

УДК 611.813.14.018: 599.323.4

АСИММЕТРИЯ МИНДАЛЕВИДНОГО КОМПЛЕКСА И РИСК РАЗВИТИЯ НАРКОМАНИИ

Ахмадеев А.В.

*Кафедра морфологии и физиологии человека и животных
(зав.-проф. Л.Б.Калимуллина) Башкирского государственного
университета, г.Уфа.*

Проведен анализ структурно-количественных характеристик миндалевидного комплекса мозга крыс (МК), различающихся по генотипу локуса TAG 1A гена рецептора дофамина второго типа. Результаты работы выявили наличие асимметрии МК в мозге крыс с генотипом A_1/A_1 по локусу TAG 1A DRD2, у которых ранее были выявлены ускоренные темпы развития толерантности к алкоголю и формирования психической зависимости. Результаты проведенного исследования вместе с имеющимися в литературе сведениями позволяют говорить о том, что наличие асимметрии объемных характеристик МК (в левом полушарии больше, чем в правом) может служить показателем высокого риска развития наркомании.

Нарушения в системе дофаминэргической трансмиссии – важное звено патогенетических механизмов многих психоневрологических заболеваний, таких как эпилепсия, паркинсонизм, шизофрения и наркомания. Ведущую роль в формировании дисфункции указанной нейромедиаторной системы мозга играют повреждения дофамина рецептора второго типа (DRD₂), часто детерминированные генетическими факторами [6].

В ранее проведенных нами экспериментальных исследованиях выявлена роль генотипа A_1/A_1 по локусу TAG 1A DRD₂ в ускорении темпов развития толерантности к алкоголю и формирования психической зависимости [4]. Также с помощью иммуоцитохимической реакции картирована локализация CART(cocaine-amphetamine-regulated transcript) пептид - экспрессирующих нейронов в миндалевидном комплексе (МК) мозга крысы [3]. Это позволило определить структуры, вовлекаемые в патогенез наркомании. Наибольшее значение среди них для разработки путей интраназального введения лекарст-

венных средств имеют дорсомедиальное, заднее медиальное и заднее кортикальные ядра, являющиеся обонятельными центрами мозга [1]. Указанные ядра МК имеют много общего в структурно-функциональной организации, а также в механизмах становления в фило-онтогенезе мозга, что позволило рассматривать их как формации палеоамигдалы [5].

Целью данного сообщения является структурно-количественная характеристика ядер палеоамигдалы и базолатеральной группировки МК у самцов и самок крыс с генотипом A_1/A_1 и A_2A_2 по локусу TAG 1A DRD₂.

Исследования проведены на 28 половозрелых крысах (7 самцов и 7 самок в группах, различающихся по генотипу), подробная характеристика которых приведена в ранее опубликованной работе [2]. Для измерения площади изучаемых структур использовали высокоинформативные фронтальные срезы МК [1], окрашенные крезилем фиолетовым по Нисслю и программу JimageJ 1.38 (USA). Вычисляли абсолютные и удельные площади изучаемых структур. Удельную площадь МК

определяли по отношению к площади всего соответствующего полушария, удельные площади ядер по отношению к площади МК. Площадь заднего медиального ядра планиметрировали вместе с задним кортикальным ядром (далее в работе этот участок МК обозначен как Sor), площадь латерального ядра совместно с базолатеральным ядром (далее в работе этот участок МК обозначен как BL). Количественные характеристики обрабатывали с помощью программы «Statistica 5.5».

Дорсомедиальное ядро занимает самую дорсальную по сравнению с другими двумя ядрами позицию, имеет наибольшую плотность упаковки нейронов, форма и размеры нейронов однородны. Оно находится около стенки бокового желудочка. Заднее медиальное ядро располагается вентральнее дорсомедиального ядра, отделяясь от него узкой волокнистой прослойкой, а на каудальном уровне прилежит к вентральной стенке бокового желудочка. Нейроны этого ядра обладают преимущественно средними размерами, базофильное вещество, представлено мелкими зернами и отдельными глыбками. По форме и размерам клеток в ядре присутствует полиморфизм, что отличает его от имеющего мономорфный набор нейронов дорсомедиального ядра. Заднее кортикальное ядро самое большое по площади среди рассматриваемых ядер. Оно выходит на базальную поверхность мозга, где под мягкой оболочкой находится его поверхностная зона. В составе ядра предложено выделять медиальную и латеральную части, подробное описание которых приведено ранее [5].

Изучение нейронной организации показало, что дорсомедиальное ядро содержит самые «примитивные» из нейронов – нейробластоформные. Они «привязаны» к перивентрикулярной зоне. Короткодендритных нейронов значительно больше, это основная разновидность нейронов, составляющих ядро.

