

Изменения нейроглиальных комплексов мезокортиколимбической дофаминергической системы мозга при длительной алкоголизации и после ее отмены у крыс*

ДРОБЛЕНКОВ А.В.

к.м.н., докторант кафедры нормальной анатомии

ЛЕБЕДЕВ А.А.

Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии

д.б.н., старший научный сотрудник Физиологического отдела им. И.П. Павлова

НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

ШАБАНОВ П.Д.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,

Санкт-Петербург

Изучали морфофункциональные изменения структур мезокортиколимбической системы мозга крыс при длительной (5 мес.) интоксикации этанолом. Алкоголизация уменьшала объем и удельную плотность нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки. Характер этих изменений носил форму нисходящей параболической кривой. При этом объем нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки уменьшался в 1,3–1,5 раза, а удельная плотность — в 1,8–3 раза. Плотность нейроглиоцитов черной субстанции и вентральной области покрышки возрастала в 1,3–1,4 раза. Значительно (в 4,1–2,4 раза) уменьшилась плотность нейронов прилежащего ядра и передней поясной коры, а объем жизнеспособных нейронов несколько увеличился, что можно объяснить увеличением объема их рецепторной поверхности. Через 1 мес. после отмены алкоголя определяли сохранение увеличенного объема нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки (в 1,3–1,5 раза) на фоне почти 3-кратного уменьшения их плотности, что может свидетельствовать о частичной компенсации их функции увеличением плотности нейроглиоцитов. Плотность нейроглии прилежащего ядра и передней поясной извилины сохранялись при этом на уровне значений хронической алкоголизации. Таким образом, значительное снижение плотности, уменьшение объема нейронов структур мезокортиколимбической системы в сочетании с увеличением в них плотности нейроглиоцитов могут рассматриваться как морфологические признаки длительной алкогольной интоксикации, сохраняющиеся и после ее отмены.

Ключевые слова: дофамин, мезокортиколимбическая система мозга, этанол, хроническая алкогольная интоксикация, морфология, нейроглиоциты

Введение

Ведущим механизмом формирования алкогольной зависимости является действие этанола и его метаболитов на рецепторы моноаминов и эндогенную опиоидную систему [1, 3, 4]. Первый механизм наиболее значим в реализации эмоционально-мотивационных перестроек вследствие длительного приема алкоголя. В результате хронического воздействия этанола могут изменяться синтез и высвобождение дофамина (преимущественно) и норадреналина в структурах мезокортиколимбической системы (прилежащее ядро, вентральная область покрышки, амигдала, медиальная префронтальная кора) [5, 8]. Эти явления, в частности повышение высвобождения дофамина, наиболее выражены при резкой отмене этанола [5]. Считают, что именно эти механизмы запускают исследовательское (поисковое) поведение, вызывают двигательную гиперактивацию, инициируют агрессию и повышенную тревожность, сни-

жают самостимуляцию гипоталамуса. Данные механизмы во многом связаны с активностью переднего мозгового пучка, основу которого составляют аксоны дофаминергических нейронов [2, 9].

Целью настоящего исследования стало изучение морфофункциональных изменений структур мезокортиколимбической системы мозга крыс при длительной интоксикации этанолом.

Методы исследования

Исследование выполнено на 106 крысах-самцах Вистар массой 180–220 г, полученных из питомника Рапполово РАМН (Ленинградская область). Животных в течение 5 мес. алкоголизировали 15%-ным раствором этанола, который был единственным источником жидкости. В разные сроки алкоголизации (7 сут., 1 мес., 3 и 5 мес.) и через 1 мес. после ее окончания разные группы животных (в каждой группе было не менее 10 крыс) декапитировали, извлекали мозг и проводили его через парафины для изготовления гистологических препаратов. В парафи-

** Поддержано грантами РФФИ №07-04-00549а и РГНФ №07-06-00346а

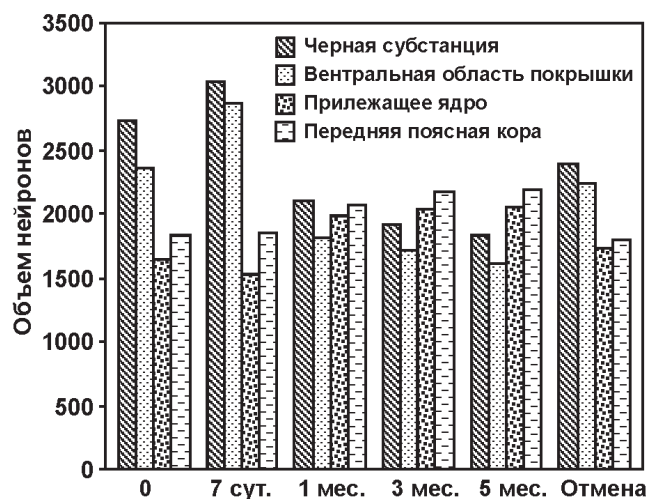


Рис. 1. Изменение объема нейронов мезокортиколимбической системы при хронической алкоголизации у крыс (на площади 100 μm^2)

