

DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-66-75



УДК 615.099.036.8

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

14.03.02 – патологическая анатомия

© Е. Ю. Панкрашова, А. В. Федоров, А. В. Дробленков, 2020

Реактивные изменения клеток лимбической коры мозга при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека

Е. Ю. Панкрашова¹, А. В. Федоров², А. В. Дробленков^{2, 3*}

¹ФГБОУ ВО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава России, Астрахань, Россия

²ФГБНУ «Институт экспериментальной медицины», Санкт-Петербург, Россия

³ГБУЗ «Бюро судебно-медицинской экспертизы», Санкт-Петербург, Россия

Цель работы – выявление особенностей реакций нейронов и клеток макроглии в лимбической церебральной коре при отравлении этанолом (ОЭ), алкогольной абстиненции (АА) и хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) у человека.

Материал и методы. Гистологические срезы поля 24 б 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 численности и доли нейронов в идентификационных группах (неизмененных / малоизмененных, гипохромных, сморщенных гиперхромных, «клеток-теней»), числа клеток-сателлитов и отношения клеток-сателлитов к числу малоизмененных нейронов (глио-нейрональный индекс), установление средней площади тел нейронов проводили на горизонтальных срезах передней лимбической коры (ПЛК) площадью 1 мм².

Результаты. 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 альтерлирующих факторов: токсического воздействия этанола и гиперпродукции катехоламинов. Острая реакция более выражена в дофаминергическом слое III ПЛК, чем в слое V. Она является преходящей, поскольку при 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 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 «клеток-теней», числа клеток макроглии и атрофическим сморщиванием нейронов. У лиц с ранними проявлениями алкогольной болезни признаки острого повреждения нейронов сочетаются с признаками атрофических.

Ключевые слова: этанол, алкогольная интоксикация, кора головного мозга, алкоголизм, нейроглия, нейроны, атрофия.

Cell Reactions in the Limbic Cerebral Cortex After Ethanol Poisoning, Alcohol Abstinence and Chronic Alcohol Intoxication in Humans

© E. Yu. Pankrashova¹, A. V. Fedorov², A. V. Drobленков^{2, 3*}, 2020

¹Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

²Research Institute of Experimental Medicine, St. Petersburg, Russia

³Bureau of forensic medical examination, St. Petersburg, Russia

The aim of the study was to identify characteristics of the neuron reactions and macroglial cells in the limbic cerebral cortex after ethanol poisoning, alcohol withdrawal and chronic alcohol intoxication in humans.

Material and methods. The study included Nissl stained histological sections in the area 24 b in healthy people (n=5), in people died from ethanol poisoning (in the period of ethanol resorption, n=5) and in people during alcohol withdrawal (at the end of ethanol elimination, n=5) having early signs of an alcohol disease. The number and proportion of neurons in identification groups (unmodified/low-modified, hypochromic, shriveled hyperchromic, “shadow cells”), the number of satellite cells and the ratio of satellite cells to the number of unchanged neurons (glio-neuronal index), the average area of the neuron bodies was calculated on horizontal sections of the anterior limbic cortex 1 mm² in area.

Results. The study proposed to distinguish between acute (or transient), delayed and chronic response of neuronal cells. The acute reaction that develops during ethanol poisoning is expressed by acute swelling of neurons and results from a combination of altering factors: the toxic effects of ethanol and the overproduction of catecholamines. The acute reaction is more pronounced in the dopaminergic layer III of the anterior limbic cortex

than in layer V. It is transient, since in the period of alcohol withdrawal (ethanol elimination) it regresses and becomes delayed. The latter is to increase and dominate the proportion of atrophic reduced in the size of low-modified 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, 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 macroglial cells and atrophic wrinkling of neurons. In people with early manifestations of an alcohol disease, signs of acute neuronal damage are combined with signs of atrophic ones.

Key words: ethanol, alcoholic intoxication, cerebral cortex, alcoholism, neuroglia, neurons, atrophy.

***Автор для переписки:**

Дробленков Андрей Всеволодович
Институт экспериментальной медицины, ул. Академика
Павлова, 12, Санкт-Петербург, 197376, Российская
Федерация

***Corresponding author:**

Andrei Droblenkov
Institute of Experimental Medicine, ul. Akademika Pavlova,
12, St. Petersburg, 197376, Russian Federation
E-mail: droblenkov_a@mail.ru

Введение

При смерти от алкогольной кардиомиопатии часто обнаруживаются следы этанола в моче при отсутствии его в крови и преходящие признаки острого отравления этанолом (ОЭ) во внутренних органах, в частности, лизис кардиомиоцитов [8], диффузная жировая дистрофия гепатоцитов и отек-набухание нейронов коры головного мозга [3, 24, 25], что предполагает смерть во время алкогольной абстиненции (АА). Резкое увеличение концентрации в крови ацетальдегида и катехоламинов при абстиненции [1] 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 и цитоплазмы нейронов головного мозга [3, 24]. По мнению других, при ОЭ в коре большого мозга преобладают распространенные ишемические изменения нейронов с кариопикнозом, сморщиванием тел нейронов, сопровождающиеся лизисом единичных нейронов и слабо выраженной глиальной реакцией [12, 14]. Для АА принято считать характерным массовую гибель нейронов (образова-

ние клеток-«теней») [11]. При хронической этаноловой интоксикации, как принято считать, реакциями клеток мозга являются: уменьшение числа и лизис части нейронов, пролиферация клеток олигодендроглии по ходу капилляров [9, 12].

