

*Зиматкин С. М., Федина Е. М.*

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ  
В ГИСТАМИНЕРГИЧЕСКИХ НЕЙРОНАХ МОЗГА  
ПОД ДЕЙСТВИЕМ АЛКОГОЛЯ**

*Гродненский государственный медицинский университет, Беларусь*

Головной мозг особо чувствителен к токсическому действию алкоголя, который оказывает значительное влияние на строение, метаболизм и функции

ЦНС. Развитие специфических токсических эффектов алкоголя зависит от активности нейромедиаторных систем, которые определяют реакцию организма на потребляемый алкоголь и вносят в той или иной степени и последовательности свой вклад в патогенез алкоголизма. Гистаминергическая система мозга играет важную роль в регуляции нейроэндокринной и сердечно-сосудистой систем, процессов сна и бодрствования, температурного гомеостаза, пищевого и питьевого поведения, памяти и обучения, в патогенезе многих заболеваний: болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, эпилепсия, морфиновая наркомания, алкоголизм и др. [Зиматкин, 2007]. Однако влияние алкоголя на гистаминергическую систему мозга изучалось ранее только биохимическими методами, в гомогенатах целого мозга или крупных его отделов [Зиматкин, Бонь, 2009]. Экспериментальное исследование морфофункционального состояния гистаминергических нейронов при воздействии алкоголя проведено нами впервые.

Целью настоящей работы является обобщение, анализ и попытка оценки функциональной значимости выявленных нами микроскопических изменений в гистаминергических нейронах мозга при однократном (остром), многократном (подостром) и хроническом воздействии алкоголя на организм крыс.

Результаты исследования показали, что через 1 час после однократного введения крысам алкоголя в дозе 1 г/кг гистаминергические нейроны мозга уменьшаются в размерах и становятся более сферическими, в их цитоплазме снижается активность фермента анаэробного гликолиза лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (на 6,0 %) и увеличивается активность гистаминметаболизирующего фермента моноаминоксидазы типа Б (МАО Б) (на 5,4 %) и митохондриального фермента дегидрогеназы восстановленного НАДФ (на 8,9 %), возрастает экспрессия маркера функциональной активности *c-Fos* и крист митохондрий АТФ-синтетазы- $\beta$ . При этом выявляются умеренные ультраструктурные изменения, которые свидетельствуют об активации ядерного аппарата (перемещение ядрышек к ядерной оболочке, конденсация субъединиц рибосом вблизи внутренней ядерной мембраны), набухании части митохондрий, появлении ядрышкоподобных телец (стресс-гранул) в цитоплазме, умеренной гиперплазии лизосом. Все эти изменения указывают на повышение функциональной активности гистаминергических нейронов мозга.

Спустя 1 час после введения крысам алкоголя в дозе 4 г/кг, когда все животные находятся в состоянии наркотического сна, гистаминергические нейроны становятся более сферическими и округлыми. При этом в их цитоплазме повышается активность МАО Б (на 17,1 %), ЛДГ (на 12,3 %) и кислой фосфатазы (КФ) (на 25,1 %) и снижается активность НАДФН-ДГ (на 17,6 %) и  $\Gamma$ -6-Ф-ДГ (на 22,9 %), усиливается экспрессия *c-Fos*, но ослабляется — АТФ-синтетазы- $\beta$ . Наблюдаются признаки активации ядерного аппарата, гипертрофия эндоплазматической сети, комплекса Гольджи, лизосом (их число и относительная площадь значительно возрастают), набухание (возрастание средней площади на 55,6 %) и увеличение числа (на 59,5 %) митохондрий, появление миелоноподобных структур в цитоплазме. Эти изменения свидетельствуют о напряжённом функционировании (попытка адаптации к токсическому действию алкоголя), нарушении энергетического метаболизма и повреждении нейронов.

Через 6 часов после введения алкоголя в дозе 4 г/кг, когда все животные уже бодрствуют, в цитоплазме гистаминергических нейронов активность всех изученных ферментов и экспрессия c-Fos повышается, хотя экспрессия АТФ-синтетазы-β остаётся пониженной. Наблюдаются существенные ультраструктурные изменения: увеличение складчатости кариолеммы и числа ядерных пор, расширение перинуклеарного пространства, гипертрофия митохондрий (их средняя площадь увеличена на 22,2 %), эндоплазматической сети и лизосом (их относительная площадь увеличена на 33,0 %, количество — на 60,9 %). Это указывает на восстановление функциональной активности нейронов в условиях снятия токсического действия этанола, хотя ультраструктурные изменения частично сохраняются [Зиматкин и др., 2012].

Таким образом, однократное введение этанола вызывает значительные морфофункциональные нарушения гистаминергических нейронов мозга, отражающие адаптационные, зависящие от времени и дозы, структурно-метаболические изменения, позволяющие этим нейронам быть относительно устойчивыми к нему.

