

М.А. Даниелян
В.П. Хачатрян
А.А. Саваян
О.А. Назарян
К.В. Карапетян
Дж.С. Саркисян

Институт физиологии
им. Л.А. Орбели НАН,
Ереван, Армения

Надійшла: 14.11.2018

Прийнята: 22.12.2018

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.31-40>

УДК 611.018.82: 547.262

ПРОТЕКТОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА КЛЕТОЧНЫЕ СТРУКТУРЫ ГИПОКАМПА КРЫС ПОСЛЕ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНО- ЛОМ

Danielyan M.H. ✉, Khachatryan V.P., Savayan A.A., Nazaryan O.H., Karapetyan K.V., Sarkissian J. S. Protective effect of taurine on cellular structures in rat hippocampus following ethanol intoxication.

L.A. Orbeli Institute of Physiology NAS Armenia, Yerevan, Armenia

ABSTRACT. Background. Distinct brain structures, in particular, the hippocampus, have a selective sensitivity to acute and chronic alcohol intoxication. Study of the pathogenesis of alcohol-related brain damage with a view to the development of methods of prevention and treatment is an urgent task. **Objective.** Our main interest was in elucidating the effects of the biologically active substance, such as taurine on cellular structures in the hippocampus following ethanol intoxication. **Methods.** We applied a histochemical method to estimate the Ca^{2+} -dependent acid phosphatase activity. The present study was carried out in female albino rats. All experimental animals received an ethanol (15%) diet as their sole source of fluid at various time points. To study the effect of taurine on cellular structures of the rat brain following short-term and chronic alcohol consumption, rats were given daily injections of taurine solution for 7 days. **Results.** The morphological picture of the hippocampus is characterized by swelling of granular cells in the dentate gyrus that undergo chromatolysis, as well as a decrease in numerical density and a weak expression of processes of pyramidal neurons in the early stages of alcohol consumption. Degenerative changes occur in pyramidal cells in the hippocampus in the middle periods of alcohol consumption. The density of neurons is decreased; pyramidal cells lose their characteristic shape. In the conditions of long-term alcohol consumption, not only changes in the size and number of pyramidal neurons but also in the volume of the hippocampus and its regions are observed. The morphological picture of hippocampal neurons is a morphological proof of the disorders of their metabolism. In rats treated with taurine, there are positive changes in the structural properties of neurons and an increase in phosphatase activity (increased metabolism) in the hippocampus, which determines cell survival and functional recovery of irritated neurons. **Conclusion.** The results indicate that taurine has a neuroprotective effect on cellular structures in rat hippocampus.

Key words: alcohol intoxication, hippocampus, neurons, taurine.

Citation:

Danielyan MH, Khachatryan VP, Savayan AA, Nazaryan OH, Karapetyan KV, Sarkissian JS. [Protective effect of taurine on cellular structures in rat hippocampus following ethanol intoxication]. *Morphologia*. 2018;12(4):31-40. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.4.31-40>

✉ margaritadanielyan76@gmail.com

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Введение

По частоте употребления вызывающих привыкание веществ, этанол занимает третье место, после никотина и кофеина. Как известно, алкогольная энцефалопатия ассоциируется с повышенным риском производственного и транспортного травматизма, а также с асоциальным поведением. В этой связи актуальной задачей является исследование патогенеза алкогольного поражения мозга с целью разработки методов

профилактики и лечения. Алкоголь и его метаболит ацетальдегид обладает нейротоксическим действием, прямо воздействуя на нервные клетки [1]. Согласно современным литературным данным ведутся интенсивные и разносторонние изучения краткосрочной и длительной этанольной интоксикации в направлении нейрональной дегенерации в различных отделах мозга, сопутствующей ей нейрональной гибели, синаптической реорганизации, нейромедиаторных и метаболи-

ческих сдвигов, соотношения возбудительных и тормозных процессов. Хроническая алкогольная интоксикация вызывает функциональные и морфологические нарушения практически во всех системах и структурах головного мозга [2]. Функциональные изменения на уровне рецепторов и нейротрансмиттеров предшествуют тяжелым структурным повреждениям нейронов. Особенно чувствителен к повреждающему действию этанола гиппокамп - отдел, вовлеченный в процессы обучения и памяти [3]. Исследования поведенческих и нейроанатомических эффектов у крыс, длительно потребляющих этанол, показали, что такой рацион провоцирует дегенерацию в гиппокампальной формации, параллельно которой имеет место синаптическая реорганизация [4]. В области зубчатой извилины гиппокампа плотно расположены ГАМК-рецепторы, которые могут играть важную роль в ослаблении познавательной функции при воздействии этанола [5]. Изучения гиппокампальной формации показали, что после изъятия хронического потребления алкоголя усиливается этанолом вызванное уменьшение количества пирамидных нейронов и гранулярных клеток зубчатой извилины [6].

Исследования указывают на то, что нейрональный убыток после хронической алкоголизации и изъятия изменяет как возбудительные, так и тормозные нейроны в зубчатой извилине [7]. Патологическое состояние при интоксикации алкоголем характеризуется угнетением функции центральной нервной системы, а возникающее на начальных этапах эйфория и возбуждение являются признаками ослабления тормозных механизмов [8]. Таурин же оказывает общий угнетающий эффект на центральную нервную систему и, по мнению целого ряда исследователей, обладает большинством признаков нейромодулятора, тормозящего синаптическую передачу [9]. Злоупотребление алкоголем приводит к возникновению так называемого функционального дефицита таурина в организме, и для улучшения нервной деятельности необходимо применение таурина, оказывающее, вероятно, модулирующее действие на функциональное состояние организма и способствующее стабилизации деятельности нервной системы. Таурин восстанавливает энергетику нервных клеток настолько, что в поведении животных пропадает агрессия или заторможенность, которые отмечались у них при приеме алкоголя. Как сообщают зарубежные авторы, таурин может быть полезен в качестве средства для пациентов с алкогольной зависимостью [10].

Цель

Исследование морфофункционального состояния гиппокампа мозга крыс при алкоголизации 15%-ным раствором этилового спирта и изучение влияния биологически активного вещества таурина на клеточные структуры данного отдела

мозга в динамике после этанольной интоксикации.

Материал и методы

Исследования проводили на 40 половозрелых крысах-самках Альбино, массой 200–250 гр. В качестве нормы служили интактные животные (n=5). Все экспериментальные животные находились на сухом корме и в качестве единственного источника жидкости получали воду либо 15% раствор этанола. Животные были подразделены на контрольную группу (n=5, получающие в течение 3-х месяцев 15%-ый раствор этилового спирта, после чего на 7 дней переведенные на воду, изъятие) и 3 опытные группы в зависимости от сроков приема алкоголя (10 дней, 1 и 3 месяца соответственно, по 5 животных в каждой группе).

