

Дробленков А. В.^{1,2}, Карелина Н. Р.², Шабанов П. Д.³

ФОРМИРОВАНИЕ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ И ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОГЛИАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ МЕЗОАККУМБОПОЯСНОЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КРЫС

¹Бюро судебно-медицинской экспертизы (начальник — проф. Г. П. Лаврентюк);

²кафедра анатомии человека (заведующий — проф. Н. Р. Карелина) Санкт-Петербургской государственной педиатрической медицинской академии; ³кафедра фармакологии (начальник — проф. П. Д. Шабанов) Военно-медицинской академии, Санкт-Петербург

Формирование алкогольной зависимости и аддиктивного (поискового) поведения связывают с увеличением высвобождения дофамина в прилежащем ядре при алкогольной интоксикации, и особенно при абстиненции, а алкогольную мотивацию — с потоками импульсов миндалевидного тела и гиппокампа в медиальную префронтальную кору (переднюю поясную кору крыс). Дофаминергические нейроны среднего мозга, прилежащее ядро и переднюю поясную кору крыс объединяет в мезоаккумбопоясную систему медиальный пучок переднего мозга. В настоящем исследовании представлены морфологические признаки алкогольной зависимости, сохраняющиеся длительное время и коррелирующие с высоким индексом предпочтения этанола. Ими являются значительное снижение плотности, уменьшение объема нейронов мезоаккумбопоясных центров в сочетании с увеличением в них плотности нейроглиоцитов.

Ключевые слова: алкогольная зависимость, морфологические признаки, мезоаккумбопоясная система, нейроны, нейроглиоциты.

Интерес к выяснению патогенеза алкогольной зависимости вызван увеличением употребления психоактивных веществ среди молодежи. По данным Бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга, от отравления алкоголем в 2005—2007 гг. умерло соответственно 486, 431 и 455 человек трудоспособного возраста. Нейрофармакологические данные последних десятилетий позволили выделить центры головного мозга, определяющие развитие алкогольной зависимости. Доказано, что формирование алкогольной зависимости обусловлено взаимодействием этанола и его метаболитов с моноаминовыми и опиоидными рецепторами [8], в результате которого усиливается выработка моноаминов в ядрах ствола мозга и высвобождение дофамина в прилежащем ядре (ПЯ) [15; 23]. Резкое увеличение высвобождения дофамина в ПЯ при абстиненции [25] инициирует поисковое поведение (аддикцию), устраняющееся при введении галоперидола, блокирующего рецепторы к дофамину [19]. Имеются данные [5], что высвобождение дофамина в ПЯ находится под ГАМК-ергическим контролем вентральной области покрышки (ВОП). При употреблении спиртного увеличивается выработка β -эндорфина в п. arcuatus гипоталамуса, который усиливает высвобождение дофамина в ПЯ, блокируя ГАМК-ергические нейроны ВОП.

Корковый центр аддиктивной, в том числе алкогольной, мотивации до сих пор не определен. Вероятнее всего, им является передняя поясная кора (ППК). Известно, что мотивация (общая) определена потоками импульсов миндалевидного тела и гиппокампа, которые у крыс проецируются в ППК [4], а у человека — в медиодорсолатеральную префронтальную кору (поля 9 и 10 Бродмана) [1]. У человека ППК занимает

территорию 24-го поля (по Бродману и Блинкову), а у крыс топографически одина с префронтальной корой [18]. Методами нейровизуализации показана активность правой ППК человека при решении новых задач [22] и левой медиодорсолатеральной префронтальной коры при решении рутинных вопросов [13]. При постановке задач, связанных с аддикцией, могла быть активирована левая ППК. Имеющиеся данные, характеризующие ППК как центр, определяющий состояние внутреннего «комфорта» (центр «соматического я» человека по Клейсту), предполагаемый мотивационно-аддиктивный центр, активируемый дофамином среднего мозга, приведены в табл. 1.

