

УДК 611.813.14.018.068:57.17.67]-092.9

УЛЬТРАСТРУКТУРА СИНАПСОВ В ГИППОКАМПЕ КРЫС В ПРОЦЕССЕ СТАРЕНИЯ

Максимова К.Ю.¹, Логвинов С.В.¹, Стефанова Н.А.²¹ Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск² Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – изучить возрастные изменения ультраструктуры синапсов СА1-региона гиппокампа крыс линии Wistar и преждевременно стареющих крыс линии OXYS.

Материал и методы. Для оценки изменений синаптоархитектоники фотографировали по 15 случайно выбранных полей зрения пирамидного слоя СА1-региона гиппокампа с пяти срезов при стандартном увеличении 10 000. Определяли количество межнейрональных контактов (площадь поля зрения – 50 мкм²) и высчитывали численную плотность синапсов на 100 мкм². Подсчитывали количество определенных контактов с асимметричной и симметричной организацией системы субсинаптических единиц, перфорированные, гипертрофированные контакты. Подразделяли синапсы по протяженности активной зоны контакта.

Результаты. Проведенное исследование показало, что существенные различия в ультраструктурной организации синапсов между линиями наблюдаются уже в 4-месячном возрасте. Численная плотность синапсов в этой возрастной группе у крыс OXYS была значительно выше, чем у Wistar. Ультраструктура синапсов СА1-региона гиппокампа крыс в возрасте 18 мес в большей степени была подвержена патологическим изменениям пресинаптических отростков и мембраны у преждевременно стареющих крыс в отличие от линии контроля. Показатель численной плотности контактов 18-месячных крыс OXYS был значительно ниже, чем у линии Wistar. Выявленные межлинейные различия по степени изменений синапсов могут свидетельствовать в пользу разной чувствительности к окислительному стрессу крыс исследуемых линий.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синапс, возрастные изменения, гиппокамп, преждевременно стареющие крысы OXYS.

Введение

В последнее время внимание многих исследователей направлено на изучение процессов старения. Известно, что с возрастом происходит нарушение системной деятельности мозга, механизмов адаптации, обучения. Нейробиологические изменения, лежащие в основе когнитивных нарушений, сложны и, несомненно, зависят от многих факторов. Изучение ультраструктуры и организации межнейрональных связей может позволить раскрыть характеристики, которые являются структурной базой нарушений интегративной и системной деятельности мозга при старении.

Изменениям синапсов в пожилом и старческом возрасте посвящено достаточно большое количество литературы. Однако ряд вопросов, касающихся возрастных изменений синапсов, требует дальнейшего

изучения. Например, недостаточно информации об изменении числа и расположения синаптических контактов между нейронами, определении скорости освобождения медиатора из пресинаптической части синапса [1].

Механизмы ускоренного старения крыс линии OXYS остаются неясными. Однако проведенные нами ранее исследования позволили установить, что у крыс OXYS признаки старения мозга появляются уже в 5-месячном возрасте, что морфологически определялось увеличением числа измененных нейронов по сравнению с контрольной линией аналогичного возраста [2]. Установлены фенотипические признаки преждевременного старения крыс OXYS: ускоренная инволюция тимуса, гипертрофическая кардиомиопатия, ранний остеопороз, артериальная гипертензия на фоне снижения продукции оксида азота – фактора релаксации сосудов [3].

Цель исследования – изучить возрастные изменения ультраструктуры синапсов СА1-региона гиппокампа

✉ Максимова Ксения Юрьевна, тел.: 8 (3822) 55-60-32, 8-913-874-7912; e-mail: kseniya.maksimova.88@mail.ru

крыс линии Wistar преждевременно стареющих крыс OXYS.

Материал и методы

Эксперимент выполнен на 20 преждевременно стареющих крысах линии OXYS и 20 крысах линии Wistar на базе Центра коллективного пользования «Генофонды лабораторных животных» Института цитологии и генетики СО РАН (Новосибирск). Все животные были разделены на четыре группы. В первую группу входили крысы линии OXYS в возрасте 4 мес, во вторую – в возрасте 18 мес, третью и четвертую образовали крысы линии Wistar аналогичных возрастных групп.