Для изучения влияния таурина на клеточные структуры мозга крыс после алкоголизации животные также были подразделены на 3 группы (по 5 крыс в каждой группе): получившие 15%-ый раствор этилового спирта в течение 10 дней, 1-ого и 3-х месяцев, соответственно, после чего переведенные на воду и получившие каждодневные инъекции водного раствора таурина в течение 7 дней (50 мг на 1 кг веса, внутривентриально). Все работы с животными были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции о защите животных, используемых в экспериментах» (Директива 2010/63/EU) и одобрены этическим Комитетом ЕГМУ им. М. Герацы.

С целью изучения морфофункционального состояния клеточных структур гиппокампа крыс был применён гистохимический метод выявления активности Ca^{2+} -зависимой КФ [11]. Животные были наркотизированы нембуталом (40-45 мг на 1 кг веса, внутривентриально) с последующим изъятием мозга, который фиксировали в 5% растворе нейтрального формалина в течение 48 часов при +4°C. Производили ленточные серийные срезы головного мозга во фронтальной плоскости от лобного полюса полушарий до спинного мозга. Замороженные срезы, толщиной 40-50 мкм, согласно требованиям дальнейшей обработки, переносились в заранее свежеприготовленные соответствующие инкубационные смеси, предназначенные для выявления активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. Последующие съемки полученных препаратов производились с помощью фотоаппарата OPTONM-35 и с помощью фотонасадки AmScope MU800 через микроскоп OPTON (West Germany).

Результаты исследования

Анализ данных показал, что морфологическая картина гиппокампа в ранние сроки алкоголизации 15%-ным этанолом (10 дней) характеризуется глубокими дегенеративными изменениями, по сравнению с интактными животными (рис. 1 А, Д, И). Во всех полях гиппокампа тела

нейронов деформированы. Процессы нейронального расщепления сопровождаются формированием губчатого альвеолярного состояния. В поле СА4 морфологическая картина характеризуется уменьшением размеров тел пирамидных клеток и нарушением контуров. В одном из полюсов нейрона происходит просветление осадка, а другой полюс выглядит интенсивно окрашенным, наблюдается слабая выраженность отростков. Сильно выражен межклеточный отек в гранулярном слое зубчатой извилины (рис. 1 Б-Г). Под

воздействием 15%-ного этанола гранулярные клетки наиболее подвержены хроматолизу (рис. 1 В). Ядро сильно вздуто, осадок фосфата свинца расположен под клеточной оболочкой наподобие точечных грануляций и охватывает набухшее светлое ядро (рис. 4 В, Г). Местами гранулярные клетки выглядят в виде гиперфосфорилированных крупных бесструктурных образований. Отмечается факт тесного сближения нейронов, причем часто наблюдается картина как бы слившихся клеток (рис. 1Б).

