

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

С.В. Лелевич

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2015

УДК [612.82+612.015.3]:[547.262+615.22.7](035.3)

ББК 54.194.45

Л43

Рекомендовано Редакционно-издательским советом
УО «ГрГМУ» (протокол № 15 от 22.12.2014 г.)

Автор: канд. мед. наук, доц. каф. клинической лабораторной
диагностики и иммунологии С.В. Лелевич.

Рецензенты: проф. каф. биологической химии УО «Гродненский
государственный медицинский университет»,
д-р мед. наук, В.М. Шейбак;
зав. каф. биологической химии УО «Гродненский го-
сударственный университет имени Янки Купалы», д-
р биол. наук, проф. И.Б. Заводник.

Лелевич, С.В.

Л43 Центральные и периферические механизмы алкоголь-
ной и морфиновой интоксикации : монография / С.В. Ле-
левич – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.
ISBN 978-985-558-498-9.

В монографии изложены вопросы комплексного изучения нейрхимиче-
ских и метаболических аспектов патогенеза алкогольной и морфиновой ин-
токсикации. Приводится информация о функциональном состоянии основных
нейромедиаторных систем головного мозга, а также метаболизма глюкозы в
печени и скелетной мускулатуре при острой, хронической алкогольной и
морфиновой интоксикации, в динамике абстинентного синдрома.

Монография предназначена для научных сотрудников, врачей-
наркологов, студентов, всех, кто работает в области биохимии и наркологии.
Рисунков – 25. Таблиц – 43. Библиография – 445.

УДК [612.82+612.015.3]:[547.262+615.22.7](035.3)
ББК 54.194.45

ISBN 978-985-558-498-9

© Лелевич С.В., 2014
© Учреждение образования
«Гродненский государственный
медицинский университет, 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1 НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	9
Острая алкогольная интоксикация	10
Хроническая алкогольная интоксикация.....	15
Алкогольный абстинентный синдром	21
Нейрохимические и метаболические нарушения при морфиновой интоксикации	26
Острая морфиновая интоксикация	27
Хроническая морфиновая интоксикация.....	33
Морфиновый абстинентный синдром.....	40
ГЛАВА 2 ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА И МОРФИНА	45
Нейромедиаторные аспекты острой алкогольной и морфиновой интоксикации	46
Острая алкогольная интоксикация	46
Острая морфиновая интоксикация	53
Сравнительная характеристика нейромедиаторных нарушений в головном мозге при острой алкогольной и морфиновой интоксикации	58
Особенности метаболизма глюкозы в печени при острой алкогольной и морфиновой интоксикации.....	62
Острая алкогольная интоксикация	62
Показатель.....	66
Экспериментальные группы	66
Исследование активности ферментов гликолиза в опытах <i>in vitro</i>	67
Острая морфиновая интоксикация	70
Сравнительная характеристика нарушений метаболизма глюкозы в печени при острой алкогольной и морфиновой интоксикации.....	72
Метаболизм глюкозы в мышечной ткани при однократном введении этанола и морфина	85

Острая алкогольная интоксикация	85
Острая морфиновая интоксикация	89
Сравнительная характеристика нарушений метаболизма глюкозы в мышечной ткани при острой алкогольной и морфиновой интоксикации.....	91

ГЛАВА 3 МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ	98
---	----

ГЛАВА 4 БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ АБСТИНЕНЦИИ	159
---	-----

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	205
--	-----

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА	247
--------------------------------	-----

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААС	-	алкогольный абстинентный синдром
АБП	-	алкогольная болезнь печени
АКТГ	-	адренокортикотропный гормон
АлАТ	-	аланинаминотрансфераза
АсАТ	-	аспартатаминотрансфераза
ГК	-	гексокиназа
ГЛК	-	глюкокиназа
Г-6-Ф	-	глюкозо-6-фосфат
Г-6-ФДГ	-	глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа
ГЭБ	-	гематоэнцефалический барьер
ДА	-	дофамин
ДОФУК	-	диоксифенилуксусная кислота
ЛДГ	-	лактатдегидрогеназа
МАС	-	морфиновый абстинентный синдром
НА	-	норадреналин
НАД ⁺	-	никотинамидадениндинуклеотид окисленный
НАДН	-	никотинамидадениндинуклеотид восстановленный
НАДФН	-	никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный
ОАИ	-	острая алкогольная интоксикация
ОИУК	-	оксииндолуксусная кислота
ОМИ	-	острая морфиновая интоксикация
НГ	-	наркоманический гомеостаз
ПАВ	-	психоактивные вещества
ПК	-	пируваткиназа
ПОЛ	-	перикисное окисление липидов
ПФП	-	пентозофосфатный путь
ТК	-	транскетолаза
ТТГ	-	тиреотропный гормон
ТСГ	-	тироксинсвязывающий глобулин
6-ФГДГ	-	6-фосфоглюконатдегидрогеназа
ФФК	-	фосфофруктокиназа
ХАИ	-	хроническая алкогольная интоксикация
ХМИ	-	хроническая морфиновая интоксикация
ЦНС	-	центральная нервная система

*Главному и лучшему учителю –
моему отцу, профессору
Лелевичу Владимиру Валерьяновичу посвящаю*

ВВЕДЕНИЕ

Проблема алкоголизма и наркоманий приобретает все большую актуальность в связи с эпидемиологической и социальной опасностью данных патологий [1-4]. Представления о патогенезе алкоголизма и морфиновой наркомании претерпели определенную эволюцию в связи с достижениями в области наркологии, биохимии, нейрохимии, молекулярной биологии. Важным в практическом отношении является изучение токсического действия этанола и морфина на отдельные органы и ткани, анализ разнообразных метаболических отклонений, патогномоничных для данных психоактивных веществ (ПАВ), поиск эффективных способов их предупреждения и коррекции.

В последнее время большое внимание уделяется фундаментальным исследованиям алкоголизма. При абсолютной этиологической ясности проблемы алкоголизма его патогенетическая суть до сих пор остается неразрешимой и дискуссионной проблемой. В то же время хорошо известно, что только знание патогенеза заболевания может обеспечить разработку эффективных методов лечения и профилактики.

Среди тканей, особенно чувствительных к токсическому действию этанола, ЦНС занимает одно из первых мест [5-7]. Спектр влияния этанола на центральную нервную систему достаточно широк. При малых дозах алкоголь проявляет депрессантное действие, локализуясь в мезэнцефальной ретикулярной формации и ведущее к стимуляции

части коры мозга, нарушению процессов взаимодействия возбуждения и торможения, что проявляется отклонениями в эмоциональной сфере и поведении. При потреблении больших доз этанола развивается более распространенное угнетение значительного числа различных структур ЦНС, ведущее к дезорганизации и нарушениям высокоинтегрированных процессов, в том числе связанных с поддержанием гомеостаза и координации.

Среди многочисленных висцеральных поражений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводится ведущее место [8-10]. Данный орган несет основную нагрузку в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм. Длительное введение алкоголя максимально загружает пути его метаболизма, превращая печень в основной «орган-мишень». Функциональное состояние этого органа играет важную роль в патогенезе алкогольной болезни. Помимо того, что печень является главной мишенью для алкоголя, это еще и основной орган, ответственный за гомеостаз и энергетический обмен в организме. Изучение нарушений данного обмена при действии этанола позволит приблизиться к пониманию событий на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Другим важным аспектом влияния алкоголя на организм являются поражения скелетной мускулатуры [11, 12]. Клинически это проявляется болезненной отечностью мышечной ткани, миоглобинурией, ростом активности сывороточной креатинкиназы, некрозом и острой почечной недостаточностью.

