение объема белого вещества начинается раньше, уже у молодых людей (23—40 лет). Уменьшение объема серого вещества (в коре и подкорковых образованиях, миндалинах, гиппокампе) начинаются со среднего возраста (41—59 лет) с более ранним развитием во фронтальной коре.

Снижение когнитивных, сенсорных и моторных способностей в старости не только общеизвестно на бытовом уровне, но и уточнено многими научными медицинскими исследованиями. В многолетнем изучении большой (>10000) выборки белых жителей Лондона обоого пола, с образованием от неполного среднего до университетского, в возрасте от 45 до 70 лет [9], было установлено снижение когнитивных способностей уже в 45—49 лет,

ускоряющееся в старших группах. В исследовании 1138 более старых людей (средний возраст 79,6 лет) нашли общее снижение когнитивных способностей, хотя и существенно отличающееся по выраженности в зависимости от образа жизни [10]. Необозримое количество подобных сообщений, практически однозначных, согласуется с теперь уже твердо установленным *уменьшением объема мозга при старении*. Причинно-следственная связь этих явлений естественна, материалистична, логична и философски безупречна. Мозг — структура, когнитивная активность — функция. Доказывать их обусловленность друг другом излишне — это значит убеждать «с ученым видом знатока» в существовании связи структуры и функции, материи и движения. Хотим обратить внимание читателя на возрастную деградацию белого вещества, поскольку она влияет на самую суть нервной деятельности — связи. В исследованиях методом магнитно-резонансной томографии обнаружили положительную связь степени сохранности белого вещества со скоростью усвоения информации [11].

Деградация белого вещества, кроме всего прочего, означает демиелинизацию, снижение скорости прохождения импульса. В магнитно-резонансных изображениях белого вещества обнаруживается необычная область увеличения сигнала, усиливающаяся с возрастом — гиперинтенсивность белого вещества. Сейчас известно, что гиперинтенсивность белого вещества отражает его повреждение. В большинстве исследований нашли снижение различных когнитивных показателей при увеличении гиперинтенсивности белого вещества.

Многообразие функций мозга, конечно, отражается и в скорости возрастной утраты нейронов. Она различна в зависимости от области мозга и типа нейронов. Есть сообщения о сохранении в старости числа нейронов у людей и макак в областях мозга, обеспечивающих память: гиппокампе и энторинальной коре [12—14]. У старых крыс количество нейронов в этих областях сохранялось даже при нарушении памяти [15] и пониженной способностью к обучению [16]. Сохранение у старых мышей числа нейронов V слоя коры, пирамидных и гранулярных нейронов в гиппокампе, нейронов стриатума и таламуса сочеталось с 25% сокращением численности клеток Пуркинье мозжечка у тех же животных [17].

Механизм повреждения нейронов

Основной причиной повреждения или гибели нейронов и нарушения функций мозга в старости считается накопление ошибок в структуре ядерной и митохондриальной ДНК [17, 18]. Главным механизмом повреждения ДНК является оксидативный стресс — действие реактивных форм кислорода (reactive oxygen species, ROS): супероксидного аниона, гидроксила, перекиси водорода, других окислителей и свободных радикалов. Эти вещества — продукты нормального метаболизма, но содержание их может увеличиваться под влиянием сверхнагрузки, а также многих факторов среды: ультрафиолета, ионизирующего излучения, промышленных загрязнений. Конечно, оксидативный стресс развивается при таких распространенных патологиях, как воспалительные заболевания, атеросклероз, гипертоническая болезнь, диабет, рак.

Нейроны особенно чувствительны к оксидативному стрессу по причине повышенного потребления кислорода,

высокого содержания полиненасыщенных жирных кислот [19, 20]. Когда количество оксидантов превышает норму, меняется структура не только ДНК, но также белков и липидов [19, 20]. Описано связанное с возрастом нарастание повреждений оксидантами генов, обеспечивающих нейральные функции и, в частности, когнитивные способности [21].

Различают более сотни вариантов повреждения ядерной ДНК [9]. Наиболее часты среди них одноцепочечные разрывы (single-strand breaks — SSBs). Будучи нормальным продуктом метаболизма, реактивные формы кислорода, конечно, вызывают повреждения ДНК и в физиологических концентрациях при действии не чрезвычайных, а обычных факторов среды. За сутки в клетке действием реактивных форм кислорода совершаются тысячи одноцепочечных разрывов. В общей философской форме это очевидно, поскольку жизнь есть взаимодействие разрушения и восстановления. Замечательно то, что этому принципиальному положению есть экспериментальное подтверждение в обсуждаемой нами теме. В 2013 году Suberbielle с соавторами [22] описали увеличение числа двухцепочечных разрывов ДНК у молодых взрослых мышей под действием физиологической нагрузки — исследования незнакомого окружения. Наибольшее число двухцепочечных разрывов было в зубчатой извилине — области ответственной за обучение и память. Возврат к исходному уровню двухцепочечных разрывов происходил через 24 часа. Увеличение нейрональной активности сенсорной стимуляцией, увеличивало выраженность двухцепочечных разрывов.

Разумеется, при интенсивном разрушении ядерной ДНК нормальными и, тем более, экстремальными раздражителями, жизнь была бы невозможна, если бы не существовала система репарации ДНК [23, 24]. Различные молекулярные варианты повреждения ДНК репарируются различными молекулярными механизмами. Один из них — удаление поврежденных оснований (base excision repair — BER) [24]. Следует иметь в виду, что гены, обеспечивающие работу всех механизмов репарации, подвергаются оксидативному стрессу и другим повреждениям, также как и все прочие

гены организма. Поэтому эффективность системы репарации ДНК с возрастом снижается [25]. Конечным выражением всех восстановительных механизмов является репаративный синтез ДНК, совершающийся в интерфазе, в отличие от репликативного синтеза ДНК в S-периоде, не свойственного нейронам взрослых млекопитающих [23].