Семикратное ежедневное воздействие этанолом в дозе 4 г/кг вызывает тяжелые структурные и метаболические нарушения гистаминергических нейронов гипоталамуса, гибель части из них (4,0 %), увеличение числа нейронов с «тяжелыми изменениями»: гипохромных нейронов (до 11,3 %) и клеток-теней (до 6,8 %); нейроны уменьшаются в размерах и округляются. При этом в цитоплазме данных нейронов снижается активность СДГ (на 13,7 %), НАДН-ДГ (на 7,0 %), НАДФН-ДГ (на 16,0 %), но возрастает активность ЛДГ (на 23,2 %) и КФ (на 30,7 %). Выявлены деструктивные и приспособительные ультраструктурные изменения в гистаминергических нейронах: повышенная складчатость кариолеммы и расширение перинуклеарного пространства (иногда создают картину вакуолизации ядер), смещение ядрышек к ядерной оболочке, массовое перемещение субъединиц рибосом от ядрышек к кариолемме и в цитоплазму, появление ядрышкоподобных и миелиноподобных структур в цитоплазме, деструкция части митохондрий (их число увеличивается на 20,8 %, относительная площадь — на 27,4 %), увеличение числа (в 2 раза) и размеров (на 50,0 %) лизосом [Федина, Зиматкин, 2012]. Можно полагать, что выявленные структурные, а также гистохимические изменения гистаминергических нейронов мозга являются проявлением защитной реакции организма и отражают адаптационные перестройки исследуемых нейронов, необходимые для поддержания гомеостаза в создавшихся условиях токсического воздействия алкоголя и могут отражать участие гистаминергических нейронов мозга в механизмах формирования поведенческой устойчивости к наркотическому действию этанола.

Хроническое (6 месяцев) умеренное (2–3 г/кг/сутки) потребление алкоголя приводит к уменьшению числа гистаминергических нейронов в ядре E2 гипоталамуса крыс (на 5,0 %), увеличению числа гиперхромных нейронов (до 10,8 %) и клеток-теней (до 7,3 %). При этом перикарионы нейронов увеличиваются в размере и становятся более округлыми, ядерно-цитоплазматическое отношение уменьшается (на 14,6 %). Происходит перестройка метаболизма исследованных нейронов: увеличение активности MAO Б (на 7,1 %), дегидрогеназ лактата (на 9,0 %) и

НАДН (на 11,6 %), кислой фосфатазы (на 17,9 %), снижение активности дегидрогеназ глюкозо-6-фосфата (на 13,7 %) и сукцината (на 4,8 %). Ультраструктурные изменения выражаются в активации ядерного аппарата, набухании митохондрий (их средняя площадь увеличивается на 27,3 %), комплекса Гольджи, расширении цистерн гранулярной эндоплазматической сети, гипертрофии (на 60,0 %) и гиперплазии (увеличении числа в 4 раза) лизосом [Зиматкин, Федина, 2012]. Всё это указывает на мобилизацию энергетических ресурсов и напряженное функционирование гистаминергических нейронов мозга крыс, а также отражает соотношение процессов повреждения и защиты в рассматриваемых клетках при хронической алкогольной интоксикации. Очевидны высокая пластичность, наличие адаптационных, компенсаторных процессов, обеспечивающих относительную устойчивость и сохранение жизнедеятельности этих нейронов даже при длительном воздействии алкоголя.

Таким образом, действие этанола на морфофункциональное состояние гистаминергических нейронов мозга зависит от дозы и продолжительности его введения. В целом, острая, подострая и хроническая алкогольная интоксикация вызывает округление перикарионов гистаминергических нейронов и увеличение активности в них КФ и ЛДГ, усиление экспрессии маркера функциональной активности нейронов белка *c-Fos*, а на электронно-микроскопическом уровне — активацию ядерного аппарата, повреждение митохондрий, гипертрофию и гиперплазию лизосомального аппарата клеток. Это свидетельствует о напряженном функционировании гистаминергических нейронов мозга, обеспечивающем адаптационные изменения и их относительную устойчивость в условиях воздействия этанолом.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Зиматкин, С. М.* Гистаминергическая система мозга / С. М. Зиматкин. Гродно : ГрГМУ, 2007. 262 с.
2. *Зиматкин, С. М.* Гистаминергическая система мозга и алкоголь / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // Журнал ГрГМУ. 2009. № 1. С. 27–30.
3. *Зиматкин, С. М.* Гистаминергические нейроны мозга крысы после острого воздействия алкоголя / С. М. Зиматкин, Е. М. Федина, В. Б. Кузнецова // Морфология. 2012. Т. 142, № 5. С. 17–22.
4. *Зиматкин, С. М.* Гистаминергические нейроны мозга крысы после хронической алкогольной интоксикации / С. М. Зиматкин, Е. М. Федина // Новости медико-биологических наук. 2012. Т. 5, № 2. С. 137–144.
5. *Федина, Е. М.* Влияние семидневной алкогольной интоксикации на гистаминергические нейроны мозга крысы / Е. М. Федина, С. М. Зиматкин // Журнал ГрГМУ. 2012. № 3 (39). С. 43–45.