Особенная уязвимость нейронов МДС выявлена не только при ряде воздействий на головной мозг, таких как хроническая алкогольная интоксикация [8], воздействие морфина [4] и стресс [6], но и у здоровых молодых организмов по сравнению с формациями, не относящимися к дофаминергической системе [5]. При экспериментальном остром ОЭ степень острого набухания нейронов оказалась более выражена в дофаминергическом паранигральном ядре среднего мозга и передней лимбической коре (ПЛК), чем в слое V поля I [5], 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 [15, 26]. Известны также и особенности распределения в неокортексе у приматов и человека дофаминергических и норадренергических волокон [23, 27]. 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 24 б, тогда как численная плотность норадренергических волокон преобладает в слоях V и VI.

Известно также, что дофамин и норадреналин в высоких концентрациях обладают нейротоксическим действием [15, 19, 28]. 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 [2]. 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 исследования

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 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 лица (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 (алкогольного гепатита, цирроза печени, печеночной энцефалопатии) 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 [8], то есть диагностировать фазу элиминации этанола [12] при алкогольном абстинентном синдроме [1].

Фрагменты головного мозга были вырезаны при аутопсии не позже, чем через 12 ч после наступления смерти, фиксированы в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, плотнены в изопропиловом спирте и залиты в парафин по стандартной схеме. Срезы толщиной 3 мкм были окрашены крезиловым фиолетовым по методу Ниссля в комбинации с реактивом Шиффа (Bio-Optica,

Italy). Микроскопирование проводили с помощью микроскопа Leica DM2500, Германия, для изменения площади использовали компьютерную программу Imagescope (Электронный анализ, Россия), для фотографирования – цифровой фотоаппарат Leica DFC290 (Германия). Подсчет нейронов проводили после их идентификации по светооптическим характеристикам [7] на неизменные или малоизмененные, гипохромные (преимущественно набухшие), сморщенные гиперхромные и теневидные. Подсчет нейронов и клеток макроглии проводили на площади, равной 0.25 мм², в каждом из 4 последовательных квадратов со стороной 250 мкм (n=20). Определяли средние значения количества и доли тел нейронов в идентификационной группе, число клеток макроглии, клеток-сателлитов и глиоцито-нейрональный индекс (отношение количества клеток-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) [10, 18, 21, 29]. Параметры нейроно-глиальных взаимоотношений оказались динамичными при морфологическом исследовании разных моделей интоксикаций: опиатной [4, 13] и алкогольной [5]. При использовании пакета статистической программы GraphPad PRISM 6.0 (GraphPad Software, USA) было установлено, что распределение параметров каждого вариационного ряда (n=20) было отличным от нормального. Поэтому для установления достоверности различий величин вычисляли их медиану, верхний и нижний квартили, которые сравнивали, используя непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение

Большинство тел нейронов в слоях III и V поля 24 б, 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, рис. 2а и рис. 3а). Единичные нейроны были гипохромными, лишенными хроматофильных глыбок, некоторые из них имели сморщенную форму и участки стертости контура клеточной и ядерной поверхности.