новых срезах структур мезокортиколимбической системы (черная субстанция, вентральная область покрышки, прилежащее ядро, передняя поясная кора) определяли объем нейронов, плотность нейронов и нейроглии на площади 100 μm^2 [2].

Результаты исследования и их обсуждение

Через 1 неделю алкоголизации изменений в структурах мезокортиколимбической системы не было найдено. Более длительная алкоголизация (1—5 мес.) уменьшала объем и удельную плотность нейронов

черной субстанции и вентральной области покрышки. Характер этих изменений носил форму нисходящей параболической кривой, что косвенно может свидетельствовать о дистрофии и некробиозе продуцирующих дофамин клеток. При этом объем нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки уменьшался в 1,3—1,5 раза, а удельная плотность — в 1,8—3 раза (рис. 1 и 2). Плотность нейроглиозитов черной субстанции и вентральной области покрышки возрастала в 1,3—1,4 раза (рис. 3), что не исключает усиления их нейропротекторной функции [3, 5]. Значительно (в 4,1—2,4 раза) уменьшилась плотность нейронов прилежащего ядра и передней поясной коры, а объем жизнеспособных нейронов несколько увеличился, что можно объяснить увеличением объема их рецепторной поверхности. Увеличение глиальной плотности прилежащего ядра и передней поясной коры в 1,7—1,9 раза может отражать возрастающую роль нейроглиозитов в обороте моноаминов и метаболитов этанола в системе синапс — гемокapилляр [2, 4], компенсирующим дефицит выработки дофамина.

Через 1 мес. после отмены алкоголя определяли сохранение увеличенного объема нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки (в 1,3—1,5 раза) на фоне почти 3-кратного уменьшения их плотности, что может свидетельствовать о частичной компенсации их функции увеличением плотности нейроглиозитов. Плотность нейроглии прилежащего ядра и передней поясной извилины сохранялись при этом на уровне значений хронической алкоголизации.