Изучение репаративного синтеза в отдельных видах нейронов в возрастном аспекте показало снижение его уровня у стареющих мышей в V слое пирамидных клеток коры, в пирамидных и гранулярных клетках гиппокампа, нейронах стриатума, но не в клетках Пуркинье мозжечка. Соответственно этому, при исследовании повреждений ДНК найдено связанное со старостью накопление одноцепочечных разрывов в ядерной ДНК пирамидных нейронов V слоя, пирамидных и гранулярных нейронах гиппокампа, нейронах стриатума и отсутствие этого признака в клетках Пуркинье. Нейроны Пуркинье отличаются наивысшим, но независимым от возраста уровнем одноцепочечных разрывов. Высокая частота разрывов в клетках Пуркинье согласуется с их повышенной, сравнительно с другими нейронами, чувствительностью к гипоксии [26, 27]. Нельзя утверждать, что указанная выше значительная утрата клеток Пуркинье в старости есть прямое следствие частоты разрывов в них, но, возможно, это связанные явления. Из сопоставления внутриклеточных репаративных процессов в нейронах Пуркинье и других упомянутых ранее нейронах вырисовывается интересное предположение. Можно допустить, что нейроны, в которых репарация ДНК, хотя и не устраняет все повреждения, но достаточна для предотвращения старческой гибели клетки, могут в дальнейшем из-за накопления геномных ошибок стать уязвимыми для патологических изменений, обусловить когнитивную недостаточность и подверженность патоморфозу Альцгеймеровского типа. Нейроны же, подобные клеткам Пуркинье, которые вследствие высокой повреждаемости или низкой репарации утрачиваются с возрастом, представляют, по сути, вариант отбора дефектных форм. Их популяция избавляется, таким образом, от старческой деградации.

Нейрогенез

В связи с вопросом об изменении числа нейронов в мозге, следует иметь в виду данные по размножению нейронов — нейрогенезу. В мозге есть области, в которых нейроны у взрослых и даже старых млекопитающих могут не только утрачиваться, но и появляться вновь. Понятно, что эти области представляют наибольший интерес для заместительной клеточной терапии. Нейральные стволовые клетки (neural stem cells — NSCs) есть во многих областях мозга, но их пролиферация и дифференцировка обеспечивает пополнение числа нейронов только в зубчатой извилине гиппокампа (рис. 1) и в обонятельных луковицах [28]. Новорожденные нейроны мигрируют в участки постоянной локализации: из субгранулярного в гранулярный слой зубчатой извилины и из субвентрикулярного слоя боковых желудочков в обонятельные луковицы. Здесь у них окончательно формируются дендриты и аксоны, и они встраиваются как промежуточные нейроны в местные сети. В многочисленных сообщениях о новообразованных нейронах за пределами гиппокампа и боковых желудочков не удалось доказать интеграции этих клеток в нейронные сети. В глиоциты NSCs, конечно дифференцируются, во всех областях мозга.

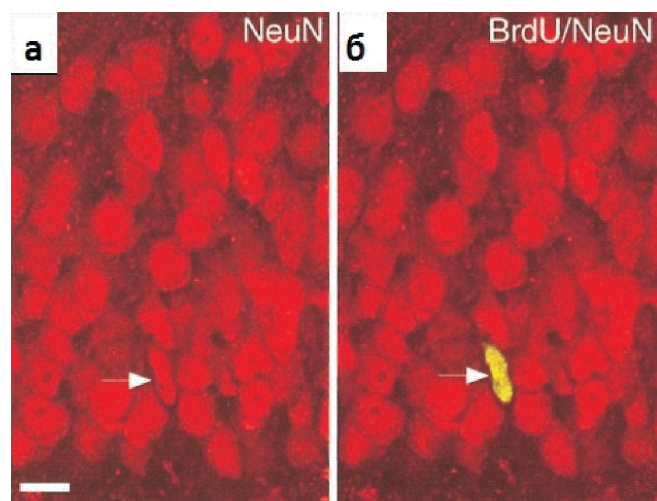


Рис. 1. Иммуноцитохимическое доказательство нейрогенеза в мозге взрослой макаки. За месяц до фиксации мозга животное получало инъекции предшественника ДНК — BrdU, меченого зеленой флуоресцентной меткой: а — гранулярный слой зубчатой извилины гиппокампа. Окраска мечеными красной меткой антителами к специфическому нейрональному белку NeuN; б — кадр а, снятый с фильтром для зеленой флуоресценции. Ядро, указанное стрелкой в кадре «а» и «б», сочетает красную и зеленую флуоресценцию, следовательно, это нейрон, в котором месяц назад происходил синтез ДНК [28].