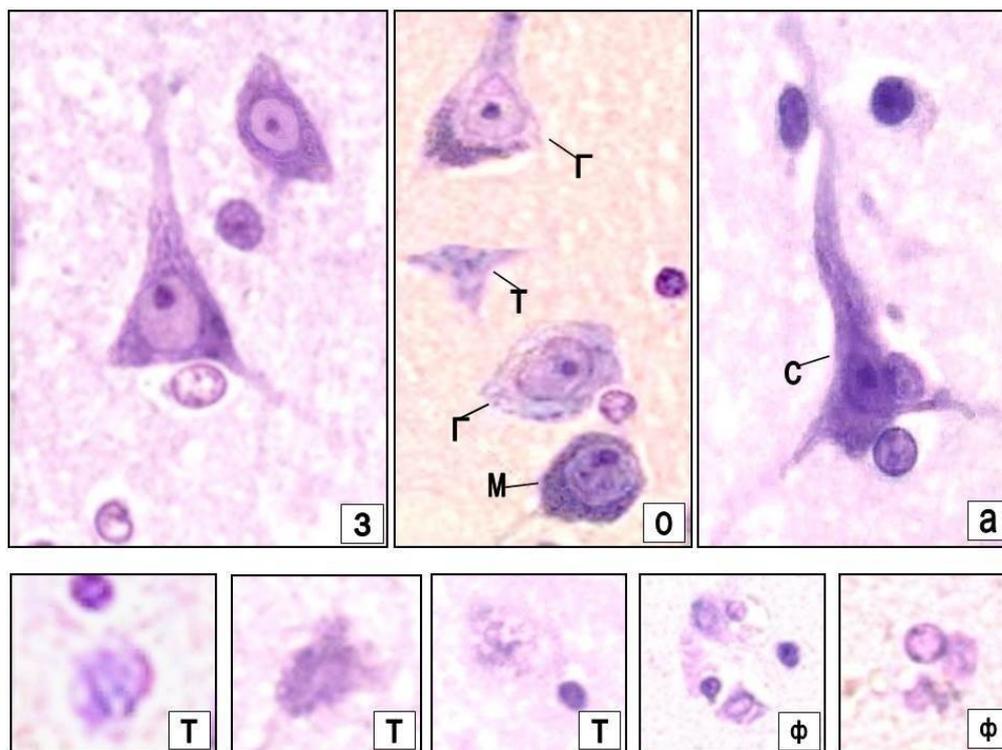


Рис. 1. Изменения тел нейронов передней лимбической коры головного мозга при отравлении этанолом (о), алкогольной абстиненции (а) по сравнению с фенотипом клеток у здоровых людей (з). Типы нейронов: М – малоизмененный, Г – гипохромные, С – сморщенный гиперхромный, Т – клетки-«тени», Ф – фагоцитируемые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

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.

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 (рис.1, 2б и 3б). Значительная часть нейронов была представлена также тeneвидной формой клеток, в том числе фагоцитируемых. Нейроны, содержавшие многочисленные хроматофильные глыбки, были еди-

ничными 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, в 6.3 и 2.4 раза соответственно (табл. 1). Данное количественное изменение произошло, главным образом, за счет значительного увеличения долей гипохромных и тeneвидных нейронов. Кратность увеличения доли гипохромных нейронов в слое III составила 7.6, а в слое V – 4.3 раза. Кратность увеличения доли клеток-«тений» в слоях III и V составила 2.3–3.1 раза и ее значения в обоих слоях ПЛК значительно не различались. Кратность увеличения признаков фагоцитоза в обоих слоях ПЛК возросла незначительно. Доля сморщенных гиперхромных нейронов при ОЭ значительно не изменилась. 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 ($p < 0.001$), тогда как число клеток сателлитов значительно изменено не было (табл. 3).

