

ПЛАСТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ И ОЛИГОДЕНДРОЦИТОВ ЦИНГУЛЯРНОЙ КОРЫ МОЗГА ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЭТАНОЛОМ И АЛКОГОЛЬНОЙ АБСТИНЕНЦИИ У ЧЕЛОВЕКА

А.В.Дробленков*****, Е.Ю.Панкратова, А.В.Федоров*, В.А.Раптанова*

PLASTIC CHANGES IN NEURONS AND OLIGODENDROCYTES OF THE CINGULAR CORTEX DURING ETHANOL POISONING AND ALCOHOL WITHDRAWAL IN HUMANS

A.V.Droblenkov*****, E.Yu.Pankrashova, A.V.Fedorov*, V.A.Raptanova*

Астраханский государственный медицинский университет

**Институт экспериментальной медицины, Санкт-Петербург*

***Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого, droblenkov_a@mail.ru*

****Бюро судебно-медицинской экспертизы, Санкт-Петербург*

Реактивные изменения нейронов и клеток макроглии в коре головного мозга, развивающиеся при остром отравлении этанолом (ОЭ) и алкогольной абстиненции (АА), до сих пор исчерпывающе не изучены. Вместе с тем ОЭ и АА часто являются причиной смерти или сопутствуют ей у людей с ранними признаками алкогольной болезни. Поэтому актуальность настоящей работы обусловлена как естественнонаучным интересом к проявлениям реакций основных типов нейральных клеток в ходе развития и регрессии ОЭ, так и потребностью повышения качества медицинской дифференциальной диагностики ОЭ и АА при помощи гистологических методов. Поскольку при ОЭ диффузное воздействие этанола на мозговые клетки усугубляется локальным влиянием на нейроны избыточного количества дофамина и норадреналина, высвобождаемого из терминалей аксонов ядер среднего мозга, объектом исследования послужили слои III и V передней лимбической коры (ПЛК) головного мозга, содержащие большое количество дофаминергических и норадренергических окончаний. Гистологические срезы поля 24б после окрашивания по Ниссли исследовали у здоровых людей ($n = 5$), после смерти от ОЭ (в периоде резорбции этанола, $n = 5$) и при АА (в конце элиминации этанола, $n = 5$) у людей с ранними признаками алкогольной болезни. Подсчет числа и доли нейронов в идентификационных группах (неизмененные / малоизмененные, гипохромные, сморщенные гиперхромные, клетки-«тени»), числа клеток-сателлитов и отношения клеток-сателлитов к числу малоизмененных нейронов (глиоцито-нейрональный индекс), установление средней площади тел нейронов производили в горизонтальных фрагментах ПЛК площадью 1 мм². Воздействие этанола на головной мозг провоцирует развитие острой (или преходящей), отсроченной и хронической реакции нейральных клеток. Острая реакция, развивающаяся при ОЭ, выражается отеком-набуханием нейронов и является следствием комбинации альтерирующих факторов: токсического воздействия этанола и гиперпродукции катехоламинов, избыточное высвобождение которых вызывает гиперполяризацию нейронов ПЛК. Острая реакция более выражена в дофаминергическом слое III ПЛК, чем в слое V. Она является преходящей, поскольку в периоде АА (элиминации этанола) она регрессирует и переходит в отсроченную. Последняя заключается в увеличении и преобладании доли атрофически уменьшенных в размерах малоизмененных и атрофически сморщенных нейронов, усилении фагоцитарной активности погибших нейронов, а также развитии компенсаторно-приспособительной реакции сателлитной формы глии, наиболее выраженной в слое III. Отсроченная реакция нейронов обусловлена ослаблением и прекращением острых влияний токсикантов, в результате которых на первый план выступают признаки предшествовавших длительных интоксикационных влияний этанола, его токсичных метаболитов и повышенных концентраций катехоламинов, вызвавшие атрофию клеток. Хроническая реакция клеток выражается значительным увеличением доли нейронов-«теней», числа клеток макроглии и атрофическим сморщиванием нейронов. У людей с ранними проявлениями алкогольной болезни признаки острого повреждения нейронов сочетаются с признаками атрофических.

Ключевые слова: отравление этанолом, алкогольная абстиненция, реактивные изменения, передняя цингулярная кора

The reactions of neurons and macroglia cells in the cerebral cortex, developing in acute ethanol poisoning (EP) and alcohol withdrawal (AW) have not yet been fully studied. However, EP and AW are often the cause of death or accompany it in people with early signs of alcohol disease. Therefore, the relevance of this work is due both to the natural science interest in the manifestations of reactions of the main types of neural cells in the course of development and regression of EP, and the need to improve the quality of medical differential diagnosis of EP and AW using histological methods. Since in EP diffuse effects of ethanol on brain cells are aggravated by the local effect on neurons of excess dopamine and noradrenaline released from the axonal terminal axons of the midbrain, the object of the study was layers III and V of the anterior limbic cortex (ALC) of the brain containing a large amount of dopaminergic and noradrenergic endings. Histological sections of the field 24 b after staining according to Nissl were examined in healthy people ($n = 5$), after death from EP (in the period of ethanol resorption, $n = 5$) and in AW (at the end of ethanol elimination, $n = 5$) in people with early signs of an alcohol disease. Counting the number and proportion of neurons in identification groups (unchanged / low-altered, hypochromic, wrinkled hyperchromic, "shadowy" cells), the number of satellite cells and the ratio of satellite cells to the number of low-altered neurons (glyocyto-neuronal index), establishing the average area of neuron bodies produced in horizontal ALC fragments within the area of 1 mm². The study proposed to

distinguish between acute (or transient), delayed and chronic response of neuronal cells. The acute reaction that develops during EP is expressed by acute swelling of neurons and is a consequence of a combination of altering factors: the toxic effects of ethanol and the overproduction of catecholamines, the excessive release of which causes hyperpolarization of ALC neurons. The acute reaction is more pronounced in the dopaminergic layer III of the PLC than in layer V. It is transient, since in the period of AA (ethanol elimination) it regresses and becomes delayed. The latter is to increase and dominate the proportion of atrophic reduced in the size of lowly- changed and atrophic wrinkled neurons, increased phagocytic activity of dead neurons, as well as the development of compensatory-adaptive reaction of the satellite form of glia, the most pronounced in layer III. Delayed reaction of neurons is due to the weakening and cessation of acute effects of toxicants, as a result of which the signs of previous long-term intoxication effects of ethanol, its toxic metabolites and increased concentrations of catecholamines, which caused cell atrophy, come to the fore. Chronic cell response is expressed by a significant increase in the proportion of neurons-"shadows", the number of cells of the macroglia and atrophic wrinkling of neurons. In people with early manifestations of alcohol disease, signs of acute neuronal damage are combined with signs of atrophic.

