

© А.В. Дробленков, 2010
УДК 611.018.8

А.В. Дробленков

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МЕЗОКОРТИКОЛИМБИЧЕСКОЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И КРЫС

Кафедра анатомии человека (зав. — проф. Н.Р. Карелина), Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; Бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга (нач. — проф. Г.П. Лаврентюк)

Цель настоящего исследования — выявление патологически измененных форм нейронов и напряженности нейроно-глиального взаимодействия, являющихся эталоном нормы для взаимосвязанных отделов мезоаккумбацингуглярной дофаминергической системы (МДС) мозга у взрослых интактных самок крысы линии Вистар ($n=6$) и здоровых людей в возрасте 24–45 лет ($n=5$). Доли неизмененных, гипохромных, пикноморфных и тeneвидных нейронов от их общего количества были определены в переднемедиальном отделе паранигрального ядра вентральной области покрышки (ВОП) и компактной части черного вещества, в средней медиальной части прилежащего ядра (ПЯ) вблизи передней спайки мозга и середине слоя III прегенуальной части поля 246 (Cg3 крыс). В качестве контроля исследовали формации мозга, не относящиеся к МДС — слои III и V поля 1. Полученные данные свидетельствуют о значительном изменении нейронов МДС у здоровых людей по сравнению с уровнем их изменения у интактных крыс. Количество патологически измененных нейронов МДС у человека убывает с увеличением расстояния от катехоламинергических ядер ретикулярной формации, как и количество волокон медиального пучка переднего мозга, доходя до минимума в недофаминоцептивном и низконорадреноцептивном слое V поля 1. В ВОП более 25% нейронов являются тeneвидными. Более 30% нейронов ПЯ являются гипохромными и тeneвидными. Около 25% нейронов поля 246 — тeneвидны, гипохромны и пикноморфны. Напряженность нейроно-глиального взаимодействия в дофаминергических ядрах у человека и у интактных крыс значительно больше, чем в проекционных отделах МДС и не относящихся к ней слоях поля 1. Локальные изменения нейронов МДС человека и высокая напряженность нейроно-глиального взаимодействия в дофаминергических ядрах означают стертость границ между нормой и патологией и меньшую прочность данной системы по сравнению с корковыми полями, удаленными от источника катехоламинергических волокон.

Ключевые слова: *мозг, мезоаккумбацингуглярная дофаминергическая система, нейроно-глиальное взаимодействие.*

Известно, что мезокортиколимбическая дофаминергическая система (МДС) причастна к развитию состояний зависимости от употребления психоактивных веществ. Считается, что причиной состояния отмены и поведенческой реакции — аддикции (тяги к употреблению психоактивных веществ) — является сниженное содержание дофамина (преимущественно) и норадреналина в тех формациях головного мозга, на которые проецируются дофаминергические ядра среднего мозга [24]. Поэтому дефицит дофамина в структурах МДС, особенно в прилежащем ядре (ПЯ — *nucleus accumbens*), рассматривается как фактор риска для развития наркотической зависимости, в частности, алкогольной [16, 21]. Уровень медиации дофамина и норадреналина в МДС чрезвычайно изменчив. Он резко возрастает при стрессе и различных интоксикациях (психостимуляторами, в том числе алкоголем, снотворными, опиатами) [2, 8, 12, 19–21, 27]. Количество дофамина, высвобождающегося в синапсах и взаимодействующего с постсинаптической мембраной нейронов в проекционных отделах МДС, зависит от их морфофункционального состояния и трофикопластического влияния, которое оказывают на нейроны макроглиоциты [9, 15, 18]. Однако данные о количестве измененных форм нейронов, известных при различных видах патологии [6], в

МДС у крыс (наиболее изученный объект нейроморфологических исследований) и здоровых людей в доступной печати не отражены. Данные о напряженности нейроно-глиального взаимодействия в МДС фрагментарны. Содержащиеся в них противоречия обусловлены выбором подотдела в изучаемой части МДС и разными методическими приемами для вычисления искомым параметров. Известно, например, что количество нейронов и макроглиоцитов в разных частях дофаминергических ядер неодинаково [5]. При сопоставлении стандартизированных частей взаимосвязанных отделов МДС у крыс авторами последней работы было определено, что среднее расстояние макроглиоцитов от тел нейронов (глиальное расстояние) в ядрах системы меньше, чем в дофаминергических слоях передней цингулярной коры. Количество перинейрональных сателлитов в компактной части черного вещества (ЧВ) у здоровых людей значительно больше, чем в поле 246 [4], что подтверждает большую активность нейроно-глиального взаимодействия в дофаминергических ядрах. Однако глиальное расстояние в ЧВ, по данным того же автора, незначительно больше, чем в поле 246. У интактных крыс количество сателлитов и глиальное расстояние в ЧВ, слоях III и V передней цингулярной коры не различались [4]. Количество перинейрональных сател-