Для электронной микроскопии головной мозг фиксировали путем транскардиальной перфузии раствором, содержащим смесь параформальдегида (4%) и глутаральдегида (0,5%), приготовленным на основе 0,2 моль какодилатного буфера (рН 7,4). Материал постфиксировали в 2%-м растворе четырехоксида осмия на холоде в течение 3 ч, дегидратировали в спиртах восходящей концентрации, ацетоне, пропиленоксиде и заливали в эпон-812. Полутолки и ультратонкие срезы готовили на ультратоме Leica EM UC7 (Leica Microsystems, Австрия). Полутолки срезы окрашивали толуидиновым синим. Ультратонкие серебряные и бледно-золотистые срезы наносили на сетки-подложки, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца по E. Reynolds (1963), изучали и фотографировали в электронном микроскопе JEM-7A. Для оценки изменений синаптоархитектоники фотографировали по 15 случайно выбранных полей зрения пирамидного слоя CA1-региона гиппокампа с пяти срезов при стандартном увеличении 10000. Определяли количество межнейрональных контактов (площадь поля зрения – 50 мкм²) и высчитывали численную плотность синапсов на 100 мкм². Подсчитывали количество определенных контактов с асимметричной и симметричной организацией системы субсинаптические

единиц. Подразделяли синапсы по протяженности активной зоны контакта (АЗК) на мелкие (100–200 нм), малые (200–300 нм), средние (300–500 нм), крупные (500–700 нм) и очень крупные (более 700 нм).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи лицензионного пакета программ Statistica 6.0 for Windows. Анализ полученных данных осуществляли методами описательной статистики с вычислением медианы *Me* и интерквартильного интервала Q_1-Q_3 . Для оценки различий использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Различия между показателями в разных группах считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Ультраструктура синапсов CA1-региона гиппокампа крыс в возрасте 4 мес была однотипна у обеих линий, но используя количественный анализ удалось установить некоторые различия. Так, у крыс линии OXYS численная плотность синапсов была значимо выше, чем у Wistar (табл. 1). Число симметричных синапсов было больше в 3,1 раза у крыс линии OXYS. Численная плотность асимметричных синапсов (рис. 1) существенно не отличалась при сравнении между собой исследуемых линий, однако крысы породы Wistar имели более низкий показатель положительно искривленных синапсов в сравнении с линией OXYS. Количество отрицательно искривленных синапсов у крыс OXYS было значимо меньше (в 3,2 раза), чем у Wistar. При подсчете численной плотности перфорированных синапсов значимых отличий при сравнении обеих линий обнаружено не было. Численная плотность синапсов с длиной АЗК 300–500 нм у крыс OXYS была в 2,1 раза больше, чем у Wistar (табл. 2). Наряду с этим численная плотность синапсов с длиной АЗК 500–700 нм у крыс OXYS была меньше в 3 раза, чем у Wistar.

Т а б л и ц а 1

Численная плотность синапсов пирамидного слоя CA1-региона гиппокампа (на 100 мкм ²) (<i>Me</i> (Q_1-Q_3))								
Линия, возраст	Общая числ. плотность	Симметричные	Асимметричные				Перфорированные	Гипертрофированные
			всего	плоские	+ искривленные	– искривленные		
Wistar, 4 мес	8,14	0,58	7,56	3,49	2,81	1,16	0,28	0,62
	7,61–8,34	0,38–0,68	7,17–7,83	3,11–3,58	2,31–3,49	1,06–1,24	0,17–0,39	0,47–0,74
Wistar, 18 мес	9,31 ⁺	0,97 [*]	7,95 ⁺	2,42	4,46 ^{*,+}	0,97	0,58	0,21
	8,92–10,14	0,78–1,99	7,76–8,15	2,13–2,93	4,32–4,85	0,79–1,16	0,38–0,77	0,17–0,45
OXYS, 4 мес	9,73 [*]	1,74 [*]	7,95	2,71	4,85 [*]	0,38 [*]	0,77	1,14
	9,31–10,08	1,16–2,13	7,41–8,14	2,52–3,29	4,07–5,23	0,21–0,58	0,58–0,79	0,76–1,26
OXYS, 18 мес	6,79 ^{*,#}	1,35 [*]	5,04 ^{*,#}	1,94	1,94 ^{*,#}	0,76	0,76	0,48
	5,82–6,98	1,16–1,38	4,46–5,23	1,74–2,32	1,55–2,52	0,58–0,97	0,19–0,87	0,19–0,34