Важную роль в патогенезе морфиновой наркомании играют нарушения функционирования отдельных нейромедиаторных систем и их взаимодействия [13-18]. Они имеют непосредственное отношение к формированию основных симптомокомплексов заболевания – мотивации, толерантности, абстинентного синдрома. Данные многочисленных исследований убедительно доказывают, что влияние морфина на нейрохимические процессы в мозге является основой развития синдрома зависимости.

В массе метаболических эффектов морфина следует выделить изменения под его влиянием углеводного и энергетического обмена. Наркотик оказывает ингибирующее действие на окислительное фосфорилирование, что приводит к снижению энергетического потенциала. Это сопровождается уменьшением содержания адениннуклеотидов в мозге, печени и других тканях. Однако в литературе практически отсутствуют сведения о метаболизме глюкозы при морфиновой интоксикации. С учетом особой энергетической значимости данного субстрата состояние его метаболизма играет немаловажную роль в формировании патохимического состояния на фоне действия морфина.

Клиническая картина алкоголизма и наркотической зависимости обнаруживает значительное сходство основных симптомов заболеваний, характера их динамики, осложнений и исходов. Естественно, что клиническое течение алкоголизма и наркоманий имеет свои особенности в силу того, что каждое из данных веществ обладает специфическими фармакологическими свойствами. Вместе с тем, несмотря на эти особенности, большинству психоактивных веществ присущи общие черты, главными из которых являются способность вызывать эйфорию и синдром зависимости. Анализ вышеприведенных фактов позволяет предположить возможность существования общих патогенетических механизмов алкоголизма и разных типов наркоманий.

В связи с вышеизложенным представляется целесообразным изучение особенностей нейромедиации в разных отделах головного мозга, а также функционирования основных путей метаболизма глюкозы – гликолиза и пентозофосфатного пути – в печени и скелетной мускулатуре в сопоставимых моделях экспериментальной алкогольной и морфиновой интоксикации с целью выяснения и сравнительной оценки механизмов развития данных патологических состояний.

ГЛАВА 1

НЕЙРОХИМИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Алкоголь является одним из самых распространенных психоактивных веществ, которое обладает опьяняющими свойствами, выраженным седативным эффектом, способностью вызывать расстройство сознания с развитием коматозного состояния и возможностью летального исхода. Хроническая интоксикация этанолом приводит к развитию физической зависимости с неудержимым влечением к алкоголю, формированию абстинентных расстройств после прекращения его систематического приема [19-22]. В тяжелых случаях алкогольного абстинентного синдрома могут отмечаться судорожные явления и психотические расстройства. Помимо нервно-психических нарушений формируется ряд соматических последствий, являющихся причиной высокой смертности среди пациентов с алкоголизмом. Наиболее частые из них – алкогольный гепатит и цирроз [23-25]. Кроме печени, повреждается миокард (миокардиопатия, миокардиодистрофия), скелетная мускулатура (миопатии), периферическая и центральная нервная система (полинейропатии и энцефалопатия) [11, 26-30]. Подобные повреждения обусловлены длительным токсическим воздействием этанола и основного продукта его метаболизма – ацетальдегида, а также, в определенной степени, опосредованы нарушением поступления и развитием дефицита ряда незаменимых нутриентов.

Этанол является одновременно источником энергии и сильным фармакологическим агентом. Его избыточное поступление в организм блокирует или нарушает функционирование отдельных реакций метаболизма, изменяет всасывание и транспорт многих незаменимых нутриентов [31-37]. Развивающиеся метаболические сдвиги сами становятся механизмом, усугубляющим патологию. Доказано, что поступление этанола в организм в дозах, не вызывающих прямого повреждения тканей, но, тем не менее, приводящих к разного рода расстройствам, начинается с действия

на клетку. В случае систематического приема алкоголя продолжительные функциональные нарушения на клеточном уровне – причина возникновения соматических поражений при алкоголизме [38-48].

В настоящее время в литературе имеется большое количество работ, изучающих нарушения метаболизма основных классов органических соединений при самых разных формах алкоголизации (доза этанола, способ и длительность введения, время экспозиции, тканевая специфика) как в экспериментальных, так и клинических условиях.

Острая алкогольная интоксикация

Термин «острая алкогольная интоксикация» включает ряд состояний организма, возникающих при однократном введении этанола в определенных дозах. У животных по мере увеличения концентрации этанола в крови последовательно наблюдаются следующие поведенческие эффекты – активация локомоторной активности, гипотермия, нарушения локомоторной функции, кома, смерть [49-51]. При средней степени алкогольного отравления у животных (атаксии 1 и 2 по интоксикационной шкале Майхровича) возникают нарушения моторики, включающие потерю координации движений, седацию, вплоть до снотворного действия этанола при дозе $1/2 LD_{50}$ [49, 52].

Изучение эффектов этанола при его однократном введении входит в задачи как фундаментальной науки, так и практической медицины. В медицине проблема алкогольных отравлений особо актуальна в связи с высокой частотой их смертельных исходов. Острые отравления алкоголем представляют собой «острую химическую травму», развивающуюся вследствие попадания в организм токсической дозы этилового спирта. Так, в России количество отравлений этиловым спиртом и его суррогатами за год является одним из самых высоких в мире и превышает аналогичный показатель в США в 87,5 раза [53].

Имеющиеся к настоящему времени сведения о механизмах токсического действия этанола позволяют более или менее четко выделить его прямые и опосредованные эффекты [36, 54-58]. Прямые токсические эффекты этанола обусловлены его мембранотропным и конформационным действием, а также способно-

стью взаимодействовать с неэтерифицированными жирными кислотами. Важным механизмом биологического действия этанола является его влияние на биологические мембраны и неспособность специфически взаимодействовать с рецепторами. Действие этанола неспецифично и реализуется посредством полярного и неполярного взаимодействия с мембранами [59-62]. Прохождение этанола через мембраны происходит преимущественно по градиенту концентрации через ионные каналы, и в меньшей степени – посредством растворения в липидном слое. Растворяясь в воде и липидах мембран клеток и субклеточных структур, этанол вызывает их флюидизацию – повышение текучести [58, 63-65]. Конформационное действие этанола заключается в его способности непосредственно влиять на конформацию некоторых белковых молекул, прежде всего контрактивных белков, нарушая их способность к нормальному функционированию [11, 27, 66].

Опосредованное токсическое действие этанола проявляется каскадом разнообразных метаболических расстройств, возникающих при его окислении, а также токсическими эффектами ацетальдегида и продуктов его метаболизма [58, 67-71].

После однократного введения алкоголя происходит кратковременное накопление восстановленных эквивалентов прежде всего в печени, что подтверждается увеличением концентрации НАДН₂ [71-73]. Изменения окислительно-восстановительного состояния пиридиновых нуклеотидов в печени подтверждены многими исследованиями [23, 31, 74, 75] и являются функцией дозы вводимого алкоголя и времени после его введения.

В настоящее время доказано, что в патогенезе алкогольных интоксикаций и танатогенезе алкогольных отравлений важное значение имеют нарушения функций головного мозга [32, 59, 76-81]. Действие алкоголя на ЦНС при этом бифазно: в малых дозах он оказывает стимулирующее действие, при более высоких – общее угнетение сенсорно-двигательной функции.

Эти эффекты в значительной степени связаны с быстрым поступлением этанола через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) в мозг. Прохождение алкоголя через ГЭБ сопровождается нарушением его регуляторной и защитной функции. Повреждающее действие этанола на ГЭБ обусловлено прямым воздействием на эндотелиальную стенку микрокапилляров мозга, а также усилением оборота некоторых нейротрансмиттеров [76, 58, 82, 83].

Острая алкоголизация сопровождается увеличением проницаемости ГЭБ при низких дозах этанола и снижением – при высоких [5, 32]. При этом отмечаются фазные изменения в проницаемости ГЭБ, что, по-видимому, связано с динамичностью функционального состояния ЦНС, обусловленного наличием алкоголя в организме или его отсутствием.