литов на один неизмененный нейрон (глиоцито-нейрональный индекс) в дофаминергическом слое III префронтального поля 9 у здоровых людей — 7,7 отн. ед. [3] — невозможно сопоставить с этим индексом в остальных отделах МДС из-за отсутствия данных в доступной печати.

Цель настоящей работы — выявление патологически измененных форм нейронов и напряженности нейроно-глиального взаимодействия, представляющих собой эталон нормы для взаимосвязанных отделов МДС у интактных крыс и человека.

Материал и методы. Исследованы стандартизированные части левосторонних взаимосвязанных отделов МДС [5] у 6 половозрелых самок-крыс линии Вистар в возрасте 7 мес. Работа проведена в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 г. МЗ СССР). Аналогичные части отделов МДС были исследованы у 5 здоровых людей в возрасте 24–45 лет, скоропостижно умерших вследствие сочетанной травмы или кататравмы при дорожно-транспортном происшествии. Макро- и микроскопические признаки повреждения костей черепа, кровоизлияния в головной мозг, признаки алкогольной, опиатной интоксикаций, и иные патологические изменения внутренних органов отсутствовали. В качестве контроля были исследованы формации мозга, не относящиеся к МДС, — слои III и V средней части постцентральной извилины (поле 1), в которых плотность расположения норадренергических окончаний невысокая, в слое V дофаминергические окончания отсутствуют [13, 21, 26], в слое III поля 1 уровень дофаминовой медиации ниже, чем в префронтальной и цингулярной коре [14].

Участки головного мозга человека брали при аутопсии и фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина не позже, чем через 12 ч с момента наступления смерти. Вентральную область покрывки (ВОП) и ЧВ вырезали на уровне сосцевидных тел, ПЯ — в парасагиттальной плоскости на уровне передней спайки мозга, поле 24б — спереди колена мозолистого тела, поле 1 — посередине постцентральной извилины. Головной мозг крыс (полностью) фиксировали в аналогичном растворе нейтрального формалина через 3 мин после декапитации. Обезжизнение в спиртах и заливку в парафин выполняли по стандартной методике. Исследовали передние медиальные отделы компактной части ЧВ и паранигрального ядра ВОП, среднюю медиальную часть ПЯ вблизи передней спайки, слои прегенуальной части цингулярных полей, содержащие густую сеть дофаминергических окончаний (дофаминопептивные слои): 24б — у человека (слой III), Cg3 — у крыс (слой VI и нижняя часть слоя V), середину поля 1 человека: слой III с небольшим количеством дофаминергических окончаний (дофаминопептивный) и слой V, лишенный данных окончаний (недофаминопептивный). Серийные срезы толщиной 3–5 мкм окрашивали крезильным фиолетовым по методу Ниссля. Нейроны идентифицировали по классификации Ю.М. Жаботинского [6] как неизмененные, гипохромные, сморщенные гиперхромные (пикноморфные) и тeneвидные. У крыс их подсчитывали на площади квадрата 0,01 мм² со стороны 100 мкм в 5 последовательных срезах (n=30). Нейроны у человека, имевшие меньшую плотность расположения и больший объем, подсчитывали на каждом из срезов (n=5) в 4 квадратах со стороны 250 мкм и составляющих площадь 0,25 мм². Определяли абсолютное количество и долю неизмененных, гипохромных, пикноморфных, тeneвидных и фагоцитируемых нейронов,

глиоцито-нейрональный индекс. Ошибку среднего арифметического определяли по методике для малых выборок [7]. О значимости различий судили по величине t-критерия Стьюдента и считали их значимыми при P<0,05.