Примечание. Здесь и в табл. 2: $p < 0,05$ по сравнению: [#] – с 1-й группой; ⁺ – со 2-й группой; ^{*} – с 3-й группой.



Рис. 1. Асимметричный синапс (стрелка) в гиппокампе крысы линии OXYS в возрасте 4 мес. Ув. 20 000

Таблица 2

Численная плотность синапсов CA1-региона гиппокампа с различной длиной АЗК ($Me(Q_1-Q_3)$)				
Линия, возраст	200–300	300–500	500–700	>700
Wistar, 4 мес	1,55	2,32	3,49	0,77
	1,16–1,65	2,13–2,52	2,91–3,68	0,38–0,83
Wistar, 18 мес	1,62 ⁺	5,62 ^{*,+}	1,45 [*]	0,38
	1,35–1,94	5,43–6,21	1,16–2,13	0,19–0,58
OXYS, 4 мес	2,32	5,04 [*]	1,16 [*]	1,16
	1,74–3,49	4,46–5,04	1,06–1,35	0,87–1,24
OXYS, 18 мес	0,77 ^{*,#}	3,88 ^{*,#}	1,55 [*]	0,28
	0,76–0,97	2,91–4,07	1,52–1,87	0,14–0,38

Ультраструктурные изменения синапсов в гиппокампе 18-месячных животных также характеризовались однотипными проявлениями у крыс обеих линий и выражались изменением пресинаптических отростков, нарушением взаиморасположения синаптических пузырьков в пресинаптической части. Выявлена подверженность синапсов дегенеративным нарушениям преимущественно по «светлому» типу, однако встречались контакты, измененные по «темному» типу. «Светлый» тип деструкции характеризовался набуханием и снижением электронной плотности пресинаптического отдела, уменьшением количества синаптических везикул, разрушением митохондрий, появлением мелкозернистого материала, расширением синаптической щели. «Темный» тип деструкции определялся увеличением осмиофилии пре- и постсинаптических отделов, набуханием митохондрий, деструкцией и склеиванием осмиофильных везикул. Анализ активной зоны синапсов старых животных показал, что с возрастом она претерпевает выраженные изменения. Проведенные ранее исследования показывают, что увеличение маркеров окислительного стресса в гиппо-

кампе коррелирует с потерей синапсов и нарушением транспорта нейромедиатора [4].

С возрастом определялось уменьшение числа синаптических пузырьков, стыкованных с пресинаптической мембраной, появлением «размытости» контура их мембран, дезорганизацией синаптических везикул. Происходила потеря пузырьками обычной для них округлой или овальной формы. Наблюдались признаки дезорганизации синаптических везикул: пузырьки не заполняли весь пресинаптический отросток, а у пресинаптической мембраны происходило увеличение их количества. Выявленные нами при старении нарушения стыковки синаптических пузырьков и пресинаптической мембраны сходны с ранее описанными J. Adams [5]. В большинстве контактов CA1-региона гиппокампа старых животных пузырьки образовывали лишь скопления у пресинаптической мембраны или располагались группами вблизи от нее. Показанные изменения синаптических пузырьков, возможно, в определенной мере обусловлены уменьшением количества белков, связанных с синаптической передачей, что было обнаружено у 12-месячных мышей [6]. При изучении межнейронных контактов при старении встречались, хотя и редко, синапсы с выраженными деструктивными изменениями. К ним относили появление в пресинаптическом отростке лизосом и липидных включений, что сочеталось с образованием в отростке гранулярного и фибриллярного материалов. На нарушения ультраструктуры синапсов при старении указывают и другие данные литературы. Показано уменьшение количества синаптических пузырьков в сенсомоторной коре старых крыс [7], изменение с возрастом энзимов и рецепторов синаптических мембран [8]. Изменения митохондрий в синапсах свидетельствуют о возрастных нарушениях синаптического энергетического метаболизма [9].