Набор нейронов в заднем медиальном ядре различается в его медиальной и латеральной зонах. В медиальной части, которая по площади больше латеральной, преобладают длинноаксонные редковетвистые нейроны – короткодендритные и ретикулярные. В латеральных частях ядра появляются длинноаксонные густоветвистые нейроны древовидного класса, которые рассматриваются как самые «примитивные» среди густоветвистых нейронов и имеют черты сходства с короткодендритными [7]. В медиальной части заднего кортикального ядра преобладают редковетвистые нейроны ретикулярного и короткодендритного классов. В латеральной части этого ядра с появлением явлений стратификации, количество густоветвистых нейронов становится больше, они концентрируются в поверхностной клеточной зоне и носят характер веретенообразных и пирамидообразных нейронов.

Количественные характеристики изученных методом планиметрии ядер МК приведены в таблицах №1 и 2.

Приведенные в таблице № 1 данные показывают, что у самцов крыс площади МК как в левом, так и в правом полушарии мозга значимо больше, чем у самок ($p < 0,001$). Дорсомедиальное ядро у самцов больше, чем у самок только в левом полушарии, при этом уровень значимости по удельной площади составляет $p < 0,05$. У самок крыс в обоих полушариях мозга значительно больше площадь Sor ($p < 0,001$) и BL ($p < 0,01$ в правом и $p < 0,001$ в левом полушарии мозга по удельной площади).

Сравнение количественных характеристик ядер МК внутри группы самцов и самок крыс показало наличие различий по площади ядер в левом и правом полушариях мозга. При этом при сравнении абсолютных площадей МК у самцов выявлено значимое превышение площади в левом полушарии ($p < 0,05$). Также в левом полушарии значимо

больше площадь дорсомедиального ядра ($p < 0,01$) и Cop ($p < 0,01$). При сравнении численных характеристик удельных площадей МК и ядер обнаружены достоверные различия – площадь МК и дорсомедиального ядра больше в левом полушарии ($p < 0,01$ и $p < 0,05$ соответственно).

У самок крыс выявлена асимметрия при сравнении численных характеристик, характеризующих как абсолютную, так и удельную площадь структур. При этом удельная площадь МК больше в правом полушарии ($p < 0,05$), Cop и BL в левом полушарии ($p < 0,05$).

Таблица 1. Абсолютная и удельная площадь ядер МК крыс с генотипом A_1/A_1 по локусу TAG 1A DRD₂.

Полушарие	Левое				Правое			
структуры	МК	Med	Cop	BL	МК	Med	Cop	BL
Самцы (абс, мм ²)	8,52± 0,28***	0,33± 0,02** *	1,93± 0,06***	1,41± 0,04	7,84± 0,13***	0,24± 0,02	1,73± 0,04***	1,34± 0,06
Самки (абс, мм ²)	6,63± 0,11	0,20± 0,01	2,61± 0,052	1,45± 0,33	6,91± 0,09	0,19± 0,01	2,47± 0,07	1,47± 0,06
Самцы (уд. пл., %)	24,20± 0,82***	3,96± 0,34*	22,77± 0,62***	16,73± 0,79***	21,02± 0,39***	3,07± 0,29	22,09± 0,55***	17,18± 0,92**
Самки (уд. пл., %)	16,64± 0,48	3,00± 0,14	39,50± 1,07	21,84± 0,47	17,39± 0,36	2,82± 0,17	35,72± 0,81	21,39± 0,91

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с самками

Приведенные в таблице № 2 данные показывают, что у самцов крыс, имеющих генотип A_2/A_2 площадь МК как в левом, так и в правом полушарии мозга значимо больше, чем у самок (по удельной площади $p < 0,01$). Дорсомедиальное

ядро у самцов больше, чем у самок только в левом полушарии, при этом уровень значимости составляет $p < 0,05$. У самок крыс в обоих полушариях мозга значительно больше площадь Cop ($p < 0,001$) и BL ($p < 0,01$).

Таблица 2. Абсолютная и удельная площадь ядер МК крыс с генотипом A_2/A_2 по локусу TAG 1A DRD₂.

Полушарие	Левое				Правое			
структуры	МК	Med	Cop	BL	МК	Med	Cop	BL
Самцы (абс, мм ²)	8,69± 0,13** *	0,34± 0,02* *	1,96± 0,03** *	1,76± 0,02	8,61± 0,13** *	0,30± 0,02	1,89± 0,03** *	1,77± 0,01** *
Самки (абс, мм ²)	7,2± 0,24	0,22± 0,01	2,67± 0,13	1,67± 0,05	7,13± 0,15	0,22± 0,01	2,55± 0,07	1,59± 0,03
Самцы (уд. пл., %)	21,72± 0,51**	3,96± 0,32*	22,56± 0,37** *	20,32± 0,44**	20,53± 0,62**	3,45± 0,28	21,92± 0,37** *	20,66± 0,37**
Самки (уд. пл., %)	18,09± 0,69	3,03± 0,19	37,13± 1,45	23,43± 0,89	17,41± 0,25	3,08± 0,09	35,77± 0,71	22,46± 0,56

Примечание: * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ по сравнению с самками

Сравнение количественных характеристик ядер МК внутри группы самцов и самок крыс с генотипом A_2/A_2 показало отсутствие значимых различий в их величинах в левом и правом полушариях мозга, т.е. выявило отсутствие асимметрии структур МК среди исследованных крыс с генотипом A_2/A_2 .

