

Нейроноглиальное взаимодействие в дофаминергических структурах мозга лиц, умерших от алкогольной интоксикации*

ДРОБЛЕНКОВ А.В.

к.м.н., докторант кафедры анатомии человека
Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии,
научный сотрудник Бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга,
Санкт-Петербург, 193100, ул. Литовская, 1

ШАБАНОВ П.Д.

д.м.н., профессор, зав. кафедрой фармакологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова,
Санкт-Петербург, 194044, ул. акад. Лебедева, 6; e-mail: pdshabanov@mail.ru

На секционном материале мозга 15 субъектов, мужчин 24–45 лет, определяли степень и вероятные причины повреждения нейронов во взаимосвязанных отделах мезоаккумбоцингулярной дофаминергической системы (МАЦдс) при хроническом отравлении этанолом. При этом во многих нейронах МАЦдс и поля 1 были выражены признаки острого набухания клеток. При алкогольной абстиненции значимая регрессия доли набухших гипохромных нейронов наблюдалась в МАЦдс и III слое поля 1. В меньшей степени уменьшилась доля остро поврежденных нейронов поля 24б, во многих его набухших нейронах присутствовали признаки тяжелого повреждения. Предполагается, что острое повреждение нейронов головного мозга при отравлении этанолом обусловлено комбинацией альтерирующих факторов: острым воздействием этанола и токсическим воздействием катехоламинов, которое связано с функциональным перенапряжением дофаминергических ядер среднего мозга. Степень острого алкогольного повреждения нейронов уменьшается с увеличением расстояния от дофаминергических ядер среднего мозга. Восстановление нейронов при алкогольной абстиненции обусловлено активацией нейроноглиального взаимодействия, носящей компенсаторно-приспособительный характер.

Ключевые слова: этанол, интоксикация, абстиненция, мезоаккумбоцингулярная дофаминергическая система, повреждение, нейроноглиальное взаимодействие, компенсация

Введение

Известно, что этанол вызывает «разжижение» и повышенную «текучесть» мембран нейронов [26]. Одной из причин повреждающего действия на нейроны является избыточное количество катехоламинов, воздействующих на постсинаптическую мембрану [13, 33, 35], и избыточное функциональное напряжение нейронов дофаминергических ядер [1, 5, 10]. При отравлении этанолом наблюдается активное высвобождение катехоламинов в синапсах афферентных волокон дофаминергических ядер [2, 28, 38] и голубого пятна [17]. При алкогольной абстиненции резко снижается содержание дофамина (преимущественно) и норадреналина в проекциях мезокортико-лимбической дофаминергической системы (МДС) [34]. С начала алкогольной абстиненции, во время которой этанол выводится из организма, происходит восстановление структур нейронов, поврежденных этанолом, избыточным количеством катехоламинов и функциональным напряжением дофаминергических ядер при отравлении этанолом. Увеличение концентрации в крови катехоламинов и ацетальдегида при алкогольной абстиненции [2] не может усугубить по-

вреждение нейронов в этот период, поскольку они не преодолевают гематоэнцефалический барьер [23]. Падение уровня дофамина в МДС, особенно в прилежащем ядре [15], считают ключевым фактором в механизме зависимости: аддиктивное (исследовательское) поведение, двигательная гиперактивность, агрессия и повышенная тревожность существенно уменьшаются или устраняются при воздействии блокаторов рецепторов к дофамину [29]. В модели первичного пролонгированного отравления этанолом (воздействии 15%-ным раствором этанола в течение 7 суток) выявлены набухание нейронов, отечные изменения некоторых нейронов и усиление нейроноглиального взаимодействия в МДС, которые сопровождались значительным увеличением индекса предпочтения этанола [6]. В связи с этим можно ожидать, что выяснение степени восстановления и количества поврежденных нейронов МДС при алкогольной абстиненции, с учетом трофико-пластического влияния на них перинеурональных сателлитов [11, 19, 24, 37], отразит уровень дефицита дофамина в этой системе и создаст предпосылки морфогенетического обоснования алкогольной аддикции.

* Поддержано грантом РФФИ №10-04-00473а

Целью настоящего исследования было определение степени и наиболее вероятных причин повреждения нейронов во взаимосвязанных отделах мезоаккумбонгулярной дофаминергической системы (МАЦдс) при отравлении этанолом, уточнение скорости и механизма восстановления нейронов в этих отделах при алкогольной абстиненции на секционном материале мозга лиц со слабо выраженными признаками алкогольной болезни.

Объект и методы исследования

Были исследованы левые взаимосвязанные отделы МАЦдс человека — переднемедиальный отдел паранигрального ядра вентральной области покрышки (ВОП) и компактной части черного вещества (ЧВ), средняя медиальная часть прилежащего ядра (ПЯ; *n. accumbens*), прегенуальная часть середины III слоя поля 246. Переднемедиальный отдел паранигрального ядра ВОП и компактной части ЧВ отличаются от других частей этих ядер наибольшей компактностью расположения тел нейронов и их наибольшими размерами [22, 30]. Аксоны нейронов этих ядерных групп в относительно одинаковой степени образуют окончания на телах медиальной части ПЯ [30, 32]. На телах нейронов II и III слоев прегенуальной части поля 246 имеются более 80% окончаний нейронов ВОП и менее 20% окончаний нейронов ЧВ [20]. Для выяснения наиболее вероятной доли участия нейротоксических факторов в генезе алкогольного повреждения нейронов МАЦдс (выброс катехоламинов, функциональное напряжение ядер, этанол) и в интенсивности их восстановления при алкогольной абстиненции были исследованы III и V слои коры средней части постцентральной извилины (поле 1 — контроль). Образование дофамина здесь ниже, чем в префронтальной и цингулярной коре [17]. В V слое дофаминергические окончания отсутствуют, а плотность распределения норадренергических окончаний низкая [16, 30].