Таблица 1

НЕКОТОРЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПЕРЕДНЕЙ ПОЯСНОЙ КОРЫ

Воздействие	Cg3, Cg2, Cg1, ПЛ крыс	24-е поле человека
Электростимуляция	Усиление высвобождения дофамина в прилежащем ядре [24]	Агрессия, жажда, эрекция, активация сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, терморегуляторной систем, увеличение кожной чувствительности, уровня половых и адреналовых гормонов [14]
Психостимуляторы	Увеличение частоты самостимуляции [12]	—
Активация (методы нейровизуализации)	—	При выражении на лице эмоций [17], разрешение неопределенности [9], ожидание боли [21]
Повреждение, удаление	Робость [16], снижение высвобождения дофамина в структурах мезокортиколимбической системы [6]	Абсолютное безразличие к себе, выражающееся безразличием к ощущению боли [10]

Являясь центром ощущения «я», ППК человека тесно анатомически связана с префронтальной корой, которая находится на вершине интеграции мозговых центров [20], соединенной с каждой анатомической единицей мозга и определяющей мотивацию. Поэтому возможно, что ППК определяет мотивы, связанные с самоощущением, — аддикцию.

Дофаминергические нейроны черного вещества (ЧВ) и ВОП среднего мозга, ПЯ и ППК крыс объединяет в мезоаккумбоясную (МАП) систему медиальный пучок переднего мозга [7]. ВОП, ЧВ, латеральный гипоталамус, миндалевидное тело, ПЯ, ППК крыс расположены по ходу медиального переднемозгового пучка. Все они у крыс характеризуются способностью к самостимуляции [6], что расценивается как аддиктивный потенциал. Причем дофаминовая активность выше в левом полушарии млекопитающих и человека [11]. У алкоголиков обнаружено угнетение активности коры правого полушария головного мозга [2], сочетающееся с психопатологическими нарушениями (беззаботность, беспечность, благодушие, своеобразный «алкогольный» юмор, нарушение критики, осознания своего заболевания и др.), что свидетельствует о преимущественном влиянии на аддикцию левых полушарных центров.

Таким образом, дофамин, вырабатываемый нейронами ЧВ и ВОП, определял аддиктивное поведение через механизмы активации ПЯ, ППК и других центров преимущественно в левой лобной доле.

Целью настоящего исследования явилось выяснение темпа развития и устойчивость морфофункциональных признаков алкогольной зависимости. Процесс развития зависимости определяли у 16 крыс-самок в возрасте 2 мес., исследованных через 7 сут. после отмены предшествовавшей алкоголизации длительностью 7 сут., 1, 3, 5 мес. (по 4 крысы на срок). Алкоголизировали 15 %-ным раствором этанола, который был единственным источником жидкости. Устойчивость алкогольной зависимости определяли через 5 мес. после отмены предшествовавшей алкоголизации максимальной длительности (4 крысы). Степень зависимости сравнивали с интактными животными (6 крыс). Функциональным критерием зависимости был суточный индекс предпочтения этанола. В парафиновых срезах МАП центров левого полушария изучали изменения объема нейронов, плотности нейронов и нейроглии на площади 100 мкм². Нейроны и нейроглиоциты ППК исследовали в VI слое, где определена наибольшая плотность дофаминергических окончаний [7]. Различия средних в сравнении с контролем (0-е сутки) считали достоверными при $P < 0,05$.