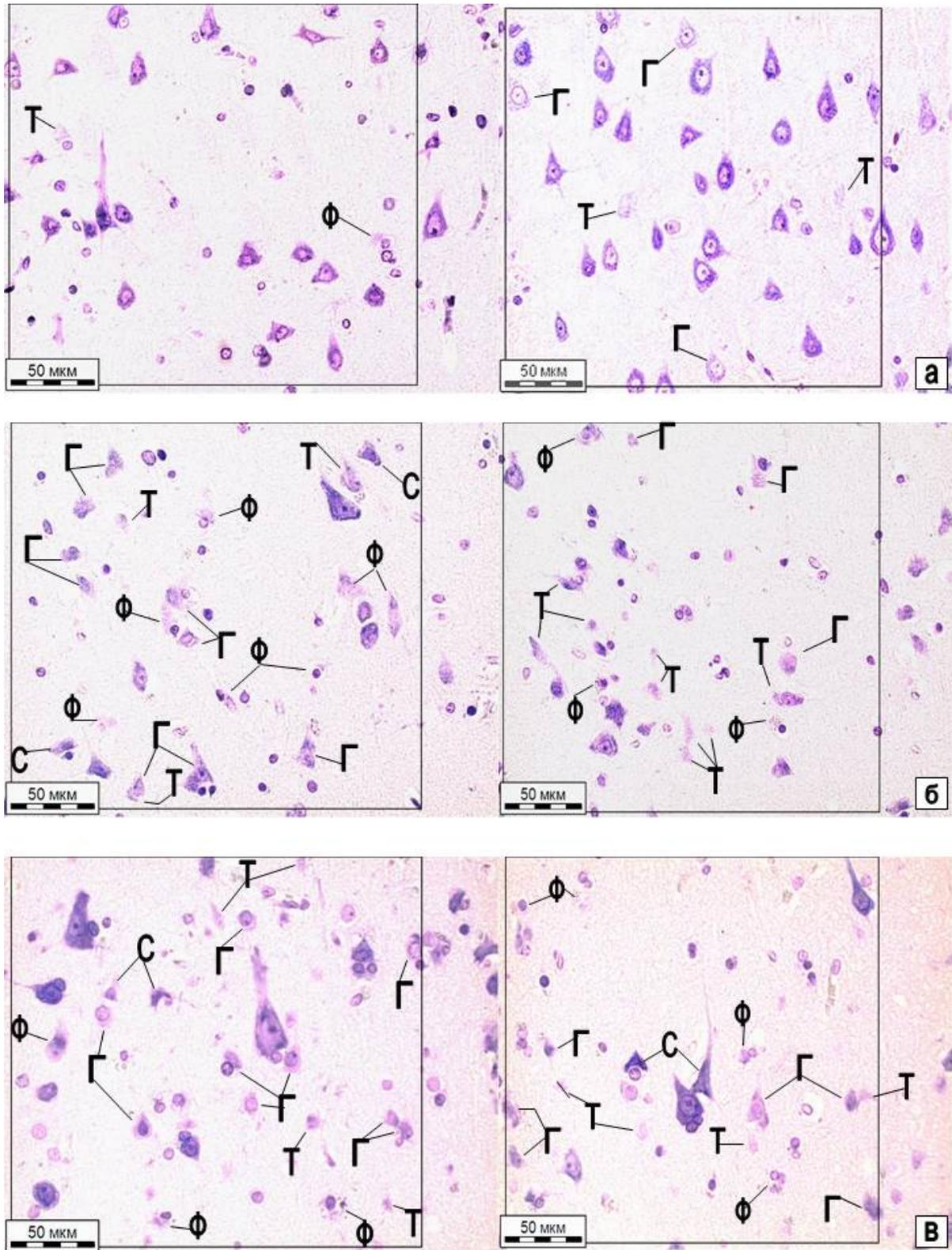


Рис. 2. Изменения нейронов и клеток макроглии на площади, равной 0.25 мм², слоя III передней цингулярной коры головного мозга при отравлении этанолом (б), алкогольной абстиненции (в) по сравнению с клетками у здоровых людей (а). Типы нейронов: Г – гипохромные, С – сморщенный гиперхромный, Т – клетки-«тени», Ф – фагоцитируемые клетки-«тени» (неизмененные и малоизмененные нейроны не обозначены). Окраска крезиловым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. 10, об. 40.