Объектом исследования были 3 группы людей ($n=15$) в возрасте 24—45 лет.

Условную норму ($n=5$) составили скоропостижно умершие вследствие сочетанной травмы или кататравмы при дорожно-транспортном происшествии. В их внутренних органах судебно-гистологическим исследованием не выявлены признаки алкогольной болезни, а также другие патологические изменения.

Вторую группу ($n=5$) объединили судебно-медицинский диагноз *отравление этанолом* и признаки алкогольной болезни (стеатоз печени, алкогольная кардиомиопатия и энцефалопатия), подтвержденные судебно-гистологическим исследованием. Исследование головного мозга с признаками глубокой алкогольной патологии внутренних органов (алкогольный ге-

патит, цирроз печени, печеночная энцефалопатия) не проводилось.

Третью группу ($n=5$) объединил судебно-медицинский диагноз *алкогольная кардиомиопатия* и аналогичные признаки алкогольной болезни. В эту группу вошли судебно-медицинские объекты, в моче которых определено остаточное количество этанола, т.е. предполагалась алкогольная абстиненция.

Фрагменты головного мозга были вырезаны во фронтальной плоскости на уровне сосцевидных тел, передней спайки мозга, а в горизонтальной плоскости — спереди колена мозолистого тела и позади центральной борозды. Фрагменты головного мозга человека были вырезаны при аутопсии не позже, чем через 12 ч с момента наступления смерти, фиксированы в 9%-ном растворе нейтрального формалина, уплотнены в спиртах и залиты в парафин по стандартной методике. Серийные срезы взаимосвязанных отделов МАЦдс и середины поля 1 толщиной 3—5 мкм были окрашены крезильовым фиолетовым по методу Ниссля. Подсчет нейронов был произведен после их идентификации с использованием световой характеристики [7] на неповрежденные, гипохромные (отечные и набухшие), сморщенные и тeneвидные. Подсчет нейронов и макроглиоцитов был произведен на площади 0,25 мм² — в четырех квадратах со стороны 250 мкм. Определены среднее количество и доля нейронов в идентификационной группе, количество перинейрональных сателлитов на один неповрежденный нейрон. Доля тeneвидных нейронов была определена в выборке при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции ($n=10$). Ошибка среднего арифметического ($X \pm S_x$) была определена по методике [9] для малых выборок. Значимость различий средних определяли по критерию Стьюдента при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При условной норме большинство нейронов МАЦдс были нормохромными, имели ровные контуры поверхности и хроматофильную субстанцию, занимающую значительную, преимущественно наибольшую, часть цитоплазмы. Эти нейроны были расценены как неповрежденные, популяция которых значительно преобладала над остальными во всех отделах МАЦдс и в поле 1 (таблица). Меньшую часть нейронов составили тeneвидные, в том числе фагоцитируемые, отечные и пикноморфные нейроны. Отечные нейроны имели вид просветленных, лишенных хроматофильной субстанции, имели слегка сморщенные цитоплазму и ядро; некоторые из них, обладавшие стертым рельефом клеточной и ядерной поверхности, были апоптотически изменены [8].

Доля неповрежденных нейронов увеличивалась в ряду: паранигральное ядро ВОП — ПЯ — поле 246

— III слой поля 1 до максимального значения в ЧВ и V слое поля 1 (рис. 1). Доля тeneвидных нейронов была наибольшей в ВОП (25,3±5,5%). Она убывает в следующем ряду: паранигральное ядро ВОП — ПЯ — поле 246 — III слой поля 1 до минимального значения в компактной части ЧВ и V слое поля 1. Доля пикноморфных нейронов в ВОП была значи-

тельно больше доли этих нейронов в ЧВ, ПЯ и поле 1 ($p < 0,05$). Доля отечных нейронов в ПЯ оказалась значительно больше, чем в слоях поля 1 (особенно), поле 246 и ВОП ($p < 0,05$). Количество перинейрональных сателлитов на один неповрежденный нейрон в ЧВ и ВОП (особенно) оказалось выше, чем в ПЯ корковых формациях ($p < 0,05$; рис. 3).

Таблица

Количество и долевое соотношение нейронов мезоаккумуляционной системы и соматосенсорной коры на площади 0,25 мм² при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации в сравнении с условной нормой ($\bar{X} \pm S_x$; n=5)