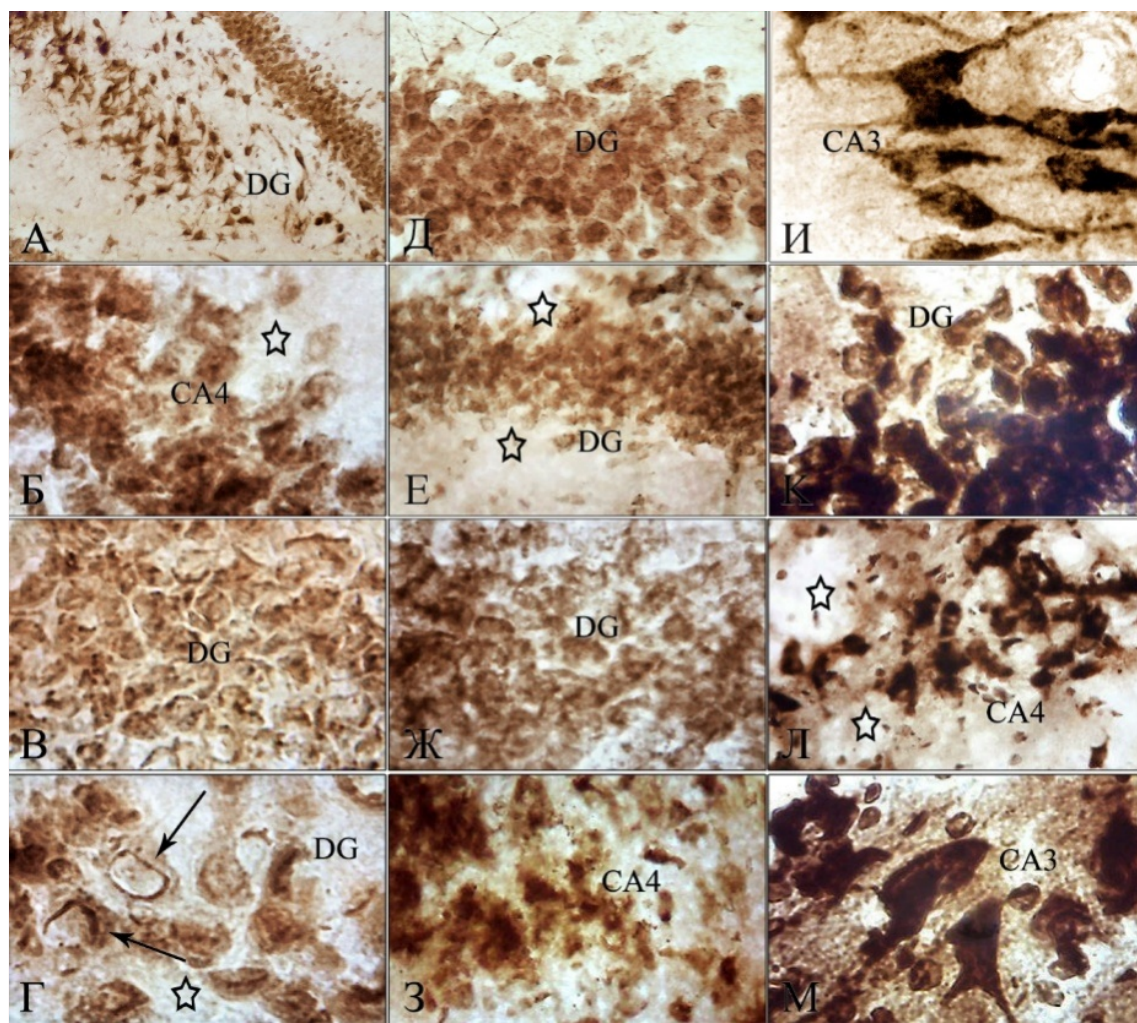


Рис. 1. Микрофотографии нейронов гиппокампа intactных крыс и после алкоголизации 15%-ым раствором этанола в динамике. Нейроны зубчатой извилины DG- А; поля CA3 - И, М; поля CA4 - З, Л; гранулярные клетки зубчатой извилины - Д, Б, В, Г, Е, Ж, К. (А, Д, И – норма; Б-Г - спустя 10 дней после алкоголизации; Е-З - спустя 1 месяц и К-М- спустя 3 месяца после алкоголизации). Наблюдаются центральный хроматолиз в нейронах гиппокампа во все сроки интоксикации; низкая фосфатазная активность в ранние и средние сроки и высокая – в поздние сроки алкоголизации; стрелки - подмембранное расположение КФ; звездочки - межклеточный отёк мозга. Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. $\times 100$ (А); $\times 40$ (Д, Е, З, Л); $\times 1000$ (Б, В, Г, Ж, К, М).

В средние сроки алкоголизации (в течение 1 месяца) под влиянием 15%-ого этанола в СА4 поле гиппокампа происходят дегенеративные изменения пирамидных клеток. Уменьшается плотность расположения нейронов, пирамидные клетки теряют свою характерную форму: смор-

цаются и становятся похожими на бесструктурные образования, с сильной фосфатазной активностью. В них отмечается крайнее изменение реакции нейрофобрилл (рис. 1 З). Местами наблюдаются инкрустации, что, вероятно, указывает на глубокую дезорганизацию клеточных

структур (рис. 1 З). Нейроны также лишены отростков и окружены межклеточным отеком. Гранулярные клетки зубчатой извилины при воздействии 15%-ого этанола гипертрофируются, теряется четкость контуров клеточной оболочки и ослабляется фосфатазная активность (рис. 1 Е, Ж).

В условиях длительного применения 15% концентраций раствора этанола (в течение 3-х месяцев) наблюдается увеличение плотности расположения нейронов гранулярных клеток зубчатой извилины гиппокампа (рис. 1К). В цитоплазме четко выявляются Гомори-позитивные гранулы (рис. 1 К). Высокая активность Ca^{2+} -зависимой КФ обнаруживается во всех ядрах клеток (рис. 1К, Л, М). Необходимо отметить, что у интактных крыс грануляция наблюдается в цитоплазме и отростках нейронов, в то время как ядра выглядят светлыми. Вероятно, под влиянием этанола наблюдаемые внутриядерные гранулы являются новыми стресс-вызванными структурами и служат доказательством того, что ядро клетки подвергается динамической реорганизации. Грануляции появляются, увеличиваются, становятся более или менее интенсивными, что подчеркивает зависимость продуктов метаболизма от интенсивности и качества обменных процессов. Ясно одно, эти грануляции представляют собой гистохимические, а именно фосфатазные, признаки из всей группы продуктов метаболизма. Важно отметить, что во всех нейронах ядра занимают центральное расположение.

В раздражительных процессах, вызванных этанолом, по-видимому, участвуют ряд коррелятивных элементов, в которых значительную роль играет активно пролиферирующая сателлитная глия, окружающая нервные клетки (рис. 1 М). На фоне глиоза поля СА3 выявляются дезориентированные пирамидные нейроны с усиленной фосфатазной активностью (рис. 1 М). В поле СА4 нейроны уменьшены в размерах, лишены отростков и присущей им формы. У них также наблюдается тенденция к просветлению цитоплазмы (рис. 1 Л).

Таким образом, согласно нашим данным, в ранние сроки алкоголизации на срезах гиппокампа морфологическая картина характеризуется набуханием гранулярных клеток зубчатой извилины, подвергшихся хроматолизу, а также снижением численной плотности и слабой выраженностью отростков пирамидных нейронов в СА2, СА3, СА4 полях. Наблюдаемые редукции дендритного дерева пирамидных нейронов предполагают нарушения межнейрональных связей при воздействии этанола, что является, по нашему мнению, основной составляющей патологии гиппокампа в ранние сроки алкогольной интоксикации. Данные морфологического исследования гиппокампа при средних сроках алкоголизации свидетельствуют о количественных измене-

ниях цитоархитектонических параметров и грубых структурных изменениях при использовании 15%-ого раствора этанола. В условиях длительного применения 15% концентраций раствора этанола обнаруживаются внутриядерные гранулы, вероятно являющиеся новыми стресс-вызванными структурами и служащие доказательством того, что ядро клетки подвергается динамической реорганизации. Грануляции появляются, увеличиваются, становятся более или менее интенсивными, что подчеркивает зависимость продуктов метаболизма от интенсивности и качества обменных процессов. Ясно одно, эти грануляции представляют собой гистохимические, а именно фосфатазные, признаки из всей группы продуктов метаболизма. Таким образом, для индуцированной 15% этанолом нейродегенерации исследования показали не только изменения в размерах и числе пирамидных нейронов, но и в объеме гиппокампа и его областей. Характерным является снижение численной плотности пирамидных нейронов с развитием центрального хроматолиза.

Для понимания возможного положительного влияния таурина на морфофункциональное состояние гиппокампа крыс после этанольной интоксикации были проведены исследования после изъятия хронического воздействия этанола (контроль). При изъятии 15%-ого этанола морфологическая картина деструктивных изменений гиппокампа мозга крыс характеризуется дезорганизацией нормальной тканевой структуры, набуханием клеток и круговым опустошением в поле СА1 (рис. 2 А). На некотором расстоянии друг от друга обнаруживаются “пробелы”, характеризующиеся исчезновением реакции нейронов в архитектонике размещенных в порядке клеточных слоев гиппокампа. В поле СА2 наблюдаются явления пролиферации, нейроны выглядят округлыми, с высокой фосфатазной активностью. Внутриклеточная грануляция отчетливо выявляется. Клеточная оболочка выражена, обладает интенсивно окрашенными контурами и усеяна прерывистыми зернами осадка (рис. 2 Б). На срезах гиппокампа полей СА3 и СА4 форма и размеры нервных клеток сохранены, ферментная активность усилена как в цитоплазме, так и в ядрах нейронов (рис. 2 В, Г, Е). Тем не менее, контуры нейронов поля СА3 не прослеживаются (рис. 2 В). В полях СА3 и СА4 местами наблюдается уменьшение плотности нейронов (рис. 2 В, Г). На срезах зубчатой извилины нейроны местами группируются, имеют характерные длинные отростки, отмечается факт тесного сближения нейронов, причём в гранулярном слое часто наблюдается картина как бы слившихся клеток (рис. 2 Д, Е). Кроме того, местами наблюдается выпадение реакции и некоторый спад активности КФ в нейронах гранулярного слоя зубчатой извилины (рис. 2 Д).

