

© А.В. Дробленков, Н.Р. Карелина, 2012
УДК 613.81:611.018.8:616-053.1

А.В. Дробленков и Н.Р. Карелина

УСИЛЕНИЕ ЗАПРОГРАММИРОВАННОЙ ГИБЕЛИ И ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МЕЗОКОРТИКО-ЛИМБИЧЕСКОЙ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КАК ВОЗМОЖНАЯ ПРИЧИНА ВРОЖДЕННОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ЗАВИСИМОСТИ

Кафедра анатомии человека (зав. — проф. Н.Р. Карелина), Санкт-Петербургская государственная педиатрическая медицинская академия; Бюро судебно-медицинской экспертизы Санкт-Петербурга (нач. — проф. Г.П. Лавренюк), e-mail: Droblenkov_a@mail.ru

Известно, что в основе врожденной алкогольной зависимости (ВАЗ) заложена недостаточность мезокортико-лимбической дофаминергической системы (МДС). Отсутствие данных о количестве, объеме тел нейронов МДС и скорости их запрограммированной гибели у потомства алкогользависимых людей и животных затрудняет понимание патогенеза ВАЗ. Изучали морфологические изменения нейронов и число макроглиоцитов основных отделов МДС у потомства интактных крыс Вистар ($n=20$) и крыс, употреблявших 15% раствор этанола в течение 5 мес, включая период спаривания и беременности ($n=20$). Материал получен на 0-, 5-, 10-е и 61-е сутки. На срезах, окрашенных по Ниссля и при использовании метода выявления глиального фибриллярного кислого белка, определяли доли неизмененных, гипохромных, пикноморфных и теневидных нейронов, объем неизмененных нейронов, количество олигодендроцитов, астроцитов и глиоцито-нейрональный индекс. На 61-е сутки жизни крыс выявлено значительное сокращение числа неизмененных и малоизмененных нейронов МДС вследствие усиления запрограммированной гибели нейронов (апоптоза) и их сморщивание в сочетании с частичным компенсационным увеличением выраженности нейроно-глиальных взаимоотношений (за счет олигодендроцитов), а также наличие у этих животных алкогольной мотивации.

Ключевые слова: головной мозг, мезокортико-лимбическая дофаминергическая система, нейроно-глиальное взаимоотношение, апоптоз, алкогольная зависимость

Одной из главных причин врожденной, в том числе генетически обусловленной, алкогольной зависимости является устойчивый дефицит дофаминовой (преимущественно) и норадреналиновой медиации в отделах мезокортико-лимбической дофаминергической системы (МДС) [18, 21]. Этот дефицит, с одной стороны, обусловлен недостаточностью выработки медиаторов в ядрах ствола мозга, которые в норме усиливают электрохимические функции МДС [3]. С другой стороны — дефицит медиаторной передачи обусловлен снижением числа и мест связывания дофамина D_1 – D_5 -рецепторами на мембранах нейронов проекционных отделов этой системы. У крыс перечисленные фармакологические дефекты МДС сопровождаются алкогольной мотивацией, установленной при функциональном тестировании [21]. У человека выявлена связь A1-аллели гена D_2DR , уменьшения числа D_2 -рецепторов в МДС и развития тяжелого алкоголизма, а также увеличения числа поступков, связанных с получением удовольствия [15]. Доказана также связь изменения структуры генов, кодирующих экспрессию D_2 – D_5 -рецепторов и предрасположенности к алкоголизму, расстройствам темперамента и поведения личности [1].

Основными отделами МДС, определяющими состояние зависимости, являются: прилежащее

ядро (nuc1. accumbens — ПЯ) — немотивированный центр аддиктивного поведения [13, 22], передняя цингулярная кора (глубокие дофаминергические слои цингулярного поля 3 у крыс — Cg3) — центр висцерального мозга, определяющий чувство внутреннего комфорта [17], префронтальная кора (поля 9, 10, 46 человека по Бродману) — мотивационный центр [3, 19], миндалевидное тело — побудительный центр [11], гиппокамп (мнестический центр) и др. На всех них проецируются аксоны нейронов ядер вентральной области покрышки (ВОП) и компактной части черного вещества (ЧВ), следующие в составе медиального пучка переднего мозга [14].

Количество дофамина, высвобождаемого в синапсах и взаимодействующего с постсинаптической мембраной нейронов в проекционных отделах МДС, зависит от их морфофункционального состояния и трофико-пластического влияния, которое оказывают на нейроны макроглиоциты — олигодендроциты и астроциты. Последние способны выступать в роли доноров РНК, аминокислот [10, 20] и факторов роста [16, 27], необходимых для созревания и поддержания жизнедеятельности нейронов.

Однако отсутствие данных о количестве, объеме тел нейронов МДС и скорости их запрограммированной гибели у потомства алкогольза-

висимых людей и самок белых крыс затрудняет понимание патогенеза врожденной алкогольной зависимости. Цель настоящей работы — выявление морфологических изменений нейронов и нейроно-глиальных взаимоотношений в МДС при воздействии этанола для уточнения механизмов врожденной алкогольной зависимости.