Мозг не способен окислять этанол, или эта особенность выражена весьма незначительно [5, 58, 84]. Следовательно, метаболические сдвиги в ткани мозга при алкогольной интоксикации нельзя объяснить прямыми последствиями биотрансформации этанола, как это отмечается, например, для печени [23, 24, 71]. Однако сдвиги редокс-состояния в ткани мозга могут быть обусловлены окислением ацетальдегида, транспортируемого кровью из печени и окисляемого до ацетата под действием альдегиддегидрогеназы.

На моделях острой алкогольной интоксикации продемонстрировано усиление дофаминергической проводимости в некоторых отделах ЦНС, сопровождаемой повышением концентрации экстрасинаптического дофамина, что является основной причиной стимулирующего действия небольших доз этанола [67, 85]. Методом позитронно-эмиссионной томографии было показано, что однократный прием алкогольных напитков сопровождается у людей-добровольцев усиленным выделением дофамина в стриатуме [86].

Согласно некоторым данным, непосредственной причиной повышения уровня дофамина в ЦНС при острой алкогольной интоксикации может быть прямое возбуждение этанолом дофаминергических нейронов в вентральной области покрышки [87, 88]. В опытах *in vitro* показано активирование дофаминергических нейронов в данной области мозга при непосредственном введении этанола (20-230 мМ) [88]. По альтернативной гипотезе активация этанолом дофаминергических нейронов может происходить через его взаимодействие с ГАМК_A-ергическими ионотропными рецепторами [89-93].

Этанол оказывает снотворное действие при однократном введении, подобно барбитуратам и бензодиазепинам, поскольку модулирует активность ГАМК_A-ергических рецепторов [94-96]. По другим данным, ГАМК-ергическая система отвечает также за мотивацию к потреблению этанола, поскольку введение живот-

ным антагонистов ГАМК_A-ергических рецепторов уменьшало употребление ими растворов этанола в условиях свободного выбора [97, 98]. Гипотеза о роли ГАМК-ергической системы ЦНС в проявлении некоторых острых эффектов этанола нашла подтверждение в ранних работах [99, 100], согласно которым введение агонистов ГАМК_A-ергических рецепторов усиливало поведенческие эффекты этанола, тогда как антагонисты ослабляли проявления острой алкогольной интоксикации.

Острая алкогольная интоксикация приводит к накоплению восстановительных эквивалентов в ткани печени, что проявляется в увеличении стационарной концентрации НАДН₂ [101, 102]. Имеются данные о противоположном воздействии алкогольной интоксикации на активность ферментов гликолиза и глюконеогенеза в печени, что связано с изменениями концентраций гликолитических гормонов [103, 104]. Так, по некоторым данным, однократное введение этанола голодающим крысам приводило в печени к повышению активности фосфофруктокиназы и пируваткиназы, росту соотношения лактат/пируват, на фоне неизменного количества лактата [105]. Прием алкоголя стимулировал распад гликогена в печени накормленных животных [104], приводил к угнетению ключевых реакций глюконеогенеза в печени людей [103].

Поражения скелетной мускулатуры отмечаются примерно в 40-60% случаев алкогольной интоксикации [106]. При этом может теряться до 15-20% массы мышечной ткани, причиной которой является нарушение синтеза мышечных белков. Данный процесс сопровождается развитием острой алкогольной миопатии (алкогольного рабдомиолиза). Клинически это проявляется болезненной отечностью мышечной ткани, миоглобинурией, ростом активности сывороточной креатинкиназы, некрозом и острой почечной недостаточностью [106-108]. Чаще всего поражаются мышцы ног, однако возможны и более распространенные поражения. В частности, патологический процесс может затрагивать диафрагму, мышцы глотки, грудную мускулатуру. Клинические симптомы острой алкогольной миопатии исчезают при прекращении приема спиртных напитков.

Известно, что основной метаболит этанола – ацетальдегид – нарушает функции печени и других органов [109]. Данное вещество тормозит окислительно-восстановительные реакции, угнетая

этим окисление других веществ. В крови накапливаются жирные кислоты, глицерин и пировиноградная кислота [72]. Все это способствует накоплению кислых метаболитов, развитию метаболического ацидоза, отеку легких [110]. Часто при этом отмечают гипокальциемию и гипогликемию, которые могут стать причиной судорог. Ацетальдегид увеличивает высвобождение из адренергических окончаний катехоламинов, которые повышают тонус артерий мышечного типа и артериол, вызывают тахикардию, повышают потребность миокарда и других тканей в кислороде [109, 111].

Экспериментальных работ по изучению состояния метаболизма глюкозы в мышечной ткани при действии этанола относительно мало. В ряде работ описаны метаболические нарушения в скелетных мышцах крыс при введении малых доз (1 г/кг, в/бр) этанола [106]. Это проявлялось снижением уровня гликогена, мелкокапельной жировой инфильтрацией, усилением активности ферментов анаэробного гликолиза, дистрофическими изменениями миоцитов. Острая алкогольная интоксикация на фоне голодания сопровождается более выраженными дистрофическими и некротическими изменениями в миоцитах, уменьшением содержания липидов и гликогена [27, 112, 113]. Нарушения накопления гликогена в скелетной мускулатуре крыс были показаны и в ряде других экспериментов [114, 115]. Авторы считают это одним из патогенетических аспектов развития алкогольной миопатии. Однократное внутривенное введение этанола (2,2 мл/час в течение 30 мин.) экспериментальным животным сопровождалось увеличением отношения лактат/пируват в печени и мышечной ткани, а также ростом уровня АМФ в обеих тканях [114].

В меньшей степени изучено состояние пентозофосфатного пути (ПФП) при острой алкогольной интоксикации. Имеются данные об ингибировании активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ) у крыс в печени при однократном внутрибрюшинном введении этанола в дозе 5 г/кг [116]. В то же время в опытах *in vitro* добавление алкоголя в инкубационную среду гепатоцитов, содержащую дексаметазон и глюкозу, достоверно повышало активность Г-6-ФДГ [117].

Таким образом, острая алкогольная интоксикация приводит к определенным нарушениям метаболизма в органах и тканях.

Степень их выраженности и тканевая специфика определяются функциональным состоянием организма, дозой и способом введения алкоголя, временем экспозиции. Данные о метаболических сдвигах, вызванных однократным введением этанола, должны рассматриваться как элементы патогенетического подхода при разработке методов метаболической коррекции этого состояния.

Хроническая алкогольная интоксикация

Хроническая алкоголизация представляет собой пример одного из наиболее распространенных экзогенных химических воздействий на организм. Комплекс изменений, возникающий при длительном введении этанола, необходимо рассматривать, как генерализованную интоксикацию, затрагивающую подавляющее число структурных элементов и систем организма. Длительное влияние алкоголя на организм многогранно и проявляется в нескольких разных направлениях. Во-первых, это действие на определенные нейромедиаторные системы головного мозга, что вызывает формирование синдрома зависимости; во-вторых, алкоголь оказывает токсическое влияние практически на все внутренние органы и ткани; в-третьих, это влияние алкоголизации родителей на потомство [23, 31, 40, 74, 76, 118-122]. Хорошо известно, что любое нарушение нейропсихического статуса, являясь результатом сложнейшей интегративной деятельности мозга, не может регулироваться какой-либо одной нейромедиаторной системой. Поэтому только комплексный подход, учитывающий состояние нейромедиаторов и других химических модуляторов нервной активности, позволит подойти к пониманию нейрохимических основ формирования и развития алкоголизма [59, 76, 123, 124].

Хроническая алкогольная интоксикация оказывает влияние на функции дофаминергической, серотонинергической, адренергической, ГАМК-ергической, глутаматергической, холинергической и опиоидной систем головного мозга [59, 77, 78 124-128]. Этанол не только непосредственно затрагивает эти системы, но и изменяет взаимоотношения между ними.