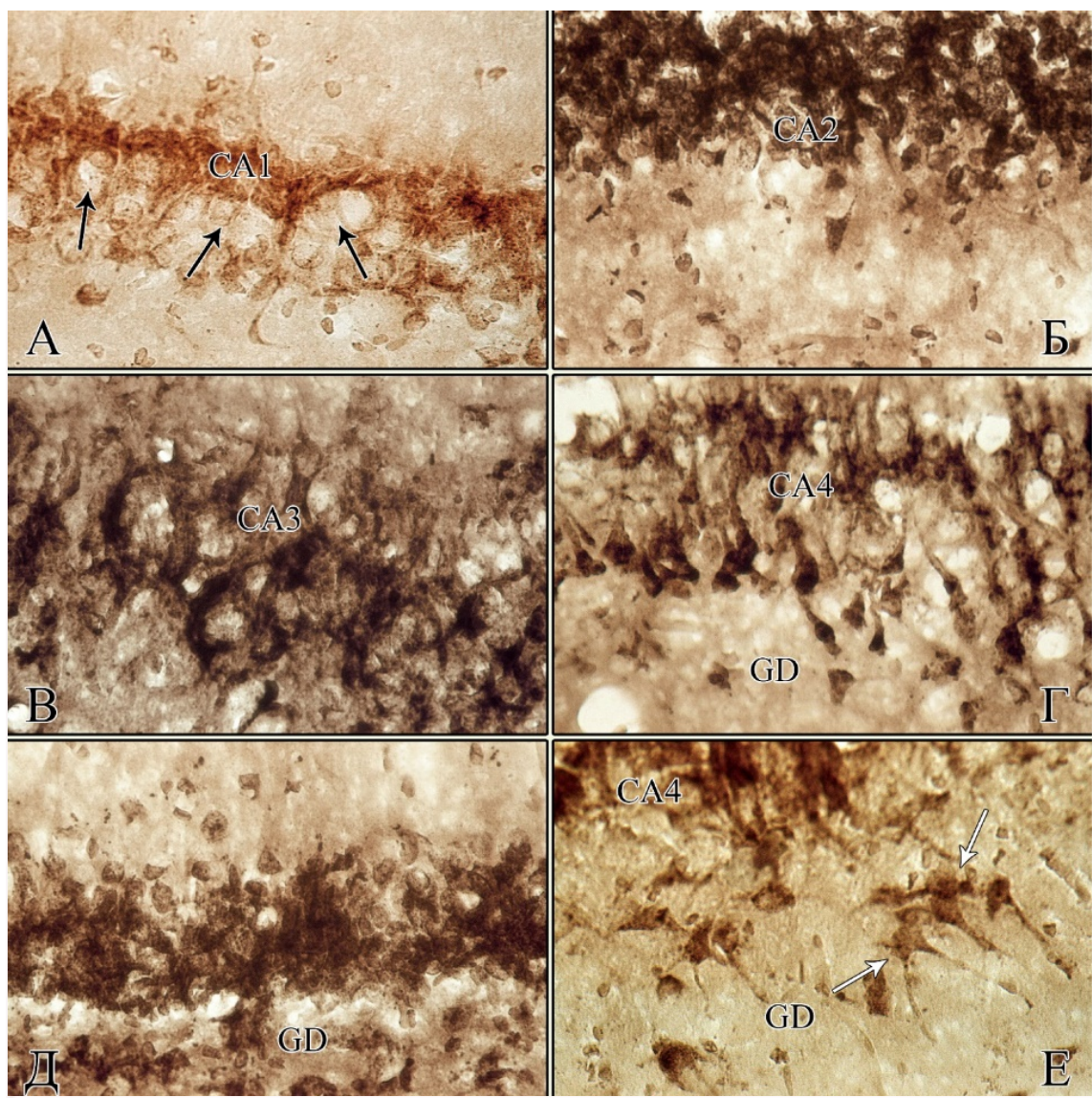


Рис. 2. Микрофотографии нейронов гиппокампа мозга крыс после изъятия 15 %-ого раствора этанола. Нейроны полей CA1 (А); CA2 (Б); CA3 (В); CA4 (Г, Е); зубчатой извилины (Д, Е) гиппокампа; черные стрелки - «опустошенные» от нейронов кругообразные территории; белые стрелки - сгруппировавшиеся нейроны зубчатой извилины. Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. $\times 400$ (А, Б, Д, Е); $\times 1000$ (В).

Таким образом, анализ данных показал, что при изъятии 15%-ого этанола гиппокамп проявляет себя довольно уязвимой структурой мозга.

У крыс, получавших таурин после кратковременной алкоголизации, на срезах гиппокампа наблюдается нормализация структуры гиппокампа, отмечается увеличение плотности расположения нейронов во всех извилинах, а также восстановление размеров и форм клеток с отростками, чёткость контуров клеточной оболочки (рис. 3 А, Г, Ж; рис. 4 А, Г, Ж). Во всех нейронах ядра занимают центральное расположение, ядерно-цитоплазматическое соотношение не нарушено. В полях CA1, CA2 и CA3 у большинства нейронов реагируют длинные и утолщенные отростки, ход которых хорошо прослеживается, что говорит о восстановлении их связей с сосед-

ними клетками и с другими областями мозга (рис. 4 А, Г, Ж). Важно отметить, что гранулярные клетки зубчатой извилины все еще незначительно гипертрофированы, но размеры клеток приближаются к норме, ферментная активность усилена как в цитоплазме, так и в ядрах нейронов (рис. 3 Г). У крупных пирамидных нейронов зубчатой извилины размеры и форма клеток приближены к норме (рис. 3 А), отростки реагируют на большом расстоянии от тела и несколько утолщены. Встречаются как темноокрашенные нейроны, так и нейроны, в цитоплазме которых на светлом фоне видны гранулы. На фоне межклеточного отека реагируют ядра глиальных клеток (рис. 3 А). Процесс хроматолиза в основном не выявляется, однако в полях CA2 и CA1 среди нейронов с нормальной морфологией из-

редка встречаются дегенерированные клетки с углублённым развитием хроматолиза и эктопией ядра (рис. 4 Г, Ж). В поле СА4 наблюдается тенденция к восстановлению морфологической картины нейронов, однако, по сравнению с нормой,

отмечается спад ферментной активности в цитоплазме клеток, что является морфологическим доказательством расстройств их метаболизма (рис. 3 Ж).