Keywords: *ethanol poisoning, alcohol withdrawal, reactive changes, anterior cingulate cortex*

Актуальность

При смерти от алкогольной кардиомиопатии часто обнаруживаются следы этанола в моче при отсутствии его в крови и преходящие признаки острого ОЭ во внутренних органах, в частности, лизис кардиомиоцитов [1], диффузная жировая дистрофия гепатоцитов и отек-набухание нейронов коры головного мозга [2-4], что предполагает смерть во время АА. Резкое увеличение при абстиненции концентрации в крови ацетальдегида и катехоламинов [5] может являться истинной причиной токсического повреждения миокарда и проводящей системы сердца. Судебно-гистологическая и патологоанатомическая диагностика АА (особенно) и ОЭ (при отсутствии выраженного лизиса кардиомиоцитов и острой паренхиматозной дистрофии внутренних органов) до сих пор вызывает затруднения. Они связаны не только с наличием противоречий в интерпретациях реакций различных типов клеток головного мозга при ОЭ, АА и хронической алкогольной интоксикации разными авторами, но и с существованием в мозгу формаций, различающихся по степени уязвимости их клеточных элементов. К числу последних относится мезокортиколимбическая дофаминергическая система (МДС). Факты уязвимости ее нейронов малоизвестны, а причины этой уязвимости малопонятны.

Так, одни авторы считают признаками ОЭ набухание, хроматолиз, распространенный лизис ядер, цитоплазмы нейронов, наблюдаемые преимущественно в сенсомоторной коре и полосатом теле, коре и ядрах мозжечка, ретикулярной формации и секреторной части гипоталамуса, а также ишемические изменения единичных нейронов [3,4]. По мнению других, при ОЭ в коре большого мозга преобладают распространенные ишемические изменения нейронов с карипикнозом, сморщиванием тел нейронов, сопровождающиеся лизисом единичных нейронов и слабо выраженной глиальной реакцией [6,7]. При экспериментальном моделировании ОЭ в МДС у молодых интактных крыс было выявлено, что нейроны подвергаются острому набуханию [2]. Для АА принято считать характерным массовую гибель нейронов (образование клеток-«теней»). При хронической этаноловой интоксикации, как принято считать, реакциями клеток мозга являются уменьшение числа и лизис части нейронов, пролиферация клеток макроглии по ходу капилляров [6,8].

Особенная уязвимость нейронов МДС выявлена не только при ряде воздействий на головной мозг, таких как хроническая алкогольная интоксикация [9] и стресс [10], но и у здоровых молодых организмов по сравнению с формациями, не относящимися к дофаминергической системе [11]. При экспериментальном остром ОЭ степень острого набухания нейронов оказалась более выражена в дофаминергическом паранигральном ядре среднего мозга и ПЛК, чем в слое V поля I [2,9], не относящимся к МДС.

Объектом большинства прежних исследований клеточных реакций головного мозга при ОЭ была совокупность нейронов и клеток нейроглии в III и V слоях неокортекса: по-видимому, авторы не видели причины их раздельного изучения. Между тем известно, что психохактивные вещества воздействуют на рецепторы дофаминергических нейронов, резко увеличивая высвобождение дофамина (преимущественно) и норадреналина при остром ОЭ, а также значительно снижая высвобождение этих медиаторов при абстиненции [12,13]. Известны также и особенности распределения в неокортексе у приматов и человека дофаминергических и норадренергических волокон [14,15]. Аксоны дофаминергических нейронов комплекса ядер вентральной области покрышки среднего мозга, также норадренергических нейронов голубоватого места моста формируют ствол медиального пучка переднего мозга, проецирующийся на поверхности полушарий, главным образом, в переднюю цингулярную и медиальную префронтальную кору. При этом наибольшая численная плотность дофаминергических волокон выявлена в слое III поля 24б, тогда как численная плотность норадренергических волокон преобладает в слоях V и VI.

Известно также, что дофамин и норадреналин в высоких концентрациях обладают нейротоксическим действием [12,16]. Даже умеренное повышение высвобождения норадреналина, происходящее на стадии проэструс маточно-овариального цикла, вызывает в постсинаптической части нейронов миндалевидного тела повреждение органелл и набухание матрикса цитоплазмы. Поэтому динамические патологические изменения кортикальных клеток при ОЭ и АА наиболее вероятны в слоях III и V ПЛК.

Цель настоящего исследования — установление особенностей реакций нейронов и клеток макроглии в лимбической церебральной коре при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека.