Материал и методы. Левосторонние подотделы МДС, стандартизированные у взрослых крыс [4], были исследованы у 20 интактных крыс-самок линии Вистар сразу после рождения (0 сут) на 5-, 10-е и 61-е сутки жизни (по 5 в каждой возрастной группе). Эти же подотделы МДС в аналогичные периоды жизни изучали у 20 особей (отобраны самые крупные), рожденных самками, содержащимися в условиях длительной алкогольной интоксикации. Последние в течение 5 мес, в период спаривания и беременности находились в стандартных условиях вивария на сухом корме, в качестве единственного источника жидкости получали 15% раствор этанола. Головной мозг крысят через 3 мин после декапитации, осуществленной в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ № 755 от 12.08.1977 г.), фиксировали в 9% растворе нейтрального формалина, обезживали в этаноле возрастающей концентрации и заливали в парафин, изготавливали серийные срезы головного мозга во фронтальной плоскости толщиной 3 мкм. Срезы паранигрального ядра ВОП и компактной части ЧВ делали на уровне передней границы соседних тел. Скорлуповая и ядерная части ПЯ были исследованы в его среднем отделе между передней мозговой спайкой и комплексом обонятельных ядер нижнемедиального края полушария (область проекции паранигрального ядра и медиального подотдела передней части ЧВ). Дофаминоцетивный слой VI прегенуальной цингулярной коры (Cg3) был исследован на срезах вблизи основания передних щипцов; слой III супрагенуальной цингулярной коры (Cg2) был изучен на тех же срезах, что и ПЯ.

Срезы окрашивали крезиловым фиолетовым по методу Ниссля. Нейроны подсчитывали после их идентификации согласно классификации Ю.М. Жаботинского [5] как неизмененные, гипохромные, сморщенные (пикноморфные) и тeneвидные. Количество нейронов и макроглиоцитов определяли на площади 0,01 мм² со стороны квадрата 100 мкм в 5 срезах серии, состоящей из каждого 5-го последовательного среза (групповое n=25). Подсчет клеток в ПЯ на 61-е сутки производили на 1 срезе у каждого из 5 животных на площади пяти последовательных квадратов, начиная от передней спайки мозга. Учитывали клетки с различимыми ядрами. Вычисляли количество тел нейронов на 0,01 мм² (плотность) и объем неизмененных нейронов (по формуле объема эллипсоида $V = \frac{1}{6} \pi D_1 \cdot D_2 \cdot D_3$, где D_{1-3} — продольный, поперечный и косой диаметры). Глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP) в астроцитах выявляли при помощи антител мыши (клон GA5, разведение 1:250), набора VECTASTAIN ABC, США (со вторичными биотинилированными антителами) и хромогена — диаминобензидина (DAB). Определяли также глиоцито-нейрональный индекс (как отношение количества перинейрональных сателлитов к количеству неизмененных или малоизмененных нейронов). Перинейрональным сателлитом считали макроглиоцит, ядро которого находилось на расстоянии не более 2,5 мкм от тела неизмененного нейрона. Это расстояние составляет половину от среднего диаметра ядра олигодендрокита (наи-

более частый вид сателлита) и не превышает толщину его узкой цитоплазмы. Для сравнения величин объема нейронов и глиоцито-нейронального индекса в каждом исследованном периоде жизни в отделах МДС (ВОП, ЧВ, ПЯ, Cg3, Cg2) вычисляли коэффициент линейной корреляции (Excel).

Для установления фактической связи выявленных морфологических изменений с развитием врожденной алкогольной зависимости определяли уровень последней в двухполюсном тесте (в одной поилке была вода, в другой — 15% раствор этанола) [8]. О степени зависимости судили по индексу предпочтения этанола. Он был вычислен как отношение объема употребленного этанола к объему употребленной воды в течение 3 с у 6 крыс в возрасте 2 мес, рожденных самками, потреблявшими 15% раствор этанола в течение 5 мес, и у 10 крыс, рожденных интактными самками. Ошибку средних количественных данных определяли по методике Г.Ф. Лакина [7] для малых выборок. Оценку статистической значимости их различий средних определяли по критерию Стьюдента и считали значимыми при $P < 0,05$.

Результаты исследования. У крыс в исследованных подотделах МДС уже с момента рождения были идентифицированы неизмененные, пикноморфные, гипохромные и тeneвидные нейроны (рис. 1, а, б). Гипохромные нейроны были лишены хромотофильного вещества, выглядели реже набухшими и чаще сморщенными, имели участки стертости рельефа поверхности; у многих — определялись характерные для апоптоза участки конденсации хроматина на внутренней поверхности ядра. Тeneвидные нейроны были определены по сморщенному контуру ядра, имевшему участки стертости. Цитоплазма и контур клеточного тела у них были неразличимы. Большинство тeneвидных нейронов имели вид полых деформированных контуров ядерной оболочки.