При токсикологической характеристике длительного действия этанола необходимо учитывать его способность модулировать структурно-метаболические комплексы мозга, исходя из

классических современных представлений [76, 123, 126, 129]. Установлена способность этанола влиять на энергообмен, функциональное состояние генома, пластические процессы, биологические мембраны, а также нейромедиаторные системы [32, 130, 131]. Последний аспект представляется важным по следующим соображениям. Во-первых, нарушения функционального состояния нейромедиаторных систем при длительном воздействии алкоголя формируют различные виды отклонений поведения, в том числе связанных с изменением влечения к алкоголю [59, 132]. Во-вторых, структурно-функциональные нарушения нейромедиаторных систем головного мозга являются важными элементами механизмов толерантности/сенситизации к этанолу [130, 133-135]. В этой связи очевидно, что при купировании проявлений алкогольной интоксикации и в процессе лечения алкоголизма должны учитываться отклонения в нейромедиаторных системах.

Результаты многих исследований показывают, что нарушения функционального состояния нейромедиаторных систем головного мозга играют ключевую роль в формировании признаков алкогольной интоксикации и развитии синдрома зависимости [59, 77]. В ряде работ отмечается, что нейрохимическим следствием длительной алкоголизации является дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы головного мозга, затрагивающая в основном лимбические структуры [131, 136, 137]. Хроническое потребление этанола приводит к стабилизации содержания норадреналина и дофамина в среднем мозге и гипоталамусе на несколько сниженном уровне с одновременным повышением содержания продуктов их распада [118, 128, 130]. То есть алкоголь приводит к интенсивному выбросу из депо катехоламинов, и в первую очередь дофамина, в этих отделах мозга. При длительной алкогольной интоксикации развивается дефицит катехоламинов, который может принимать угрожающий характер. Вместе с тем функциональное состояние этой системы в значительной степени определяется активностью других нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов. К числу последних принадлежит и холецистокениновая система (ХЦС) [78, 138]. Хроническая (7-месячная) алкогольная интоксикация сопровождается увеличением содержания эндогенного октапептидного фрагмента ХЦС и числа ХЦС-рецепторов во фронтальной коре при снижении плотности ХЦС-рецепторов в гипоталамусе [78]. На этом фоне отме-

чается снижение уровня дофамина и увеличение содержания 3,4-диоксифенилуксусной кислоты в среднем мозге при увеличении плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме.

Хроническое потребление алкоголя приводит к ослаблению ГАМК-ергической передачи и снижению общей активности данной системы [125, 126, 134]. Это является следствием трансформации ГАМК-А рецепторного комплекса, связанной со структурными вариациями субъединиц ГАМК-А рецептора на уровне РНК и снижением его чувствительности к эндогенным лигандам [139]. Изучение соотношения подтипов ГАМК-А рецепторов (α_1 , α_2 , α_3) у пациентов с алкоголизмом в лобной и моторной зонах коры головного мозга показало относительное увеличение α_1 субъединиц в обеих зонах, но преимущественно в лобной зоне при неосложненном алкоголизме и в моторной – при алкоголизме, осложненном циррозом печени [125]. Усиление этанолом торможения, опосредуемое через ГАМК-А рецепторы, происходит не во всех областях и не во всех типах клеток в пределах одной области. В этой связи предложено понятие критической массы нейронов, активация которых необходима для проявления того или иного эффекта [127].

Имеются данные, указывающие на важную роль дисфункции центральной серотонинергической системы в патогенезе алкогольной зависимости. Установлено, что при хронической алкогольной интоксикации значительно снижается уровень серотонина в мозге [140]. Содержание основного метаболита серотонина – 5-гидроксииндолуксусной кислоты – в моче и спинномозговой жидкости значительно ниже у пациентов с алкоголизмом по сравнению со здоровыми [141]. Это позволяет предположить, что хроническая алкогольная интоксикация снижает уровень серотонина в мозге за счет уменьшения продукции медиатора, а также замедления его синаптического выброса и деградации [38, 82], что может являться следствием токсического влияния этанола на серотонинергические нейроны [83].

Важным моментом в понимании некоторых механизмов трансформации нейромедиаторных систем при алкогольной интоксикации является характеристика пула свободных аминокислот в этих условиях. Патология внутренних органов, сопутствующая длительной алкоголизации, в значительной степени обусловлена дефицитом ряда незаменимых нутриентов, в том числе

аминокислот [39, 66, 121]. Это объясняется не только исключительной ролью последних, как источников синтеза большого числа биологически важных соединений, таких как белки, пептиды, некоторые липиды, ряд гормонов, витамины, биологически активные амины и др. Аминокислоты или их дериваты принимают участие в синаптической передаче, в осуществлении межнейрональных связей в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов [123, 142]. Существенной является также их энергетическая значимость, ибо ряд аминокислот непосредственно связан с циклом трикарбоновых кислот [152]. Дефицит незаменимых аминокислот приводит к снижению скорости синтеза белка, нарушению метаболических процессов и развитию дистрофических процессов в разных органах [19, 121, 143]. Общая направленность изменений аминокислотного пула плазмы крови при хроническом поступлении этанола в организм характеризуется незначительными колебаниями суммарного уровня аминокислот, что может быть обусловлено формированием метаболической адаптации при периодическом воздействии алкоголя [144]. При этом необходимо отметить эффект повышения уровня аминокислот с разветвленной углеводородной цепью. Тем не менее, содержание свободных аминокислот, особенно незаменимых, в крови при хронической алкоголизации может снижаться в связи с алиментарной белковой недостаточностью [39]. Наиболее характерными изменениями аминокислотного пула печени при хронической алкогольной интоксикации является увеличение суммарного уровня аминокислот и уменьшение относительного содержания заменимых при сохранении неизменного уровня незаменимых аминокислот, что свидетельствует о повышении интенсивности процессов катаболизма белка [19, 145]. Уменьшение суммарного содержания аминокислот в печени в сочетании с увеличением содержания заменимых является характерным признаком алкогольного поражения этого органа [19, 146].

Висцеральные нарушения под влиянием хронической алкогольной интоксикации играют важную роль в клиническом течении алкоголизма, вызывают его осложнения и смертность пациентов [25, 27, 43, 45, 113, 118, 147]. Среди многочисленных висцеральных поражений, которые оказывают влияние на общую продолжительность жизни при алкоголизме, патологии печени отводят ведущее место [23, 24, 74, 148]. Данный орган несет ос-

новную нагрузку в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм. Длительное потребление алкоголя максимально загружает пути его метаболизма, превращая печень в «орган-мишень». В патогенезе алкогольной болезни печени (АБП) определяющее значение имеет окислительный стресс, обусловленный генерацией активных форм кислорода [74]. При АБП отмечается накопление липидов с усилением их свободнорадикального окисления, накоплением продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и формированием некрозов печеночных клеток [8, 149]. Можно выделить несколько патогенетических механизмов, приводящих к усилению свободнорадикальных процессов при АБП. При хронической алкоголизации активируется монооксидазный тип окисления с участием цитохромов P450 и b5. Важной особенностью функционирования этого пути является образование активных форм кислорода – супероксидного анион-радикала и перекиси водорода [150, 151]. Свободные радикалы активируют реакции ПОЛ, а также продукцию провоспалительных цитокинов, включая фактор некроза опухолей (ФНО) [9]. Продукты ПОЛ, ФНО и интерлейкин-6 являются активаторами stellatных клеток. Их стимуляция сопровождается повышенной нагрузкой компонентов соединительной ткани с развитием перисинусоидального фиброза, а при длительном персистировании процесса – цирроза печени [10, 152]. На фоне повышенного образования активных форм кислорода при АБП ослабляется антиоксидантная система в результате истощения в клетке антиоксидантов и увеличения способности мембран к ПОЛ [63, 120, 153]. Хроническая алкогольная интоксикация приводит к уменьшению в клетках содержания витаминов А и Е, а также глутатиона [33, 64, 74]. При дефиците витамина Е активируются процессы ПОЛ, недостаток витамина А способствует повреждению лизосом, а снижение уровня глутатиона ведет к нарушению функций митохондрий и трансформирует клетку более чувствительной к апоптозу [152, 154]. Способствующим гибели гепатоцитов при алкогольной интоксикации фактором является нарушение окислительного фосфорилирования вследствие активации ПОЛ, что сопровождается формированием энергетического дефицита [60]. При алкоголизации активация перекисного окисления митохондриальных липидов приводит к нарушению β -окисления жирных кислот, что сопровождается их накоплением в гепатоцитах [155]. Окислитель-

ный стресс, индуцированный алкоголизацией, активизирует свободнорадикальное окисление белков и комплексов липидов с белками [156]. Кроме того, хроническая алкогольная интоксикация усиливает катаболизм печеночных белков [156], что связывают с образованием активных форм кислорода системой цитохрома CYP1B1 [10].