Материал и методы

Были исследованы тела нейронов и клетки макроглии в гистологических срезах средней части слоя III и слоя V переднего цингулярного поля 24 б головного мозга в ходе судебно-медицинского вскрытия 3-х групп людей в возрасте 24-45 лет. Группу здоровых людей ($n = 5$) составили умершие на месте от тупой сочетанной травмы или кататравмы при дорожно-транспортном происшествии, у которых в гистологических препаратах внутренних органов признаки патологических изменений отсутствовали. Во 2-ю группу вошли люди ($n = 5$), умершие от ОЭ. При последующем судебно-гистологическом исследовании в препаратах внутренних органов людей этой группы были выявлены начальные признаки алкогольной болезни: стеатоз печени и поджелудочной железы, алкогольная кардиомиопатия и энцефалопатия, хронический индуративный панкреатит. В препаратах внутренних органов этих людей признаки иной соматической патологии и выраженной алкогольной болезни (алкогольный гепатит, цирроз печени, печеночная энцефалопатия) отсутствовали. Содержание этанола в крови этих людей было в пределах 4,10-6,22‰. 3-ю группу ($n = 5$) составили люди, при смерти которых была диагностирована алкогольная кардиомиопатия и аналогичные слабо выраженные признаки алкогольной болезни. В моче этих людей методом газовой хроматографии определен этанол в концентрации 0,03-0,75‰, тогда как в крови этанол отсутствовал. При данных условиях принято делать вывод об употреблении этанола за несколько часов до смерти [1], т. е. диагностировать фазу элиминации этанола [6] при алкогольном абстинентном синдроме [5].

Фрагменты головного мозга были вырезаны при аутопсии не позже, чем через 12 ч после наступления смерти, фиксировали в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, плотнены в изопропиловом спирте и залиты в парафин по стандартной схеме. Срезы толщиной 3 мкм были окрашены крезильовым фиолетовым по методу Ниссля в комбинации с реактивом Шиффа (Bio-Optica, Italy). Микроскопирование производили с помощью микроскопа Leica DM2500, Германия, для изменения площади использовали компьютерную программу Imagescore (Электронный анализ, Россия), для фотографирования — цифровой фотоаппарат Leica DFC290 (Германия). Подсчет нейронов был произведен после их идентификации по светооптическим характеристикам [17] на неизменные или малоизмененные, гипохромные (преимущественно набухшие), сморщенные гиперхромные и тeneвидные. Подсчет нейронов и клеток макроглии в площади 1 мм² — в 4-х последовательных квадратах со стороной 250 мкм. Определены средние параметры количества и доли тел нейронов в идентификационной группе, число клеток макроглии, клеток-сателлитов и глиоцитонейрональный индекс (отношение количества клетко-сателлитов к количеству неизменных или малоизмененных нейронов). Параметры нейроно-глиальных взаимоотношений были использованы в данном исследовании в связи с известным компенсаторно-приспособительным влиянием клеток олигодендроглии

(преимущественно) и астроглии на нейроны (передача аминокислот, РНК, глюкозы и синтез факторов роста) [18-21]. Параметры нейроно-глиальных взаимоотношений оказались динамичными при морфологическом исследовании разных моделей интоксикаций — опиатной [22] и алкогольной [2]. Ошибка среднего арифметического была определена по методике для малых выборок [23]. Значимыми считали различия средних при значениях критерия Стьюдента $p \leq 0,05$.

Результаты исследования

Большинство тел нейронов в слоях III и V поля 24б, обладавшие пирамидной, треугольной, полигональной или овальной, преимущественно слегка выпуклой формой клеточной поверхности, округлым светлым ядром и крупным ядрышком, содержали мелкие глыбки хроматофильной субстанции, распределенные как вблизи ядра, так и в иных любых частях цитоплазмы, за исключением основания отростков. На всем протяжении контур поверхности тела и ядра этих нейронов был отчетливым. Нейроны данного фенотипа были квалифицированы как неизменные (рис.1, 2а, 3а). Единичные нейроны были гипохромными, лишенными хроматофильных глыбок, некоторые из них имели сморщенную форму и участки стертости контура клеточной и ядерной поверхности. Также единичными были нейроны, имевшие гиперхромные цитоплазму и ядро, сморщенную форму. Отдельные нейроны, представленные слабо окрашенным сморщенным ядром или его фрагментами, а также слабо окрашенными сморщенными фрагментами цитоплазмы, лишенными четких контуров поверхности, являлись погибшими тeneвидными клетками. Некоторые нейроны-«тени» находились в процессе фагоцитоза клетками нейроглии. На разном расстоянии от тел нейронов располагались тела клеток олигодендроглии и астроглии, которые отличались от тел нейронов характерным строением ядра и варьирующим по толщине светлым ободком цитоплазмы. Единичные клетки макроглии являлись клетками-сателлитами.

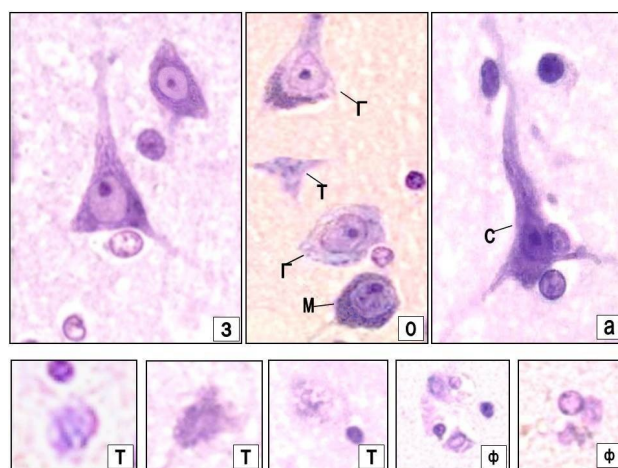


Рис.1. Изменения тел нейронов передней лимбической коры головного мозга при отравлении этанолом (0), алкогольной абстиненции (а) по сравнению с фенотипом клеток у здоровых людей (3). Типы нейронов: М — малоизмененный, Г — гипохромные, С — сморщенный гиперхромный, Т — клетки-«тени», Ф — фагоцитируемые клетки-«тени». Окраска крезильовым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. $\times 10$, об. $\times 63$