Сразу после рождения тела неизмененных нейронов дофаминергических ядер имели более зрелый вид, чем в проекционных отделах. Нейроны глубоких слоев прегенуального цингулярного поля Cg3 и ПЯ были расположены в виде групп и цепочек; их цитоплазма имела вид узкого перинуклеарного ободка. Они выглядели наименее дифференцированными.

Объем неизмененных и малоизмененных нейронов в раннем постнатальном периоде в дофаминергических ядрах значимо возрос с момента рождения до 5-х суток, а в ПЯ — с 5-х по 10-е сутки. С 10-х суток до конца позднего постнатального периода (61-е сутки) значительно увеличился объем этих нейронов во всех исследованных отделах МДС ($P < 0,05$; рис. 2, а). В дальнейшем объем нейронов значимо не изменялся. В определенной мере аналогичным образом увеличивался глиоцито-нейрональный индекс (см. рис. 2, б).

В раннем постнатальном периоде жизни (0–10 сут) доля тeneвидных нейронов параниграль-

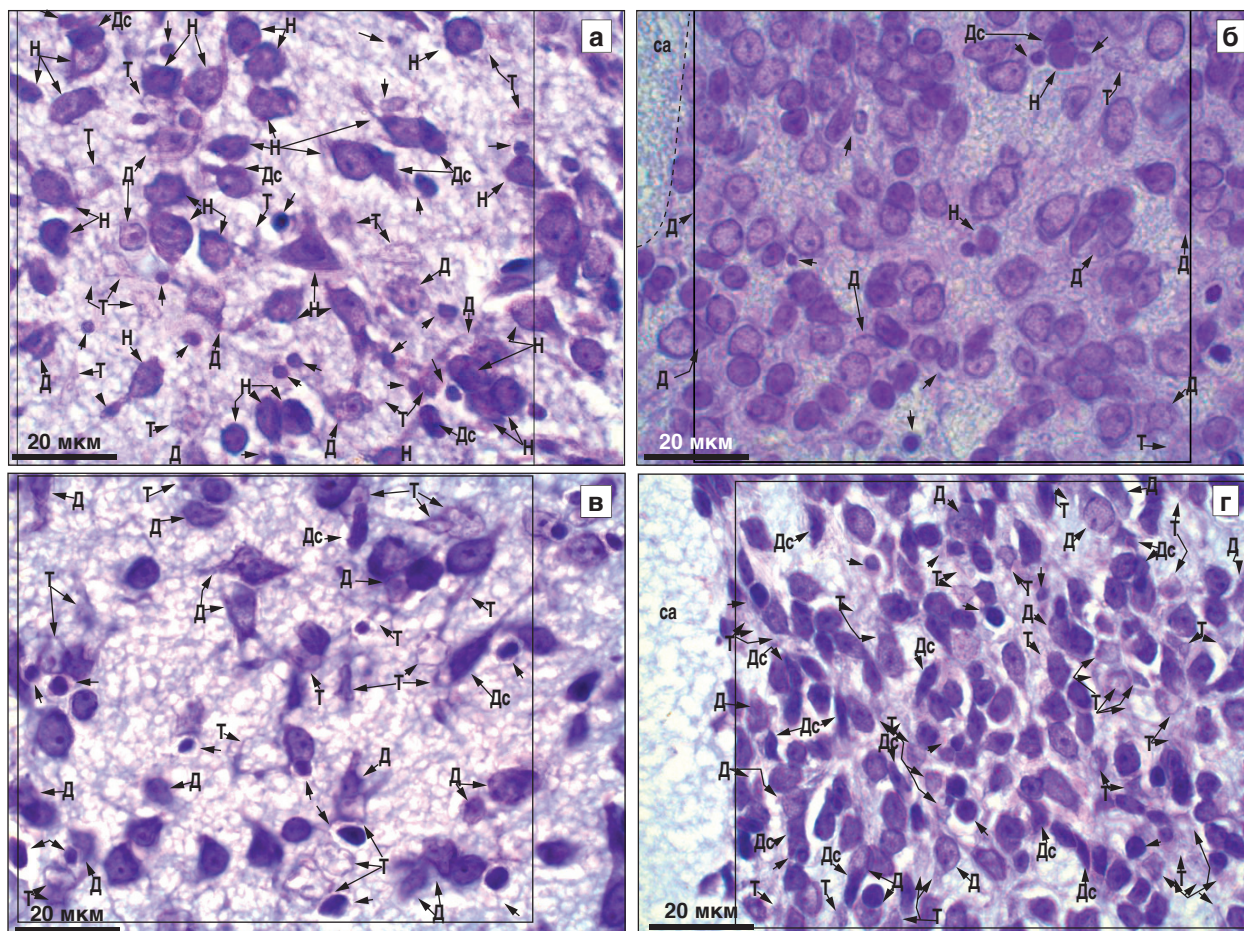


Рис. 1. Нейроны и макроглиоциты паравентрального ядра вентральной области покрышки (а, в) и прилежащего ядра (б, г) у крысят сразу после рождения от intactных самок (а, б) и от самок, содержавшихся в условиях длительной алкогольной интоксикации (в, г).