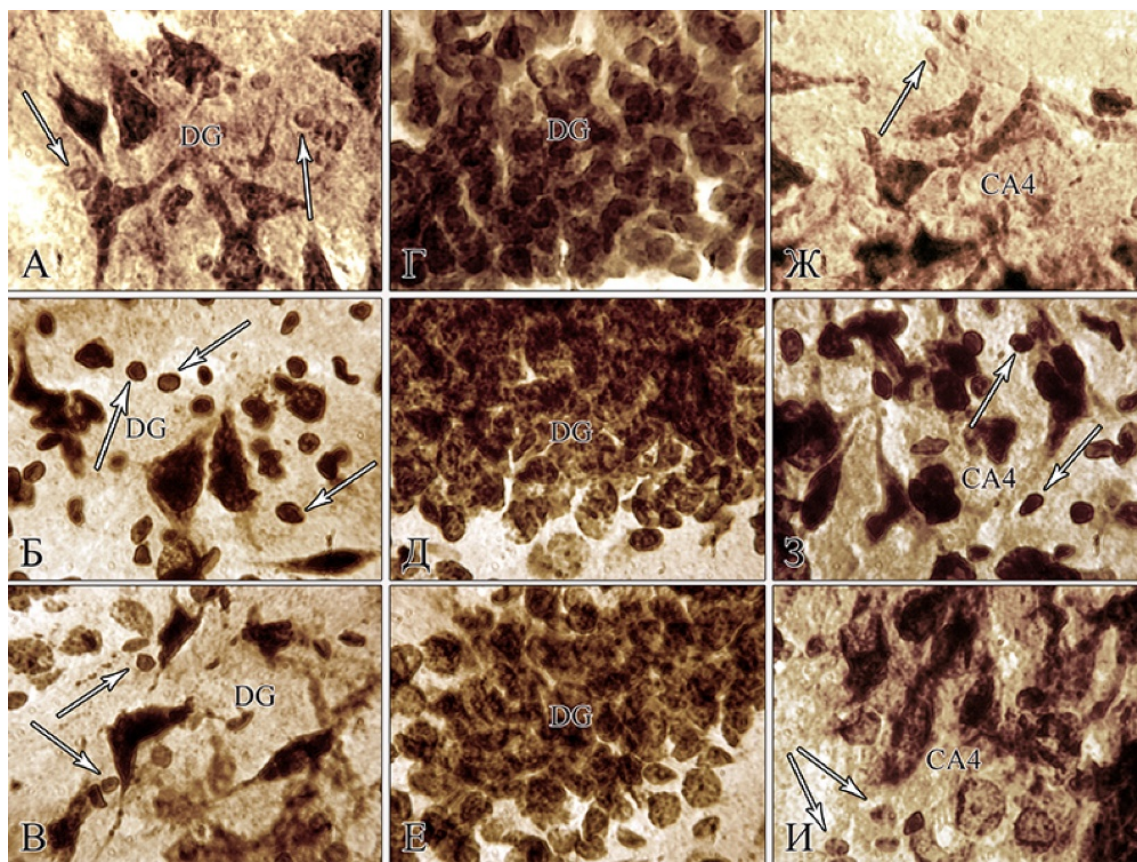


Рис. 3. Влияние таурина на нейроны зубчатой извилины и СА4 поля гиппокампа крыс после алкогольной интоксикации 15%-ым этиловым спиртом. (А-В – через 7 дней введения таурина после 10 дней приема этанола; Г-Е – через 7 дней введения таурина после 1 месяца приема этанола; Ж-И – через 7 дней введения таурина после 3-х месяцев приема этанола). Гранулярные (Г, Д, Е) и пирамидные клетки (А, Б, В) зубчатой извилины(ГД); нейроны СА4 поля (Ж, З, И); (белая звёздочка- ядра глиальных клеток; И - гипертрофированные клетки СА4 поле; А-И - высокая и умеренная фосфатазная активность). Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. $\times 100$, $\times 1000$ (В, Е, Ж, З, И).

У крыс, получавших таурин после 1-го месяца алкоголизации, характерным является повышение метаболизма, усиление Ca^{2+} -зависимых процессов фосфорилирования, также наблюдается увеличение плотности расположения нейронов гиппокампа, отмечается тенденция к восстановлению формы и размеров клеток, по сравнению с крысами после приема алкоголя (рис. 3 Б, Д, З; рис. 4 Б, Д, З). Большинство нейронов гиппокампа приобретают свою характерную форму, у них выявляются отростки, восстанавливается картина реакции апикальных дендритов. Клетки во всех областях гиппокампа интенсивно окрашены, по сравнению с нормой незначительно гипертрофированы, с чёткими контурами и длинными отростками. В зубчатой извилине, в полях СА4 и СА3 в некоторых клетках актив-

ность КФ настолько высока, что невозможно отличить ядро от цитоплазмы (рис. 3 Б, З; рис. 4 Б). Признаком нейронов с усиленной фосфатазной активностью (повышенным метаболизмом) является интенсивное окрашивание и исчезновение границ между цитоплазмой и ядром, значительное уплотнение внутриклеточной грануляции. В полях СА2 и СА1 на фоне восстановленных нейронов встречаются округлые клетки, подвергнутые центральному хроматолизу, потерявшие характерную форму, с просветленной цитоплазмой, без отростков (рис. 4 Д, З). Повсеместно среди пирамидных нейронов реагируют ядра глиальных клеток, наличие которых свидетельствует о проявлении защитной реакции глиоцитов по отношению к нейронам (рис. 3 Б, З; рис. 4 Б, Д, З).