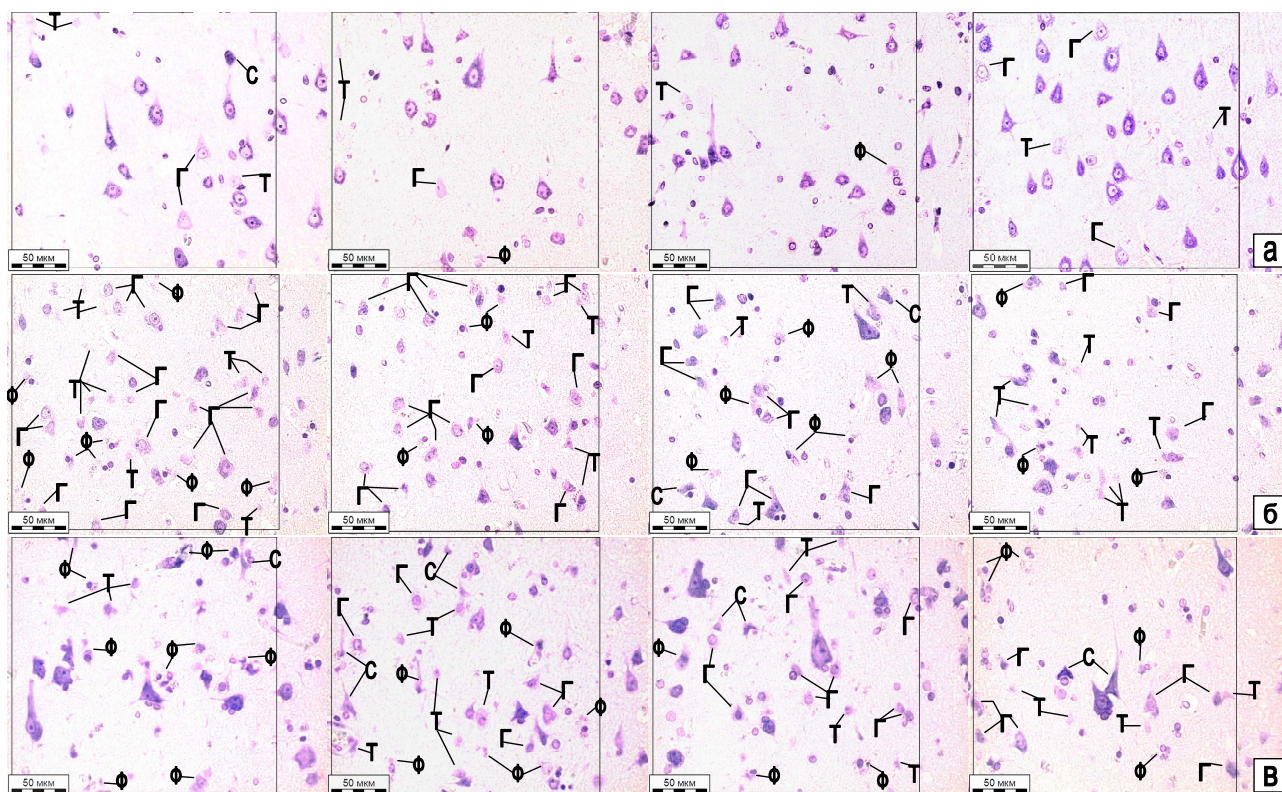


Рис.2. Изменения нейронов и клеток макроглии в 4-х последовательных квадратах общей площадью 1 мм^2 слоя III передней цингулярной коры головного мозга при отравлении этанолом (б), алкогольной абстиненции (в) по сравнению с клетками у здоровых людей (а). Типы нейронов: Г — гипохромные, С — сморщенные гиперхромные, Т — клетки-«тени», Ф — фагоцитирующие клетки-«тени» (неизмененные и малоизмененные нейроны не обозначены). Окраска крезильовым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$