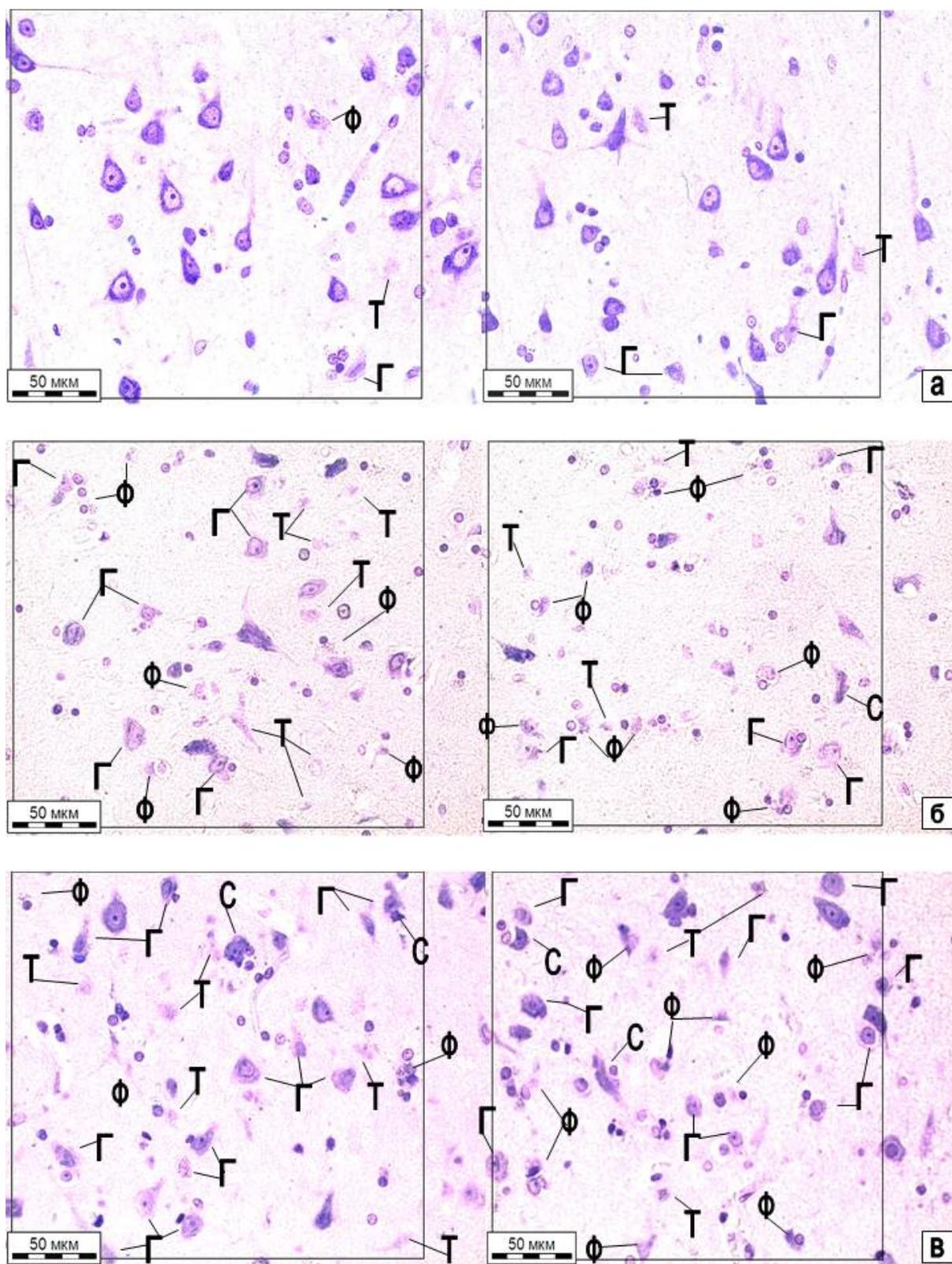


Рис. 3. Изменения нейронов и клеток макроглии на площади, равной 0,25 мм², слоя V передней цингулярной коры головного мозга при отравлении этанолом (б), алкогольной абстиненции (в) по сравнению с клетками у здоровых людей (а). Обозначения те же, что на рис. 2. Окраска крезильовым фиолетовым по методу Ниссля. Ок. 10, об. 40.

Таблица 1

Количество и долевое соотношение фенотипических форм измененных нейронов в передней цингулярной коре на площади, равной 0.25 мм², при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации (n=20)

Слой коры поля 24 б	Условное воздействие этанола	Доля (%) и количество фенотипических форм нейронов					Общее число нейронов
		неизмененных / малоизмененных	измененных жизнеспособных		тневидных	фагоцитируемых тневидных (% от клеток «тней»)	
гипохромных	пикноморфных						
III слой (середина)	Нет	85.4 [78.8;90.6] (17.5)	5.5 [0; 12.0] (1.1)	0 [0; 3.5] (0.3)	9.6 [5.5; 12.5] (1.8)	33.3 [0; 50.0] (0.3)	20.5
	Отравление	13.1 [10.1; 19.2] (3)*	42.6 [28.1; 55.4] (9.4)*	2.2 [0; 8.6] (0.9)*	37.4 [30.4; 47.8] (8.2)*	56.4 [44.7; 68.4] (4.5)*	21.5
	Абстиненция	25.0 [18.0; 31.7] (5.0)*#	22.5 [16.0; 32.9] (4.6)*#	9.1 [5.1; 12.9] (1.8)*#	42.9 [35.5; 52.0] (8.9)*	50.0 [38.8; 63.3] (4.8)*	20.3
V слой	Нет	83.3 [74.8; 87.5] (24.9)	6.5 [0; 13.2] (1.9)	0 [0; 2.5] (0.3)	6.8 [3.6; 10.4] (2.2)	0 [0; 16.6] (0.4)	29.3
	Отравление	9.3 [7.6; 11.4] (3.0)*	30.5 [21.6; 40.2] (8.4)*	5.5 [2.7; 7.3] (1.5)*	58.4 [46.1; 64.7] (16.2)*	42.5 [30.3; 54.7] (6.5)	28.9
	Абстиненция	16.1 [10.3; 22.7] (6.2)*#	31.7 [24.6; 40.3] (8.8)*	7.9 [6.6; 9.3] (3.7)*#	36.0 [29.7; 47.6] (11.1)*	47.8 [35.6; 59.1] (5.8)*	29.8

Примечание: данные представлены в виде Ме [Q1;Q3] от удельного количества нейронов, в скобках – их абсолютное число; * – статистически значимые различия с аналогичными параметрами у здоровых лиц (p<0.0001); # – статистически значимые различия с аналогичными параметрами при отравлении этанолом (p<0.0001).

Таблица 2

Площадь неизмененных и малоизмененных нейронов передней цингулярной коры у здоровых людей, при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации (n=20), Ме [Q1;Q3]

Слой поля 24 б	Воздействие	Площадь (мкм ²)
III	Нет	279.8 [209.4; 315.3]
	Отравление	176.3 [146.2; 206.8] *
	Абстиненция	151.5 [121.8; 179.9] #*
V	Нет	476.5 [338.4; 533.6]
	Отравление	292.3 [206.6; 330.3] *
	Абстиненция	237.1 [166.4; 288.2] #*

Примечание: * – статистически значимые различия с а аналогичными параметрами клеток у здоровых людей (p<0.0001); # – статистически значимые различия с а аналогичными параметрами клеток при отравлении этанолом (p<0.0001).