Нейрогенез — один из ключевых факторов синаптической пластичности взрослого мозга [29, 30]. От уровня нейрогенеза в зубчатой извилине зависят связанные с гиппокампом процессы обучения и памяти [29, 31]. Хотя нейрогенез продолжается в течение всей жизни, скорость его резко снижается у старых животных. Содержание нейробластов у мышей среднего возраста (7–9 месяцев) по сравнению с молодыми (2 месяца) снижается на 80% [32]. Подавляется не только пролиферация NSCs, но и их дифференцировка в нейральные прогениторные клетки (neural progenitor cells — NPCs), дифференцировка NPCs в нейроны и выживание нейронов [33]. Так, у старых обезьян-мармозеток (8–15 лет) по сравнению с молодыми (<3 лет) нейрогенез снижался на 90% [34]. Методом магнитно-резонансной спектроскопии [35] удалось идентифицировать метаболиты, специфичные для нейрональных прогениторных клеток в человеческом мозге *in vivo*. У взрослых людей эти маркеры не обнаруживаются в коре, но обнаруживаются в гиппокампе. Уменьшение сигнала этих маркеров у взрослых людей сравнительно с юными, согласуется с установленным традиционными методами возрастным подавлением нейрогенеза у млекопитающих. Подавление нейрогенеза (облучением, цитостатиками) ухудшает обучаемость и память [36, 37].

Итак, анализ современных сведений по старению мозга убеждает, что старческой утрате подвержены не все виды нейронов и не во всех областях мозга. Поэтому утратой нейронов нельзя объяснить все проявления старения мозга. Более существенной причиной старческого угасания мозговых функций сейчас представляется развивающаяся с возрастом *недостаточность синаптических связей* [38, 39].

Возрастные изменения синапсов

Синапсы — способ и инструмент нервной деятельности, и главный объект возрастных изменений в работе мозга. Поэтому рассказ о них хотим предварить небольшим отклонением в историю становления нейронной теории и современного понимания роли синапсов. Впервые идею о межклеточных контактах нейронов как структурной основе памяти выдвинул Alexander Bain в 1872 г. [40]. Он писал: «Для каждого акта памяти, каждого возникновения мысли, необходима особая группировка, особый вариант клеточных соединений». Современники не смогли оценить и принять идею Bain'a. Она оставалась незамеченной более 20 лет до появления подобных высказываний Сантьяго Кахаля, основанных на его опыте изучения отростков нервных клеток [41]. Сейчас представление о том, что память и вообще мыслительная деятельность осуществляется перестроениями синаптических связей, является общепринятым [42].

Обнаружено зависимое от возраста уменьшение числа синапсов (рис. 2). У стареющих макак оно сочеталось со снижением когнитивной функции [43].

В электронно-микроскопическом исследовании префронтальной коры у макак резус Peters et al. [44] обнаружили старческое уменьшение на 30% числа синапсов, сочетающееся со снижением когнитивной способности (сравнивали обезьян в возрасте 5 и 30 лет). Установлено уменьшение числа дендритных шипиков (в ассоциативных зонах париетальной и медиальной префронтальной коры) у старых когнитивно нормальных, и ещё более — у старых когнитивно ущербных крыс сравнительно с молодыми животными [45]. У старых макак (24–25 лет) по

сравнению с молодыми (9–12 лет) уменьшались: плотность расположения шипиков, диаметр, длина и разветвленность апикальных дендритов префронтальной коры. Это сочеталось с угасанием когнитивных способностей. В последнее время появилась возможность с помощью двухфотонного микроскопа хронически прижизненно регистрировать изображения дендритных шипиков и аксональных бутонов [46–48]. В эксперименте, длящемся месяцами, показали рост и перестройку дендритного дерева нейронов в коре головного мозга у мышей. В этих работах умозрительные представления Bain'a и Кахаля были подтверждены непосредственным видением роста и перестроения отростков взрослых нейронов. Они вытягивали и сокращали ветви, а в некоторых случаях образовывали новые ответвления. Пластичность взрослого мозга можно было воспринимать и оценивать прямым наблюдением.

Есть сообщения о внутрисинаптических изменениях, связанных с возрастом. Описано возрастное снижение синтеза нейротрансмиттеров и плотности их рецепторов [49, 50]. Эти изменения проявлялись снижением скорости проведения импульса, увеличением порога для потенциала действия в пирамидальных клетках гиппокампа и пирамидах третьего слоя соматосенсорной коры [51]. Упомянутые нами и подобные им исследования внесли существенные изменения в понимание сути синаптической недостаточности [52]. Она может быть обусловлена не только снижением численности синапсов, но и уменьшением *прочности синаптических связей*.

Отсутствие нейрогенеза в большинстве областей мозга согласуется со способностью нейронов пожизненно хранить информацию. По современным представлениям информация (память) «записывается» в связях нейронов. Получается, что для длительного и, тем более, пожизненного сохранения чего-то запомненного должна сохраняться связь некой комбинации синапсов. В то же время аксональным бутонам присуща высокая скорость формирования, дестабилизации и элиминации. Без способности синаптических связей к быстрым изменениям и перестроениям не было бы и столь же необходимой как память пластичности мозга. Не было бы формирования па-

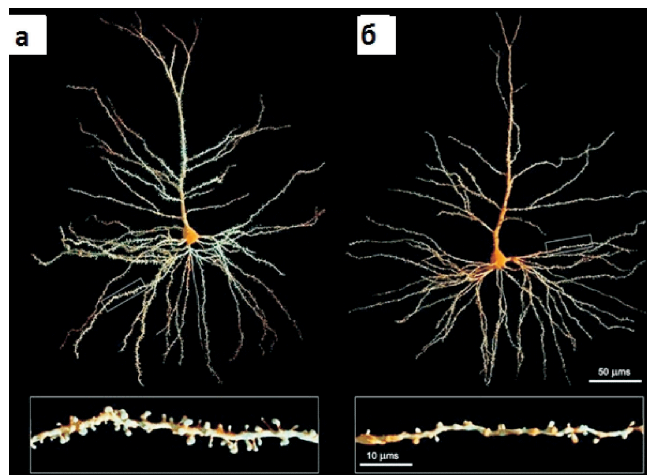


Рис. 2. Уменьшение числа синапсов с возрастом: а — нейрон префронтальной коры молодой обезьяны; б — нейрон префронтальной коры пожилой обезьяны. Во врезках под каждым нейроном — фрагмент его базального дендрита под большим увеличением. При отсутствии существенной разницы между нейронами по числу дендритов, видно резкое уменьшение количества шипиков на дендрите пожилой обезьяны [43].