Известно, что изменение объёмных характеристик МК, выявленное с помощью новейших методов исследования мозга - компьютерной томографии и ядерно-магнитного резонанса – является ранним диагностическим признаком ряда психоневрологических заболеваний. Значительная часть этих работ посвящена болезни Альцгеймера и Паркинсона, шизофрении, височной эпилепсии [9,12,13,14] и лишь в единичных работах проведена регистрация изменений морфологии структур при наркозависимости и у лиц, входящих в группу риска.

Исследования, проведенные с помощью ядерно-магнитного резонанса у лиц португальской популяции (34 правши – добровольца в возрасте от 19-до 52) показали, что в норме асимметрии в объеме МК не существует [10]. Этими же авторами отмечены половые различия в объеме МК, он больше у мужчин по сравнению с женщинами. Анализ объёмных характеристик МК у людей с высоким риском развития алкоголизма (семьи алкоголиков) по сравнению с группой низкого риска показал, что риск проявляется уменьшением объема МК в правом полушарии [8,11]. Анализ с использованием компьютерной томографии длительного и интенсивного использования канабионидов (производных конопли – марихуаны, гашиша), а также лиц с кокаиновой зависимостью выявил уменьшение объема МК [15, 16].

Полученные нами результаты согласуются с приведенными данными литературы. У крыс с генотипом A_1/A_1 , показавших в эксперименте с принудительной алкоголизацией ускоренные темпы фор-

мирования толерантности и психической зависимости по сравнению с крысами A_2/A_2 , имеет место асимметрия в объёмных характеристиках МК. У самцов и самок крыс с генотипом A_2/A_2 асимметрии по величине площадей МК и его структур не обнаружено.

Таким образом, результаты проведенного исследования вместе с имеющимися в литературе сведениями позволяют говорить о том, что наличие асимметрии объёмных характеристик МК (в левом полушарии больше, чем в правом) может служить показателем высокого риска развития наркомании.

Работа выполнена при финансовой поддержке Гранта Президента РФ МК-865.2008.4

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И.Г., Калимуллина Л.Б. Миндалевидный комплекс мозга: функциональная морфология и нейроэндокринология. М., Наука, 1993.
2. Ахмадеев А.В. //Фундаментальные исследования, 2008, № 8, с.30.
3. Ахмадеев А.В., Мат-лы Четвертого Международного Междисциплинарного Конгресса «Нейронаука для медицины и психологии». Судак, Крым, Украина, 2008, с.56.
4. Ахмадеев А.В. // Фундаментальные исследования, 2009, № 4, с. 7.
5. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. // Морфология, 2004, т.126, №5, с.15.
6. Ещенко Н.Д. Биохимия психических и нервных заболеваний. СПб, 2004.
7. Леонтович Т.А. Нейронная организация подкорковых образований переднего мозга. М., Медицина, 1978.
8. Benegal V., Antony G., Venkatsubramanian G. et al.// Addict Biol., 2007, V.12, №1, p.122.
9. Franklin T., Druhan J.//Eur J. Neurosci., 2000, V. 12, № 6, p. 2097.
10. Goncalves-Pereira P., Oliveira E., Insausti R.// Rev.Neurol., 2006, V.42, №.12, p.713.

11. Hill S., De Bellis M., Keshavan M. et al. // Biol. Psychiatry, 2001, V.49, №11, p.894.
12. Hirayasu Y, Shenton M., Salisbury D.//Am. J. Psychiatry, 1998, V. 155, № 10, p.1384.
13. Jack C., Petersen R., Xu Y. et al. // Neurology, 1997, V. 49, № 3, p. 786.
14. Kalviainen R., Salmenpera T., Partanen K. et al.//Epilepsy Res.,1997,V. 28, № 1, p. 39.
15. Markis N., Gasic G., Seidman L. et al.// Neuron, 2004, V.44, №.4, p.729.
16. Yucel M., Solowij N., Respondek C. et al.// Arch Gen Psychiatry, 2008, V.65, №.6, p. 694.

**ASYMMETRY OF AMYGDALA AND RISK OF ADVANCE NARCOTIC
DEPENDENCE**
Akhmadeev A.V.

Analysis of structural and quantitative characteristics of Amygdala was performed on rats, which distinguished on genotype in locus TAG 1A of gene receptor dopamine second type. The results of this study show presence asymmetry of Amygdala in brain of rats with genotype A_1/A_1 in locus TAG 1A DRD2. In previous study was revealed what these rats demonstrate accelerated advance of alcohol tolerance and forming mental dependence. The results of this work together with facts that we found in literature allow making a conclusion that asymmetry in volume characteristics of Amygdala (in left hemisphere more than in right) may be an index of high risk in advance narcotic dependence.