Н — неповрежденный нейрон; Д и Дс — дистрофически измененные нейроны (гипохромные и гиперхромные сморщенные); Т — тенистые нейроны; са — передняя спайка мозга. Стрелки — макроглиоциты. Рамкой ограничены 0,01 мм² площади среза. Окраска крезильовым фиолетовым по Нисслю.

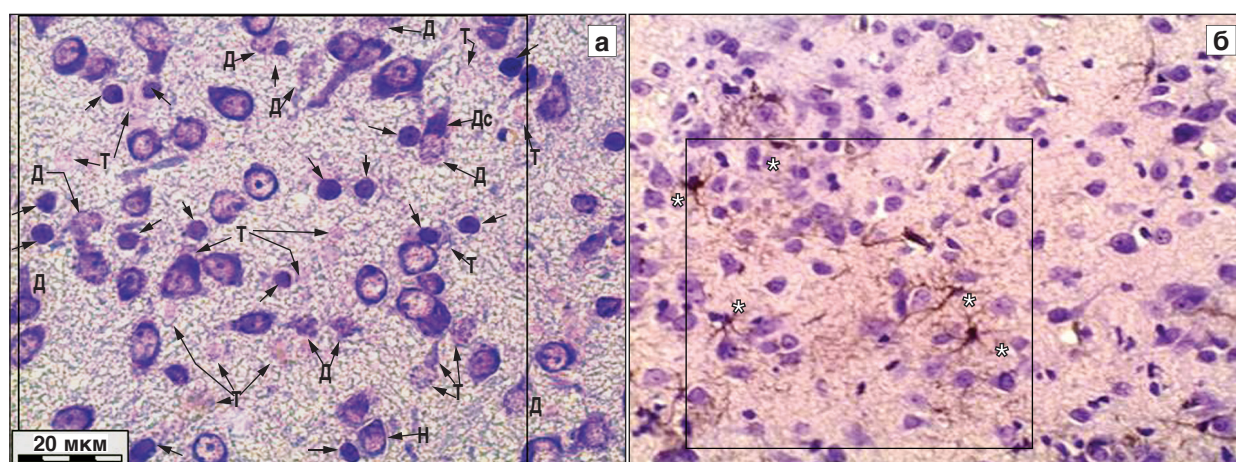


Рис. 4. Нейроны и макроглиоциты паравентрального ядра вентральной области покрышки на 5-е сутки постнатального развития крысы.

Звездочки — астроциты. Остальные обозначения те же, что на рис. 1. Рамкой ограничены 0,01 мм² площади среза. а — окраска крезильовым фиолетовым по Нисслю; б — реакция на глиальный фибриллярный кислый белок и окраска крезильовым фиолетовым по Нисслю. а — об. 63, ок. 10; б — об. 40, ок. 10.

ного ядра ВОП значительно преобладала над их долей в остальных отделах МДС (рис. 3, а). В компактной части ЧВ сразу после рождения доля измененных нейронов (гипохромных и тeneвидных) была меньше, чем в паранигральном ядре ВОП, но больше, чем в проекционных отделах. Значительное сокращение доли гипохромных и тeneвидных нейронов до единичных клеток в дофаминергических ядрах происходило к 61-м суткам жизни ($P < 0,05$).

В проекционных отделах МДС сразу после рождения измененные нейроны были единичными (см. рис. 3, б). К 5-м суткам их доля многократно возрастала. Особенно значительно (более чем в 7 раз) увеличивалась доля гипохромных нейронов в ПЯ. В поздний постнатальный период (10–61-е сутки жизни) во всех проекционных отделах значимо возрастала доля тeneвидных нейронов, а доля гипохромных — значимо снижалась.

Высокая доля пикноморфных нейронов определяется сразу после рождения в дофаминергических ядрах ($3,3 \pm 0,6\%$ — в ВОП и $6,9 \pm 0,5\%$ — в ЧВ), с 5-х суток — снижалась до единичных клеток.

Дифференцировка астроцитов у только что родившихся крыс еще не завершена. Отделы МДС содержали единичные GFAP⁺-астроциты лишь в дофаминергических слоях передних цингулярных полей (рис. 4). Астроциты в ПЯ созревали к 10-м суткам. Развитие олигодендроцитов в отделах МДС к моменту рождения в основном было завершено. Их количество в компактной части ЧВ от рождения до 5-х суток жизни несколько увеличивалось, после чего до периода зрелости оно значительно превышало количество олигодендроцитов в остальных отделах МДС ($P < 0,05$).