мяти — запоминания впечатлений. Диалектическое условие сочетать память и пластичность, пока в конкретном выражении ещё неясно представляемое, всё-таки находит экспериментальное подтверждение в данных морфологических и молекулярно-биологических исследований. Описано ускоренное образование дендритных шипиков при увеличении сенсорной и моторной нагрузки [47, 48].

Возрастные изменения экспрессии генов

В качестве переходного от синаптических к генетическим событиям представляем исследование Veegi с сотрудниками [53], проводившееся в течение 20 лет. Авторы определяли содержание белка и мРНК семи синаптических маркеров (complexin-1, complexin-2, synaptophysin, synaptobrevin, syntaxin, SNAP-25, septin-5). Из более 1600 образцов мозга, полученных от стариков в возрасте от 70 до 103 лет, авторы выбрали для изучения всего 111 образцов, но эти образцы были от тех людей, которые не ранее чем за полгода до смерти проходили нейропсихиатрическое обследование с определением когнитивного статуса. Сравнение уровня экспрессии маркерных белков и их генов у когнитивно интактных и когнитивно уязвимых индивидумов сопоставимого возраста обнаружило значительное снижение его у уязвимых. При демении уменьшалось содержание всех маркеров, независимо от их роли в синаптической функции.

Появление метода ДНК-микрочипов (DNA microarray) позволило исследовать возрастные особенности экспрессии множества генов в мозге. Изучая возрастные (с 13 до 79 лет) изменения экспрессии 588 генов, Sibille [54] описал наибольшее снижение в старости экспрессии генов клеточных коммуникаций и сигнальных функций. Коллектив авторов из академии постдипломного образования (РМАНПО) и МГУ методом РНК-секвенирования большого числа генов, обнаружил, что наиболее резкие различия старого мозга от мозга взрослого человека относятся к нарушениям экспрессии генов, контролирующихся клеточные сигнальные системы в неокортексе [55].

Хотим подчеркнуть, что все обусловленные возрастом многообразные повреждения мозга — уменьшение числа нейронов и скорости их обновления в нейрогенных зонах, уменьшение объема белого вещества и демиелинизация, уменьшение числа синапсов и прочности синаптических контактов, снижение скорости экспрессии генов и, прежде всего, генов, ответственных за клеточные коммуникации — всё перечисленное действует в одном направлении, а именно *нарушает суть нервной системы — нарушает связи*.

Список литературы

1. Lemaitre H., Goldman A.L., Sambataro F., Verchinski B.A., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R., Mattay V.S. Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? *Neurobiol. Aging*. 2012; 33(3): 617-9. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013
2. Fotenos A.F., Snyder A.Z., Gorton L.E., Morris J.C., Buckner R.L. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology*. 2005; 64(6): 1032-39. DOI: 10.1212/01.WNL.0000154530.72969.11
3. Salthouse T.A. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol. Bull.* 2011; 137(5): 753-84. DOI: 10.1037/a0023262
4. Pakkenberg B., Pelvig D., Marner L., Bundgaard M.J., Gundersen H.J., Nyengaard J.R., Regeur L. Aging and the human neocortex. *Exp. Gerontol.* 2003; 38(1-2): 95-9.
5. Freeman S.H., Kandel R., Cruz L., Rozkalne A., Newell K., Frosch M.P., Hedley-Whyte E.T., Locascio J.J., Lipsitz L.A., Hy-

man B.T. Preservation of Neuronal Number Despite Age-Related Cortical Brain Atrophy In Elderly Subjects Without Alzheimer Disease. *J. Neuroopathol. Exp. Neurol.* 2008; 67(12): 1205-12. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31818fc72f

6. Tisserand D.J., Pruessner J.C., Sanz Arigita E.J., van Bostel M.P., Evans A.C., Jolles J., Uylings H.B. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage*. 2002; 17(2): 657-69.

7. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*. 2001; 14(1 Pt. 1): 21-36. DOI: 10.1006/nimg.2001.0786

8. Giorgio A., Santelli L., Tomassini V., Bosnell R., Smith S., De Stefano N., Johansen-Berg H. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage*. 2010; 51: 943-51. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.004

9. Singh-Manoux A., Kivimaki M., Glymour M.M., Elbaz A., Berr C., Ebmeier K.P., Ferrie J.E., Dugravot A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ*. 2012; 344: 7622. DOI: 10.1136/bmj.d7622.

10. James B.D., Wilson R.S., Barnes L.L., Bennett D.A. Late-Life Social Activity and Cognitive Decline in Old Age. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2011; 17(6): 998-1005. DOI: 10.1017/S1355617711000531

11. Penke L., Maniega S.M., Bastin M.E., Valdes Hernandez M.C., Murray C., Royle N.A., Starr J.M., Wardlaw J.M., Deary I.J. Brain white matter tract integrity as a neural foundation for general intelligence. *Mol. Psychiatry*. 2012; 17(10): 1026-30. DOI: 10.1038/mp.2012.66

12. West M.J., Gundersen H.J. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 1990; 296: 1-22. DOI: 10.1002/cne.902960102

13. West M.J., Coleman P.D., Flood D.G., Troncso J.C. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet*. 1994; 344: 769-72.