У 18-месячных животных линии Wistar отмечалось незначительное увеличение общей численной плотности синапсов по сравнению с 4-месячными крысами этой же линии. Это происходило в основном за счет функционально зрелых асимметричных положительно изогнутых синапсов, у 18-месячных крыс их число было в 1,6 раза больше, чем у 4-месячных. Возможно, такое проявление нейропластичности зависело от степени зрелости и увеличения массы мозга у 18-месячных животных [10]. У преждевременно стареющих крыс линии OXYS, напротив, происходило значимое снижение количества синапсов у 18-месячных животных в сравнении с 4-месячными. На уменьшение количества синапсов при старении указывает ряд авторов [10, 11], при этом известно, что изменения синапсов в различной степени выявляются в разных областях

головного мозга и имеют свои региональные особенности [12]. А. Gorini и соавт. связывают снижение синаптической активности с гибелью нейронов в гиппокампе [13]. Существует также иная точка зрения, что число синапсов при старении не уменьшается [14], но при этом отмечаются изменения их ультраструктуры [15].

Имеются данные о том, что плоские синапсы являются неактивными, а искривленные — активно функционирующими, причем положительно искривленные синапсы находятся в фазе экзоцитоза везикул [16]. В процессе старения у крыс как линии Wistar, так и OXYS снижалась численная плотность асимметричных плоских синапсов. В большей степени изменения касались положительно искривленных синапсов (рис. 2), содержание которых у 18-месячных крыс Wistar увеличивалось в 1,5 раза в сравнении с таковым у 4-месячных животных. У 4-месячных крыс OXYS численная плотность положительно искривленных контактов была в 2,5 раза выше, чем у 18-месячных животных. Не исключено, что имел место переход положительно искривленных в отрицательно искривленные контакты при общем снижении численной плотности синапсов в процессе старения. Численная плотность перфорированных синапсов существенно не отличалась при сравнении между собой крыс исследуемых линий одного возраста. Однако у крыс OXYS с возрастом число перфорированных синапсов увеличилось в 2,07 раза, а у линии Wistar данный показатель не изменялся.

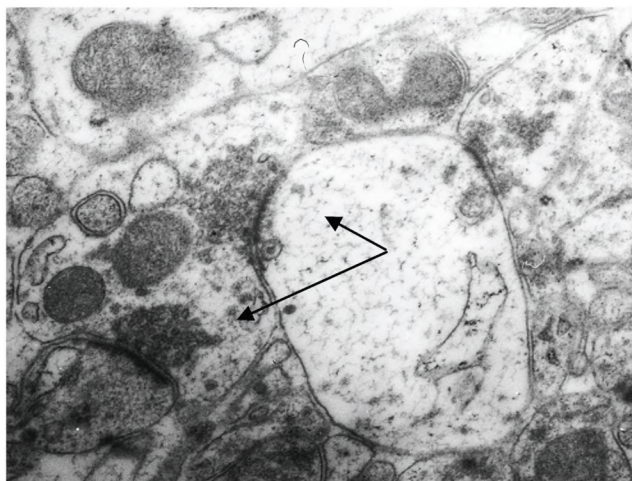


Рис. 2. Асимметричные положительно искривленные синапсы (стрелки) в гиппокампе крысы линии Wistar в возрасте 18 мес. Ув. 20 000

Одним из проявлений пластичности и компенсаторно-приспособительных реакций синапсов при старении является гипертрофия сохранившихся синапсов с последующим их расщеплением. В этой связи целе-

сообразно оценить количественные изменения гипертрофированных синапсов с удлиненной активной зоной (более 700 нм), однако значимых различий по данному показателю обнаружено не было ни в одной из исследуемых линий животных (см. табл. 1).