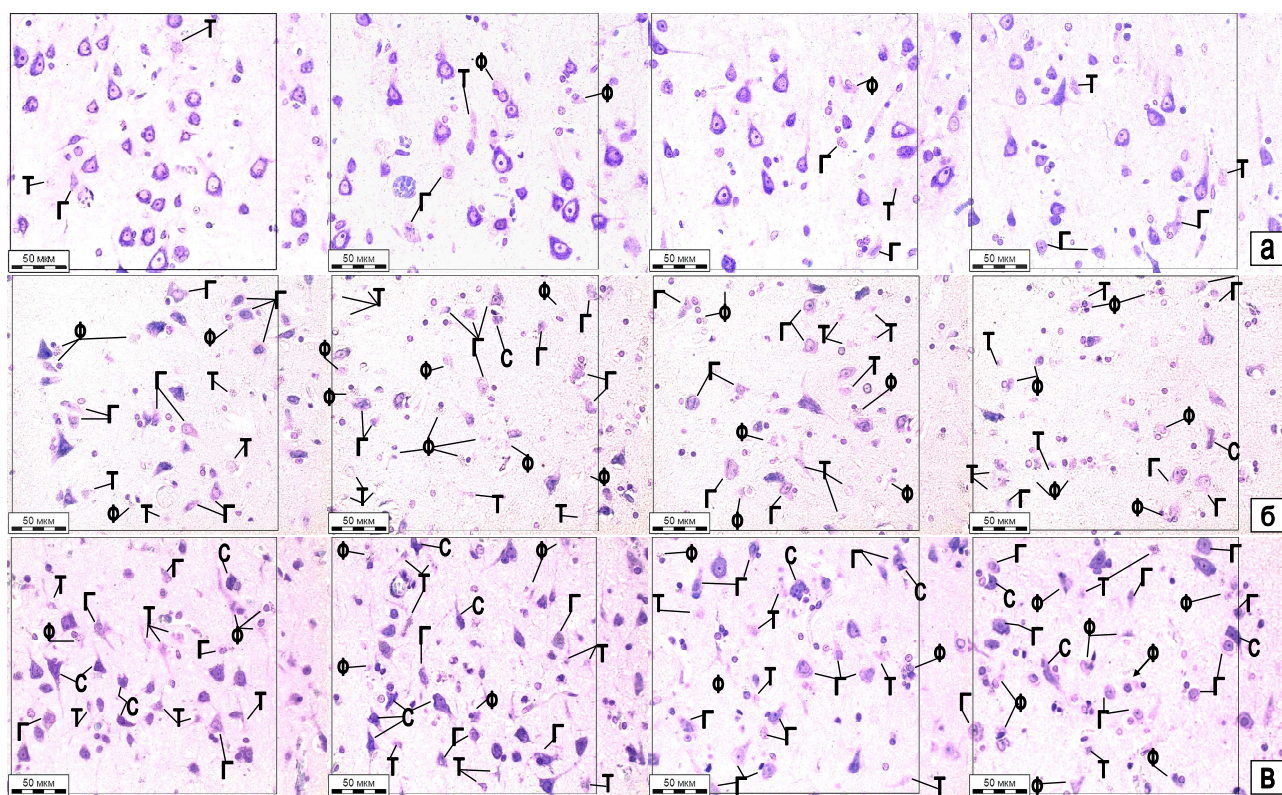


Рис.3. Изменения нейронов и клеток макроглии в 4-х последовательных квадратах общей площадью 1 мм^2 слоя V передней цингулярной коры головного мозга при отравлении этанолом (б), алкогольной абстиненции (в) по сравнению с клетками у здоровых людей (а). Обозначения те же, что на рис.2. Окраска крезильовым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. $\times 10$, об. $\times 40$

Таблица 1

Количество и долевое соотношение фенотипических форм измененных нейронов в передней цингулярной коре на площади 1 мм² при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; $n = 5$)

Слой коры поля 24 б	Условное воздействие этанола	Доля и количество фенотипических форм нейронов					Суммарное количество нейронов
		неизмененных/ малоизмененных	измененных жизнеспособных		тенеvidных	фагоцитируе- мых тенеvid- ных (% от кле- ток-«теней»)	
			гипохромных	пикноморфных			
III слой (середина)	Нет	75,3±10,4 (62,8±8,6)	8,2±2,8 (6,8±2,4)	5,0±2,2 (4,2±1,8)	11,5±4,4 (9,6±3,6)	25,0±15,6 (2,4±3,0)	100% (83,4±19,6)
	Отравление	12,2±4,2* (12,4±4,4)	61,0±14,0* (62,2±14,2)	1,8±0,8 (1,8±0,8)	25,0±6,4* (26,4±6,2)	37,0±6,6 (9,7±2,8)	100% (102,8±25,4)
	Абстиненция	26,2±7,6** (24,0±7,0)	39,7±8,6** (36,4±7,8)	4,4±1,8** (4,0±1,6)	29,6±3,3* (38,0±4,3)	28,5±3,9** (10,8±1,5)	100% (90,8±24,4)
V слой	Норма	81,4±11,2 (86,6±11,8)	8,6±4,0 (9,2±4,4)	1,0±0,8 (1,0±0,8)	9,0±4,2 (9,6±4,4)	18,8±13,6 (1,8±1,4)	100% (106,4±21,4)
	Отравление	33,5±3,8* (42,8±4,6)	37,3±3,4* (47,6±4,4)	0,8±0,8 (1,0±1,0)	28,4±6,8* (36,3±7,8)	20,0±4,6 (7,9±2,6)	100% (127,7±17,8)
	Абстиненция	35,5±10,0* (36,4±10,2)	22,6±6,2** (23,2±6,4)	6,4±2,2** (6,6±2,2)	35,5±3,7* (33,8±4,5)	43,4±6,6** (21,6±3,3)	100% (102,5±26,6)

Примечание. Сверху в ячейке указано удельное количество нейронов, снизу в скобках — их абсолютное число. * — различия с параметром у здоровых людей значимо ($p < 0,05$); ** — различия с параметром при отравлении этанолом значимы ($p < 0,05$).

При ОЭ в обоих исследованных слоях лимбической коры тела многих нейронов были набухшими, слабо окрашенными — гипохромными. Они не содержали хроматофильных глыбок или содержали их небольшие скопления, оттесненные на периферию; визуально размер гипохромных нейронов был меньше большинства неизмененных нейронов у здоровых людей, некоторые гипохромные нейроны содержали нечеткие контуры плазмолеммы и оболочки ядра и были сморщенными (см. рис.1, 2б и 3б). Значительная часть нейронов была представлена также тенеvidной формой клеток, в том числе фагоцитируемых. Нейроны, содержавшие многочисленные хроматофильные глыбки, были единичными и визуально отличались от неизмененных клеток у здоровых людей малыми размерами тел. Тела астроцитов при ОЭ, как и многие нейроны, были набухшими, тогда как строение тел клеток олигодендроглии при ОЭ и у здоровых людей не различалось. Клетки-сателлиты располагались часто вблизи тел малоизмененных и гипохромных нейронов.

Доля малоизмененных нейронов при ОЭ в слоях III и V поля 24б сократилась по сравнению с нормой соответственно в 6,3 и 2,4 раза (табл.1). Данное количественное изменение произошло главным образом за счет значительного роста долей гипохромных и тенеvidных нейронов. Кратность увеличения доли гипохромных нейронов в слое III составила 7,6, а в слое V — 4,3 раза. Кратность увеличения доли клеток-«теней» в слоях III и V составила 2,3-3,1 раза и ее значения в обоих слоях ПЛК значительно не различались ($p > 0,05$). Кратность увеличения признаков фагоцитоза в обоих слоях ПЛК возросла незначительно ($p > 0,05$). Доля сморщенных гиперхромных нейронов при ОЭ значительно не изменилась ($p > 0,05$). Площадь тел малоизмененных нейронов при ОЭ уменьшилась в 1,5-

1,6 раза (табл.2). Количество клеток макроглии и глиоцито-нейрональный индекс в слоях III и V ПЛК у людей с ранними признаками алкогольной болезни при ОЭ несколько увеличились ($p < 0,05$), тогда как число клеток сателлитов значительно изменено не было (табл.3).