Отдел системы	Состояние	Количество и доля нейронов в популяции				Суммарное количество нейронов в популяциях
		Малоповрежденные	Дистрофически измененные		Тeneвидные	
			Гипохромные	Пикноморфные		
Паранигральное ядро вентральной области покрышки	Норма	14,2±1,2 59,9±5,1%	1,9±0,7 8,0±2,9%	1,6±0,3 6,8±1,3%	6,0±1,3 25,3±5,5%	23,7 ±3,5 100%
	Отравление	4,0±1,2 9,8±2,9%*	19,8±2,5 48,3±3,2%*	1,4±0,6 3,4±1,5%	15,8±1,7 41,6±4,5%*	41,0±4,8 100%
	Абстиненция	11,0±1,8 31,6±5,2%**	6,8±0,9 19,5±2,6%**	1,2±0,4 3,4±1,1%		34,8±4,8 100%
Компактная часть черного вещества	Норма	43,6±2,8 81,3±5,2%	5,4±0,9 10,1±1,7%	1,2±0,4 2,2±0,7%	3,4±1,0 6,3±1,9%	53,6±5,1 100%
	Отравление	9,2±2,6* 17,7±2,5%	28,8±3,0 55,5±2,9%*	3,2±0,4 6,2±0,8%	10,7±2,0 21,2±3,4%*	51,9±5,2 100%
	Абстиненция	16,2±2,0** 33,1±4,1%	19,2±2,4 39,3±4,9%**	2,8±0,6 5,7±1,2%		48,9±7,0 100%
Прилежащее ядро	Норма	66,4±4,5 69,7±4,7%	15,2±4,0 16,0±4,2%	0,4±0,4 0,4±0,4%	13,2±3,0 13,9±3,2%	95,2±11,9 100%
	Отравление	8,6±1,5 11,3±2,0%*	38,6±4,5 50,9±5,9%*	4,4±1,0 5,8±1,3%	24,2±3,5 38,4±5,6%*	75,8±10,5 100%
	Абстиненция	9,6±1,2 18,6±2,4%*	12,4±2,3 24,8±4,6%**	4,2±1,1 8,4±2,2%*		50,1±8,1* 100%
III слой поля 246	Норма	62,8±4,3 75,3±5,2%	6,8±1,2 8,2±1,4%	4,2±0,9 5,0±1,1%	9,6±1,8 11,5±2,2%	83,4±9,9 100%
	Отравление	12,4±2,2 12,1±2,1%*	62,2±7,1 61,0±7,0%*	1,8±0,4 1,8±0,4%	26,4±3,1 27,3±3,2%*	102,8±12,7 100%
	Абстиненция	24,0±3,5 26,2±3,8%**	36,4±3,9 39,7±4,3%**	4,0±0,8 4,4±0,9%		99,8±12,2 100%
Поле 1, III слой (середина)	Норма	86,6±5,9 81,4±5,5%	9,2±2,2 8,6±2,1%	1,0±0,4 0,9±0,4%	9,6±2,2 9,0±2,1%	106,4±10,7 100%
	Отравление	42,8±4,7 33,5±3,7%*	47,6±4,5 37,3±3,5%*	1,0±0,5 0,8±0,4%	36,3±3,9 31,5±3,4%*	127,7±13,6 100%
	Абстиненция	36,4±5,1 35,5±5,0%	23,2±3,2 22,6±3,1%**	6,6±1,1 6,4±1,1%**		102,5±13,3 100%
Поле 1, V слой	Норма	104,6±7,6 89,1±6,5%	5,0±1,7 4,3±1,4%	0,6±0,3 0,5±0,3%	7,2±1,3 6,1±1,1%	117,4±10,9 100%
	Отравление	34,8±3,4 30,2±3,0%*	29,4±2,9 25,5±2,5%*	1,2±0,4 1,0±0,3%	49,8±6,4 39,9±5,1%*	115,2±13,1 100%
	Абстиненция	36,6±3,9 27,2±2,9%	34,2±4,4 25,4±3,3%	13,8±2,3 10,3±3,8%**		134,4±17,0 100%

Примечание. * — различие доли популяций клеток, суммарного количества нейронов в популяциях при отравлении и абстиненции в сравнении с условной нормой достоверны ($p < 0,05$); ** — различие доли популяций клеток при абстиненции и отравлении достоверны ($p < 0,05$)

ПАТАЛОГОАНАТОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НАРКОЛОГИИ

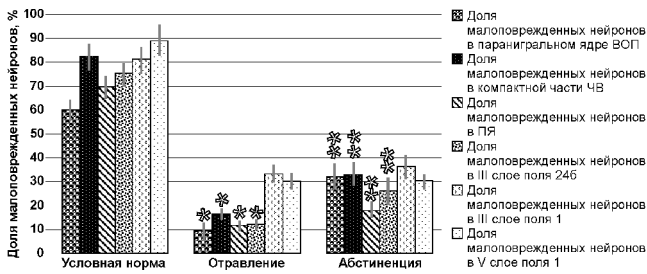


Рис. 1. Доля малоповрежденных нейронов мезоаккумбоцигулярной системы и соматосенсорной коры при условной норме, отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации:

вертикальными отрезками обозначена ошибка среднего; * — различие доли малоповрежденных нейронов в МАЦдс и соматосенсорной коры при отравлении достоверно ($p < 0,05$); ** — различие доли малоповрежденных нейронов в МАЦдс и соматосенсорной коре при отравлении и абстиненции достоверно ($p < 0,05$)

При отравлении этанолом у многих нейронов МАЦдс и поля 1 были выражены признаки острого набухания (рис. 4 и 5). Набухание проявляли и макроглиоциты МАЦдс, преимущественно астроциты. Нейроны были увеличены в размерах (визуально), имели выпуклый сглаженный рельеф, гипохромные ядро и цитоплазму, в которой хроматофильная субстанция отсутствовала или была распылена. Многие эти нейроны в МАЦдс (особенно в ВОП, ПЯ и поле 246) имели участки неровных, стертых контуров клеточной и ядерной поверхности, вакуолизированную цитоплазму и ядро, что свидетельствует о начале тяжелых изменений, ведущих к образованию теневидных форм [7]. Отдельные гипохромные нейроны были сморщены (отечные нейроны). У некоторых нейронов признаки набухания были выражены слабо,