У крыс линии Wistar к 18-му мес жизни в 2,4 раза происходило снижение численной плотности контактов с длиной АЗК 500–700 нм по сравнению с таковыми у 4-месячных животных, но определялось увеличение численной плотности контактов с длиной АЗК 300–500 нм.

У крыс линии OXYS динамика была иная. Так, к 18-месячному возрасту уменьшалось в 3,01 раза количество синапсов с длиной АЗК 200–300 нм, увеличивалось в 1,2 раза число синапсов с длиной АЗК 300–500 нм. Количество синапсов с длиной АЗК 500–700 нм существенно не изменялось с возрастом у крыс обеих линий.

Заключение

Таким образом, проведенное исследование показало, что существенные различия в ультраструктурной организации синапсов между линиями наблюдаются уже в 4-месячном возрасте. С возрастом в СА1-регионе гиппокампа крыс обеих линий происходили однотипные изменения ультраструктуры синапсов. Вместе с тем значимым было снижение численной плотности синапсов у 18-месячных крыс OXYS, у животных линии Wistar, напротив, увеличение этого же показателя. При этом у животных линии OXYS в большей степени были выявлены патологические изменения пресинаптических отростков и мембраны, что, вероятно, нарушало выделение медиатора и ухудшало синаптическую передачу. Полученные данные позволяют говорить о большей подверженности гиппокампа возрастным изменениям и меньшей выраженности компенсаторной синаптической пластичности у крыс линии OXYS в сравнении с крысами линии Wistar.

Литература

1. Никольский Е.Е. Молекулярные механизмы передачи информации через синапсы химического типа // Казанский мед. журн. 2010. Т. 91, № 4. С. 433–437.
2. Максимова К.Ю., Стефанова Н.А., Логвинов С.В. Морфологические изменения в гиппокампе крыс при преждевременном старении // Бюл. сиб. медицины. 2014. Т. 13, № 1. С. 56–61.
3. Stefanova N.A., Muraleva N.A., Skulachev V.P., Kolosova N.G. Alzheimer's Disease-Like Pathology in Senescence-Accelerated OXYS Rats can be Partially Retarded with Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1 // Journal of Alzheimer's Disease. 2014. V. 38, № 3. P. 681–694.
4. Masters C.L., Selkoe D.J. Biochemistry of amyloid β -protein