Помимо того, что печень является главной мишенью для алкоголя, это еще и основной орган, ответственный за гомеостаз всех классов органических соединений в организме [72, 74, 142, 144]. Изучение и понимание основных метаболических нарушений при действии этанола позволит приблизиться к пониманию событий на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях. Одним из симптомов хронической алкогольной интоксикации (4 месяца) является гипогликемия [72]. Это связано с развитием дисбаланса между образованием и утилизацией глюкозы при длительном употреблении этанола. Данные изменения могут являться следствием влияния алкоголя на отношение НАД/НАДН₂ в клетках печени, что в итоге приводит к угнетению глюконеогенеза и гипогликемии [32].

К системным эффектам хронической алкогольной интоксикации относится поражение скелетной мускулатуры [1, 12, 26]. Наиболее часто встречающейся формой поражения скелетных мышц при алкоголизме является хроническая алкогольная миопатия, развивающаяся у 40-60% лиц, страдающих алкоголизмом, независимо от других проявлений алкогольной болезни, таких как полинейропатия, поражение печени и других органов [27]. При этом может наблюдаться значительная потеря мышечной ткани, причиной которой является нарушение синтеза белков, в том числе сократительных, а также других процессов анаболической направленности [41, 147]. Длительное употребление алкоголя меняет стабильность транскрипции м-РНК сократительных белков, способствуя развитию миопатии [12]. Потере протеинов мышечной тканью способствует неполноценное питание на фоне дефицита тиамин у большинства пациентов с алкоголизмом [33].

Мышечная ткань отличается от других сильно выраженной потребностью в мощном энергообеспечении [142]. Поэтому здесь существуют специфические механизмы контроля, играющие определяющую роль в регуляции утилизации таких субстратов, как глюкоза и гликоген [113]. Выявлен целый ряд нарушений угле-

водно-энергетического обмена в скелетной мускулатуре при хронической алкогольной интоксикации [28, 112, 113, 157, 158]. При неоднозначности анализа отдельных результатов их можно интегрально характеризовать как снижение мощности энергопроизводящих процессов, уменьшение содержания АТФ и других макроэргов, нивелирование роли мышечного гликогена как энергетического субстрата и вследствие всего этого – нарушение энергообеспечения мышечного сокращения [11, 112, 159]. Однако патогенез алкогольной миопатии до конца не установлен. В алкогольном поражении мышечной ткани в большей или меньшей степени участвуют следующие механизмы: прямое токсическое действие алкоголя и его метаболитов на миоциты, вызывающее воспаление и фиброз [11, 27, 29, 30], микро- и микроангиопатические изменения [43], вторичная патология [23, 25, 120], дефицит нутриентов [19, 31, 33, 45], активация ПОЛ как адаптационный ответ на замещение ацетатом жирных кислот в качестве источника питания, ингибирование окислительного фосфорилирования в митохондриях [11, 74], нарушение синтеза сократительных белков в саркоплазматическом ретикулуме [42, 44], нарушение структуры клеточных мембран и повреждение находящихся на мембране рецепторов [160].

Обобщая представленные выше литературные данные, можно заключить, что хроническая алкогольная интоксикация приводит к изменению функционирования основных нейромедиаторных систем головного мозга, а также к патохимическим сдвигам в периферических органах. Однако эти результаты получены в различных по режиму и длительности алкоголизации условиях. Недостаточно ясными являются, по крайней мере, два патогенетических аспекта хронической алкогольной интоксикации. Это сроки формирования нейромедиаторных нарушений и их региональная выраженность в динамике алкогольной интоксикации, а также степень и синхронность её центральных и периферических (печень, скелетная мускулатура) метаболических нарушений.

Алкогольный абстинентный синдром

Под алкогольным абстинентным синдромом (ААС) понимают симптомокомплекс соматических, неврологических, психопатологических расстройств, возникающих при прекращении по-

требления алкоголя или снижении его доз [20, 78, 118, 120]. ААС является не только наиболее достоверным диагностическим признаком хронического алкоголизма, но и одной из причин возникновения тяжелых осложнений – острых психозов, судорожных припадков, соматических расстройств [21, 25, 63, 161]. Внешняя симптоматика проявлений ААС сопряжена с выраженными метаболическими нарушениями в организме, причем нейрохимическим отклонениям отводится особенно важная роль [64, 78, 133, 134, 162]. Отмечают [21, 32, 163], что одними из недостаточно изученных в патогенезе ААС являются биохимические аспекты этого состояния. Симптоматика ААС достигает максимальной выраженности через 12-18 часов после прекращения поступления алкоголя и может рассматриваться как своеобразное проявление стрессорной реакции [31, 63, 118, 161, 162]. Важным моментом в формировании ААС является индуцированное этанолом изменение мембран нейрональных и глиальных клеток [61, 129]. Развитие ААС связывают с начальным снижением и последующим повышением чувствительности рецепторов норадреналина, нарушением транспорта катионов, снижением концентрации калия, кальция и магния в крови и спинномозговой жидкости [135]. Толерантность и физическую зависимость от алкоголя объясняют и с позиций его влияния на зависимый от ионов кальция процесс выделения нейромедиаторов из пресинаптических окончаний. При толерантности к этанолу развивается состояние более энергичного выделения нейромедиаторов в ответ на поступление кальция в клетку [133]. Неспособность ЦНС немедленно изменить эту гиперчувствительность к физиологическому процессу регуляции выделения нейромедиаторов является одним из механизмов возникновения ААС. Суммируя имеющиеся сведения о различных нейрохимических аспектах развития ААС [78, 129, 134, 135, 164], можно выделить 4 основных гипотетических механизма формирования этого состояния:

1. Неспецифическое изменение биологических мембран нейрональных и глиальных клеток при поступлении алкоголя.
2. Относительно специфическое изменение мембран определенных рецепторных зон.
3. Специфическое изменение энзиматических ансамблей, обеспечивающих транспорт ионов, метаболизм нейромедиаторов и некоторых других субстратов.

4. Изменение метаболизма нейромедиаторов или их модуляторов, включая синтез новых рецепторных лигандов, образующихся под действием этанола.

И.П. Анохина, обосновывающая ведущую роль нарушений дофаминергической системы в стволовых и лимбических структурах мозга в патогенезе алкоголизма, отмечает, что при длительном употреблении алкоголя развивается дефицит дофамина [128, 131, 136, 137].