Результаты исследования. Большинство нейронов МДС у человека и крысы были нормохромными, имели ровные контуры поверхности и хроматофильное вещество, занимающее значительную, преимущественно наибольшую часть цитоплазмы (рисунок). Эти нейроны были расценены как неизмененные, популяция которых во всех отделах МДС и в поле 1 значительно преобладала (табл. 1). Меньшую часть нейронов составили тeneвидные, в том числе фагоцитируемые, гипохромные и сморщенные гиперхромные (пикноморфные) нейроны. Гипохромные нейроны имели вид просветленных, лишенных хроматофильного вещества сморщенных клеток с участками стертости рельефа цитоплазматической и ядерной поверхности. В отдельных из них наблюдались участки перинуклеарной конденсации хроматина на внутренней поверхности ядра. Тела тeneвидных нейронов были сморщены и лишены отчетливых контуров, поэтому имели вид пятен с однородной нуклеоплазмой.

В МДС человека доля тeneвидных нейронов была наибольшей в ВОП. Она была значимо больше доли таковых в ЧВ, поле 24б, ПЯ и особенно в поле 1 (см. табл. 1, P<0,05). Доля тeneвидных нейронов убывает в следующем ряду: паранигральное ядро ВОП — ПЯ — слой III поля 24б — слой III поля 1 — компактная часть ЧВ и слой V поля 1. Доля фагоцитируемых тeneвидных нейронов была также наибольшей в ВОП, что значимо больше, чем в ПЯ, поле 24б и, особенно, в поле 1 (см. табл. 1, P<0,05). Доля пикноморфных нейронов в ВОП была значимо больше, чем в ЧВ, ПЯ и слоях поля 1. Доля гипохромных нейронов была наибольшей в ПЯ, в котором она значимо превышала долю этих нейронов в ВОП, поле 24б и слое III поля 1 (P<0,05). Наиболее различалась доля гипохромных нейронов в ПЯ с их долей в слое V поля 1 (см. табл. 1). Доля неизмененных нейронов МДС возрастала в ряду: паранигральное ядро ВОП — ПЯ — поле 24б — слой III поля 1, компактная часть и до максимального значения в слое V поля 1. Глиоцито-нейрональный индекс МДС человека в дофаминергических ядрах был значительно выше, чем в проекционных отделах и слоях поля 1 (см. рисунок, табл. 2).

В аналогичных отделах МДС у интактных крыс патологически измененных нейронов было очень мало (см. табл. 1). Доля тeneвидных нейронов у человека значительно превышала долю этих нейронов у крыс во всех исследованных отделах МДС. Доля гипохромных нейронов у человека превышала долю этих нейронов у крыс

Таблица 1
Абсолютное количество (АК) и относительное содержание (ОС) нейронов во взаимосвязанных отделах мезокортиколимбической дофаминергической системы (МДС) и в соматосенсорной коре у здоровых людей и у интактных крыс ($\bar{x} \pm \sigma$)