Длительное воздействие этанола на материнский организм у потомства крыс во всех отделах МДС уже к рождению вызывало значительное увеличение доли гипохромных и тeneвидных нейронов, а также уменьшение объема тел малоизмененных нейронов по сравнению с таковыми у интактных животных (см. рис. 2, а; 3, а, б). Доля пикноморфных нейронов в эксперименте существенно не отличалась от их доли у интактных крыс. Морфологические виды измененных нейронов не отличались от таких же клеток у интактных крыс; большинство нейронов характеризовались различными стадиями сморщивания и обладали известными признаками апоптоза

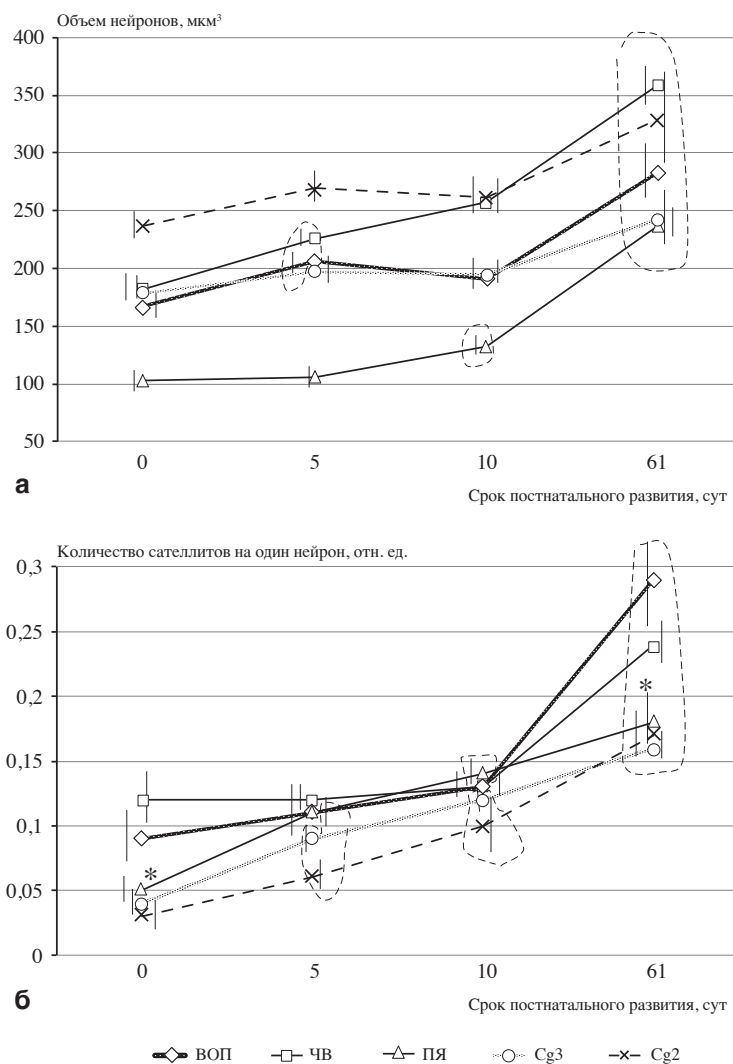
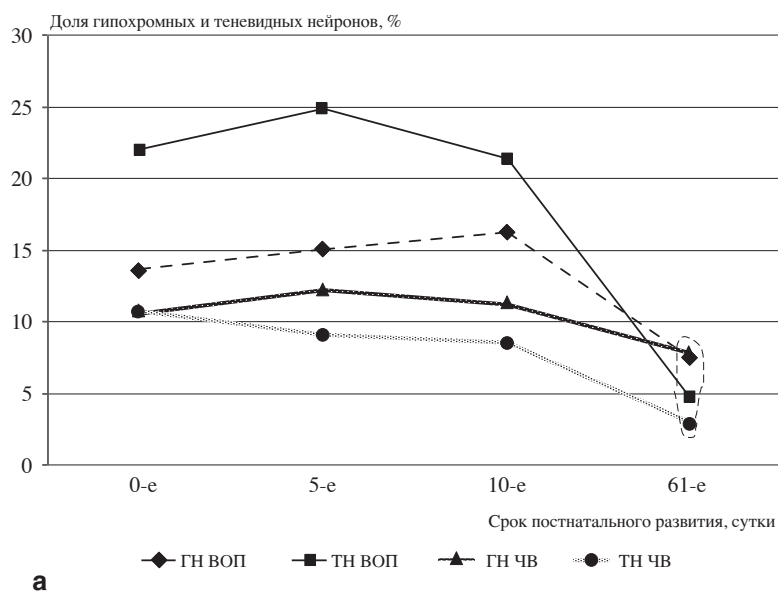