При алкогольной абстиненции нарушается обмен и других нейромедиаторов. Так, прекращение поступления этанола после интенсивной алкоголизации вызывает достоверные сдвиги в катаболизме ГАМК и ряде отделов мозга и печени [134]. Причем на 3-и и 7-е сутки после отмены в головном мозге и печени происходит угнетение активности обоих ГАМК-катаболизирующих ферментов на фоне повышения (в мозжечке) и снижения (в печени) концентраций субстратов ГАМК-трансаминазной реакции. В головном мозге данный эффект можно объяснить уменьшением компенсаторной роли ГАМК-шунта как дополнительного источника субстратов для цикла Кребса [123]. Учитывая множественность функций неспецифической ГАМК-трансаминазы в ткани печени [164], можно предположить, что наблюдаемые изменения при отмене алкоголя свидетельствуют об угнетении утилизации не только ГАМК, но и других ее метаболитов.

На фоне алкогольной абстиненции нарушается функциональная активность и других нейромедиаторных процессов, в частности отмечается функциональная недостаточность серотонинергической системы [166]. В обобщенном плане, к специфическим механизмам формирования ААС относят угнетение тормозных и активацию стимулирующих систем мозга [78, 128, 131, 165]. Угнетение тормозных систем связывают со снижением активности ГАМК-ергической системы, снижением чувствительности α_2 -адренорецепторов, а к стимулирующим факторам относят накопление в ЦНС дофамина, норадреналина, N-метиласпартата. Одним из кардинальных биологических эффектов алкоголя является разжижение мембран, сменяющееся при хроническом введении повышением их ригидности [61, 129]. Последнее ведет к нарушению транспорта в нейроны и клетки глии глюкозы – основного энергетического субстрата. При хроническом поступлении

этанола в крови значительно повышается содержание бутирата, 3-оксибутирата и лактата [72, 167]. Указанные кислоты относительно легко проникают через мембраны и становятся основными субстратами цикла Кребса и ГАМК-шунта в нейронах. При прекращении поступления алкоголя возникает дефицит ставших привычными для клеток мозга субстратов. Недостаток энергии ведет к снижению образования в нейронах ГАМК, клетки глии оказываются не в состоянии достаточно быстро удалять нейромедиаторы из экстранейронального пространства. Возникает состояние гипервозбудимости, известное как ААС. Полагают [63, 64, 168], что снижение содержания НАДН₂ и НАДФН₂ в мозге при длительной алкогольной интоксикации создает условия для развития окислительного стресса, играющего определенную роль в формировании ААС.

Ацетальдегид опосредует многие эффекты этанола при формировании физической зависимости от алкоголя [5, 58 161]. Многогранность и разносторонность механизмов, интегрально обуславливающих развитие ААС, подтверждается весьма широким набором соединений и лекарственных препаратов, оказывающих положительный эффект при купировании этого состояния [20, 21, 34, 63, 66, 82, 118, 163]. Нарушение метаболизма глюкозы в ткани мозга при ААС тесно связано с общим дисбалансом углеводного обмена в организме [19, 31, 72]. Так как значительных запасов гликогена в нервной ткани нет [123], важную роль для нормального функционирования нейронов играет постоянная доставка глюкозы кровью. Хроническая алкогольная интоксикация, как правило, сопровождается развитием гипогликемии [32, 72]. Прекращение поступления этанола вызывает более существенные нарушения углеводного и энергетического обмена, чем при его хроническом поступлении. Важными метаболическими симптомами отмены алкоголя является тяжелая гипогликемия, а также гиперлактатемия с гипопируватемией [75]. Одной из причин этого является резкое увеличение градиента концентраций печень/кровь для глюкозы, то есть возникновение барьера проницаемости для выхода глюкозы из печени в кровь. Предполагают [167], что одним из интегральных механизмов, лежащих в основе формирования ААС, является формирование субстратного и, соответственно, энергетического дефицита в ЦНС. Это посредством вторичных энергозависимых механизмов

приводит к нарушениям функционирования нейромедиаторных систем [128, 133, 134]. Данное предложение подтверждено в более поздних исследованиях [32, 73], где были выявлены резкие нарушения углеводно-энергетического обмена в ткани головного мозга при ААС. Эти нарушения носят стадийный характер с максимумом выраженности через одни сутки после прекращения введения этанола и повторным проявлением через семь дней абстиненции.

ААС сопровождается глубокими биохимическими изменениями в целом ряде тканей, что в известной степени определяет тяжесть состояния пациентов. Его рассматривают как пример тяжелого эндотоксикоза с накоплением избытка ацетальдегида, который и вызывает токсические эффекты [21, 161, 169]. Характер метаболических сдвигов свидетельствует о серьезных изменениях преимущественно катаболической направленности, что подтверждается изменением уровня субстратов (общий белок, альбумин, глюкоза, мочевины) и активности ферментов (АсАТ, АлАТ, ГГТП). При этом у пациентов с ААС проявляются симптомы окислительного стресса – повышение содержания малонового диальдегида в сыворотке и эритроцитах, снижение антиоксидантных свойств сыворотки крови и повышение уровня эндотоксикоза [63, 170]. Усиление каталазной активности сыворотки крови в данных условиях свидетельствует, с одной стороны, о гемолизе эритроцитов или деструкции клеток печени, с другой, – об активации оксидативного стресса, так как излишняя выработка каталазы является компенсаторным эффектом при повышении концентрации активных форм кислорода. Подтверждение формирования окислительного стресса на фоне алкогольной абстиненции получено и в экспериментальных условиях при определении аналогичных биохимических показателей в крови и печени [64]. В ряде работ показано, что хроническая алкогольная интоксикация и ААС сопровождаются серьезными нарушениями иммунитета, особая роль при этом принадлежит клеточному звену, которое часто определяет не только тяжесть, но и прогноз заболевания [171-173]. Определенный интерес в данном случае проявляется к врожденным факторам защиты – фагоцитозу, осуществляемому макрофагами и нейтрофилами, как филогенетически наиболее древнему механизму защиты от проникновения в организм инородных частиц. При этом следует учитывать, что фаго-

цитоз включает многообразие тонких межклеточных взаимодействий, а также секрецию широкого спектра цитокинов, ферментов, активных метаболитов кислорода, интерферонов, простогландинов [174, 175]. У пациентов с ААС выявлены серьезные нарушения фагоцитарной активности нейтрофилов, которые проявляются увеличением их метаболической активности и снижением поглотительной функции [65]. Наиболее выраженные изменения отмечались на ранних сроках абстиненции (1-3 сутки), а к концу недельного срока не происходило полной нормализации данных нарушений.

Таким образом, ААС – тяжелое клиническое проявление алкоголизма, которое сопровождается выраженными нейрохимическими нарушениями и метаболическим дисбалансом в периферических тканях. При наличии большого количества экспериментальных и клинических работ, изучающих спектр метаболических нарушений на фоне ААС, не вполне понятной остается динамика этих нарушений в ранние и отдаленные сроки данного состояния.

Нейрохимические и метаболические нарушения при морфиновой интоксикации

Рост распространения потребления наркотиков и зависимости от них является одной из острых медико-социальных проблем современного общества. На сегодняшний день наркомания представляет собой серьезную угрозу для здоровья населения во многих странах. Представления о патогенезе морфиновой наркомании претерпели определенную эволюцию в последнее время в связи с достижениями в области молекулярной биологии, биохимии, фармакологии. Важным в практическом отношении является изучение токсического действия наркотика на отдельные органы и ткани, поиск эффективных способов его предупреждения и коррекции. Важную роль в патогенезе опиатной наркомании играют нарушения функционирования отдельных нейромедиаторных систем и их взаимодействия. Изменения биохимического гомеостаза в самых разнообразных его проявлениях при действии морфина определяют его центральные эффекты, характерные изменения на периферии и токсические проявления.

В зависимости от конкретного метаболического фона и состояния организма морфин может сам запускать начало патологических изменений, либо вызывать такие нарушения в системах неспецифической резистентности клетки, которые снижают эффективность защитных реакций на неблагоприятное воздействие различных факторов – инфекции, гипоксии, недостаточного питания и др. Все это служит молекулярным фундаментом для развития полиорганной патологии при морфиновой наркомании.