14. Gazzaley A.H., Thakker M.M., Hof P.R., Morrison J.H. Preserved number of entorhinal cortex layer II neurons in aged macaque monkeys. *Neurobiol. Aging*. 1997; 18: 549-53.

15. Merrill D.A., Chiba A.A., Tuszynski M.H. Conservation of neuronal number and size in the entorhinal cortex of behaviorally characterized aged rats. *J. Comp. Neurol.* 2001; 438: 445-56.

16. Rapp P.R., Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 9926-30.

17. Brasnjevic I., Hof PR, Steinbusch HW, Schmitz C. Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *DNA Repair (Amst)*. 2008; 7(7): 1087-97. DOI: 10.1016/j.dnarep.2008.03.010

18. Rutten B.P., Schmitz C., Gerlach O.H., Oyen H.M., de Mesquita E.B., Steinbusch H.W., Korr H. The aging brain: accumulation of DNA damage or neuron loss? *Neurobiol. Aging*. 2007; 28: 91-8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.019

19. Лукьянова Л.Д. Митохондриальная дисфункция — молекулярный механизм гипоксии. *Патогенез*. 2003; 1: 52-67.

20. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011; 1: 3-19.

21. Lu T., Pan Y., Kao S.Y., Li C., Kohane I., Chan J., Yankner B.A. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*. 2004; 429(6994): 883-91. DOI: 10.1038/nature02661

22. Suberbielle E., Sanchez P.E., Kravitz A.V., Wang X., Ho K., Eilertson K., Devidze N., Kreitzer A.C., Mucke L. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nat. Neurosci.* 2013; 16(5): 613-21. DOI: 10.1038/nn.3356

23. Caldecott K.W. DNA single-strand breaks and neurodegeneration. *DNA Repair*. 2004; 3: 875-82. DOI: 10.1016/j.dnarep.2004.04.011

24. Bosshard M., Markkanen E., van Loon B. Base Excision Repair in Physiology and Pathology of the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(12): 16172-222. DOI: 10.3390/ijms131216172

25. Li W., Vijg J. Measuring Genome Instability in Aging — A Mini-Review. *Gerontology*. 2012; 58(2): 129-38. DOI: 10.1159/000334368

26. Welsh J.P., Yuen G., Placantonakis D.G., Vu T.Q., Haiss F., O'Hearn E., Molliver M.E., Aicher S.A. Why do Purkinje cells die so easily after global brain ischemia? Aldolase C, EAAT4, and the cerebellar contribution to posthypoxic myoclonus. *Adv. Neurol.* 2002; 89: 331-59.

27. Ardeshiri A., Kelley M.H., Korner I.P., Hurn P.D., Herson P.S. Mechanism of progesterone neuroprotection of rat cerebellar

Purkinje cells following oxygen-glucose deprivation. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24(9): 2567-74. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05142.x

28. Kornack D.R., Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96(10): 5768-73.

29. Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell.* 2008; 132(4): 645-60. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.033

30. Lazarini F., Lledo P.M. Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci.* 2011; 34(1): 20-30. DOI: 10.1016/j.tins.2010.09.006

31. Drapeau E., Nora A.D. Stem cell review series: role of neurogenesis in age-related memory disorders. *Aging Cell.* 2008; 7(4): 569-89. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00369.x

32. Demars M.P., Hollands C., Zhao Kda T., Lazarov O. Soluble amyloid precursor protein- α rescues age-linked decline in neural progenitor cell proliferation. *Neurobiol. Aging.* 2013; 34(10): 2431-40. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.016

33. Lee S.W., Clemenson G.D., Gage F.H. New neurons in an aged brain. *Behav. Brain Res.* 2012; 227: 497-507. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.10.009

34. Bunk E.C., Stelzer S., Hermann S., Schafers M., Schlatt S., Schwamborn J.C. Cellular organization of adult neurogenesis in the Common Marmoset. *Aging Cell.* 2011; 10(1): 28-38. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00639.x

35. Manganas L.N., Zhang X., Li Y., Hazel R.D., Smith S.D., Wagshul M.E., Henn F., Benveniste H., Djuric P.M., Enikolopov G., Maletic-Savatic M. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science.* 2007; 318: 980-5. DOI: 10.1126/science.1147851

36. Dupret D., Revest J.M., Koehl M., Ichas F., De Giorgi F., Costet P., Abrous D.N., Piazza P.V. Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS One.* 2008; 3(4): 1959. DOI: 10.1371/journal.pone.0001959

37. Winocur G., Wojtowicz J.M., Sekeres M., Snyder J.S., Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus.* 2006; 16(3): 296-304.

38. Morrison JH, Baxter MG. Synaptic health. *JAMA Psychiatry.* 2014; 71(7): 835-7. DOI: 10.1002/hipo.20163

39. Jellinger K.A., Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15(1): 29-43.

40. Bain A. *Mind and body. The Theories of their Relation.* New York: D. Appleton & Company, 1872.

41. Cajal S.R. The croonian lecture. La fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London.* London: Harrison and Sons; 1894; LV: 444-68.

42. Arendt T. Synaptic plasticity and cell cycle activation in neurons are alternative effector pathways: the 'Dr. Jekyll and Mr. Hyde concept' of Alzheimer's disease or the yin and yang of neuroplasticity. *Progress in Neurobiology.* 2003; 71: 83-248.