| Отделы дофаминергической системы и слои соматосенсорной коры | Объект исследования | Нейроны | | | | | | | | | | | | Суммарное количество нейронов |
|--|---------------------|--------------|----------|-------------|------------|--------------|-------------|------------|------------|---------------------------|---------|----------------------------|--|-------------------------------|
| | | неизмененные | | гипохромные | | пикноморфные | | тенивидные | | фагоцитируемые тенивидные | | ОС (доля от тенивидных, %) | | |
| | | АК | ОС, % | АК | ОС, % | АК | ОС, % | АК | ОС, % | АК | ОС, % | | | |
| Паранигральное ядро вентральной области покрышки (ВОП) | Человек | 14,2±1,2 | 60±5* | 1,9±0,7 | 8,0±2,9 | 1,6±0,3 | 6,8±1,3 | 6,0±1,3 | 25±6* | 3,8±1,3 | 63±11 | 24±4 | | |
| | Крыса | 6,8±0,9 | 84±5 | 0,40±0,20 | 5±3 | 0,60±0,20 | 9±4 | 0,40±0,20 | 2,0±2,0 | — | — | 8,2±0,7 | | |
| Компактная часть черного вещества (ЧВ) | Человек | 43,6±2,8* | 81±5* | 5,4±0,9 | 10,1±1,7 | 1,2±0,4 | 2,2±0,7** | 3,4±1,0 | 6,4±1,9* | 1,4±1,1 | 41±16 | 54±5 | | |
| | Крыса | 18,0±1,5 | 90±6 | 1,2±0,8 | 6±4 | 0,60±0,20 | 3,0±2,2 | 0,20±0,20 | 1,0±0,5 | — | — | 20,0±0,8 | | |
| Прилежащее ядро (ПЯ) | Человек | 66,4±4,5 | 70±5* | 1,5±4 | 16±4* | 0,4±0,4 | 0,4±0,4** | 1,3±3 | 14±3* | 4,8±1,8 | 36±7** | 95±12 | | |
| | Крыса | 23,4±1,4 | 91,4±1,5 | 0,20±0,20 | 0,7±0,7 | 1,4±0,4 | 5,6±1,6 | 0,60±0,20 | 2,3±1,5 | — | — | 25,6±1,4 | | |
| III (дофаминоцептивный) слой поля 24б | Человек | 63±4 | 75±5* | 6,8±1,2 | 8,2±1,4* | 4,2±0,9 | 5,0±1,1 | 9,6±1,8 | 11,5±2,2* | 2,4±1,5 | 25±8** | 83±10 | | |
| | Крыса | 35,8±1,9 | 93,0±1,4 | 0,40±0,20 | 1,8±0,7 | 1,0±0,4 | 2,7±1,3 | 1,20±0,20 | 3,1±0,6 | — | — | 38,4±1,6 | | |
| III (дофаминоцептивный) слой поля I | Человек | 87±6 | 81±6 | 9,2±2,2 | 8,6±2,0 | 1,0±0,4 | 1,0±0,4 | 9,6±2,2 | 9,0±2,1 | 1,8±0,7 | 19±7** | 106±11 | | |
| | Человек | 105±8 | 89±6 | 5,0±1,7 | 4,3±1,4*** | 0,6±0,3 | 0,50±0,20** | 7,2±1,3 | 6,1±1,1*** | 1,6±1,1 | 22±15** | 117±11 | | |

* Различия при сравнении с показателем у крыс значимы при P<0,05.

** Различия при сравнении с показателем в паранигральном ядре ВОП значимы при P<0,05.

*** Различия при сравнении с показателем в ЧВ, ПЯ и поле 24б значимы при P<0,05.

в ПЯ и дофаминергических слоях передних цингулярных полей (P<0,05). Доля неизменных нейронов у человека соответственно была меньше доли этих нейронов у крыс во всех исследованных отделах МДС. Величина глиоцитонейронального индекса была наибольшей в дофаминергических ядрах, средней — в ПЯ и наименьшей — в дофаминоцептивных слоях Cg3.

Обсуждение полученных данных. У здоровых людей определенная часть нейронов МДС патологически изменена. Доли тенивидных нейронов и фагоцитируемых нейронов уменьшаются с увеличением расстояния от паранигрального ядра ВОП. Доля гипохромных нейронов в проекционных отделах МДС убывает с увеличением расстояния от ПЯ. Доля пикноморфных нейронов в паранигральном ядре ВОП больше, чем в ПЯ, слоях поля I и в ЧВ. Считается, что повреждающее действие на нейроны оказывают их избыточное функциональное напряжение [1, 4, 10] и избыточное количество катехоламинов, воздействующих на постсинаптическую мембрану [11, 23, 25]. Избыток последних, вероятно, вызывает длительную гиперполяризацию мембран нейронов. Передней цингулярной коры достигают около 1/3 волокон медиального пучка переднего мозга [13], их количество убывает в каудальном направлении. Следовательно, изменение строения клеток МДС у человека связано с количеством катехоламинергических волокон этого пучка. Наибольшая часть аксонов нейронов голубоватого места имеют синапсы на

Таблица 2

Глиоцито-нейрональный индекс во взаимосвязанных отделах мезокортиколимбической дофаминергической системы (МДС) и в соматосенсорной коре у здоровых людей и интактных крыс ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)

| Отделы дофаминергической системы и слои соматосенсорной коры | Объект исследования | Глиоцито-нейрональный индекс |
|--|---------------------|------------------------------|
| Паранигральное ядро вентральной области покрышки | Человек | 0,73±0,18* |
| | Крысы | 0,28±0,03 |
| Компактная часть черного вещества | Человек | 0,49±0,17* |
| | Крысы | 0,26±0,03 |
| Прилежащее ядро | Человек | 0,15±0,03 |
| | Крысы | 0,190±0,020 |
| III (дофаминоцептивный) слой поля 24б | Человек | 0,17±0,06 |
| VI (дофаминоцептивный) слой поля Сg3 | Крысы | 0,140±0,020** |
| III (дофаминоцептивный) слой поля 1 | Человек | 0,10±0,011 |
| V (недофаминоцептивный) слой поля 1 | Человек | 0,18±0,03 |

* Различия при сравнении с показателями в проекционных отделах МДС и слоях поля 1 у человека значимы при $P < 0,05$.