Острая морфиновая интоксикация

В патогенезе морфиновой интоксикации важную роль играют нарушения взаимодействия нейромедиаторных систем головного мозга [176-178]. Это утверждение относится практически ко всем основным нейротрансмиттерам: опиоидам, дофамину, норадреналину, глутамату, ГАМК и др. Нарушения в системе нейротрансмиссии имеют прямое отношение к формированию феномена пристрастия, признаков абстинентного синдрома, а также толерантности [179, 180]. Именно нарушения взаимодействия отдельных нейромедиаторных систем могут считаться начальным звеном патогенеза морфиновой наркомании. Они же являются основной мишенью фармакологических препаратов, используемых при лечении абстинентного синдрома, а также в период ремиссии.

Важнейшим звеном опиоидной нейромедиаторной системы являются соответствующие рецепторы. Опиоидные рецепторы относятся к семейству метаботропных, т.к. передача информации внутрь нейрона после связывания с агонистом осуществляется через модуляцию различных систем вторичных мессенджеров [181-183]. Существуют места связывания опиоидов в пределах кальциевых каналов, таким образом, они способны влиять на обмен калия и натрия [184]. Основным путем передачи внутриклеточного сигнала с участием опиоидных рецепторов является модуляция активности аденилатциклазы, фосфолипазы C, а также потенциалзависимых кальциевых и калиевых каналов [185].

Плотность опиоидных рецепторов 1 типа (δ -рецепторы) в головном мозге млекопитающих значительно ниже в сравнении с рецепторами других типов. Их преимущественной локализацией являются обонятельные луковицы, стриатум, неокортекс и при-

лежащее ядро [186, 187]. Эти рецепторы участвуют в регуляции важнейших физиологических процессов организма: болевой чувствительности, когнитивных функций, настроения, зрения, а также дыхания [187]. Существует как минимум два подтипа δ -рецепторов: δ_1 и δ_2 . Их эндогенными лигандами являются лей- и метэнкефалины [188].

Выделяют три подтипа рецепторов 2-го типа (κ -рецепторы): κ_1 , κ_2 и κ_3 . Наиболее изученные из них – κ_1 -рецепторы [184]. Главным антагонистом данных рецепторов является норбиналторфимин [189]. Эти рецепторы принимают участие в регуляции нейроэндокринной секреции, диуреза, а также потребления пищи. Они присутствуют на иммунокомпетентных клетках [190].

μ -опиоидные рецепторы (3-го типа) представляют собой наиболее изученный тип [191, 192]. Эндогенные агонисты данных рецепторов – эндорфины, которые образуются путем протеолитической деградации предшественника пропiomеланокортина [184, 193]. В мозге вырабатывается также эндогенный морфин, являющийся частичным агонистом μ -опиоидных рецепторов [194, 195]. Кроме того, агонистами данных рецепторов являются фентанил, оментанил, а также такие пептиды, как DAMGO и DAGO. Основными антагонистами данного типа рецепторов можно считать налоксон и налтрексон [196].

Имеются данные о дозозависимом эффекте однократно вводимого морфина на плотность и аффинность μ -опиоидных рецепторов как в отдельных структурах, так и в целом мозге крыс [196]. Существуют предположения, что эффекты морфина на иммунный статус обусловлены центральными μ -опиоидными рецепторами и определяются дозами однократно вводимого наркотика [197, 198]. При этом, доказан факт супрессивного влияния острой морфиновой интоксикации как на клеточный, так и на гуморальный иммунитет. Данное влияние морфина определяется цитотоксической активностью, митогенно-индуцированной пролиферацией лимфоцитов, апоптозом макрофагов, а также продукцией цитокинов [199, 200]. Предполагается, что иммуносупрессирующее влияние острой морфиновой интоксикации обусловлено включением эндокринной оси гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников с усиленной секрецией глюкокортикоидов [201, 202]. Выраженность центральных эффектов морфина связана с определенными структурами головного мозга, участвующими в процес-

сах нейроиммуномодуляции. Это, в частности, подтверждается глубоким дозозависимым подавлением пролиферации Т- и В-лимфоцитов к митогенам, снижением продукции цитокинов и увеличением концентрации кортикостерона в крови при микроинъекции морфина в гипоталамус или прилежащее ядро [203, 204].

Имеется ряд работ, посвященных влиянию однократного введения морфина на уровень различных медиаторов в головном мозге [205, 206]. Наибольшее внимание при этом привлекают моноамины. Однократное введение морфина приводит к интенсификации метаболизма и выделения дофамина в медиальной префронтальной коре, а также в прилежащем ядре и стриатуме [196]. Острая морфиновая интоксикация (5 мг/кг) сопровождается ростом концентрации дофамина в прилежащем ядре и его снижением при отмене наркотика [196]. Однократные инъекции морфина приводят к снижению уровня дофамина в среднем мозге, гипоталамусе, гиппокампе, коре больших полушарий на фоне повышенного обмена его и увеличенного синтеза в некоторых подкорковых структурах, а также усиленного высвобождения при активации D₁-рецепторов [207].

О влиянии острой морфиновой интоксикации на серотонинергическую нейромедиацию известно гораздо меньше. Существуют данные о том, что морфин способен увеличивать синтез серотонина в ядрах гипоталамуса и стриатуме крыс, а количество его основного метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты – возрастает при этом в целом мозге экспериментальных животных [208]. В исследованиях с использованием микродиализа установлено, что однократные инфузии морфина в дорзальные ядра шва среднего мозга крыс вызывают локальное увеличение синаптического уровня амина [209]. Количество и достаточно сложная организация серотонинергических рецепторов не позволяет с точностью утверждать о взаимодействии μ -агонистов и амина на уровне рецептора. Вместе с тем в ряде экспериментов показано, что в снижении анальгезирующего эффекта морфина при его введении в высоких дозах в желудочки головного мозга мышей принимают участие 5-HT-рецепторы [210]. Установлено, что при однократном введении морфина большинство нейронов ретикулярной формации перестают реагировать на микроионофоретические аппликации серотонина [209].

Влияние острой морфиновой интоксикации на ГАМК-ергическую нейромедиаторную систему определяется анатомическим распределением опиоидных рецепторов на соответствующих нейронах [211]. Показано, что однократное введение морфина снижает высвобождение из синапсом ГАМК [211]. При этом уровень данной нейромедиаторной аминокислоты возрастает в спинном мозге, таламусе, гипоталамусе, околосинаптическом пространстве и снижается в стволе мозга, ядрах шва, ретикулярной формации, мозжечке и коре больших полушарий [211].

Морфин, попадая в организм в токсических дозах, оказывает влияние на многие органы и ткани [212-214]. В одних клетках он связывается со специфическими рецепторами, в других превращается в более активные метаболиты, а третьи подвергаются воздействию изменений гормонального статуса. Таким образом, неблагоприятное влияние наркотика может реализовываться на уровне рецептора, опосредоваться продуктами его метаболизма или являться результатом центрального действия, т. е. избыточного образования и секреции биологически активных веществ, например катехоламинов [215]. Чаще всего картина соматического поражения на фоне приема морфина представляет собой сочетание всех возможных путей его влияния на организм, а преобладание одного из них определяется длительностью наркотизации, особенностями химической природы и метаболизма, а также способности клеток «органа-мишени» к адаптации [216-218].

Длительное введение наркотика в организм приводит к многочисленным патологическим последствиям, включая нейротоксичность и нейронную дисфункцию, печеночную и почечную патологию, окислительный стресс и апоптоз [219]. Это объясняет тот факт, что большинство исследований, посвященных действию морфина на организм, связано с определением эффектов, вызванных хроническим введением. Однако уже однократное поступление наркотика в организм сопровождается многочисленными метаболическими нарушениями в различных органах и тканях и требует детального изучения.