43. Morrison J.H., Baxter M.G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13(4): 240-50. DOI: 10.1038/nrn3200

44. Peters A., Sethares C., Luebke J.I. Synapses are lost during aging in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience.* 2008; 152(4): 970-81. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.014

45. Allard S., Scardochio T., Cuello A.C., Ribeiro-da-Silva A. Correlation of cognitive performance and morphological changes in neocortical pyramidal neurons in aging. *Neurobiol. Aging.* 2012; 33(7): 1466-80. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.011

46. Denk W., Strickler J.H., Webb W.W. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science.* 1990; 5: 73-6.

47. Kim S.K., Eto K., Nabekura J. Synaptic structure and function in the mouse somatosensory cortex during chronic pain: in vivo two-photon imaging. *Neural Plast.* 2012; Available at: <http://www.hindawi.com/journals/np/2012/640259/> DOI: 10.1155/2012/640259

48. Tjia M., Yu X., Jammu L.S., Lu J., Zuo Y. Pyramidal Neurons in Different Cortical Layers Exhibit Distinct Dynamics and Plasticity of Apical Dendritic Spines. *Front Neural Circuits.* 2017; 11: 43. DOI: 10.3389/fncir.2017.00043

49. Kaiser L.G., Schuff N., Cashdollar N., Weiner M.W. Age-related glutamate and glutamine concentration changes in normal human brain: 1H MR spectroscopy study at 4 T. *Neurobiol. Aging.* 2005; 26(5): 665-72. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.07.001

50. Ota M., Yasuno F., Ito H., Seki C., Nozaki S., Asada T., Suhara T. Age-related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-11C]DOPA. *Life Sci.* 2006; 79(8): 730-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.02.017

51. Miller D.B., O'Callaghan J.P. Review Effects of aging and stress on hippocampal structure and function. *Metabolism.* 2003; 52(10, Suppl 2): 17-21.

52. Mostany R., Anstey J.E., Crump K.L., Maco B., Knott G., Portera-Cailliau C. Altered synaptic dynamics during normal brain aging. *J. Neurosci.* 2013; 33(9): 4094-104. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4825-12.2013

53. Beeri M.S., Haroutunian V., Schmeidler J., Sano M., Fam P., Kavanagh A., Barr A.M., Honer W.G., Katsel P. Synaptic protein deficits are associated with dementia irrespective of extreme old age. *Neurobiol. Aging.* 2012; 33(6): 1125.e1-1125.e8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.017

54. Sibille E. Molecular aging of the brain, neuroplasticity, and vulnerability to depression and other brain-related disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15(1): 53-65.

55. Naumova O.Y., Palejev D., Vlasova N.V., Lee M., Rychkov S.Y., Babich O.N., M Vaccarino F., Grigorenko E.L. Age-related changes of gene expression in the neocortex: Preliminary data on RNA-Seq of the transcriptome in three functionally distinct cortical areas. *Dev. Psychopathol.* 2012; 24(4): 1427-42. DOI: 10.1017/S0954579412000818

References

1. Lemaitre H., Goldman A.L., Sambataro F., Verchinski B.A., Meyer-Lindenberg A., Weinberger D.R., Mattay V.S. Normal age-related brain morphometric changes: Nonuniformity across cortical thickness, surface area and grey matter volume? *Neurobiol. Aging.* 2012; 33(3): 617-9. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.07.013

2. Fotenos A.F., Snyder A.Z., Giron L.E., Morris J.C., Buckner R.L. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology.* 2005; 64(6): 1032-39. DOI: 10.1212/01.WNL.0000154530.72969.11

3. Salthouse T.A. Neuroanatomical substrates of age-related cognitive decline. *Psychol. Bull.* 2011; 137(5): 753-84. DOI: 10.1037/a0023262

4. Pakkenberg B., Pelvig D., Marner L., Bundgaard M.J., Gundersen H.J., Nyengaard J.R., Regeur L. Aging and the human neocortex. *Exp. Gerontol.* 2003; 38(1-2): 95-9.

5. Freeman S.H., Kandel R., Cruz L., Rozkalne A., Newell K., Frosch M.P., Hedley-Whyte E.T., Locascio J.J., Lipsitz L.A., Hyman B.T. Preservation of Neuronal Number Despite Age-Related Cortical Brain Atrophy In Elderly Subjects Without Alzheimer Disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 2008; 67(12): 1205-12. DOI: 10.1097/NEN.0b013e31818fc72f

6. Tisserand D.J., Pruessner J.C., Sanz Arigita E.J., van Boxtel M.P., Evans A.C., Jolles J., Uylings H.B. Regional frontal cortical volumes decrease differentially in aging: an MRI study to compare volumetric approaches and voxel-based morphometry. *Neuroimage.* 2002; 17(2): 657-69.

7. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J., Henson R.N., Friston K.J., Frackowiak R.S. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage.* 2001; 14(1 Pt. 1): 21-36. DOI: 10.1006/nimg.2001.0786

8. Giorgio A., Santelli L., Tomassini V., Bosnell R., Smith S., De Stefano N., Johansen-Berg H. Age-related changes in grey and white matter structure throughout adulthood. *Neuroimage.* 2010; 51: 943-51. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.03.004

9. Singh-Manoux A., Kivimaki M., Glymour M.M., Elbaz A., Berr C., Ebmeier K.P., Ferrie J.E., Dugravot A. Timing of onset of cognitive decline: results from Whitehall II prospective cohort study. *BMJ.* 2012; 344: 7622. DOI: 10.1136/bmj.d7622.

