

Изучение орексин-содержащей системы гипоталамуса у пациентов с хроническим алкоголизмом

Научный руководитель – Гаврилов Юрий Владимирович

Рудель Алена Евгеньевна

Аспирант

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Институт экспериментальной медицины», Отдел общей патологии и патологической физиологии, Москва, Россия

E-mail: alenarudel@gmail.com

Хронический алкоголизм является полигенным заболеванием, возникающим в результате длительного систематического злоупотребления спиртными напитками, характеризующееся толерантностью к алкоголю, патологическим влечением к алкогольной интоксикации и абстинентным синдромом. Данное заболевание является одним из ведущих факторов риска заболеваемости и смертности по всему миру.

Учитывая широкое распространение и высокий процент смертности по всему миру, алкогольная зависимость остаётся важной медицинской и социальной проблемой [1].

Несмотря на продолжительность существования данной проблемы и ее многочисленные исследования, патогенез алкогольной зависимости до конца не изучен.

В нескольких исследованиях сообщалось, что орексинергические нейроны, расположенные в латеральном гипоталамусе, могут участвовать в регуляции системы вознаграждения и мотивации [2].

Продемонстрировано, что количество орексин-содержащих нейронов увеличивается при опиатной зависимости у людей и кокаиновой и алкогольной зависимостях у крыс [3, 4]. Однако, в литературе не было обнаружено данных, связанных с изменением количества орексинергических нейронов при алкогольной зависимости у человека.

Существуют доклинические данные, свидетельствующие о том, что система орексинов участвует в поведенческих и неврологических механизмах злоупотребления алкоголем и наркотиками [3-5].

Согласно имеющимся литературным данным, орексинергическая система влияет на употребление алкоголя в экспериментальных моделях на животных, однако степень участия орексинергической системы в процесс развития алкогольной зависимости у людей не изучена.

В связи с этим, целью работы стало сравнительное изучение изменений орексинергической системы гипоталамуса у пациентов, страдающих хронической алкогольной зависимостью и лиц без патологии ЦНС.

Для достижения поставленной цели определяли количество орексин-содержащих нейронов в аутопсийном материале гипоталамуса больных хроническим алкоголизмом и лиц без патологии ЦНС.

Исследование проводили на аутопсийном материале ткани гипоталамуса человека, полученного из архивов патологоанатомических отделений. Материал был получен от 6 доноров мужского пола в возрасте от 44 до 64 лет, в течение 24 часов после наступления смерти. Хранение осуществляли в 10% забуференном формалине в течение 1-3 месяцев при температуре 4°C.

У пациентов контрольной и опытной групп были диагностированы заболевания органов дыхания и сердечно-сосудистой системы. У пациентов опытной группы врачами профильных направлений был диагностирован хронический алкоголизм.

Для выявления орексин-содержащих нейронов использовали иммуногистохимический метод исследования (авидин-биотиновая модификация). Первичные антитела к орексину А («Абсам», 1:4000) наносили на срезы и инкубировали по крайней мере в течение суток при 4° С. После трехкратной смены ФБС вторичные биотинилированные антитела («Абсам», 1:2500) наносили на срезы и инкубировали в течение 1-2 часов. После трехкратной смены ФБС наносили на срезы авидин-пероксидазу («Sigma», 1:1000) и инкубировали 1-1,5 часа. Этап с окрашиванием срезов заключался в нанесении красителя ДАБ (3,3'-Диаминобензидин, «Абсам», 1:100) и инкубации в течение 1-2 минуты с последующей трехкратной сменой раствора ФБС по 5-15 минут.

Результаты исследования показали, что различий между общим количеством орексин-позитивных нейронов в аутопсийном материале гипоталамуса пациентов с хроническим алкоголизмом и контрольной группы, не наблюдалось.

При проведении сравнительного анализа количества орексинергических нейронов, распределенных в левом и правом полушариях гипоталамуса, не было обнаружено достоверных различий между контрольной группой и группой пациентов, страдающих хроническим алкоголизмом.

При подсчете общего количества орексин-позитивных нейронов у контрольной группы и у пациентов, страдающих алкогольной зависимостью не выявлено значимых различий на всех исследуемых уровнях мозга (22-32 уровни атласа мозга человека Jürgen's). Наибольшее количество орексин-иммунопозитивных нейронов в гипоталамусе человека наблюдалось на 26-30 уровнях головного мозга, что соответствует уровню распределения орексиновых нейронов в гипоталамусе у других авторов, исследующих аутопсийный материал человека [6].

По результатам исследования сделаны выводы о целесообразности дальнейшего исследования орексинергической системы в совокупности с другими нейромедиаторными системами, такими как дофаминовая, ГАМК-ергическая и гистаминергическая, а также изучения распределения орексиновых рецепторов в структурах головного мозга, ассоциированных с формированием зависимостей, что поможет понять их возможное участие в различных межнейронных взаимодействиях при развитии хронической алкогольной зависимости.

Источники и литература

- 1) Holmes M. WHO alcohol brief intervention training manual for primary care. – 2017.
- 2) Schneider E. R. et al. Orexigenic peptides and alcohol intake: differential effects of orexin, galanin, and ghrelin //Alcoholism: Clinical and Experimental Research. – 2007. – Т. 31. – №. 11. – С. 1858-1865
- 3) Harris G. C., Wimmer M., Aston-Jones G. A role for lateral hypothalamic orexin neurons in reward seeking //Nature. – 2005. – Т. 437. – №. 7058. – С. 556-559.
- 4) Thannickal T. C. et al. Opiates increase the number of hypocretin-producing cells in human and mouse brain and reverse cataplexy in a mouse model of narcolepsy //Science translational medicine. – 2018. – Т. 10. – №. 447. – С. eaao4953.
- 5) Aston-Jones G. et al. Role of lateral hypothalamic orexin neurons in reward processing and addiction //Neuropharmacology. – 2009. – Т. 56. – С. 112-121.
- 6) Valko P. O. et al. Increase of histaminergic tuberomammillary neurons in narcolepsy //Annals of neurology. – 2013. – Т. 74. – №. 6. – С. 794-804.