** Различия при сравнении с показателями в ядрах МДС значимы при $P < 0,05$.

нейронах паранигрального ядра ВОП, поскольку пучок проходит именно через это ядро [13]. Меньшая степень повреждения нейронов ЧВ в сравнении с таковой нейронов ВОП может быть обусловлена двумя причинами. Во-первых, плотность норадренергических окончаний и астроцитов в ЧВ значительно ниже, чем в ВОП [5, 26], что означает большую уязвимость нейронов ВОП при стрессе и интоксикациях. Во-вторых, у гигантских нейронов ЧВ наиболее развит белок-синтезирующий и энергетический аппарат [17, 22]. Следовательно, они более устойчивы к функциональной нагрузке, чем нейроны ВОП.

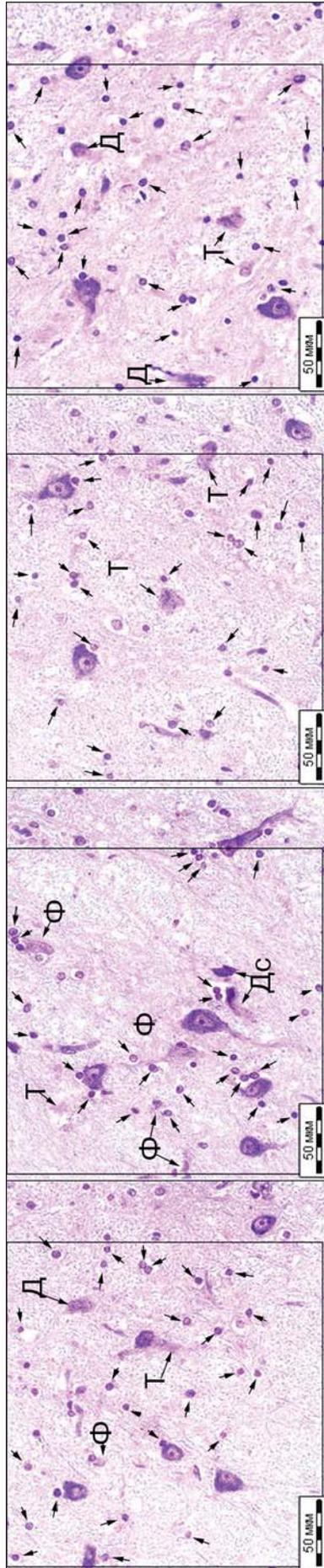
Глиоцито-нейрональный индекс в отделах МДС у человека оказался менее вариабельным, чем доли патологически измененных нейронов: в проекционных отделах МДС и недофаминоцептивной коре он был значительно меньше, чем в дофаминергических ядрах. У крыс данный индекс различался в дофаминергических ядрах, ПЯ и цингулярной коре, в то время как глиальное расстояние было различным только в дофаминергических ядрах и проекционных отделах [5]. По-видимому, последний параметр менее информативен, чем первый: вследствие компактного расположения нейронов в ЧВ, ПЯ и Сg3 один и тот же глиоцит находился от них на разном расстоянии. Полученная величина этого индекса у здоровых людей и интактных крыс свидетельствует о высокой напряженности нейроно-глиального взаимодействия в ядрах МДС (особенно дофаминергических) по сравнению с таковой в дофаминоцептивных слоях цингулярной коры.