10. James B.D., Wilson R.S., Barnes L.L., Bennett D.A. Late-Life Social Activity and Cognitive Decline in Old Age. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2011; 17(6): 998-1005. DOI: 10.1017/S1355617711000531

11. Penke L., Maniega S.M., Bastin M.E., Valdes Hernandez M.C., Murray C., Royle N.A., Starr J.M., Wardlaw J.M., Deary I.J. Brain white matter tract integrity as a neural foundation for general intelligence. *Mol. Psychiatry.* 2012; 17(10): 1026-30. DOI: 10.1038/mp.2012.66

12. West M.J., Gundersen H.J. Unbiased stereological estimation of the number of neurons in the human hippocampus. *J. Comp. Neurol.* 1990; 296: 1-22. DOI: 10.1002/cne.902960102

13. West M.J., Coleman P.D., Flood D.G., Troncoso J.C. Differences in the pattern of hippocampal neuronal loss in normal ageing and Alzheimer's disease. *Lancet.* 1994; 344: 769-72.

14. Gazzaley A.H., Thakker M.M., Hof P.R., Morrison J.H. Preserved number of entorhinal cortex layer II neurons in aged macaque monkeys. *Neurobiol. Aging.* 1997; 18: 549-53.

15. Merrill D.A., Chiba A.A., Tuszyński M.H. Conservation of neuronal number and size in the entorhinal cortex of behaviorally characterized aged rats. *J. Comp. Neurol.* 2001; 438: 445-56.