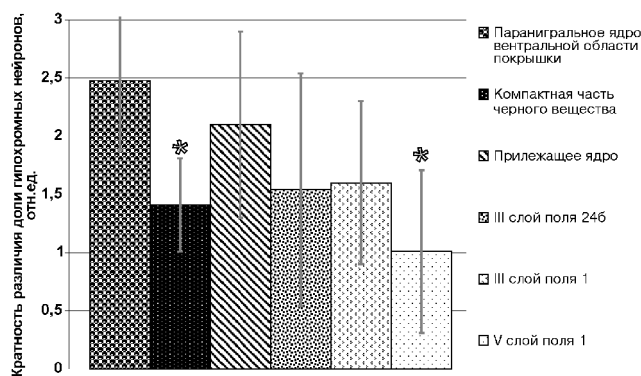


Рис. 2. Степень восстановления нейронов при абстиненции (кратность различия доли гипохромных нейронов при отравлении к их доле при абстиненции) в мезоаккумбоцигулярной системе и соматосенсорной коре:

вертикальными отрезками обозначена ошибка среднего; * — различие степени восстановления нейронов в ВОП и ЧВ между собой; ВОП и в V слое поля 1 достоверно ($p < 0,05$)

их хроматофильная субстанция занимала преимущественно большую часть цитоплазмы (рис. 4 и 5). Эти нейроны были расценены как малоповрежденные. Доля малоповрежденных нейронов в МАЦдс составила 9,5 — 17,6% и была значимо меньше, чем в слоях поля 1 (рис. 1). Доля нейронов с выраженными признаками острого повреждения была наибольшей в МАЦдс, особенно в поле 246 и значительно меньшей в слоях поля 1, особенно в V слое (таблица). Признаки набухания макроглиоцитов в слоях поля 1 были слабо выражены у отдельных клеток. Количество перинейрональных сателлитов в ЧВ, ПЯ и поле 246, по сравнению с условной нормой, значимо не изменилось. В паранигральном ядре ВОП оно немного уменьшилось, а в III и V слое поля 1 несколько увеличилось ($p < 0,05$).

При алкогольной абстиненции значимая регрессия доли набухших гипохромных нейронов, в сравнении с их долей при отравлении, наблюдалась в МАЦдс и III слое поля 1 (таблица). В меньшей степени уменьшилась доля остро поврежденных нейронов поля 246, во многих его набухших нейронах присутствовали признаки тяжелого повреждения. В V слое поля 1 частичная регрессия признаков отравления наблюдалась в самих набухших нейронах, тогда как численность этих клеток при абстиненции не уменьшилась. Кратность различия отношения доли остро поврежденных нейронов при отравлении этанолом к их доле при алкогольной абстиненции была наибольшей в ВОП и ПЯ (рис. 2). Меньшей она оказалась в поле 246, III слое поля 1 и ЧВ. В V слое поля 1 она отсутствовала. Количество перинейрональных сателлитов при алкогольной абстиненции в мезоаккумбоцигулярной системе и III слое поля 1 было увеличено (рис. 4 и 5).

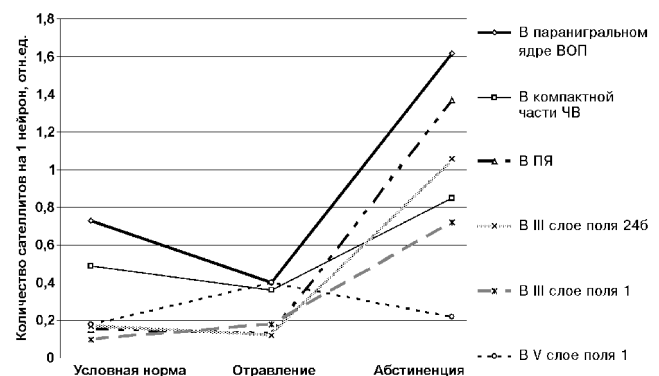


Рис. 3. Количество перинейрональных макроглиоцитов на 1 малоповрежденный нейрон в мезоаккумбоцигулярной системе и соматосенсорной коре при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции: вертикальными отрезками обозначена ошибка среднего; * — различие количества сателлитов на один нейрон в ВОП, ЧВ и структурах конечного мозга при условной норме достоверно ($p < 0,05$); ** — различие количества сателлитов на 1 нейрон при отравлении и абстиненции достоверно ($p < 0,05$)