- and amyloid deposits in Alzheimer disease // Cold Spring Harbor Perspect. Med. 2012. № 2. P. 62–69.
5. Adams J. Plasticity of the synaptic contact zone following loss of synapses in the cerebral cortex of aging humans // Brain Res. 1987. V. 424. P. 343–351.
 6. Shimada A., Keino H., Satoh M. et al. Age-related loss of synapses in the frontal cortex of SAMPIO mouse: a model of cerebral degeneration // Synapse. 2003. № 48. P. 98–204.
 7. Langmeier M., Trojan S. Presynaptic terminals in the sensorimotor area of the cerebral cortex in old laboratory rats // Sb. Lek. 1991. № 93. P. 203–210.
 8. Konev S.V., Aksentsev St., Okun I.M. et al. Structural reorganization of the brain synaptic membranes and aging // Fiziol. Zh. 1990. № 36. P. 36–42.
 9. Bertoni-Freddari C., Fattoretti P., Casoli T. et al. Morphological plasticity of synaptic mitochondria during aging // Brain Res. 1993. V. 628. P. 193–200.
 10. Батулиев А.С. Нейрофизиология коры головного мозга: модульный принцип организации. А.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1984. С. 216.
 11. Bertoni-Freddari C., Fattoretti P., Giorgetti B. et al. Synaptic pathology in the brain cortex of old monkeys as early alteration in senile plaque formation // Rejuvenation Res. 2006. № 9. P. 85–88.
 12. Peters A., Moss M.B., Sethares C. The effects of aging on layer 1 of primary visual cortex in the rhesus monkey // Cereb. Cortex. 2001. № 11. P. 93–103.
 13. Gorini A., Canosi U., Devecchi E. et al. AMPase enzyme activities during ageing in different types of somatic and synaptic plasma membranes from rat frontal cerebral cortex // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2002. № 26. P. 81–90.
 14. Tigges J., Herndon J.G., Rosene D.L. Preservation into old age of synaptic number and size in the supragranular layer of the dentate gyrus in rhesus monkeys // Acta Anat. (Basel), 1996. V. 157. P. 63–72.
 15. Lolova I., Lolov V., Petkov V.D. Quantification of the synapses in the hippocampus of aged rats // Z. Mikrosk. Anat. Forsch. 1989. № 103. P. 447–458.
 16. Боголенов Н.Н. Ультраструктура синапсов коры большого мозга человека в старческом возрасте // Эксперим. и фундамент. неврология. 2008. Т. 2, № 4. С. 22–27.

Поступила в редакцию 22.09.2014 г.

Утверждена к печати 09.10.2014 г.

Максимова Ксения Юрьевна (✉) – аспирант кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ (г. Томск).

Логвинов Сергей Валентинович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии, эмбриологии и цитологии СибГМУ (г. Томск).

Стефанова Н.А. – канд. биол. наук, науч. сотрудник Института цитологии и генетики СО РАН (г. Новосибирск).

✉ Максимова Ксения Юрьевна, тел.: 8 (3822) 55-60-32, 8-913-874-7912; e-mail: kseniya.maksimova.88@mail.ru

ULTRASTRUCTURE OF SYNAPSES IN THE HIPPOCAMPUS OF RATS IN AGING

Maksimova K.Yu.¹, Logvinov S.V.¹, Stefanova N.A.²

¹ Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

² Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to examine age-related changes in the ultrastructure of synapses in the CA1 region of the hippocampus of Wistar rats and premature aging OXYS rats.

To assess changes of the synaptotopics photographed on 15 randomly chosen fields of view of the pyramidal layer of the CA1 region of the hippocampus with five slices at a standard magnification of 10000. It was determined the amount of mineral contacts (size of the field of view is 50 μm²) and calculated numerical density of synapses per 100 μm². The number of contacts with asymmetric and symmetric organization systems, perforated, hypertrophic contacts are counted.

The study showed that there are significant differences in the ultrastructural organization of the synapses between the lines, already 4 months old. The numerical density of synapses in this age group OXYS rats was significantly higher than that of Wistar. Ultrastructure of synapses in the CA1 region of the hippocampus of rats at the age of 18 months more bulupodadan pathological essential processes and membrane prematurely senescent rats in contrast to the control line. The numerical indicator of protect contents 18-month-old rats OXYS was significantly lower than in Wistar.

Identified interstrain differences in the degree of changes of synapses can testify in favor of a different sensitivity to oxidative stress in rats investigated lines.

KEY WORDS: synapse, age-related changes, hippocampus, senescence-accelerated OXYS rats.