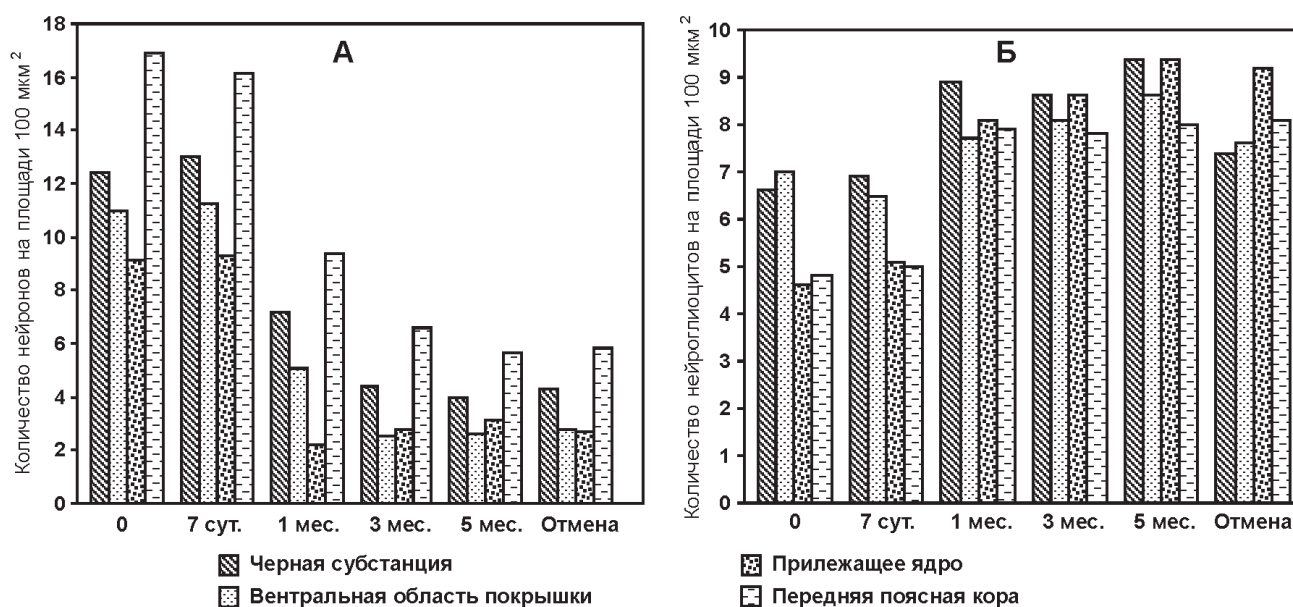


Рис. 2. Изменение плотности нейронов (А) и плотности нейроглиозитов (Б) структур мезокортиколимбической системы при хронической алкоголизации у крыс

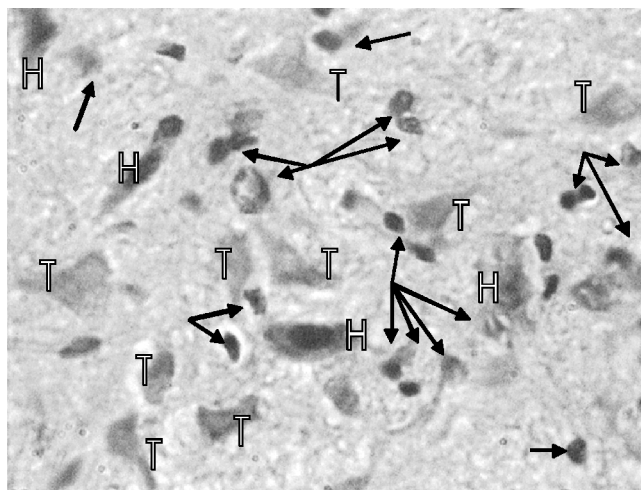


Рис. 3. Нейроглиальные комплексы черной субстанции через 3 мес. алкоголизации крыс. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. х600 Т — теновидные (некротизированные) нейроны; Н — тела нейронов, уменьшенные в размерах; стрелками показаны нейроглиоциты

Таким образом, значительное снижение плотности, уменьшение объема нейронов структур мезокортико-лимбической системы в сочетании с увеличением в них плотности нейроглиоцитов могут рассматриваться как морфологические признаки длительной алкогольной интоксикации, сохраняющиеся и после ее отмены.

Полученные данные свидетельствуют о снижении функциональной активности нейронов структур мезокортиколимбической системы при длительной алкоголизации. Это проявляется как морфологическими признаками снижения плотности и объема нейронов, так и поведенческими феноменами, указывающими на гипofункцию дофаминергической системы мозга (снижение самостимуляции гипоталамуса, ротационного поведения, исследовательской активности в открытом поле) [5—7]. Измерение высвобождения дофамина и его метаболизма методом микродиализа у крыс *in vivo* показало, что у хронически алкоголизованных крыс уровень высвобождения дофамина в прилежащем ядре прогрессивно падает, при этом оборот дофамина замедляется [10]. Все это подтверждает концепцию уязвимости преимущественно дофаминергической системы при хронической алкоголизации. Вместе с тем, при длительных (более 6—10 мес.) сроках алкоголизации эти изменения уменьшаются благодаря общим компенсаторным механизмам адаптации к токсическому агенту (этанолу). Однако отмеченные нами изменения в лимбических структурах мозга показывают, что морфологическим субстратом этих изменений является умеренное снижение функции нейронов при увеличении активности нейроглиоцитов, в значительной мере

обеспечивающих компенсацию функции нейрональных элементов в ответ на воздействие этанола. Сходные изменения мы регистрировали при введении кортиколиберина (кортикотропин-рилизинг гормона), а также нейротоксинов 6-гидроксидофамина и 5,7-дигидрокситриптамина в раннем онтогенезе у крыс (на 4—10—17-й день жизни) и оценке их эффектов у половозрелых животных [2, 5, 8, 11]. Эти данные убедительно доказывают универсальный характер изменений в дофаминергической системе мозга при воздействии различных повреждающих факторов (этанол, активация центральных механизмов стресса кортиколиберином, введение нейротоксинов). Специфику изменений при действии данных повреждающих агентов необходимо исследовать более детально. Описанные результаты не позволяют дать сколько-нибудь определенный ответ на этот вопрос в настоящее время и требуют проведения дальнейших исследований.