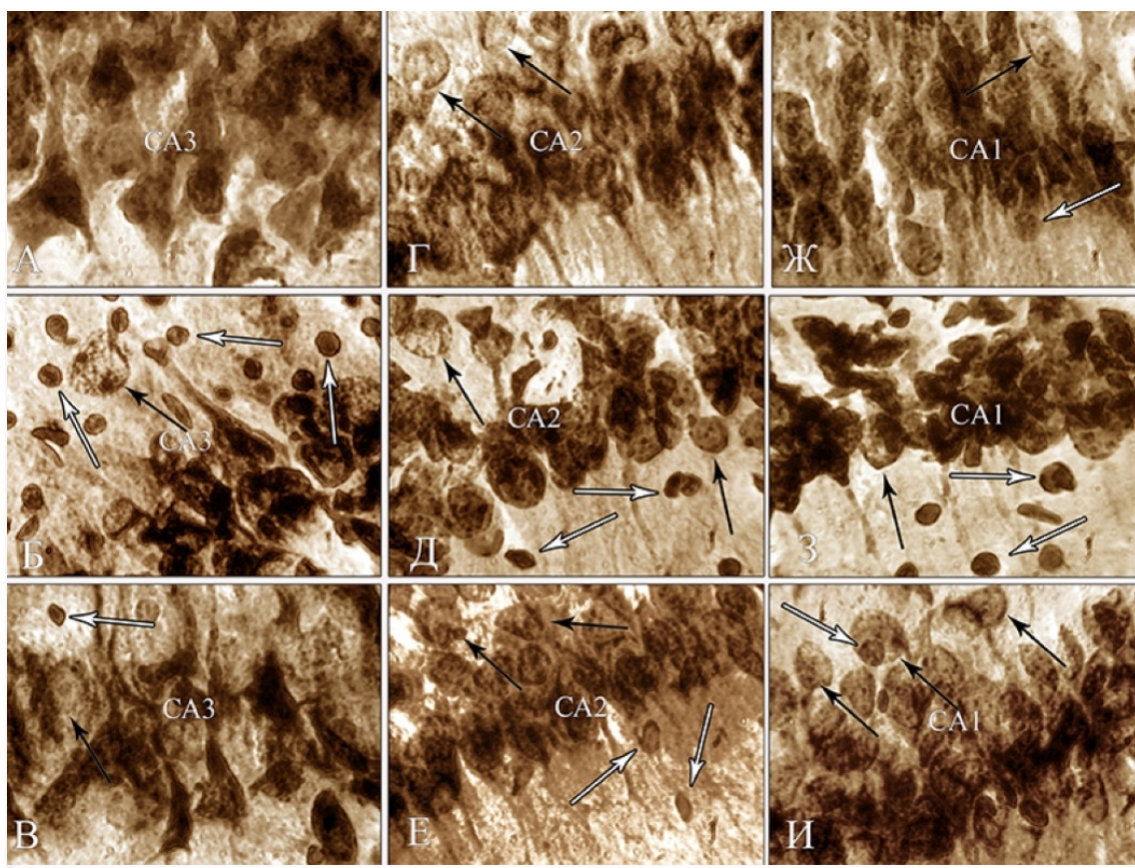


Рис.4. Влияние таурина на нейроны CA3, CA2 и CA1 полей гиппокампа крыс после алкогольной интоксикации 15%-ым этиловым спиртом. (А-В – через 7 дней введения таурина после 10-и дней приема этанола; Г-Е – через 7 дней введения таурина после 1-го месяца приема этанола; Ж-И – через 7 дней введения таурина после 3-х месяцев приема этанола). Нейроны CA3 поля (А, Б, В), CA2 поля (Г, Д, Е) и CA1 поля (Ж, З, И). (белая стрелка - сильный глиоз; чёрная стрелка- центральный хроматолиз; А - И - фосфатазная активность). Выявление активности Ca^{2+} -зависимой кислой фосфатазы. $\times 100$, $\times 1000$ (В, Е, Ж, З, И).

У крыс, получавших таурин после длительного приема этанола, на срезах гиппокампа, наряду с клетками с нормальной морфологией, встречаются дегенерированные нейроны с углублённым развитием хроматолиза и эктопией ядра. Форма клеток нарушена, однако размеры приближаются к норме, у большинства из них укорачиваются отростки. Встречаются как тёмноокрашенные нейроны, так и нейроны, в цитоплазме которых на светлом фоне видны гранулы (рис. 3 В, Е, И; рис. 4 В, Е, И). В отдельных клетках зубчатой извилины и полей CA4, CA2 и CA1 наблюдаются более глубокие поражения, которые выражаются в постепенном растворении тигроида, начиная с центральных участков клетки, светлоокрашенное ядро вздуто и центрально расположено, лишь клеточная оболочка чётко выражена, за счёт окаймления тёмными гранулами осадка - подмембранное расположение кислой фосфатазы. Отростки не реагируют (рис. 3 И; рис. 4 Е, И). Отмечается снижение численной плотности пирамидных клеток в поле CA4 и зубчатой извилине гиппокампа (рис. 3 В, И). У крупных пирамидных нейронов поля CA3 размеры и форма клеток приближены к норме, отрост-

ки, посредством которых они контактируют друг с другом, реагируют на большом от тела расстоянии и несколько утолщены. Ферментная активность усилена как в цитоплазме, так и в ядрах нейронов, однако грануляция осадка повсюду сохранена. Гранулы осадка КФ значительно укрупнены и выявляются в виде глыбчатых образований, что характерно для первично раздражённых нейронов, находящихся на пути к восстановлению (рис. 4 В). Учитывая структурные изменения нейронов и неравномерный спад ферментной активности, морфологическая картина нейронов гиппокампа является доказательством расстройств их метаболизма и напоминает первичное раздражение нервных клеток, которое является обратимым процессом. Во всех областях гиппокампа среди пирамидных нейронов реагируют ядра глиальных клеток, наличие которых свидетельствует о проявлении защитной реакции глиоцитов по отношению к нейронам (рис. 3 В, И; рис. 4 В, Е, И). Во всех нейронах гиппокампа ядра занимают центральное расположение.

Таким образом, у крыс, получавших таурин после алкоголизации в динамике (10 дней, 1 и 3

месяца, соответственно), на срезах гиппокампа наблюдается различной степени восстановление морфологической картины, повышение метаболизма, усиление Ca^{2+} -зависимых процессов фосфорилирования, отмечается относительное увеличение плотности расположения нейронов во всех во всех извилинах гиппокампа в зависимости от срока приема этанола. Однако, после длительной алкоголизации при приеме таурина в течение 7 дней не наблюдается полной картины восстановления структурных свойств клеток гиппокампа, хотя к этому есть предпосылки. Полученные результаты указывают на эффективность и перспективность использования аминокислоты таурина в качестве метаболической терапии при лечении алкоголизма и его последствий.

Обсуждение

Полученные в ходе данного исследования данные представляют собой морфологическое доказательство выраженного повреждения нейронов гиппокампа в результате изъятия 15%-ого раствора этанола после хронической алкоголизации. Эти результаты согласуются с морфологическими данными об убытке клеток в гранулярном слое зубчатой извилины (10%), в СА3 (18%) и СА1 (19%) полях гиппокампа у алкоголизированных крыс [12].