Таблица 3

Изменения количества клеток макроглии слоя III и недоаминоцептивного слоя V передней цингулярной коры на 1.0 мм² площади при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции на фоне хронической алкогольной интоксикации (n=20), Ме [Q1; Q3]

Слой коры поля 24 б	Условное воздействие этанола	Количество клеток макроглии		Глиоцитонейрональный индекс
		совокупное	сателлитов	
Слой III (середина)	Нет	18.0 [11.3; 21.8]	2.0 [1.0; 4.0]	0.13 [0.08; 0.20]
	Отравление	21.5 [19.0; 24.0]*	0.5 [0; 1.0]*	0.25 [0; 0.46]*
	Абстиненция	22.0 [20.0; 25.8]*	6.5 [4.0; 8.0]#*	1.01 [0.9; 1.95]#*
Слой V	Нет	18.0 [13.7; 23.3]	2.0 [1.1; 3.8]	0.07 [0; 0.16]
	Отравление	28.0 [20.3; 35.6]*	1.0 [0.4; 1.6]*	0.42 [0.33; 0.57]*
	Абстиненция	27.0 [20.4; 35.1]*	4.0 [2.2; 5.8]#*	1.17 [0.98; 1.32]#*

Примечание: * – статистически значимые различия с а аналогичными параметрами у здоровых людей (p<0.0001); # – статистически значимые различия с а аналогичными параметрами при отравлении этанолом (p<0.0001).

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. Увеличение же доли малоизмененных клеток в слое V при АА значительным не было, поскольку при ОЭ доля нейронов этого фенотипа была исходно высокой ($33.5 \pm 3.8\%$). Доля гипохромных набухших нейронов в обоих исследованных слоях ПЛК при АА сократилась (в 1.5 раза), тогда как доля клеток-«теней» значительно не изменилась. Число и доля фагоцитируемых тeneвидных нейронов и доля сморщенных гиперхромных нейронов, по сравнению с долями этих клеток при ОЭ, в обоих слоях ПЛК значительно возросла.

Количество клеток макроглии в обоих исследованных слоях ПЛК, по сравнению с числом этих клеток при ОЭ значительно не изменилось. 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). 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.

Наличие небольшого количества измененных нейронов, в том числе фагоцитируемых клеток-«теней» в слоях III и V ПЛК, подтверждает данные, полученные в прежних исследованиях [5] об особенной уязвимости поля 24 б, принимающего ствол медиального пучка переднего мозга, передающего катехоламины, часто при ряде условий, в том числе физиологических [2], оказывающих токсическое влияние на нервные клетки.

При ОЭ альтеративное влияние на нейроны и клетки астроцитарной формы глии слагается из токсичного влияния на клетки как самого этанола, вызывающего увеличение текучести клеточных мембран [22], так и избыточных количеств дофамина и норадреналина [15, 19, 28]. Доля гипохромных отечных форм нейронов слоя III превышала в 1.9 раза долю нейронов этого типа в слое V, тогда как значимых различий в долевых пропорциях нейронов других типов между слоями III и V при ОЭ не наблюдалось. 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 [16], 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 проявлением некроза и апоптоза, опосредованных гиперпродукцией дофамина [17].

При АА токсическое влияние этанола и нейроаминов на нейроны регрессирует. Так как катехоламины, как и ацетальдегид, не преодолевают гематоэнцефалического барьера [20], 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.

Заключение

Воздействие этанола на головной мозг провоцирует развитие острой (или преходящей), отсроченной и хронической реакции нервных клеток. Острая реакция, развивающаяся при отравлении этанолом, выражается отеком-набуханием нейронов и является следствием комбинации альтерирующих факторов: токсического воздействия этанола и гиперпродукции катехоламинов, избыточное высвобождение которых вызывает гиперполяризацию нейронов передней лимбической коры. Острая реакция более выражена в дофаминергическом слое III передней лимбической коры, чем в слое V. Она является преходящей, поскольку в периоде алкогольной абстиненции (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 развитию компенсаторно-приспособительной реакции сателлитной 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.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы / References