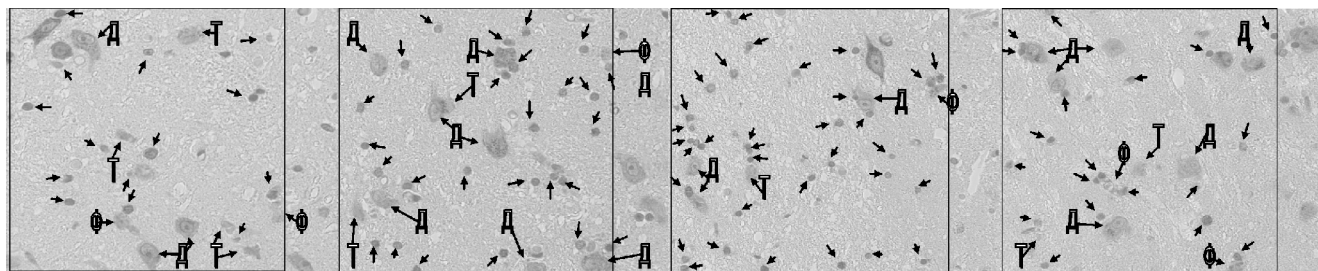


Рис. 4. Состояние нейронов и макроглиоцитов переднемедиального отдела паранигрального ядра вентральной области покрышки при отравлении этанолом в четырех последовательных квадратах общей площадью $0,25 \text{ мм}^2$. Отравление этанолом. 28 лет. Окраска крезильовым фиолетовым по методу Ниссля:

Т и Ф — тeneвидные нейроны (17); Ф — фагоцитируемые тeneвидные нейроны (6); дистрофически измененные нейроны (гипохромные набухшие и отечные) — Д (19); стрелки — макроглиоциты (84), в том числе (2) вблизи тел малоповрежденных нейронов (3)

Оно убывало в ряду: ВОП — ПЯ — поле 246 — III слой поля 1 — ЧВ до V слоя поля 1, в котором он не различалось с условной нормой (рис. 4).

Доля тeneвидных нейронов при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции в МАЦдс и слоях поля 1, в сравнении с условной нормой, значительно увеличена (таблица). Особенно высока доля тeneвидных нейронов была в ПЯ, паранигральном ядре ВОП и V слое поля 1. В ПЯ при алкогольной абстиненции определена значимая утрата нейронов ($p < 0,05$). Доля тeneвидных нейронов была наименьшей в компактной части ЧВ, промежуточной — в поле 246 и III слое поля 1. Доля пикноморфных нейронов при длительном алкогольном повреждении была выше, чем при условной норме в ПЯ и слоях поля 1.

Доля малоповрежденных нейронов во всех отделах МАЦдс при алкогольной абстиненции была значительно ниже условной нормы (рис. 5). Доля малоповрежденных нейронов в ПЯ при алкогольной абстиненции ($18,6 \pm 2,4\%$) была самой небольшой в МАЦдс и различалась с долей этих нейронов при отравлении этанолом ($11,3 \pm 2,0\%$) в наименьшей степени.

Обсуждение полученных результатов

Для развития алкогольной зависимости дефицит дофамина в МДС, особенно в ПЯ рассматривается как фактор риска [21, 28]. При условной норме у человека нейроны этой системы в определенной степени повреждены. В паранигральном ядре ВОП более 25% нейронов являются тeneвидными. Более 30% нейронов ПЯ являются отечными и тeneвидными. Около 25% нейронов поля 246 являются тeneвидными, отечными и пикноморфными. Это определяет предрасположенность к недостаточности дофамина, аддикции и нарушениям системы эмоционального реагирования условно здоровых людей. При выяснении морфогенеза повреждения нейронов МАЦдс условно здоровых людей нельзя исключить влияние на ее нейроны стресса или эпизодических интоксикаций: алкоголя, снотворных и даже опиатов. Во всех этих случаях наблюдается избыточное высвобождение катехоламинов в синапсах афферентных волокон дофаминергических ядер [2, 10, 25, 28, 38] и голубого пятна [18]. Переднюю цингулярную кору достигает около $1/3$ волокон медиального пучка переднего мозга (МП) [16], их количество убывает в каудальном на-

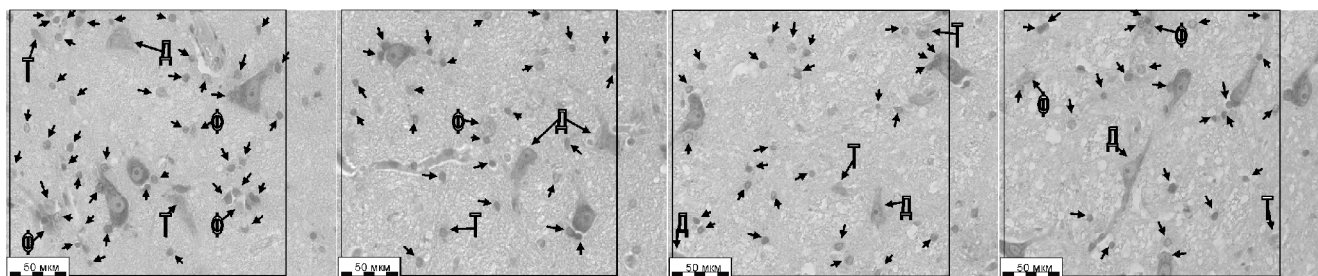


Рис. 5. Состояние нейронов и макроглиоцитов переднемедиального отдела паранигрального ядра вентральной области покрышки при алкогольной абстиненции в четырех последовательных квадратах общей площадью $0,25 \text{ мм}^2$. Алкогольная абстиненция. 35 лет. Окраска крезильовым фиолетовым по методу Ниссля:

Т и Ф — тeneвидные нейроны (12); Ф — фагоцитируемые тeneвидные нейроны (6); Д — дистрофически измененные нейроны (гипохромные набухшие и отечные) (6); стрелки — макроглиоциты (114), в том числе (18) вблизи тел малоповрежденных нейронов (11)