16. Rapp P.R., Gallagher M. Preserved neuron number in the hippocampus of aged rats with spatial learning deficits. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1996; 93: 9926-30.
17. Brasnjevic I., Hof PR, Steinbusch HW, Schmitz C. Accumulation of nuclear DNA damage or neuron loss: molecular basis for a new approach to understanding selective neuronal vulnerability in neurodegenerative diseases. *DNA Repair (Amst)*. 2008; 7(7): 1087-97. DOI: 10.1016/j.dnarep.2008.03.010
18. Rutten B.P., Schmitz C., Gerlach O.H., Oyen H.M., de Mesquita E.B., Steinbusch H.W., Korr H. The aging brain: accumulation of DNA damage or neuron loss? *Neurobiol. Aging*. 2007; 28: 91-8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2005.10.019
19. Luk'janova L.D. [Mitochondrial dysfunction — molecular mechanism of hypoxia]. *Patogenez [Pathogenesis (Russian Federation)]*. 2003; 1: 52-67 (in Russian)
20. Luk'janova L.D. [Modern problems of adaptation to hypoxia. Signal pathways and their role in the system of regulation]. *Patologicheskaja fiziologija i eksperimental'naja terapija [Pathological physiology and experimental therapy]*. 2011; 1: 3-19. (in Russian)
21. Lu T., Pan Y., Kao S.Y., Li C., Kohane I., Chan J., Yankner B.A. Gene regulation and DNA damage in the ageing human brain. *Nature*. 2004; 429(6994): 883-91. DOI: 10.1038/nature02661
22. Suberbielle E., Sanchez P.E., Kravitz A.V., Wang X., Ho K., Eilertson K., Devidze N., Kreitzer A.C., Mucke L. Physiologic brain activity causes DNA double-strand breaks in neurons, with exacerbation by amyloid- β . *Nat. Neurosci.* 2013; 16(5): 613-21. DOI: 10.1038/nn.3356
23. Caldecott K.W. DNA single-strand breaks and neurodegeneration. *DNA Repair*. 2004; 3: 875-82. DOI: 10.1016/j.dnarep.2004.04.011
24. Bosshard M., Markkanen E., van Loon B. Base Excision Repair in Physiology and Pathology of the Central Nervous System. *Int. J. Mol. Sci.* 2012; 13(12): 16172-222. DOI: 10.3390/ijms131216172
25. Li W., Vijg J. Measuring Genome Instability in Aging — A Mini-Review. *Gerontology*. 2012; 58(2): 129-38. DOI: 10.1159/000334368
26. Welsh J.P., Yuen G., Placantonakis D.G., Vu T.Q., Haiss F., O'Hearn E., Molliver M.E., Aicher S.A. Why do Purkinje cells die so easily after global brain ischemia? Aldolase C, EAAT4, and the cerebellar contribution to posthypoxic myoclonus. *Adv. Neurol.* 2002; 89: 331-59.
27. Ardeshiri A., Kelley M.H., Korner I.P., Hurn P.D., Herson P.S. Mechanism of progesterone neuroprotection of rat cerebellar Purkinje cells following oxygen-glucose deprivation. *Eur. J. Neurosci.* 2006; 24(9): 2567-74. DOI: 10.1111/j.1460-9568.2006.05142.x
28. Kornack D.R., Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999; 96(10): 5768-73.
29. Zhao C., Deng W., Gage F.H. Mechanisms and functional implications of adult neurogenesis. *Cell*. 2008; 132(4): 645-60. DOI: 10.1016/j.cell.2008.01.033
30. Lazarini F., Lledo P.M. Is adult neurogenesis essential for olfaction? *Trends Neurosci.* 2011; 34(1): 20-30. DOI: 10.1016/j.tins.2010.09.006
31. Drapeau E., Nora A.D. Stem cell review series: role of neurogenesis in age-related memory disorders. *Aging Cell*. 2008; 7(4): 569-89. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2008.00369.x
32. Demars M.P., Hollands C., Zhao Kda T., Lazarov O. Soluble amyloid precursor protein- α rescues age-linked decline in neural progenitor cell proliferation. *Neurobiol. Aging*. 2013; 34(10): 2431-40. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.04.016
33. Lee S.W., Clemenson G.D., Gage F.H. New neurons in an aged brain. *Behav. Brain Res.* 2012; 227: 497-507. DOI: 10.1016/j.bbr.2011.10.009
34. Bunk E.C., Stelzer S., Hermann S., Schafers M., Schlatt S., Schwamborn J.C. Cellular organization of adult neurogenesis in the Common Marmoset. *Aging Cell*. 2011; 10(1): 28-38. DOI: 10.1111/j.1474-9726.2010.00639.x
35. Manganas L.N., Zhang X., Li Y., Hazel R.D., Smith S.D., Wagshul M.E., Henn F., Benveniste H., Djuric P.M., Enikolopov G., Maletic-Savatic M. Magnetic resonance spectroscopy identifies neural progenitor cells in the live human brain. *Science*. 2007; 318: 980-5. DOI: 10.1126/science.1147851
36. Dupret D., Revest J.M., Koehl M., Ichas F., De Giorgi F., Costet P., Abrous D.N., Piazza P.V. Spatial relational memory requires hippocampal adult neurogenesis. *PLoS One*. 2008; 3(4): 1959. DOI: 10.1371/journal.pone.0001959
37. Winocur G., Wojtowicz J.M., Sekeres M., Snyder J.S., Wang S. Inhibition of neurogenesis interferes with hippocampus-dependent memory function. *Hippocampus*. 2006; 16(3): 296-304.
38. Morrison JH, Baxter MG. Synaptic health. *JAMA Psychiatry*. 2014; 71(7): 835-7. DOI: 10.1002/hipo.20163
39. Jellinger K.A., Attems J. Neuropathological approaches to cerebral aging and neuroplasticity. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15(1): 29-43.
40. Bain A. *Mind and body. The Theories of their Relation*. New York: D. Appleton & Company, 1872.
41. Cajal S.R. The croonian lecture. La fine structure des centres nerveux. *Proceedings of the Royal Society of London*. London: Harrison and Sons; 1894; LV: 444-68.
42. Arendt T. Synaptic plasticity and cell cycle activation in neurons are alternative effector pathways: the 'Dr. Jekyll and Mr. Hyde concept' of Alzheimer's disease or the yin and yang of neuroplasticity. *Progress in Neurobiology*. 2003; 71: 83-248.
43. Morrison J.H., Baxter M.G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline. *Nat. Rev. Neurosci.* 2012; 13(4): 240-50. DOI: 10.1038/nrn3200
44. Peters A., Sethares C., Luebke J.I. Synapses are lost during aging in the primate prefrontal cortex. *Neuroscience*. 2008; 152(4): 970-81. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2007.07.014
45. Allard S., Scardochio T., Cuello A.C., Ribeiro-da-Silva A. Correlation of cognitive performance and morphological changes in neocortical pyramidal neurons in aging. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33(7): 1466-80. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2010.10.011
46. Denk W., Strickler J.H., Webb W.W. Two-photon laser scanning fluorescence microscopy. *Science*. 1990; 5: 73-6.
47. Kim S.K., Eto K., Nabekura J. Synaptic structure and function in the mouse somatosensory cortex during chronic pain: in vivo two-photon imaging. *Neural Plast.* 2012; Available at: <http://www.hindawi.com/journals/np/2012/640259/> DOI: 10.1155/2012/640259
48. Tjia M., Yu X., Jammu L.S., Lu J., Zuo Y. Pyramidal Neurons in Different Cortical Layers Exhibit Distinct Dynamics and Plasticity of Apical Dendritic Spines. *Front Neural Circuits*. 2017; 11: 43. DOI: 10.3389/fncir.2017.00043
49. Kaiser L.G., Schuff N., Cashdollar N., Weiner M.W. Age-related glutamate and glutamine concentration changes in normal human brain: 1H MR spectroscopy study at 4 T. *Neurobiol. Aging*. 2005; 26(5): 665-72. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2004.07.001
50. Ota M., Yasuno F., Ito H., Seki C., Nozaki S., Asada T., Suhara T. Age-related decline of dopamine synthesis in the living human brain measured by positron emission tomography with L-[beta-11C]DOPA. *Life Sci*. 2006; 79(8): 730-6. DOI: 10.1016/j.lfs.2006.02.017
51. Miller D.B., O'Callaghan J.P. Review Effects of aging and stress on hippocampal structure and function. *Metabolism*. 2003; 52(10, Suppl 2): 17-21.
52. Mostany R., Anstey J.E., Crump K.L., Maco B., Knott G., Portera-Cailliau C. Altered synaptic dynamics during normal brain aging. *J. Neurosci.* 2013; 33(9): 4094-104. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4825-12.2013
53. Beeri M.S., Haroutunian V., Schmeidler J., Sano M., Fam P., Kavanaugh A., Barr A.M., Honer W.G., Katsel P. Synaptic protein deficits are associated with dementia irrespective of extreme old age. *Neurobiol. Aging*. 2012; 33(6): 1125.e1-1125.e8. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2011.08.017
54. Sibille E. Molecular aging of the brain, neuroplasticity, and vulnerability to depression and other brain-related disorders. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2013; 15(1): 53-65.
55. Naumova O.Y., Palejev D., Vlasova N.V., Lee M., Rychkov S.Y., Babich O.N., M Vaccarino F., Grigorenko E.L. Age-related changes of gene expression in the neocortex: Preliminary data on RNA-Seq of the transcriptome in three functionally distinct cortical areas. *Dev. Psychopathol.* 2012; 24(4): 1427-42. DOI: 10.1017/S0954579412000818

Сведения об авторах

Пальцын Александр Александрович — доктор биологических наук, профессор, лауреат Государственной премии СССР, главный научный сотрудник¹, профессор кафедры общей патологии и патофизиологии².

Свиридкина Надежда Борисовна — кандидат биологических наук, руководитель клиники подопытных животных¹.