Через 1 неделю алкоголизации изменений в функциональном тесте и в структурах МАП системы не определялось. Через 1 месяц индекс предпочтения этанола значительно превосходил (в 19,2 раза) значение у интактных крыс, в ходе дальнейшей алкоголизации его увеличение было небольшим (рис. 1). Объем и удельная плотность нейронов среднемозговых ядер в течение 1–5 мес. алкоголизации уменьшались в виде нисходящей параболической кривой, что свидетельствует о дистрофии и некробиозе продуцирующих дофамин клеток (рис. 5). Объем нейронов ЧВ и ВОП уменьшился в 1,34–1,53 раза, а удельная плотность — в 1,79–3,05 раза (рис. 2 и 3). Плотность нейроглиоцитов ЧВ и ВОП возросла в 1,32–1,4 раза (рис. 4), что в свете данных Л. З. Певзнер (1972) свидетельствует об усилении их нейронапротекторной функции. Значительно (в 4,14–2,39 раза) уменьшилась плотность нейронов ПЯ и ППК, а объем жизнеспособных нейронов несколько увеличился, что можно объяснить увеличением объема их рецепторной поверхности. Увеличение глиальной плотности ПЯ и ППК (в 1,7–1,91 раза) может отражать возрастающую роль нейроглиоцитов в обороте моноаминов и метаболитов этанола в системе «синапс — гемакапилляр» (по Bloom K., Trachtenberg M.), компенсирующим дефицит выработки дофамина.

Через 5 мес. после отмены алкоголя определялось сохранение высокого значения индекса предпочтения этанола. Некоторое (в 1,3 и 1,48 раза) увеличение объема нейронов ЧВ и ВОП на фоне 3-кратного уменьшения их плотности косвенно свидетельствует о недостаточности выработки дофамина и частичной компенсации их функций увеличением плотности нейроглиоцитов. Плотность нейроглии ПЯ и ППК сохранилась на уровне высоких значений в период хронического воздействия этанола, что можно расценить как косвенный признак усиления оборота моноаминов и восстановления рецепторов в синапсах.

Таким образом, значительное снижение плотности, уменьшение объема нейронов МАП-центров в сочетании с увеличением в них плотности нейроглиоцитов, коррелирующие с высоким индексом предпочтения этанола, являются морфологическими признаками алкогольной зависимости, сохраняющимися длительное время.

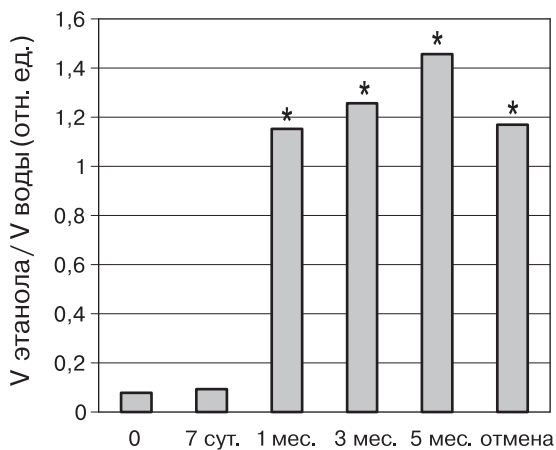


Рис. 1. Изменение суточного индекса предпочтения этанола в процессе алкоголизации и после 5-мес. отмены. * $P < 0,05$ (ср. с 0-ми сут.)

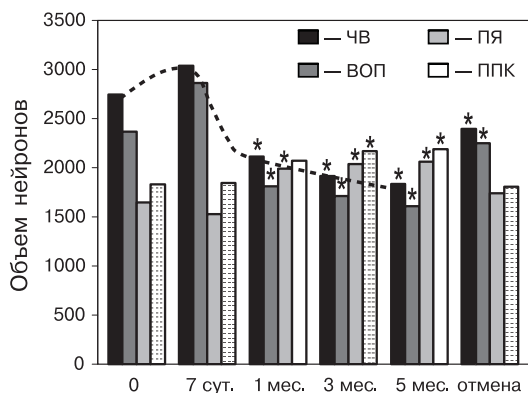


Рис. 2. Изменение объема нейронов МАП-системы. * $P < 0,05$ (ср. с 0-ми сут.)