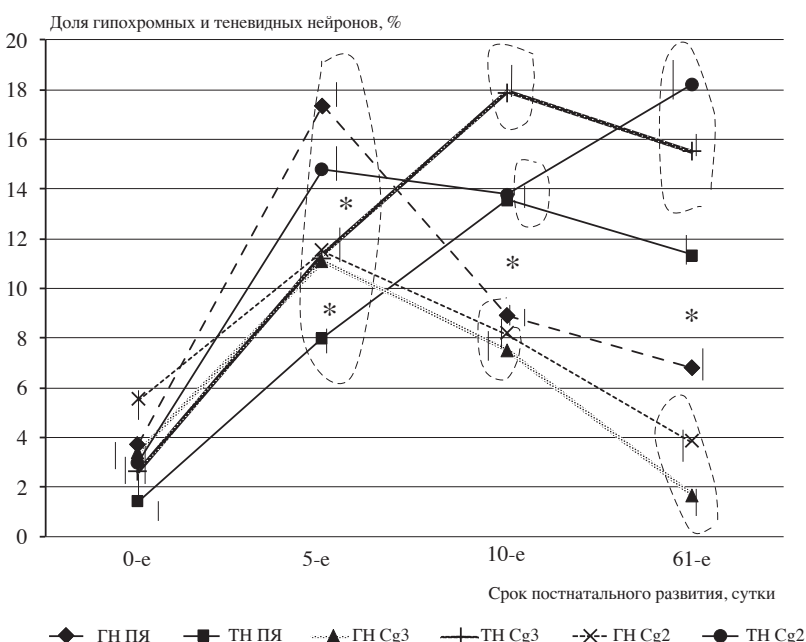
Рис. 2. Объем неизмененных нейронов (а) и глиocyто-нейрональный индекс (б) в отделах мезокортико-лимбической дофаминергической системы (МДС) у интактных крыс.

ВОП — паранигральное ядро вентральной области покрышки; ЧВ — компактная часть черного вещества; ПЯ — прилежащее ядро; Cg3 — глубокие слои 3-го цингулярного поля (прегенуального); Cg2 — слой III 2-го цингулярного поля (супрагенуального). Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки; звездочки — различия индекса в дофаминергических ядрах и проекционных отделах МДС значимы при $P < 0,05$.

(см. рис. 1, в, г). Многие неизмененные и малоизмененные нейроны, однако, выглядели несколько уменьшенными в размерах и более гиперхромными. В отличие от пикноморфных клеток, рельеф их клеточной поверхности был ровным, а гиперхромия выражена слабо. Суммарное количество нейронов в ПЯ, Cg3 и Cg2 сразу после рождения у подопытных животных было значительно больше, чем у контрольных ($P < 0,05$), из-за более компактного расположения незрелых нейронов. В итоге по достижении половой зрелости общая численность малоизмененных нейронов в эксперименте во всех отделах МДС была значительно сокращена (в 1,4–2,0 раза; $P < 0,05$).



а



б

Рис. 3. Доля гипохромных и тeneвидных нейронов в дофаминергических ядрах (а) и в проекционных отделах мезокортико-лимбической дофаминергической системы (б) у интактных крыс.

Звездочки — различия долей гипохромных и тeneвидных нейронов значимы при $P < 0,05$; вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки; пунктиром обведены значимо различающиеся доли нейронов по сравнению с таковыми в предыдущий срок постнатального развития ($P < 0,05$). ГН — гипохромные нейроны, ТН — тeneвидные нейроны. Остальные обозначения те же, что на рис. 2.

Во все исследованные сроки эксперимента было значимым компенсаторное увеличение числа олигодендроцитов, перинейрональных сателлитов и глиоцито-нейронального индекса (см. рис. 1, в, г; 4). Число GFAP⁺-астроцитов до 10-х суток жизни в МДС было значительно снижено ($P < 0,05$). При

рождении в дофаминергических ядрах и ПЯ эти клетки отсутствовали. Количественного уровня у интактных крыс астроциты МДС в эксперименте достигли на 10-е сутки.

При сопоставлении величин объема нейронов и глиоцито-нейронального индекса в каждом исследованном периоде жизни в отделах МДС (ВОП, ЧВ, ПЯ, Cg3, Cg2) был выявлен высокий коэффициент линейной корреляции: 0,98–0,94–0,89–0,80–0,89.

Индекс предпочтения этанола у интактных 2-месячных животных был равен нулю (они не употребляли этанол), а у экспериментальных животных того же возраста он возрос до 0,8 отн. ед.

Обсуждение полученных данных. В постнатальном развитии нейронов МДС, судя по изменению их объема, рационально выделить два периода дифференцировки. В раннем постнатальном периоде (до 5-х суток) наблюдается высокий темп дифференцировки нейронов дофаминергических ядер и увеличение скорости дифференцировки прилежащего ядра (5–10-е сутки). В позднем постнатальном периоде (10–61-е сутки) дифференцируются нейроны всех исследованных отделов МДС. Дифференцировка нейронов завершается к концу 2-го месяца жизни. Эти наши данные дополняют и развивают известные сведения о ранней пренатальной дифференцировке нейронов дофаминергических ядер у крыс [26], опережающей дифференцировку неокортекса и особенно дофаминацептивных слоев прегенуальной цингулярной коры [6]. Вероятно, ускоренная дифференцировка дофаминергических нейронов необходима для последующего развития и синаптогенеза нейронов проекционных отделов МДС, поскольку при снижении концентрации моноаминов в лимбической коре выявлены индукция апоптоза и повреждение синаптического аппарата пирамидных нейронов [9].