Список литературы

1. Анохина И.П. Некоторые биологические механизмы индивидуальной чувствительности к психоактивным веществам // Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам. 4-я междунар. конф. — М., 2006. — С. 7.
2. Лебедев А.А., Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Последствия модуляции систем стресса-антистресса введением кортиколиберина и белков теплового шока 70 кДа в раннем онтогенезе, оцененные по поведению и состоянию нейронов в лимбических структурах мозга половозрелых крыс // Психофармакол. и биол. наркол. — 2007. — Т. 7, №3—4. — С. 2158—2178.
3. Шабанов П.Д. Основы наркологии. — СПб.: Лань, 2002. — 560 с.
4. Шабанов П.Д. Психофармакология. — СПб.: Элби-СПб., 2008. — 416 с.
5. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Элби-СПб., 2002. — 208 с.
6. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Павленко В.П. Влияние пептидов, вводимых в центральное ядро миндаловидной железы, на самостимуляцию латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации // Эксперим. и клин. фармакол. — 2006. — Т. 69, №5. — С. 44—49.
7. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Русановский В.В., Воеводин Е.Е., Павленко В.П., Яковлева О.А. Модуляция пептидами самостимуляции латерального гипоталамуса у крыс при хронической алкоголизации // Наркология. — 2006. — №3. — С. 36—41.
8. Шабанов П.Д., Мещеров Ш.К., Лебедев А.А. Синдром социальной изоляции. — СПб.: Элби-СПб., 2004. — 208 с.
9. Bjorklund A., Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS // Handbook of neuroanatomy. Vol. 2: Classical neurotransmitters in the CNS, Part 1. — Amsterdam — New York — Oxford: Elsevier Science Publishers, 1984. — P. 55—122.
10. Nikolaev S.V., Lebedev A.A., Bychkov E.R., Oblyapin A.V., Dambinova S.A., Shabanov P.D. The effect of substance P after central administration on the activity of the mesolimbic system of the rat brain as studied by microdialysis // Neurosci. Behav. Physiol. — 2004. — Vol. 34, №7. — P. 743—746.
11. Shabanov P.D. The extended amygdala CRF receptors regulate the reinforcing effects of self-stimulation // Int. J. Addiction Res. — 2008. — Vol. 1, №1. — P. 200—204.

CHANGES OF NEUROGLIAL COMPLEX IN MESOCORTICOLIMBIC DOPAMINERGIC SYSTEM AFTER CHRONIC ALCOHOLIZATION AND WITHDRAWAL IN RATS

DROBLENKOV A.V.

Cand. of Med. Sci. (Morphology), Dept. of Normal Anatomy,
State Pediatric Medical Academy, St.Petersburg

LEBEDEV A.A.

Doctor of Biol. Sci. (Physiology), Senior Researcher, I.P. Pavlov Dept. of Physiology,
Research Institute of Experimental Medicine RAMS, St.Petersburg

SHABANOV P.D.

Doctor of Med. Sci. (Pharmacology), Head, Dept. of Pharmacology,
Military Medical Academy, St.Petersburg
St.Petersburg, Russia; e-mail: pdshabanov@mail.ru

The morpho-functional changes of mesocorticolimbic structures of rat brain were studied in rats after chronic alcoholization within 5 months. Alcoholization decreased both the volume and density of neurons of the substantia nigra and the ventral tegmental area. The character of changes was like parabolic curve. The volume of neurons of the substantia nigra and the ventral tegmental area was decreased by 1.3—1.5-fold and the density of neurons did by 1.8—3-fold. The density of neuroglial cells of the substantia nigra and the ventral tegmental area was increased by 1.3—1.4-fold. The density of the nucleus accumbens and the anterior cingular cortex was decreased significantly (by 4.1—2.4-fold) though the volume of living neurons did not change that could be explained with enlarging of their receptor surface. One month after withdrawal of ethanol, the increased volume of neurons (by 1.3—1.5-fold) of the substantia nigra and the ventral tegmental area with 3-fold decreased density of neurons were observed that pointed to partial compensation of the functions of neuroglial cells. The density of neuroglial cells of the nucleus accumbens and the anterior cingular cortex was identical to that after chronic alcohol intoxication. Therefore, the significant decrease of both density and volume of neurons of mesocorticolimbic structures accompanied by the elevated density of neuroglial cells can be assessed as morphological signs of chronic alcohol intoxication persisting after its withdrawal.

Key words: dopamine, mesocorticolimbic system of the brain, ethanol, chronic alcohol intoxication, morphology, neuroglial cells