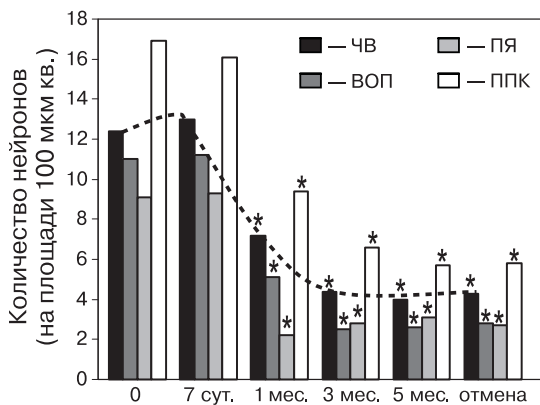


Рис. 3. Изменение плотности нейронов МАП-системы. * $P < 0,05$ (ср. с 0-ми сут.)

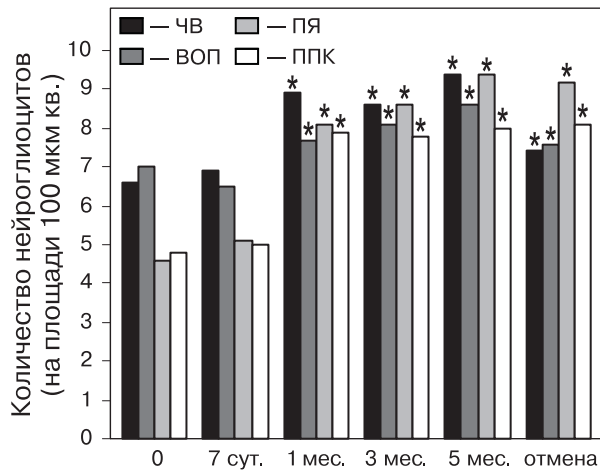


Рис. 4. Изменение плотности нейроглиоцитов МАР-системы. * $P < 0,05$ (ср. с 0-ми сут.)

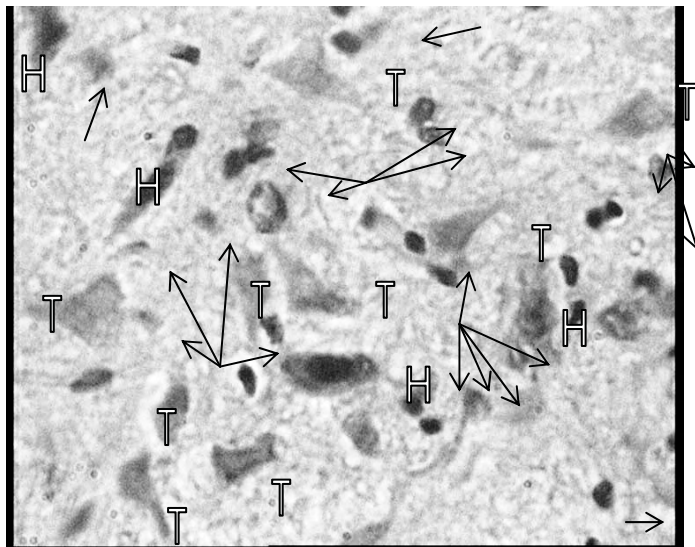


Рис. 5. Нейроглиальные комплексы ЧВ через 3 мес. алкоголизации (ув. 600):

Т — тeneвидные (некротизированные) нейроны;

Н — тела нейронов, уменьшенные в размерах; стрелки — нейроглиоциты.

Окраска гематоксилином и эозином

ЛИТЕРАТУРА

1. Дуус П. Топический диагноз в неврологии: Анатомия. Физиология. Клиника. — М.: Вазар-Ферро, 1996.
2. Костандов Э. А., Арзуманов Ю. Л. Влияние алкоголя на межполушарные функциональные отношения // Журн. высш. нервн. деят. 1981. Т. 31. № 3. С. 451–463.
3. Певзнер Л. З. Функциональная биохимия нейроглии. — Л.: Наука, 1972.
4. Симонов П. В. Мотивированный мозг. — М.: Наука. 1987.