Высокое значение коэффициента линейной корреляции объема нейронов и степени нейроно-глиального взаимоотношения косвенно свидетель-

ствует о стимулирующем влиянии макроглиоцитов на дифференцировку нейронов (за счет транспорта ряда факторов роста). Оба эти параметра являются информативными морфометрическими критериями оценки процесса дифференцировки нейронов.

Для морфологической характеристики нормы, наряду с установлением численности нейронов, нужно учитывать и характерные особенности их гибели. Несмотря на то, что в настоящее время признаки апоптоза хорошо изучены с помощью различных современных иммуноцитохимических методик (с использованием маркеров), до сих пор количественные показатели оценки гибели нейронов в различных отделах мозга человека и животных, включая и МДС, остаются не выясненными. Попытки его оценить по убыли числа нейронов мозжечка в пери- и постнатальные периоды показали, что массовая гибель нейронов наблюдается в раннем постнатальном периоде и заканчивается при половом созревании [2].

Результат сопоставления изменений долей гипохромных и тeneвидных нейронов в процессе развития МДС сделал возможным разграничить начальную и заключительную фазы их запрограммированной гибели. О ее начале свидетельствовало увеличение доли гипохромных нейронов, а о завершении — увеличение доли тeneвидных клеток. Сразу после рождения в дофаминергических ядрах доля гипохромных и особенно тeneвидных нейронов больше, чем в проекционных отделах. Значительная убыль доли этих нейронов в ядрах происходит между 10-ми и 61-ми сутками жизни. Значительное сокращение доли тeneвидных нейронов до единичных клеток в проекционных отделах МДС происходит только у взрослых крыс [4]. В проекционных отделах системы на 5-е сутки жизни наблюдаются резкое увеличение доли гипохромных нейронов и последующее ее уменьшение, более плавное между 10-ми и 61-ми сутками жизни. В этот поздний постнатальный период запрограммированная гибель нейронов ПЯ, Сg3 и Сg2 вступает в завершающую фазу, поскольку нарастает доля тeneвидных нейронов, а доля гипохромных — значительно снижается.

Сразу после рождения единичные GFAP⁺-астроциты содержали только дофаминоцептивные слои Сg3 и Сg2, что согласуется с данными о начале экспрессии GFAP радиальными глиоцитами неокортекса перед рождением [23]. Количество GFAP⁺-астроцитов МДС достигало такого у взрослых — 7-месячных [4] животных на 5-е сутки жизни (в ПЯ — на 10-е сутки). Количество олигодендроцитов находилось на уровне, харак-

терном для взрослых [4] уже при рождении, как и в остальных формациях мозга [24].

Воздействие этанола на развивающуюся МДС вызывало значительное ускорение процесса запрограммированной гибели нейронов, в результате приведшего к значительному сокращению их численности, уменьшению объема малоизмененных нейронов и их слабо выраженный гиперхроматоз.

Эти данные дополняют представление об индукции апоптоза нейронов лимбической коры при падении концентрации моноаминов [9]. Они также убеждают в том, что угнетение дифференцировки нейронов дофаминергических ядер за счет снижения синтеза в них ДНК и белка под воздействием этанола в пренатальном периоде [12] индуцирует массовую гибель, уменьшение объема и отсроченную разреженность нейронов проекционных отделов МДС.

Выявленное торможение экспрессии GFAP пренатальным воздействием этанола подтверждает данные, полученные на культуре радиальной глии [25]. Значительное увеличение числа олигодендроцитов, перинейрональных сателлитов и глиоцито-нейронального индекса при развитии исследованных подотделов МДС, находящихся под воздействием этанола, свидетельствуют о компенсаторной роли олигодендроглиоцитов. Именно эти клетки вырабатывают нейроно-трофические факторы — BDNF, GDNF, синтез которых прекращается с наступлением половой зрелости [16, 27].

Таким образом, выявленное значительное сокращение числа неизмененных и малоизмененных нейронов МДС вследствие усиления запрограммированной гибели нейронов (апоптоза) и их сморщивание в сочетании с частичным компенсационным увеличением степени нейроно-глиального взаимоотношения (за счет олигодендроцитов) у экспериментальных крыс на 61-е сутки жизни, а также установление у этих животных алкогольной мотивации, морфологически подтверждают концепцию развития алкогольной зависимости в условиях недостаточности дофаминовой системы.

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. Ахмедов Р.Л. и Ахмедов Л.М. Характерные изменения плотности нейронов коры мозжечка у человека. Вестн. РГУ, 2008, т. 61, № 2, с. 264.
3. Голдберг Э. Управляющий мозг. М., Смысл, 2003.