правления. Поэтому увеличение доли неповрежденных нейронов в ряду: паранигральное ядро ВОП — ПЯ — поле 246 — III слой поля 1 до максимального значения в ЧВ и V слое поля 1 можно объяснить уменьшением повреждающего воздействия катехоламинов в этом же ряду вследствие уменьшения количества катехоламинергических волокон МП в направлении соматосенсорной коры. Меньшая степень повреждения нейронов ЧВ в сравнении с нейронами ВОП может быть обусловлена двумя причинами: во-первых, у гигантских нейронов ЧВ наиболее развит белоксинтезирующий и энергетический аппарат [22, 30]. Следовательно, они более устойчивы к функциональной нагрузке, чем нейроны ВОП; во-вторых, плотность норадренергических окончаний в ЧВ значительно ниже, чем в ВОП [36], что означает большую уязвимость нейронов ВОП при стрессе и интоксикациях. Значительно большая степень нейроноглиального взаимодействия в паранигральном ядре ВОП (особенно) и компактной части ЧВ, чем в проекционных отделах МАЦдс и поле 1, может быть связана с функциональным напряжением дофаминергических ядер и повреждением нейронов ядра ВОП избыточным количеством норадреналина при стрессе или интоксикациях.

При отравлении этанолом значительно больший уровень острого повреждения нейронов МАЦдс, чем в III и, особенно, в V слое поля 1 свидетельствует о комбинации повреждающих факторов. V слой поля 1 лишен дофаминергических окончаний, норадренергические окончания нейронов ретикулярной формации в нем имеют низкую плотность [16, 30]. Этот слой имеет более густую сеть капилляров и расположен ближе к основному руслу средней мозговой артерии [27], чем III. Поэтому нейроны V слоя поля 1 главным образом испытывают повреждающее действие этанола. Степень острого повреждения его нейронов невелика. Нейроны III слоя поля 1 имеют дофаминергические окончания. Уровень дофаминовой медиации в этом слое ниже, чем в префронтальной и цингулярной коре [17]. На нейронах этого слоя заканчивается небольшое количество норадренергических волокон [36], поэтому нейроны III слоя поля 1 испытывают повреждающее действие этанола и избыточной дофаминовой медиации. Степень острого повреждения его нейронов промежуточная. Через паранигральное ядро ВОП, медиальную часть ПЯ и прегенуальную часть III слоя поля 246 проходят катехоламинергические волокна МП [16, 30]. Поэтому нейроны этих отделов МАЦдс при отравлении этанолом испытывают повреждающее действие этанола и максимальное повреждающее действие избыточной катехоламинергической медиации. Нейроны дофаминергических ядер к тому же находятся в функциональном напряжении

вследствие усиленной выработки дофамина [1, 5, 10]. Степень острого повреждения нейронов МАЦдс максимальная. Наибольшую степень острого набухания нейронов в III слое коры лобной доли, по сравнению с остальными корковыми формациями при отравлении этанолом [31] можно объяснить сочетанием повреждающего воздействия катехоламинов и этанола в этих отделах мозга. Полученные данные позволяют согласиться с мнением исследователей [3, 4] о том, что в структурах ЦНС людей со слабо выраженными признаками алкогольной болезни при отравлении этанолом наблюдается острое набухание нейронов и не согласиться с мнением других исследователей [12, 14], что при отравлении этанолом преобладают ишемические изменения со сморщиванием нейронов. Отсутствие значимого изменения нейроноглиального взаимодействия в МАЦдс при отравлении этанолом можно объяснить острым повреждением и утратой подвижности макроглиоцитов. Некоторое увеличение количества перинейрональных сателлитов в слоях поля 1, по сравнению с условной нормой, которое согласуется с данными [12], связано с отсутствием их значительного повреждения в этом корковом поле при отравлении.

Отношение доли остро поврежденных нейронов при отравлении этанолом к их доле при алкогольной абстиненции характеризует степень восстановления нейронов при абстиненции. Ее убыль в ряду: паранигральное ядро ВОП и ПЯ — поле 246, III слой поля 1 и ЧВ — V слой поля 1 по степени соответствия была близка к степени нейроноглиального взаимодействия. Коэффициент линейной корреляции между ними составил 0,96. Следовательно, уровень нейроноглиального взаимодействия определяет степень восстановления нейронов при алкогольной абстиненции. Ее уменьшение в обозначенном ряду обусловлено исходным уровнем острого повреждения исследованных формаций мозга. Коэффициент линейной корреляции между долей гипохромных нейронов (набухших и отечных) при отравлении и степенью их восстановления при абстиненции составил 0,52. Отсутствие прямой зависимости между максимальной степенью восстановления нейронов в ВОП и промежуточным значением в ней доли остро поврежденных клеток связано с утратой ВОП значительной части реакционноспособных клеток ($41,8 \pm 8,4\%$ теневидных нейронов).