5. Хроническая алкогольная интоксикация. — СПб.: Изд. Р. Асланова «Юридический центр Пресс», 2007. С. 60–61.
6. *Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К.* Дофамин и подкрепляющие системы мозга. — СПб.: Лань, 2002.
7. *Bjorklund A., Lindvall O.* Dopamine-containing systems in the CNS. In: Handbook of neuroanatomy. V. 2: Classical neurotransmitters in the CNS, Part 1. Amsterdam — New York — Oxford, Elsevier Science Publishers, 1984. P. 55–122.
8. *Bloom K., Trachtenberg M.* Alcoholism: Scientific basis of a neuropsychogenic disease. *Int. J. Addict.* 1988. V. 23. № 8. P. 781–796.
9. *Carter C. S., Botvinic M. M., Cohen J. D.* The contribution of the anterior cingulate cortex to executive process in cognition *Rev // Neurosci.* 1999. V. 10. № 1. P. 47–57.
10. *Clinical Neuropsychology.* Ed. Heilman K., Valenstein E. New York, Oxford, Oxford University Press, 1993.
11. *Glick S. D., Ross D. A., Hough L. B.* Lateral asymmetry of neurotransmitters in human brain // *Brain Res.* 1982. V. 234. № 1. P. 53–63.
12. *Goeders N., Smith J.* Cortical dopaminergic involvement in cocaine reinforcement // *Science.* 1983. V. 221. P. 773–775.
13. *Gold G. M.* PAT validation of a novel prefrontal task: Delayed response alteration // *Neuropsychology.* 1996. V. 10. P. 3–10.
14. *Devinsky O., Morrel M. J., Vogt V. A.* Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour // *Brain.* 1995. V. 118. P. 279–306.
15. *Hodge C. W., Samson H. H., Haraguchi M.* Microinjection of dopamine agonists in the nucleus accumbens increase ethanol-reinforced responding // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1992. V. 43. № 1. P. 242–254.
16. *Holson R. R.* Medial prefrontal cortical lesions and timidity in rats // *Physiology and Behavior.* 1986. V. 37. P. 221–230.
17. *Human brain in function.* Ed. Richard S. J. et al. 2-nd ed. Amsterdam etc., Elsevier Acad. press, 2004. P. 381–395.
18. *Kolb B.* Prefrontal cortex. In: *Cerebral cortex of the rat.* 1990. Cambridge, MIT Press.
19. *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. V. 17. № 2. P. 234–240.
20. *Nauta W. J.* Neural associations of the frontal cortex // *Acta Neurobiol. Exp.* 1972. V. 32. № 2. P. 125–140.
21. *Ploghaus A., Tracey I., Gati J. S.* et al. Dissociating pain from its anticipation in the human brain // *Science.* 1999. V. 284. № 5422. P. 1979–1981.
22. *Raichle M., Fiez J. A., Videen T. O.* et al. Practice-related changes in human brain functional anatomy during non-motor learning // *Cerebral cortex.* 1994. V. 4. № 1. P. 8–26.
23. *Samson H. H., Hodge C. W., Tolliver G. A., Haraguchi M.* Effect of dopamine agonists and antagonists on ethanol-reinforced behaviour: The involvement of the nucleus accumbens // *Brain res. Bull.* 1993. V. 30. № 1–2. P. 133–141.
24. *Taber M. T., Fibiger H. C.* Electrical stimulation of the prefrontal cortex increases dopamine release in the nucleus accumbens of the rat. // *J. Neurosci.* 1995. V. 15. № 5. P. 3896–3904.
25. *Weiss F., Lorang M. T., Bloom F. E., Koob G. F.* Oral alcohol self-administration stimulates dopamine release in the rat nucleus accumbens: Genetic and motivational determinants // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1993. V. 267. № 1. P. 250–258.