В доклинических результатах показано, что отказ от добровольного употребления алкоголя приводит к возникновению депрессии, нарушениям нейронной пластичности [13; 14] и снижению нейрогенеза. Депрессия во время воздержания от алкоголя связана со снижением ядерного антигена пролиферирующих клеток в зубчатой извилине гиппокампа, что указывает на снижение как числа пролиферирующих нейронных клеток-предшественников, так и незрелых нейронов, соответственно. Хроническое лечение антидепрессантами во время воздержания предотвращало не только депрессию, но и снижение нейрогенеза в гиппокампе, что свидетельствует о связи депрессии со структурной пластичностью в гиппокампе. Результаты исследований, подтверждающие существование глубоких функциональных (например, поведенческих) и структурных изменений во время воздержания от употребления алкоголя, свидетельствуют о возможности лечения антидепрессантами для облегчения некоторых из этих патологических нейроповеденческих адаптаций [15]. Существует ряд доказательств, указывающих на утончение коры и небольшое сжатие слоя СА1 в гиппокампе после отмены этанола. Хроническое потребление этанола повышает чувство тревоги после длительного периода изъятия и может с возрастом повлиять на целостность коры [16]. Изъятие приводит к значительным повреждениям клеток гиппокампа, в частности, поля СА1.

Результаты данного исследования дают ос-

нование предположить, что после алкоголизации 15% раствором этанола под воздействием таурина наблюдается восстановление глиальной реакции, что свидетельствует о восстановлении трофических и адаптивных процессов, а восстановленные межклеточные контакты, обеспечивающие нормальное функционирование гиппокампальной формации, свидетельствуют о нейрорепротекторной возможности таурина. Известно, что патологические изменения нервной клетки приводят к появлению реакции сателлитной нейроглии, которая имеет в действительности огромную важность в обменных процессах нервной ткани [17]. Под влиянием таурина после длительного применения алкоголя также наблюдаются положительные изменения структурных свойств нейронов, однако, при длительном употреблении этанола полного восстановления морфологической картины нейронов гиппокампа не отмечается. Это может быть следствием того, что при хроническом потреблении 15% раствора этанола нейроны гиппокампа поражаются значительно более интенсивно, и такое кратковременное применение таурина не приводит к полному восстановлению структурных свойств нейронов гиппокампа. Для более полной регенерации повреждённых нейронов несомненно необходимо своевременное вмешательство с систематическим введением таурина в более длительный период. Благодаря таурину при ранней терапии происходит ускорение компенсаторно-приспособительных механизмов, и организм животного легче и быстрее выходит из состояния алкогольного опьянения. Малая токсичность, богатый спектр фармакологических, физиологических и биохимических эффектов позволяют рассматривать таурин и его дериваты как весьма перспективные лечебные средства при целом ряде заболеваний: острые и хронические гепатиты, циррозы, алкоголизм, стенокардия, аритмия, атеросклероз, лучевая болезнь и др. [18]. Свойства этого соединения позволяют использовать лекарственные препараты на его основе как эффективные средства при интоксикациях, а также наркоманиях и алкоголизме [19].

Заключение

Данные исследования гиппокампа на разных сроках алкоголизации свидетельствуют как о количественных изменениях цитоархитектонических параметров, так и о грубых структурных изменениях при использовании 15%-ого этанола. Характерным морфологическим признаком является процесс неспецифической дегенерации. Длительное воздействие этанола у взрослых крыс определяет устойчивые изменения тел нейронов и усиление нейроно-глиального взаимоотношения во всех извилинах гиппокампа. Полученные данные после изъятия этанола при хронической алкоголизации представляют собой морфологическое доказательство выраженного

повреждения нейронов гиппокампа крыс. Анализ морфогистохимических исследований показал, что у крыс, получавших таурин в течение 7-и дней после алкоголизации, на срезах гиппокампа наблюдается различной степени восстановление морфологической картины, отмечается относительное увеличение плотности расположения нейронов во всех во всех извилинах гиппокампа в зависимости от срока приема этанола. Таким образом, выявлен протекторный эффект таурина вследствие воздействия на регенерацию и выживаемость нейронов, а также на регулирование фосфатазной активности и усиление метаболиз-

ма.

Перспективы дальнейших исследований

В дальнейшем мы планируем увеличить продолжительность приема таурина, чтобы найти оптимальную дозу данного биологически активного вещества для коррекции метаболических нарушений и лечения висцеральной патологии при хроническом алкоголизме.

Информация о конфликте интересов

Потенциальных или явных конфликтов интересов, связанных с этой рукописью, на момент публикации не существует и не предвидится.

Литературные источники

References

1. Zimatkin SM. [Ethanol oxidation in the brain]. *Questions of addiction*. 2007;2:58-63. Russian.
2. Fadda F, Rossetti ZL. Chronic ethanol consumption: from neuroadaptation to neurodegeneration. *Prog. Neurobiol*. 1998;56(4):385-431.
3. Chin VS, Van Skike CE, Matthews DB. Effects of ethanol on hippocampal function during adolescence: a look at the past and thoughts on the future. *Alcohol*. 2010;44(1):3-14.
4. Lukoyanov NV, Brandão F, Cadete-Leite A, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Synaptic reorganization in the hippocampal formation of alcohol-fed rats may compensate for functional deficits related to neuronal loss. *Alcohol*. 2000;20(2):139-48.
5. Cushman JD, Moore MD, Jacobs NS, Olsen RW, Fanselow MS. Behavioral pharmacogenetic analysis on the role of the $\alpha 4$ GABA(A) receptor subunit in the ethanol-mediated impairment of hippocampus-dependent contextual learning. *Alcohol Clin Exp Res*. 2011;35(11):1948-59.
6. Cadete-Leite A, Brandão F, Andrade JP, Ribeiro-da-Silva A, Paula-Barbosa MM. The GABAergic system of the dentate gyrus after withdrawal from chronic alcohol consumption: effects of intracerebral grafting and putative neuroprotective agents. *Alcohol*. 1997;32(4):471-84.
7. Lukoyanov NV, Madeira MD, Paula-Barbosa MM. Behavioral and neuroanatomical consequences of chronic ethanol intake and withdrawal. *Physiol Behav*. 1999;66(2):337-46.
8. Shabanov PD. [Fundamentals of Addiction]. SPb: Lan; 2002, 560 p. Russian.
9. Huxtable RJ. Physiological action of taurine. *Physiol. Rev*. 1992; 72:101-163.
10. Grant KA, Woolfverton WL. Reinforcing and discriminative stimulus effects of Ca-acetyl homotaurine in animals. *Pharmacol. Biochem. and Behav*. 1989;32:607-11.
11. Meliksetyan IB. [The revealing of Ca²⁺-dependent activity of acid phosphatase in cell structures of rat brain]. *Morphologia*. 2007;131(2):77-80. Russian.
12. Dhanabalan G, Le Maître TW, Bogdanovic N, Alkass K, Druid H. Hippocampal granule cell loss in human chronic alcohol abusers. *Neurobiol Dis*. 2018;120:63-75. doi: 10.1016/j.nbd.2018.08.011.
13. Stephens DN, Duka T. Cognitive and emotional consequences of binge drinking: role of amygdala and prefrontal cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2008;363(1507):3169-79.
14. Stephens DN, Ripley TL, Borlikova G, Schubert M, Albrecht D, Hogarth L, Duka T. Repeated ethanol exposure and withdrawal impairs human fear conditioning and depresses long-term potentiation in rat amygdala and hippocampus. *Biol Psychiatry*. 2005;58(5):392-400.
15. Stevenson JR, Schroeder JP, Nixon K, Besheer J, Crews FT, Hodge CW. Abstinence following alcohol drinking produces depression-like behavior and reduced hippocampal neurogenesis in mice. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(5):1209-22.
16. Santucci AC, Cortes C, Bettica A, Cortes F. Chronic ethanol consumption in rats produces residual increases in anxiety 4 months after withdrawal. *Behav Brain Res*. 2008;188(1):24-31.
17. Verkhatsky A, Toescu EC. Neuronal-glia networks as substrate for CNS integration. *J. Cell Mol. Med*. 2006;10(4):826-36.
18. Nefyodov LI. [Taurine (biochemistry, pharmacology and medical use)]. Minsk: NAS B.; 1999. 145 p. Russian.
19. Borodynsky AN, Nefyodov LI, Ostrovsky SYu. [Effect of BCAA and taurine on the carbohydrate metabolism in the liver of rat with alcohol abstinent syndrome]. In: [Proc of 7th Congress of ESBRA; 1999 June 16-19; Barselona, Spain]. 1999. p. 458.