Таблица 2

Площадь неизмененных и малоизмененных нейронов передней цингулярной коры у здоровых людей, при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации

($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; $n = 5$)

Слой поля 24 б	Воздействие	Площадь (мкм ²)
III	Нет	266,2±6,2
	Отравление	179,0±7,5*
	Абстиненция	153,4±6,6**
V	Нет	479,3±8,1
	Отравление	294,9±7,0*
	Абстиненция	260,1±9,3**

Примечание. * — различие с параметром клеток у здоровых людей значимо ($p < 0,05$); ** — различие с параметром клеток при отравлении значимо ($p < 0,05$)

При АА малоизмененные нейроны, содержавшие большое число хроматофильных глыбок, также, как и при ОЭ, отличались от неизмененных нейронов у здоровых людей уменьшенным размером тел (рис.2в, 3в, табл.2). Площадь их тел в обоих исследованных слоях ПЛК по сравнению с этим параметром при ОЭ несколько уменьшилась ($p < 0,05$). Доля малоизмененных нейронов в слое III по сравнению с их долей при ОЭ возросла в 2,2 раза ($p < 0,05$). Увеличение же доли малоизмененных клеток в слое V при АА

Таблица 3

Изменения количества клеток макроглии слоя III и недофаминоцелитивного слоя V передней цингулярной коры в 1 мм² площади при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации ($\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$; $n = 5$)

Слой коры поля 24 б	Условное воздействие этанола	Количество клеток макроглии		Глиоцито-нейрональный индекс
		совокупное	сателлитов	
Слой III (середина)	Нет	68,0±4,3 (8,6)	8,2±1,6 (3,2)	0,10±0,01 (0,02)
	Отравление	87,4±5,7* (11,4)	7,8±1,5 (3,0)	0,18±0,05* (0,10)
	Абстиненция	103,2±7,3* (14,6)	25,8±2,2** (4,4)	0,79±0,39** (0,78)
Слой V	Норма	74,2±2,1 (4,2)	18,4±1,0 (2,0)	0,18±0,03 (0,06)
	Отравление	122,8±8,4* (16,8)	13,2±2,5 (5,0)	0,22±0,07 (0,14)
	Абстиненция	112,4±9,1 (18,2)	10,4±1,9 (3,8)	0,40±0,09** (0,18)

Примечание. * — различие с параметром у здоровых людей значимо ($p < 0,05$); ** — различия с параметром при отравлении этанолом значимы ($p < 0,05$). В скобках приведены значения среднего квадратического отклонения.

значительным не было ($p > 0,05$), поскольку при ОЭ доля нейронов этого фенотипа была исходно высокой (33,5±3,8%). Доля гипохромных набухших нейронов в обоих исследованных слоях ПЛК при АА сократилась (в 1,5 раза; $p < 0,05$), тогда как доля клеток «теней» значительно не изменилась ($p > 0,05$). Число и доля фагоцитируемых тенеvidных нейронов и доля сморщенных гиперхромных нейронов по сравнению с долями этих клеток при ОЭ в обоих слоях ПЛК значительно возросла ($p < 0,05$).

Количество клеток макроглии в обоих исследованных слоях ПЛК по сравнению с числом этих клеток при ОЭ значительно не изменилось ($p > 0,05$). Число клеток-сателлитов и глиоцито-нейрональный индекс значительно возросли по сравнению с этими параметрами при ОЭ только в слое III (в 11,2 и 4,3 раза соответственно, $p < 0,05$). Кратность увеличения глиоцито-нейронального индекса в слое V ПЛК составила всего 1,8 раза, причем значительного различия в числе клеток-сателлитов в этом слое при ОЭ и АА отмечено не было ($p > 0,05$).

Обсуждение полученных результатов

Наличие небольшого количества измененных нейронов, в том числе фагоцитируемых клеток «теней» в слоях III и V ПЛК, подтверждает данные, полученные в прежних исследованиях [2,11], об особенной уязвимости поля 24б, принимающего ствол медиального пучка переднего мозга, передающего катехоламины, часто при ряде условий, в том числе физиологических, оказывающих токсическое влияние на нервные клетки.

При ОЭ альтеративное влияние на нейроны и клетки астроцитарной формы глии складывается из токсического влияния на клетки как самого этанола, вызывающего увеличение текучести клеточных мембран [24], так и избыточных количеств дофамина и норадреналина [12,16]. Доля гипохромных отечных форм нейронов слоя III превышала в 1,9 раза долю нейро-

нов этого типа в слое V, тогда как значимых различий в доле пропорциях нейронов других типов между слоями III и V при ОЭ не наблюдалось ($p > 0,05$). Значительно более выраженная реакция на острую интоксикацию нейронов в слое III может быть следствием как значительно большей нейротоксичности дофамина, так и особенно высокой плотности расположения аксонов дофаминергических нейронов в данном слое, имеющих многочисленные зоны накопления (варикозности) и синапсы, способствующие деполяризации плазмолеммы нейронов [25], в сравнении со слоем V. Набухание, гипохромия нейронов, сморщивание-гиперхромия нейронов и трансформация их в клетки «тени» при ОЭ и АА в дофаминергическом слое III, помимо непосредственного токсического влияния этанола, может быть выражением некроза и апоптоза, опосредованных гиперпродукцией дофамина [26].

При АА токсическое влияние этанола и нейроаминов на нейроны регрессирует. Поскольку катехоламины, как и ацетальдегид, не преодолевают гематоэнцефалический барьер [27], по крайней мере, в начальную фазу алкогольной болезни, увеличение их концентрации в крови при алкогольном абстинентном синдроме не может усугубить повреждение нейронов в этот период, следовательно, вероятно допустить существование процесса восстановления нейронов в периоде абстиненции, поврежденных этанолом и катехоламинами при отравлении.