Bulletin of Siberian Medicine, 2014, vol. 13, no. 5, pp. 49–54

References

1. Nikolsky Ye.Ye. Molekuljarnye mehanizmy peredachi informacii cherez sinapsy himicheskogo tipa [Molecular mechanisms of information transmission through chemical type synapses]. *Kazanskii medicinskii zhurnal – Kazan Medical Journal*, 2010, vol. 91, no. 4, pp. 433–437.
2. Maksimova K.Yu., Stefanova N.A., Logvinov S.V. Morfologicheskie izmenenija v gippokampe krysa pri prezhdvremennom starenii [Morphological changes in the hippocampus of rats in accelerated aging]. *Byulleten' sibirskoy meditsiny – Bulletin of Siberian Medicine*, 2014, vol. 13, no. 1, pp. 56–61.
3. Stefanova N.A., Muraleva N.A., Skulachev V.P., Kolosova N.G. Alzheimer's Disease-Like Pathology in Senescence-Accelerated OXYS Rats can be Partially Retarded with Mitochondria-Targeted Antioxidant SkQ1. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2014, vol. 38, no. 3, pp. 681–694.
4. Masters C.L., Selkoe D.J. Biochemistry of amyloid β -protein and amyloid deposits in Alzheimer disease. *Cold Spring Harbor Perspect Med.*, 2012, no. 2, pp. 62–69.
5. Adams J. Plasticity of the synaptic contact zone following loss of synapses in the cerebral cortex of aging humans. *Brain Res.*, 1987, vol. 424, pp. 343–351.
6. Shimada A., Keino H., Satoh M. et al. Age-related loss synapses in the frontal cortex of SAMPIO mouse: a model of cerebral degeneration. *Synapse*, 2003, no. 48, pp. 98–204.
7. Langmeier M., Trojan S. Presynaptic terminals in the sensorimotor area of the cerebral cortex in old laboratory rats. *Sb. Lek.*, 1991, no. 93, pp. 203–210.
8. Konev S.V., Aksentsev St., Okun I.M. et al. Structural reorganization of the brain synaptic membranes and aging. *Fiziol. Zh.*, 1990, no. 36, pp. 36–42.
9. Bertoni-Freddari C., Fattoretti P., Casoli T. et al. Morphological plasticity of synaptic mitochondria during aging. *Brain Res.*, 1993, vol. 628, pp. 193–200.
10. Batuliev A.S. *Nejrofiziologiya kory golovnogo mozga: modul'nyj princip organizacii* [Neurophysiology of the cerebral cortex: the modular organization]. Leningrad, Leningrad University Publ., 1984. P. 216.
11. Bertoni-Freddari C., Fattoretti P., Giorgetti B. et al. Synaptic pathology in the brain cortex of old monkeys as early alteration in senile plaque formation. *Rejuvenation Res.*, 2006, no. 9, pp. 85–88.
12. Peters A., Moss M.B., Sethares C. The effects of aging on layer I of primary visual cortex in the rhesus monkey. *Cereb. Cortex*, 2001, no. 11, pp. 93–103.
13. Gorini A., Canosi U., Devecchi E. et al. AMPase enzyme activities during ageing in different types of somatic and synaptic plasma membranes from rat frontal cerebral cortex. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*, 2002, no. 26, pp. 81–90.
14. Tigges J., Herndon J.G., Rosene D.L. Preservation into old age of synaptic number and size in the supragranular layer of the dentate gyrus in rhesus monkeys. *Acta Anat. (Basel)*, 1996, vol. 157, pp. 63–72.
15. Lolova I., Lolov V., Petkov V.D. Quantification of the synapses in the hippocampus of aged rats. *Z. Mikrosk. Anat. Forsch.*, 1989, no. 103, pp. 447–458.
16. Bogolepov N.N. Ultrastruktura sinapsov kory bol'shogo mozga cheloveka v starcheskom vozraste [Ultrastructure of synapses in the cortex of the human brain in old age] // *Eksperim. i fundament. neurologiya – Experimental and Fundamental Neurology*, 2008, vol. 2, no. 4, pp. 22–27.

Maksimova Kseniya Yu. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Logvinov Sergey V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Stefanova N.A., Institute of Cytology and Genetics SB RAS, Novosibirsk, Russian Federation.

✉ Maksimova Kseniya Yu., Ph.: +7 (3822) 55-60-32, +7-913-874-7912; e-mail: kseniya.maksimova.88@mail.ru