Степень хронического алкогольного повреждения исследованных формаций мозга во многом соответствует степени их острого алкогольного повреждения. Убыль степени хронического алкогольного повреждения в ряду: паранигральное ядро ВОП и ПЯ — поле 246 и III слой поля 1 связана с количеством катехоламинергических волокон МП [16]. Через пара-

нигральное ядро ВОП и медиальную часть ПЯ проходит основная масса его волокон [16, 30]. Нейроны ВОП при систематических интоксикациях вынуждены вырабатывать избыточные количества дофамина, в связи с чем они испытывают постоянное функциональное напряжение [1]. Поэтому в этих отделах МАЦд особенно велика доля тeneвидных нейронов, а в ПЯ, кроме того, выражена разреженность нейронов и высока доля пикноморфных форм. Меньшее число волокон МП достигает нейронов поля 246 и поля 1. Степень хронического алкогольного повреждения нейронов 246 III слоя поля 1 минимальная. V слой поля 1 лучше снабжаем кровью, чем III [27], не содержит дофаминергических окончаний [16] и имеет крайне низкую плотность расположения окончаний норадренергических нейронов ретикулярной формации [36]. Этанол — главный повреждающий нейроны фактор в V слое поля 1, систематическое воздействие которого вызывает значительный уровень лизиса тел нейронов, близкий к уровню тeneвидных нейронов в ВОП и ПЯ.

Заключение

Таким образом, острое повреждение нейронов головного мозга при отравлении этанолом обусловлено комбинацией альтерирующих факторов: острым воздействием этанола и токсическим воздействием катехоламинов, которое предполагает функциональное перенапряжение дофаминергических ядер среднего мозга. Степень острого алкогольного повреждения нейронов уменьшается с увеличением расстояния от дофаминергических ядер среднего мозга. Восстановление нейронов при алкогольной абстиненции обусловлено активацией нейроглиального взаимодействия, носящей компенсаторно-приспособительный характер. Степень активации зависит от исходного уровня острого повреждения исследованных формаций мозга и уменьшается в ряду: паранигральное ядро ВОП и медиальная часть ПЯ — поле 246, III слой поля 1 — V слой поля 1. Высокая степень сочетанного (острого и хронического) алкогольного повреждения нейронов паранигрального ядра ВОП, ПЯ и поля 246 при отравлении этанолом, а также неполное восстановление при алкогольной абстиненции их нейронов выражаются низким количеством мало поврежденных нейронов в отделах системы, особенно в ПЯ, и, по-видимому, определяет абстинентный компонент аддикции.

Список литературы

1. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Веретинская А.Г. и др. Диагностика генетической предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ // Проблемы диагностики и лечения алкоголизма и наркоманий. — М.: Анахарсис, 2001. — С. 6—29.

2. Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев А.В. Острая интоксикация этиловым алкоголем. — СПб.: Интермедика, 2002. — 92 с.

3. Борисова Н.Ф., Желамбеков И.В. К дифференциальной диагностике алкогольной энцефалопатии // Новости науки и техники. Сер. Медицина. Вып. Алкогольная болезнь. — ВИНТИ. — 1998. — №4. — С. 3—5.

4. Галеева Л.Ш. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений головного мозга и некоторых внутренних органов при алкогольной интоксикации: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — Новосибирск, 1973. — 20 с.

5. Должанский О.В. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений головного мозга при хронических опийных наркоманиях: Автореф. дисс. на соискание ученой степени к.м.н. — М., 2001. — 26 с.

6. Дробленков А.В., Карелина Н.Р., Шабанов П.Д. Диагностика алкогольной интоксикации по микроморфологическим изменениям нейронов и нейроглии мезоаккумуляционной дофаминергической системы в эксперименте // Судебно-мед. экспертиза. — 2009. — Т. 52, №6. — С. 25—28.

7. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. — М.: Наука, 1965. — 323 с.

8. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. — М.: Медицина, 1997. — 352 с.

9. Лакин Г.Ф. Биометрия: Уч. пособие для биологических специальностей ВУЗов. — М.: Высшая школа, 1980. — 293 с.

10. Нуманд Л.Б., Оттер М.Я. Реакция организма на действие барбитуратов и активность моноаминергических процессов в мозге // Фармакол. и токсикол. — 1983. — №3. — С. 23—25.

11. Певзнер Л.З. Функциональная биохимия нейроглии. — Л.: Наука, 1972. — 198 с.

12. Пиголкин Ю.И., Богомолова И.Н., Богомолов Д.В. и др. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами / Под ред. Ю.И. Пиголкина. — М.: Мед. информ. агентство, 2006. — 576 с.

13. Уранова Н.А. Дофаминергическая система мозга при шизофрении (ультратруктурно-морфометрическое исследование): Автореф. дисс. на соискание ученой степени д.м.н. — М., 1995. — 32 с.

14. Уткина Т.М., Лютюкова Т.М., Акшуткина Г.А. и др. Сравнительный анализ морфологических изменений в различных отделах мозга при остром отравлении этанолом / Под ред. Г.А. Пашина. — М.: ММСИ им. Н.А. Семашко, 1991. — С. 135—137.

15. Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002. — 208 с.

16. 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 Sci. Publ., 1984. — P. 55—122.

17. Brown R.M., Crane A.M., Goldman P.S. Regional distribution of monoamines in the cerebral cortex and subcortical structures of the rhesus monkey: concentrations and in vivo synthesis rates // Brain Res. — 1979. — Vol. 168. — P. 133—150.

18. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis // JAMA. — 1992. — Vol. 267. — P. 1244—1252.

19. Dai X., Lercher L.D., Clinton P.M. et al. The trophic role of oligodendrocytes in the basal forebrain // J. Neurosci. — 2003. — Vol. 23, №13. — P. 5846—5853.

20. Dray A. The striatum and substantia nigra: a commentary on their relationships // Neuroscience. — 1979. — Vol. 4. — P. 1407—1439.