Выводы

Воздействие этанола на головной мозг обуславливает развитие острой (или преходящей), отсроченной и хронической реакции нейральных клеток. Острая реакция, развивающаяся при ОЭ, выражается отеком-набуханием нейронов и является следствием комбинации альтератирующих факторов: токсического воздействия этанола и гиперпродукции катехоламинов, избыточное высвобождение которых вызывает

гиперполяризацию нейронов ПЛК. Острая реакция более выражена в дофаминергическом слое III ПЛК, чем в слое V. Она является преходящей, поскольку в периоде АА (элиминации этанола) она регрессирует и переходит в отсроченную. Последняя заключается в увеличении и преобладании доли атрофически уменьшенных в размерах малоизмененных и атрофически сморщенных нейронов, усилении фагоцитарной активности погибших нейронов, а также развитии компенсаторно-приспособительной реакции сателлитной формы глии, наиболее выраженной в слое III. Отсроченная реакция нейронов обусловлена ослаблением и прекращением острых влияний токсиантов, в результате которых на первый план выступают признаки предшествовавших длительных интоксикационных влияний этанола, его токсичных метаболитов и повышенных концентраций катехоламинов, вызвавшие атрофию клеток. Хроническая реакция клеток выражается значительным увеличением доли нейронов-«теней», числа клеток макроглии и атрофическим сморщиванием нейронов. У людей с ранними проявлениями алкогольной болезни признаки острого повреждения нейронов сочетаются с признаками атрофических.

- Капустин А.В. Об определении степени алкогольного опьянения // Суд. мед. экспертиза. 1994. №4. С.17-20.
- Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Дофаминергические механизмы алкогольной зависимости. СПб.: Art-Xpress, 2014. 256 с.
- Борисова И.Ф., Желамбекова И.В. К дифференциальной диагностике алкогольной энцефалопатии // Новости науки и техники. Сер.: Медицина. Вып.: Алкогольная болезнь. М.: ВИНТИ, 1998. Т.4. С.3-5.
- Pentschew A. Intoxicationen. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u Histologie. Hrsg. von O.O.Lubarsch, F.Henke, R.Rossle. Berlin—Gottengen—Heidelberg, 1958. V.2. P.1907-2502.
- Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев А.В. Острая интоксикация этиловым алкоголем. СПб: Интермедика, 2002. 92с.
- Пиголкин Ю.И., Богомолова И.Н., Богомолов Д.В. и др. Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами / Под ред. Ю.И.Пиголкина. М: МИА, 2006. 376 с.
- Уткина Т.М., Лютикова Т.М., Акшуткина Г.А. и др. Сравнительный анализ морфологических изменений в различных отделах мозга при остром отравлении этанолом: Сб. науч. тр. / Под ред. Г.А.Пашиняна. М: ММСИ им. Н.А.Семашко, 1991. С.135-137.
- Пауков В.С., Угрюмов А.И. Патологическая анатомия алкогольной болезни. Обзор. // Новости науки и техники. Сер.: Медицина. Вып.: Алкогольная болезнь. М.: ВИНТИ, 1997. Т.5.С.1-4.
- Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Диагностика алкогольной интоксикации по микро-морфологическим изменениям нейронов и нейроглии мезоаккумуляционной дофаминергической системы в эксперименте // Суд.-мед. экспертиза. 2009. Т.52. №6. С.25-28.
- Дробленков А.В., Шабанов П.Д. Морфология ишемизированного мозга. СПб.: Art-Xpress, 2018. 208 с.
- Дробленков А.В. Патологические изменения нейронов мезокортиколимбической дофаминергической системы у здоровых людей и крыс // Морфология. 2010. Т.137. Вып.3. С.11-17.
- Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб: Лань, 2002. 206 с.
- Rosetti Z.I., 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. V.221. №2. P.227-234.

- Levitt P., Rakic P., Goldman-Rakic P. Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: a fluorescence histochemical analysis // J. Comp. Neurol. 1984. V.227. №1. P.23-36.
- Steward O. Functional neuroscience. N.-Y.: Springer, 2000. 549 p.
- Richards J.G. Ultrastructural effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurons in the rat brain. In: T.Malmfors, H.Thoenen. 6-hydroxydopamine and catecholamine neurons. Amsterdam: North-Holland Publ., 1971. P.151-161.
- Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. М.: Наука, 1965. 323 с.
- Певзнер Л.З. Функциональная биохимия нейроглии. Л.: Наука, 1972. 198 с.
- Dai X., Lercher L.D., Clinton P.M. et al. The trophic role of oligodendrocytes in the basal forebrain // J. Neurosci. 2003. V.23. №13. P.3846-3853.
- Hyden H. Behavior, neural function and RNA // Progr. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol. 1967. V.6. P.187-218.
- Wilkins A., Majed H., Layfield R. et al. 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. V.23. №12. P.4967-4974.
- Дробленков А.В., Карелина Н.Р., Шабанов П.Д. Изменения нейронов и глиоцитов мезоаккумуляционной системы при перинатальном воздействии морфина у крыс // Морфология. 2009. Т.136. Вып. 6. С.35-37.
- Лакин Г.Ф. Биометрия. Учебное пособие для биологических специальностей вузов. М.: Высшая школа, 1980. 293 с.
- Le Bourhis B. Tolerance et dependance a regard de l'alcohol // Vie Med. 1985. V.66. №24. P.111-115.
- Aguilar J.I., Dunn M., Mingote S. et al. Neuronal Depolarization Drives Increased Dopamine Synaptic Vesicle Loading via VGLUT // Neuron. 2017. V.95. №5. P.1074-1088.
- Callizot N., Combes M., Henriques A., Poindron P. Necrosis, apoptosis, necroptosis, three modes of action of dopaminergic neuron neurotoxins // PLoS One, 2019. V.14. №4. E0215277.
- Hedreen J.C., Chalmers J.P. Neuronal degeneration in rat brain induced by 6-hydroxydopamine, a histological and histochemical study // Brain Res. 1972. V.37. P.1-36.