1. *Афанасьев В.В., Рубитель Л.Т., Афанасьев А.В.* Острая интоксикация этиловым алкоголем. СПб: Интермедика; 2002 [Afanas'yev VV, Rubitel' LT, Afanas'yev AV. Ostraya intoksikatsiya etilovym alkogolem. Saint Petersburg: Intermedika; 2002] (in Russian).
2. *Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б.* Хемосенсорная амигдала: фундаментальные закономерности структурно-функциональной организации и прикладные аспекты. Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2019;105(2):139–49 [Akhmadeev AV, Kalimullina LB. Chemosensory Amygdala: Fundamental Mechanisms of Structural and Functional Organization and Applied Aspects. Russian Journal of Physiology. 2019;105(2):139–49] (in Russian). doi: 10.1134/S0869813919020018
3. *Борисова Н.Ф., Желамбекова И.В.* К дифференциальной диагностике алкогольной энцефалопатии. Новости науки и техники (медицина; вып. Алкогольная болезнь), ВИНТИ. 1998;4:3–5 [Borisova NF, Zhelambekova IV. K differentsial'noy diagnostike alkogol'noy entsefalopatii. Novosti nauki i tekhniki (meditsina; vyp. Alkogol'naya bolezni'), VINITI. 1998;4:3–5] (in Russian).
4. *Дробленков А.В., Карелина Н.Р., Шабанов П.Д.* Изменения нейронов и глиоцитов мезоаккумуляционной системы при перинатальном воздействии морфина у крыс. Морфология. 2009;136(6):35–7 [Droblenkov AV, Karelina NR, Shabanov PD. Changes in neurons and gliocytes of rat mesoaccumulating system following perinatal morphine administration. Morfologiya. 2009;136(6):35–7] (in Russian).
5. *Дробленков А.В., Шабанов П.Д.* Дофаминергические механизмы алкогольной зависимости. СПб.: Art-Xpress; 2014 [Droblenkov AV, Shabanov PD. Dofaminergicheskiye mekhanizmy alkogol'noy zavisimosti. Saint Petersburg: Art-Xpress; 2014] (in Russian).
6. *Дробленков А.В., Шабанов П.Д.* Морфология ишемизированного мозга. СПб.: Art-Xpress; 2018 [Droblenkov A.V., Shabanov P.D. Morphology of the Ischemic Brain. Saint Petersburg: Art-Xpress; 2018] (in Russian).
7. *Жаботинский Ю.М.* Нормальная и патологическая морфология нейрона. М.: Наука; 1965 [Zhabotinskiy YuM. Normal'naya i patologicheskaya morfologiya neyrona. Moscow: Nauka; 1965] (in Russian).
8. *Карустин А.В.* Об определении степени алкогольного опьянения. Судебно-медицинская экспертиза. 1994;4:17–20 [Karustin AV. Ob opredelenii stepeni alkogol'nogo op'yaniya. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 1994;4:17–20] (in Russian).
9. *Пауков В.С., Угрюмов А.И.* Патологическая анатомия алкогольной болезни. Обзор. Итоги науки и техники (медицина, вып. алкогольная болезнь). ВИНТИ. 1997;5:1–4 [Paukov VS, Ugryumov AI. Patologicheskaya anatomiya alkogol'noy bolezni. Obzor. Itogi nauki i tekhniki (meditsina, vyp. alkogol'naya bolezni'). VINITI. 1997;5:1–4.
10. *Певзнер Л.З.* Функциональная биохимия нейрोगлии. Л.: Наука, 1972 [Pevzner LZ. Funktsional'naya biokhimiya neyrogl'ii. Leningrad: Nauka, 1972] (in Russian).
11. *Пауков В.С., Угрюмов А.И., Хритинин Д.Ф.* Морфология головного мозга и сердца при алкогольных психозах. Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1983;83(7):1061–6 [Paukov VS, Ugryumov AI, Khritinin DF. Morfologiya golovnoy mozga i serdtsa pri alkogol'nykh psikhozakh. Zhurnal nevropatologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova. 1983;83(7):1061–6] (in Russian).
12. *Пиголкин Ю.И., Богомолова И.Н., Богомолов Д.В., и др.* Судебно-медицинская диагностика отравлений спиртами. Под ред. Проф. Ю.И. Пиголкина. М.: МИА; 2006 [Pigolkin YuI, Bogomolova IN, Bogomolov DV, i dr. Sudebno-meditsinskaya diagnostika otravleniy spirtami. Pod red. Prof. YuI Pigolkina. Moscow: MIA; 2006] (in Russian).
13. *Пиголкин Ю.И., Должанский О.В., Голубева А.В.* Судебно-медицинская диагностика хронической наркотической интоксикации по морфологическим данным. Судебно-медицинская экспертиза. 2012;55(1):34–7 [Pigolkin YuI, Dolzhanskiy OV, Golubeva AV. Forensic medical diagnostics of chronic narcotic intoxication based on the morphological findings. Sudebno-meditsinskaya ekspertiza. 2012;55(1):34–7] (in Russian).
14. *Уткина Т.М., Лютикова Т.М., Акшутина Г.А., и др.* Сравнительный анализ морфологических изменений в различных отделах мозга при остром отравлении этанолом. Сб. науч. трудов под ред. проф. Г.А. Пашиняна. М.: ММСИ им. Н.А. Семашко. 1991;135–7 [Utchina TM, Lyutikova TM, Akshutina GA, i dr. Sravnitel'nyy analiz morfologicheskikh izmeneniy v razlichnykh otdelakh mozga pri ostrom otravlenii etanolom. Sb. nauch. trudov pod red. prof. GA Pashinyana. Moscow: MMSI im. N.A. Semashko. 1991;135–7] (in Russian).
15. *Шабанов П.Д., Лебедев А.А., Мецеров Ш.К.* Дофамин и подкрепляющие системы мозга. СПб.: Лань; 2002 [Shabanov PD, Lebedev AA, Meshcherov ShK. Dofamin i podkrepyayushchiye sistemy mozga. Saint Petersburg: Lan'; 2002] (in Russian).
16. *Aguilar JJ, Dunn M, Mingote S, Karam CS, Farino ZJ, Sonders MS, et al.* Neuronal Depolarization Drives Increased Dopamine Synaptic Vesicle Loading via VGLUT. Neuron. 2017 Aug;95(5):1074-1088. doi: 10.1016/j.neuron.2017.07.038
17. *Callizot N, Combes M, Henriques A, Poindron P.* Necrosis, apoptosis, necroptosis, three modes of action of dopaminergic neuron neurotoxins. Franco R, editor. PLOS ONE. 2019 Apr 25;14(4):e0215277. doi: 10.1371/journal.pone.0215277
18. *Dai X, Lercher LD, Clinton PM, Du Y, Livingston DL, Vieira C, et al.* The Trophic Role of Oligodendrocytes in the Basal Forebrain. The