Таким образом, нейроны МДС у здоровых взрослых людей изменены значительно больше, чем у интактных половозрелых крыс. Изменение нейронов МДС у человека убывает с увеличением расстояния от ядер ретикулярной формации, как

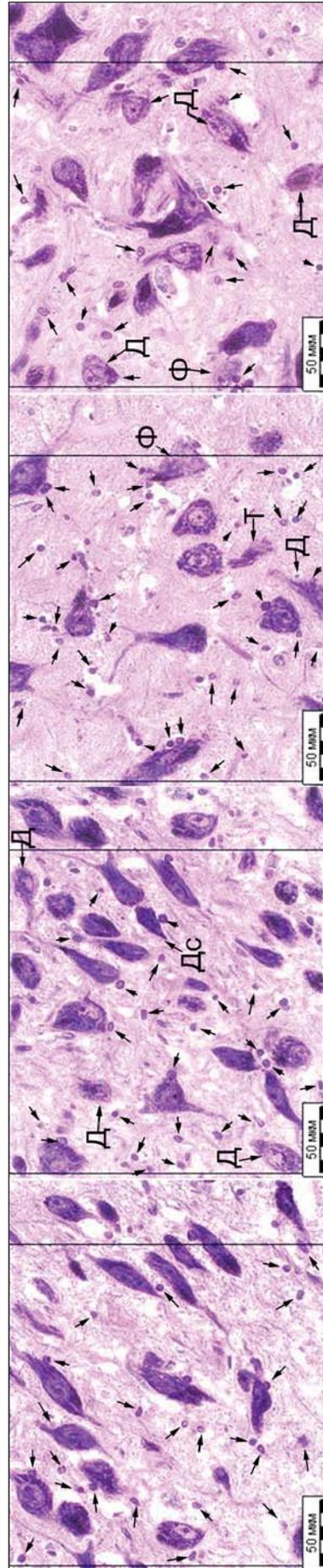
и количество катехоламинергических волокон медиального пучка переднего мозга, до минимума в недофаминоцептивном слое V поля 1 [13, 26]. В паранигральном ядре ВОП более 25% нейронов тeneвидные. Более 30% нейронов прилежащего ядра гипохромные и тeneвидные. Около 25% нейронов поля 24б тeneвидные, гипохромные и пикноморфные. Напряженность нейроно-глиального взаимодействия в дофаминергических ядрах у человека и интактных крыс значительно больше, чем в проекционных отделах МДС и не относящихся к ней слоях поля 1. Локальные изменения нейронов МДС человека и высокая напряженность нейроно-глиального взаимодействия в дофаминергических ядрах означают стертость границ между нормой и патологией и меньшую прочность данной системы, чем в корковых полях, удаленных от источника катехоламинергических волокон. Воздействие на нейроны МДС стресса и интоксикаций увеличивает количество поврежденных нейронов, снижает уровень дофаминовой медиации и предрасполагает к развитию аддикции [1, 23, 25]. Прямые доказательства причины изменений нейронов МДС не известны.

ЛИТЕРАТУРА

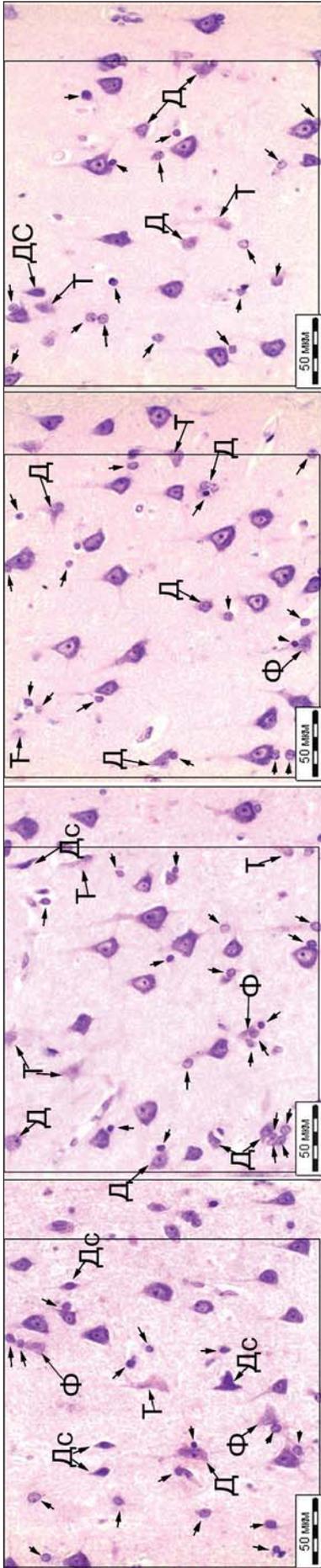
1. Анохина И.П., Арзуманов Ю.Л., Веретинская А.Г. и др. Диагностика генетической предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ. В кн.: Проблемы диагностики и лечения алкоголизма и наркоманий. М., Анахарсис, 2001, с. 6-29.
2. Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т. и Афанасьев А.В. Острая интоксикация этиловым алкоголем. СПб., Интермедика, 2002.
3. Востриков В.М. Олигодендроглия в мозге человека при шизофрении и аффективных расстройствах: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008.
4. Должанский О.В. Судебно-медицинская оценка морфологических изменений головного мозга при хронических