21. George S.R., Fan T., Ng G.Y. et al. Low endogenous dopamine function in brain predisposes to high alcohol preference and consumption: reversal by increasing synaptic dopamine // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1995. — Vol. 273. — P. 373—379.

22. Hassler R. Zur Normalenanatomie der Substantia nigra // J. Psychol. Neurol. — 1937. — Bd. 48, №1—2. — S. 1—55.

23. Hedreen J.C., Chalmers J.P. Neuronal degeneration in rat brain induced by 6-hydroxydopamine, a histochemical and biochemical study // *Brain Res.* — 1972. — Vol. 37, №1. — P. 1—36.
24. Hyden H. Behavior, neural function and RNA // *Progr. Nuclei Acid. Res. Mol. Biol.* — 1967. — Vol. 6. — P. 187—218.
25. Koob G.F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways // *Trends in Pharmacol.* — 1992. — Vol. 13, №5. — P. 177—180.
26. Le Bourhis B. Tolerance et dependence a regard de l'alcool // *Vie med.* — 1985. — Vol. 66, №24. — P. 111—115.
27. Mai J.K., Assheuer J., Paxinos G. *Atlas of the Human Brain*. 2nd ed. — Amsterdam et al.: Elsevier, 2000. — 246 p.
28. McBride W.J., Murphy J.M., Lumeng L., Li T.K. Serotonin, dopamine and GABA involvement in alcohol drinking of selectively bred rats // *Alcohol.* — 1990. — Vol. 7, №3. — P. 199—205.
29. Modell J.G., Mountz J.M., Glaser F.B., Lee J.Y. Effect of haloperidol on measures of craving and impaired control in alcoholic subjects // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1993. — Vol. 17, №2. — P. 234—240.
30. Oads R.S., Halliday G.M. Ventral tegmental system: neurobiology. 1. Anatomy and connectivity // *Brain Res. Rev.* — 1987. — Vol. 12. — P. 117—165.
31. Pentschew A. *Intoxicationen* // *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u. Histologie* / Hrsg. von O. Lubarsch, F. Henke, R. Rossle. — Berlin — Gottengen — Heidelberg, 1958. — Bd. 2. — S. 1907—2502.
32. Porrino L.J., Goldman-Rakic P.C. Brainstem innervation of prefrontal and anterior cingulate cortex in the Rhesus monkey revealed by retrograde transport of HRP // *J. Comp. Neurol.* — 1982. — Vol. 205. — P. 63—76.
33. Richards J.G. Ultrastructural effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurons in the rat brain // Malmfors T., Thoenen H. *6-hydroxydopamine and catecholamine neurons*. — Amsterdam: North-Holland Publ., 1971. — P. 151—161.
34. Rossetti Z.L., Hmaidan Y., Gessa G.L. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats // *Eur. J. Pharmacol.* — 1992. — Vol. 221, №2—3. — P. 227—234.
35. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Droblenkov A.V., Lubimov A.V. Delayed behavioral and morphological subsequences of activation of the stress-antistress system in early ontogeny in rats // *Int. J. Neuropsychopharmacol.* — 2008. — Vol. 11. — Suppl. 1. — P. 208.
36. Steward O. *Functional neuroscience*. — New-York: Springer, 2000. — 549 p.
37. Wilkins A., Majed H., Layfield R., Compston A., Chandran S. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor // *J. Neurosci.* — 2003. — Vol. 23, №12. — P. 4967—4974.
38. Wise R.A., Rompre P.P. Brain dopamine and reward // *Annu. Rev. Psychol.* — 1989. — Vol. 40. — P. 191—225.

NEUROGLIAL INTERACTIONS IN DOPAMINERGIC STRUCTURES OF THE BRAIN IN SUBJECTS DEAD FROM ALCOHOL INTOXICATION

- DROBLENKOV A.V.** PhD (Histology), PostDoc Fellow, Dept. of Human Anatomy, St.Petersburg State Pediatric Medical Academy; Scientific Researcher of the Bureau of Forensic Medicine of St.Petersburg, Litovskaya street, 1, St.Petersburg, 193100, Russia
- SHABANOV P.D.** Dr. Med. Sci. (Pharmacology), Professor, Head, Dept. of Pharmacology, Military Medical Academy, Acad. Lebedev street, 6, St.Petersburg, 194044, Russia; e-mail: pdshabanov@mail.ru

The degree and probable reasons of neuron damages in associated zones of the mesoaccumbocingular dopaminergic system (MACDAS) after chronic alcohol intoxication were determined in post mortem brains of 15 subjects, men of 24—45. The signs of an acute oedema of cells were registered in many neurons of the MACDAS and the limbic zone 1. In alcohol abstinence, the significant regression of a part of hypochromic oedematic neurons of the MACDAS and the III strate of the zone 1 was observed. A level of the acute damaged neurons of the zone 24b was decreased in less degree, the signs of severe damage of oedematic neurons being determined. It was suggested that an acute damage of the brain neurons after ethanol intoxication was associated with both an acute exposure to ethanol and toxic action of catecholamines due to functional stress of dopaminergic nuclei of the middle brain. The degree of acute alcohol damage of neurons was attenuated with growth of distance from dopaminergic nuclei of the middle brain. The recovery of neurons in alcohol abstinence was associated with activation of neuroglial interactions which belonged to compensation and adaptation processes.

Key words: ethanol, intoxication, abstinence, mesoaccumbocingular dopaminergic system, neuroglial interactions, damage, compensation