- Journal of Neuroscience. 2003 Jul 2;23(13):5846–53. doi: 10.1523/jneurosci.23-13-05846.2003
19. Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, et al. Pathology of Layer V Pyramidal Neurons in the Prefrontal Cortex of Patients With Schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*. 2004 Apr;161(4):742–4. doi: 10.1176/appi.ajp.161.4.742
 20. Hedreen JC, Chalmers JP. Neuronal degeneration in rat brain induced by 6-hydroxydopamine; a histological and biochemical study. *Brain Research*. 1972 Nov;47(1):1–36. doi: 10.1016/0006-8993(72)90248-x
 21. Hydén H. Behavior, Neural Function, and RNA. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*. 1967;6:187–218. doi: 10.1016/s0079-6603(08)60527-9
 22. Le Bourhis B. Tolerance et dependence a regard de l'alcohol. *Vie Med*. 1985;66(24):111–5.
 23. Levitt P, Rakic P, Goldman-Rakic P. Region-specific distribution of catecholamine afferents in primate cerebral cortex: A fluorescence histochemical analysis. *The Journal of Comparative Neurology*. 1984 Jul 20;227(1):23–36. doi: 10.1002/cne.902270105
 24. Li F, Zhang Y, Ma SL. Relationship Between the Expression of α -Syn and Neuronal Apoptosis in Brain Cortex of Acute Alcoholism Rats *Fa Yi Xue Za Zhi*. 2016 Dec;32(6):406–9. doi: 10.3969/j.issn.1004-5619.2016.06.002
 25. Pentschew A. Intoxikationen. In: Friedrich Henke. *Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie*. 13,2,B, Bd. 13, Nervensystem; Teil 2, Erkrankungen des zentralen Nervensystems II; Bandteil B. Berlin: Springer; 1958.
 26. Rossetti ZL, Hmaidan Y, Gessa GL. Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *European Journal of Pharmacology*. 1992 Oct;221(2–3):227–34. doi: 10.1016/0014-2999(92)90706-a
 27. Steward O. *Functional neuroscience*. New-York: Springer; 2000.
 28. Richards JG. Ultrastructural effects of 6-hydroxydopamine on catecholamine containing neurons in the rat brain. In: 6-hydroxydopamine and catecholamine neurons. Malmfors T, Thoenen H. Amsterdam: North-Holland Publ.; 1971;151–61.
 29. Wilkins A, Majed H, Layfield R, Compston A, Chandran S. Oligodendrocytes Promote Neuronal Survival and Axonal Length by Distinct Intracellular Mechanisms: A Novel Role for Oligodendrocyte-Derived Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor. *The Journal of Neuroscience*. 2003 Jun 15;23(12):4967–74. doi: 10.1523/jneurosci.23-12-04967.2003

Поступила в редакцию 26.12.2019
Принята в печать 17.06.2020

Received 26.12.2019
Accepted 17.06.2020

Для цитирования: Панкрашова Е.Ю., Федоров А.В., Дробленков А.В. Реактивные изменения клеток лимбической коры мозга при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(2): 66–75. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-66-75

For citation: Pankrashova E.Yu., Fedorov A.V., Droblenkov A.V. Cell reactions in the limbic cerebral cortex after ethanol poisoning, alcohol abstinence and chronic alcohol intoxication in humans. *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(2): 66–75. doi: 10.18499/2225-7357-2020-9-2-66-75