Даниелян М.А., Хачатрян В.П., Саваян А.А., Назарян О.А., Карапетян К.В., Саркісян Дж.С.
Протекторний вплив таурину на клітинні структури гіпокампу щурів після інтоксикації етанолом.

РЕФЕРАТ. Актуальність. Окремі структури мозку, зокрема, гіпокамп мають виборчу чутливість до гострої і хронічної алкогольної інтоксикації. Актуальним завданням є дослідження патогенезу алкогольного ураження мозку з метою розробки методів профілактики і лікування. **Мета.** Наш основний інтерес полягав у з'ясуванні впливу біологічно активної речовини таурину на клітинні структури гіпокампу в динаміці після етанольної інтоксикації. **Методи.** Ми застосували гістохімічний метод виявлення активності Са²⁺ - залежною КФ. Дослідження проводили на щурах-самках Альбіно. Всі експериментальні тварини в якості єдиного джерела рідини отримували 15% розчин етанолу в різні терміни. Для вивчення впливу таурину на клітинні структури мозку щурів після короткочасної і хронічної алкоголізації тварин переводили на воду і робили щоденні ін'єкції розчину таурину протягом 7 днів. **Результати.** У ранні терміни алкоголізації морфологічна картина гіпокампу характеризується набуханням гранулярних клітин зубчастої звивини, які зазнали хроматолізу, а також зниженням чисельної щільності і слабкою виразністю відростків пірамідних нейронів. В середні терміни алкоголізації в гіпокампі відбуваються дегенеративні зміни пірамідних клітин. Зменшується щільність розташування нейронів, пірамідні клітини втрачають свою характерну форму. В умовах тривалого застосування етанолу спостерігаються не тільки зміни в розмірах і кількості пірамідних нейронів, але і в обсязі гіпокампу і його областей. Морфологічна картина нейронів гіпокампу є доказом розладів їх метаболізму. У щурів, які отримували таурин, відзначаються позитивні зміни структурних властивостей нейронів і підвищення фосфатазної активності (підвищення метаболізму) в гіпокампі мозку, що в цілому визначає клітинне виживання і характерно для первинно подразнених нейронів, що знаходяться на шляху відновлення. **Підсумок.** Отримані результати вказують на нейропротекторний ефект таурину на клітинні структури всіх областей гіпокампу щурів.

Ключові слова: алкогольна інтоксикація, гіпокамп, нейрони, таурин.

Даниелян М.А., Хачатрян В.П., Саваян А.А., Назарян О.А., Карапетян К.В., Саркісян Дж.С.
Протекторное влияние таурина на клеточные структуры гиппокампа крыс после интоксикации этанолом.

РЕФЕРАТ. Актуальность. Отдельные структуры мозга, в частности, гиппокамп обладают избирательной чувствительностью к острой и хронической алкогольной интоксикации. Актуальной задачей является исследование патогенеза алкогольного поражения мозга с целью разработки методов профилактики и лечения. **Цель.** Наш основной интерес состоял в выяснении воздействия биологически активного вещества таурина на клеточные структуры гиппокампа в динамике после этанольной интоксикации. **Методы.** Мы применили гистохимический метод выявления активности Са²⁺-зависимой КФ. Исследования проводили на крысах-самках Альбино. Все экспериментальные животные в качестве единственного источника жидкости получали 15% раствор этанола в разные сроки. Для изучения влияния таурина на клеточные структуры мозга крыс после кратковременной и хронической алкоголизации животных переводили на воду и делали ежедневные инъекции раствора таурина в течение 7 дней. **Результаты.** В ранние сроки алкоголизации морфологическая картина гиппокампа характеризуется набуханием гранулярных клеток зубчатой извилины, подвергшихся хроматолізу, а также снижением численной плотности и слабой выраженностью отростков пирамидных нейронов. В средние сроки алкоголизации в гиппокампе происходят дегенеративные изменения пирамидных клеток. Уменьшается плотность расположения нейронов, пирамидные клетки теряют свою характерную форму. В условиях длительного применения этанола наблюдаются не только изменения в размерах и числе пирамидных нейронов, но и в объеме гиппокампа и его областей. Морфологическая картина нейронов гиппокампа является доказательством расстройств их метаболізма. У крыс, получавших таурин, отмечаются положительные изменения структурных свойств нейронов и повышение фосфатазной активности (повышение метаболізма) в гиппокампе мозга, что в целом определяет клеточное выживание и характерно для первично раздражённых нейронов, находящихся на пути восстановления. **Заключение.** Полученные результаты указывает на нейропротекторный эффект таурина на клеточные структуры всех областей гиппокампа крыс.

Ключевые слова: алкогольная интоксикация, гиппокамп, нейроны, таурин.