References

- Kapustin A.V. Ob opredelenii stepeni alkogol'nogo op'yaneniya [About determination of the alcohol intoxication degree]. Sud.-med. ekspert, 1994, no.4, pp. 17-20.
- Drobolenkov A. V., Shabanov P. D. Dofaminergicheskiye mekhanizmy alkogol'noy zavisimosti [Dopaminergic mechanisms of alcoholic dependence]. Saint Petersburg, Art-Xpress, 2014, 256 p.
- Borisova N.F., Zhelambekova I.V. K differentsial'noy diagnostike alkogol'noy entsefalopatii [To differential diagnostics of alcoholic encephalopathy]. Novosti nauki i tekhniki (meditsina; vyp. Alkogol'naya bolezn'), VINITI, 1998, vol.4, pp.3-5.
- Pentschew A. Intoxicationen. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie u Histologie. Hrsg. von O.O.Lubarsch, F.Henke, R.Rossle. Berlin—Gottengen—Heidelberg, 1958, vol.2, pp.1907-2502.
- Afanas'yev V.V., Rubitel' L.T., Afanas'yev A.V. Ostraya intoksikatsiya etilovym alkogolem [Acute intoxication by ethyl alcohol]. Saint Petersburg, Intermedika, 2002. 92 s.
- Pigolkin Yu.I., Bogomolova I.N., Bogomolov D.V. i dr. Sudebno-meditsinskaya diagnostika otravleniy spirtami [Forensic and medical diagnostics of alcohol intoxication]. Moscow, MIA Publ., 2006. 376 p.
- Utkina T.M., Lyutikova T.M., Akshutina G.A. i dr. Sravnitel'nyy analiz morfoloicheskikh izmeneniy v razlichnykh otdelakh mozga pri ostrom otravlenii etanolom [Comparative analysis of the morphological changes in different brain departments under acute ethanol poisoning. Coll. of papers]. Moscow, MMSI im. N.A. Semashko Publ., 1991, pp.135-137.
- Paukov V.S., Ugryumov A.I. Patologicheskaya anatomiya alkogol'noy boleznii. Obzor [Pathological anatomy of alcohol

- disease. Review]. Itogi nauki i tekhniki (meditsina, vyp. alkohol'naya bolezni'). VINITI, 1997, vol.5, pp.1-4.
9. Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Diagnostika alkohol'noy intoksikatsii po mikro-morfologicheskim izmeneniyam neyronov i neyroglii mezoakkumbotsingulyarnoy dofaminergicheskoy sistemy v eksperimente [Diagnostics of alcohol intoxication on micromorphological changes of neurons and neuroglia of mesoacumbocingulate dopaminergic system in experiment]. Sud.-med. ekspertise, 2009, v.52, no.6, p.25-28.
 10. Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Morfologiya ishemizirovannogo mozga [Morphology of the ischemic brain]. Saint Petersburg, Art-Xpress, 2018, 208 p.
 11. Droblenkov A.V. Patologicheskie izmeneniya neyronov mezokortikolimbicheskoy dofaminergicheskoy sistemy u zdorovykh lyudey i krysov [Pathological changes of the mesocorticolimbic dopaminergic system neurons in healthy people and rats]. Morfologiya, 2010, vol.137, no. 3, pp.11-17.
 12. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Meshcherov Sh.K. Dofamin i podkrepyayushchiye sistemy mozga [Dopamine and the reward systems]. Saint Petersburg, Lan' Publ., 2002, 206 p.
 13. Rosetti 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, no.2, pp. 227-234.
 14. Levitt P., Rakic P., Goldman-Rakic P. Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: a fluorescence histochemical analysis. J. Comp. Neurol., 1984, vol. 227, no.1, pp.23-36.
 15. Steward O. Functional neuroscience. New York, Springer Publ., 2000, 549p.
 16. Richards J.G. Ultrastructural effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurons in the rat brain. In: T. Malmfors, H. Thoenen. 6-hydroxydopamine and catecholamine neurons. Amsterdam, North-Holland Publ., 1971, pp.151-161.
 17. Zhabotinskiy Yu.M. Normal'naya i patologicheskaya morfologiya neyrona [Normal and pathological morphology of neuron]. Moscow, Nauka, 1965. 323 p.
 18. Pevzner L.Z. Funktsional'naya biokhimiya neyroglii [Functional biochemistry of glial cells]. Leningrad, Nauka Publ., 1972, 198 p.
 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, no.13, pp. 3846-3853.
 20. Hyden H. Behavior, neural function and RNA. Progr. Nucl. Acid. Res. Mol. Biol., 1967, vol.6, pp. 187-218.
 21. Wilkins A., Majed H., Layfield R. et al. 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, no.12, pp.4967-4974.
 22. Droblenkov A.V., Karelina N.R., Shabanov P.D. Izmeneniya neyronov i gliotsitov mezoakkumbotsingulyarnoy sistemy pri perinatal'nom vozdeystvii morfina u krysov [Changes in neurons and gliocytes of rat mesoacumbocingulate system following perinatal morphine administration]. Morphology, 2009, vol.136, no.6, pp. 35-37.
 23. Lakin G.F. Biometriya. Uchebnoye posobiye dlya biologicheskikh spetsial'nostey vuzov [Biometrics. Textbook for students majoring in biology]. Moscow, Vysshaya shkola Publ., 1980, 293 p.
 24. Le Bourhis B. Tolérance et dépendance au regard de l'alcool. Vie Med, 1985, vol. 66, no.24, pp.111-115.
 25. Aguilar J.I., Dunn M., Mingote S. et al. Neuronal Depolarization Drives Increased Dopamine Synaptic Vesicle Loading via VGLUT. Neuron, 2017, v. 95, no.5, pp.1074-1088.
 26. Callizot N., Combes M., Henriques A., Poindron P. Necrosis, apoptosis, necroptosis, three modes of action of dopaminergic neuron neurotoxins. PLoS One, 2019, v. 14, no.4, E0215277.
 27. Hedreen J.C., Chalmers J.P. Neuronal degeneration in rat brain induced by 6-hydroxydopamine, a histological and histochemical study. Brain Res., 1972, vol. 37, pp.1-36.