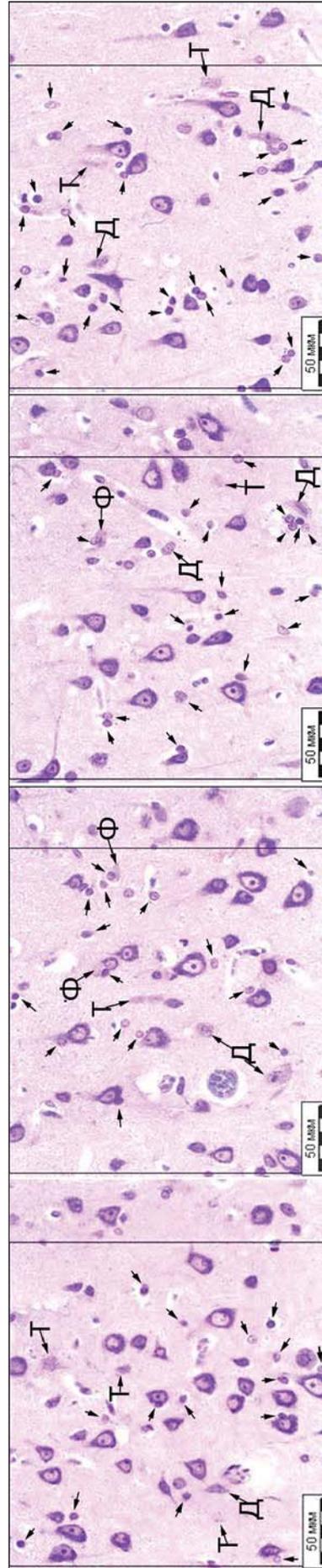
a



б



В



Г

Количество и морфологические особенности нейронов переднего медиального отдела паранигрального ядра вентральной области покрышки (а), компактной части черного вещества (б), слоя III прегенуального отдела поля 24б (в) и в слое V сенсорной коры (поле 1) (г) в четырех последовательных квадратах общей площадью 0,25 мм² у здорового человека 24 лет после кататравмы.

Т — тенивидные нейроны; Ф — фагоцитируемые тенивидные нейроны; дистрофически измененные нейроны: Д — гипохромные; Дс — сморщенные гиперхромные; стрелки — макроглиоциты. Окраска крезидовым фиолетовым по методу Ниссля.