4. Дробленков А.В. и Карелина Н.Р. Структурные особенности нейронов и макроглиоцитов взаимосвязанных отделов мезо-аккумуляционной дофаминергической системы крыс. *Морфология*, 2009, т. 136, вып. 5, с. 11–17.
5. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. М., Наука, 1965.
6. Замбрицкий И.А. Лимбическая область большого мозга. М., Медицина, 1972.
7. Лакин Г.Ф. Биометрия. Учебное пособие для биологических специальностей ВУЗов. М., Высш. школа, 1980.
8. Николаев С.В. Исследование роли дофаминергических систем мозга в механизмах формирования наркотической зависимости у экспериментальных животных и модулирующего влияния субстанции Р и ее аналогов на процессы аддикции: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2001.
9. Отеллин В.А. Структурное развитие головного мозга и формирование его патологии в пренатальном онтогенезе млекопитающих. В кн.: Мозг. Теоретические и клинические аспекты. М., Медицина, 2003, с. 117–138.
10. Певзнер Л.З. Функциональная биохимия нейроглии. Л., Наука, 1972.
11. Симонов П.В. Мотивированный мозг. М., Наука, 1987.
12. Тимошенко Л.В., Скакун И.П. и Скакун Г.К. Алкогольный синдром плода. Киев, Здоровье, 1987.
13. Шабанов П.Д., Лебедев А.А. и Мещеров Ш.К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб., Лань, 2002.
14. 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.
15. Blum K. and Payne T.E. Alcohol and the addictive brain. New York, Free Press, 1991.
16. 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.
17. Devinsky O., Morrel M.J. and Vogt V.A. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain*, 1995, v. 118, p. 279–306.
18. 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, v. 273, p. 373–379.
19. Human brain in function. Ed. S.J. Richard, 2-nd ed., Amsterdam etc., Elsevier Acad. press, 2004.
20. Hyden H. Behavior, neural function and RNA. *Prog. Nucleic Acid. Res. Mol. Biol.*, 1967, v. 6, p. 187–218.
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. Modell J.G., Mountz J.M., Glaser F.B. and 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.
23. Sancho-Tello M. and Valles S. Developmental pattern of GFAP and vimentin expression in rat brain and in radial glial culture. *Glia*, 1995, v. 15, p. 157–166.
24. Uylings H.B., Van Eden C.G., Parnavelas J.G. and Kalsbee A.K. The prenatal and postnatal development of rat cerebral cortex. In: *Cerebral Cortex of the Rat*. Cambridge, MIT Press, 1990, p. 35–76.
25. Valles S., Sancho-Tello M., Minana R. et al. Glial fibrillary acidic protein expression in rat brain and in radial glia culture is delayed by prenatal ethanol exposure. *J. Neurochem.*, 2008, v. 67, № 6, p. 2425–2433.
26. Van Kampen J.M. Induction of neurogenesis in the adult rat subventricular zone and neostriatum following dopamine D₃ receptor stimulation. *Eur. J. Neurosci.*, 2004, v. 19, p. 2377–2387.
27. 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.

Поступила в редакцию 07.07.2011

Получена после доработки 02.11.2011

ACTIVATION OF PROGRAMMED CELL DEATH AND DEGENERATIVE CHANGES OF NEURONS OF MESOCORTICOLIMBIC DOPAMINERGIC SYSTEM AS A POSSIBLE CAUSE OF INHERITED ALCOHOL ADDICTION

A.V. Droblenkov and N.R. Karelina

It is known that the insufficiency of mesocorticolimbic dopaminergic system (MDS) lies in the basis of inherited alcohol addiction (IAA). The understanding of the pathogenesis of IAA is hampered by the absence of data on the number and volume of neuronal cell bodies in MDS and on the rate of their programmed cell death in the offspring of alcohol-dependent humans and animals. Morphological changes of neurons and macroglial cells of major MDS parts were studied in the offspring of intact Wistar rats (n=20) and in the offspring of female rats that consumed 15% alcohol during five months, including the periods of pairing and pregnancy (n=20). The material was obtained at 0, 5, 10, and 61 days. In brain histological sections stained with Nissl stain and using glial fibrillary acidic protein immunohistochemistry, the proportions of unaffected, hypochromic, pyknotic, and shadow-like neurons were determined together with the volume of unaffected neurons, oligodendrocyte, astrocyte numbers and neuron-glia index. At day 61 significant reduction in the number of unaffected and slightly changed MDS neurons was found that resulted from increased programmed cell death of neurons and their shrinkage accompanied by a partial compensatory increase in the intensity of neuron-glia interactions due to the increased number of oligodendrocytes. The alcohol addiction behavior of experimental animals was also demonstrated.

Key words: *brain, mesocorticolimbic dopaminergic system, neuron-glia interactions, apoptosis, alcoholic dependence*

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