- опийных наркоманиях: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
5. Дробленков А.В. и Карелина Н.Р. Структурные особенности нейронов и макроглиоцитов взаимосвязанных отделов мезоаккумбацингуглярной дофаминергической системы крыс. *Морфология*, 2009, т. 136, вып.5, с. 11–17.
 6. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. М., Наука, 1965.
 7. Лакин Г.Ф. Биометрия. Учебное пособие для биологических специальностей вузов. М., Высш. школа, 1980.
 8. Нуманд Л.Б. и Оттер М.Я. Реакция организма на действие барбитуратов и активность моноаминергических процессов в мозге. *Фармакол. и токсикол.*, 1983, № 3, с. 23–25.
 9. Певзнер Л.З. Функциональная биохимия нейроглии. Л., Наука, 1972.
 10. Писарев В.Б., Баннов А.Н. и Должанский О.В. Морфофункциональная характеристика срединного центра таламуса крыс в условиях эмоционального стресса. В кн.: *Морфология компенсаторных и приспособительных процессов при различных приспособительных состояниях*. Волгоград, изд. Волгоградск. мед. акад., 1998, т. 54, вып. 2, с. 97–122.
 11. Уранова Н.А. Дофаминергическая система мозга при шизофрении (ультраструктурно-морфометрическое исследование): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1995.
 12. Chrousos G.P. and Gold P.W. The concepts of stress system disorders: overview of behavioral and physical homeostasis. *J. Am. Med. Inform. Assoc.*, 1992, v. 267, p. 1244–1252.
 13. Bjorklund A. and 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.
 14. Brown R.M., Crane A.M. and 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, v. 168, p. 133–150.
 15. 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. 5846–5853.
 16. 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. Therapy*, 1995, v. 273, p. 373–379.
 17. Hassler R. Zur Normalenanatomie der Substantia nigra. *J. Psychol. Neurol.*, 1937, Bd. 48, H. 1–2, S. 1–55.
 18. Hyden H. Behavior, neural function and RNA. *Prog. Nucleic Acid Res. Mol. Biol.*, 1967, v. 6, p. 187–218.
 19. Koob G.F. Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol., Sci.*, 1992, v. 13, № 5, p. 177–180.
 20. Le Moal M. and Simon H. Mesocorticolimbic dopamine network: functional and regulatory roles. *Physiol. Rev.*, 1991, v. 71, p. 155–234.
 21. McBride W.J., Murphy J.M., Lumeng L. and Li T.K. Serotonin, dopamine and GABA involvement in alcohol drinking of selectively bred rats. *Alcohol*, 1990, v. 7, № 3, p. 199–205.
 22. Oads R.S. and Halliday G.M. Ventral tegmental system: neurobiology. I. Anatomy and connectivity. *Brain Res. Rev.*, 1987, v. 12, p. 117–165.
 23. Richards J.G. Ultrastructural effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurons in the rat brain. In: *6-hydroxydopamine and catecholamine neurons*. Amsterdam, North-Holland Publ., 1971, p. 151–161.
 24. Rossetti Z. L., Hmaidan Y. and 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, № 2–3, p. 227–234.
 25. Shabanov P.D., Lebedev A.A., Drobленков A.V. and Lubimov A.V. Delayed behavioral and morphological subsequences of activation of the stress-antistress system in early ontogeny in rats. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2008, v. 11, suppl. 1, p. 208.
 26. Steward O. *Functional Neuroscience*. New-York, Springer, 2000.
 27. Wise R.A. and Rompre P.P. Brain dopamine and reward. *Ann. Rev. Psychol.*, 1989, v. 40, p. 191–225.

Поступила в редакцию 14.12.09
Получена после доработки 08.04.10

PATHOLOGIC CHANGES OF NEURONS OF MESOCORTICOLIMBIC DOPAMINERGIC SYSTEM IN HEALTHY HUMANS AND RATS

A.V. Drobленkov

The purpose of the present study was to demonstrate pathologically changed forms of neurons and intensity of the neuroglial interactions which represented the normal standard for the interconnected parts of mesocorticolimbic dopaminergic system (MDS) in 6 intact adult female Wistar rats and in 5 healthy humans aged 24–45 years. The percentages of unchanged, hypochromic, pyknomorphic and ghost neurons in proportion to their total number were determined in the anteromedial part of paranigral nucleus of ventral tegmental region of midbrain tegmentum (TVR), compact part of black substance (BS), anteromedial part of accumbent nucleus (NA) close to anterior brain commissure and in middle of layer III of a pregenual part of field 24b (Cg3 in rats). The structures of the brain, unrelated to MDS — layers III and V of field 1 — were investigated as the control. The data obtained indicate significant changes of MDS neurons in the healthy people as compared to those in the intact rats. The number of pathologically changed MDS neurons, as well as the number of fibers in medial forebrain bundle, were shown to decrease with the increase of distance from catecholaminergic nuclei of reticular formation, reaching the minimum in non-dopaminoceptive and low-noradrenoceptive layer V of field 1. More than 25% of the neurons in TVR paranigral nucleus were ghost cells. Over 30% of NA neurons were hypochromic and ghost cells. About 25% of neurons in field 24b were ghost cells, hypochromic and pyknomorphic. The intensity of neuronoglia interaction in human and rat dopaminergic nuclei is significantly greater than in the projectional parts of MDS and in the layers of field 1, unrelated to it. Local changes of MDS neurons in man and high intensity of neuronoglia interactions in dopaminergic nuclei reflect the blurring of the boundaries between the normal state and pathology and lower durability of this system, as compared to that of the cortical fields remote from the source of catecholaminergic fibers.

Key words: *brain, mesocorticolimbic dopaminergic system, neuronoglia interaction.*

Department of Human Anatomy, St. Petersburg State Pediatric Medical Academy, St. Petersburg Bureau of Forensic Medical Examination