Ранее считалось, что морфин сам по себе малотоксичен, а соматическая патология, развивающаяся при его употреблении, связана с введением кустарных препаратов, в состав которых

входят различные токсикогенные примеси. Сравнительно недавно установили возможность синтеза морфина в организме млекопитающих, что ставит вопрос о роли этого вещества, как естественного медиатора нервной передачи, опосредованной опиоидными рецепторами [194, 220, 221].

Изучение фармакодинамики морфина показало, что он примерно одинаково распределяется в различных органах, причем в тех тканях, где наркотик активно метаболизируется (печень, почки), концентрация связанных форм на несколько порядков превышает уровни свободного морфина [194]. Через 4 часа после инъекции в дозе 30 мг/кг в большинстве органов выявляют свободный морфин в концентрации от 6 до 12 мкг/г, а в желчи содержание связанных форм достигает 7 мг/мл [222].

В организме приблизительно 45% дозы морфина экскретируется в виде морфин-3-глюкуронида, 0,3% – как морфин-6-глюкуронид [223, 224]. Кроме того, образуется морфин-3-эфирное производное сульфата, а около 7% дозы морфина претерпевает N-деметилирование неспецифическими монооксигеназами микросом и экскретируется в виде норморфина [225, 226]. Морфин способен взаимопревращаться в реакциях O-метилирования-деметилирования [227-229]. Наконец, в катализируемой морфин-6-дегидрогеназой реакции он окисляется до морфинона [230-232].

Печень является одним из центральных органов метаболизма морфина в организме, признаки ее поражения наблюдаются в первые часы после введения наркотика лабораторным животным [233]. Уже однократное введение морфина вызывает окислительное повреждение и клеточный апоптоз в ткани печени [234]. При внутрибрюшинной инъекции 50 мг/кг морфина крысам активность аминотрансфераз в сыворотке крови через час возрастала в 4 раза [235].

Ряд данных свидетельствуют в пользу центральных механизмов ожирения печени под действием морфина [236]. Во-первых, введение морфина в желудочки мозга в дозах от 20 до 100 мг/кг через 16 часов приводило к возрастанию активности аминотрансфераз в сыворотке [237]. Во-вторых, повышение уровней АсАТ и АлАТ в данных экспериментах полностью блокировалось гипофизэктомией. Таким образом, повреждающие эффекты морфина на печень могут быть опосредованы его

активирующим действием на гипофизарно-адреналовую секрецию.

В ткани печени потенцирование токсических свойств морфина при его однократном введении происходит в результате окисления цитохромом Р-450 в микросомах и морфин-6-дегидрогеназой в цитозоле [219, 238]. Продукты микросомальной активации наркотика пока не идентифицированы. Имеются данные, что индуктор цитохрома Р-450 фенобарбитал способствует более заметной утечке аминотрансфераз из клеток печени в кровь, а ковалентное связывание дигидроморфина с белками зависит от концентрации O_2 и НАДФ·Н [219, 238].

Анализ литературных данных по разным аспектам острых отравлений опиатами и, в частности морфином, показывает, что последний обладает иммунотоксическим действием на печень, причем большим, чем у других опиных алкалоидов [239]. Уже при его однократном введении резко падает активность естественных киллеров в данном органе, а также функциональная активность Т-лимфоцитов [240].

Ишемизация поперечно-полосатой мускулатуры, развивающаяся при острой морфиновой интоксикации, приводит к рабдомиолизу в миокарде и скелетных мышцах, что проявляется болью, парестезиями, расстройствами чувствительности, судорогами, а также парезами и параличами [241]. Острая ишемия и денервация в мышечной ткани может служить непосредственной причиной смерти вследствие остановки дыхания или сердечной недостаточности [242]. Описаны случаи поражения скелетных мышц при однократном введении морфина [243], при которых развивались нарушение сознания и легочной вентиляции, острый некроз мышечных волокон с высокой плазменной активностью креатинкиназы и опасная для жизни гиперкалиемия. При гистологическом исследовании скелетной мускулатуры после однократного введения морфина отмечались признаки острого воспаления и некроза [244].

Клинико-анатомический анализ, судебно-химические, морфологические, бактериологические и иммунологические исследования секционного материала умерших от острого отравления морфином выявляли типичные для наркотического

отравления изменения внутренних органов, в том числе дистрофические нарушения в скелетной мускулатуре [217, 242].

Данных о влиянии острой морфиновой интоксикации на метаболизм глюкозы в печени и мышечной ткани и его гормональной регуляции крайне недостаточно. Так, известно о стимуляции секреции гормонов щитовидной железы при однократном введении морфина, о чем свидетельствовало наличие зон резорбции во многих фолликулах, обилие секреторных гранул в апикальной части тироцитов, увеличение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулула [245]. Выявлено угнетение гликолиза в печени при введении морфина в дозе 30 мг/кг [246]. Все это указывает на явный дефицит данных о влиянии острой морфиновой интоксикации на углеводный обмен в тканях и требует более детального изучения.

Хроническая морфиновая интоксикация

Хроническая морфиновая интоксикация приводит к возникновению целого ряда изменений, которые обуславливают формирование патологического влечения, направленного на поиск и потребление наркотика [247, 248]. Процесс формирования влечения к морфину при этом проходит ряд стадий: на первой из них он потребляется для получения приятных ощущений, связанных с непосредственным влиянием на специфические рецепторные образования мозга [220, 249]. Известно, что всем рецепторам, в том числе опиатным, в той или иной степени присуще свойство адаптации [250, 251], что в случае повторяющегося потребления морфина для получения положительного подкрепления требует все большего его количества. Постоянное наличие в крови морфина и его метаболитов, формирующееся при хронической интоксикации, приводит к развитию ярко выраженного положительного эмоционального состояния, которое возникает при взаимодействии наркотика с соответствующими рецепторами в ЦНС [252]. Это в конечном итоге ведет к тому, что определенная концентрация морфина в крови становится для организма метаболической константой. Любое изменение данной величины сопровождается активацией соответствующих рецепторных образований и, как следствие, приводит к возникновению специфической консолидации элементов головного мозга, на основе которой формирует-

ся непреодолимое влечение к дополнительному приему морфина [212, 253]. В данных условиях у организма есть только два пути регуляции уровня наркотика: снижение за счет постоянно происходящей инактивации, а также увеличение по причине его поступления извне. Рост доз вводимого морфина вызывает постепенную перестройку функциональной системы, которая выражается в том, что для организма необходимым становится все более высокий уровень наркотика в крови, а для его поддержания необходимы все большие количества морфина [254].

Таким образом, при длительном введении морфина в организме формируется специфическая функциональная система, результат деятельности которой – получение положительного эмоционального подкрепления [255]. Итогом хронического потребления наркотика являются метаболические нарушения в различных структурах ЦНС, которые начинают выступать в качестве причин, инициирующих организацию функциональной системы потребления наркотических препаратов [256]. Сложившаяся система становится патологической и разрушает в первую очередь мозг и психику [257].

В формировании признаков хронической морфиновой интоксикации значительную роль играют нарушения функционального состояния, а также взаимодействия основных нейромедиаторных систем: опиоидной, дофаминергической, норадренергической, серотонинергической, ГАМК-ергической и др. [176, 258]. Данные нарушения имеют непосредственное отношение к формированию феномена пристрастия [259]. Аддиктивный потенциал длительно вводимого морфина реализуется как на уровне синаптической передачи, включая при этом изменения систем вторичных мессенджеров [260].

Важнейшее место в патогенезе хронической морфиновой интоксикации занимает церебральная «система подкрепления» (reward system) [176]. Активация именно этой системы играет одну из определяющих ролей в развитии феномена пристрастия к наркотику. Центральным звеном «системы подкрепления» являются дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки (ventral tegmental area) и проекции этих нейронов в прилежащее ядро (nucleus accumbens), а также префронтальную кору [261]. Активация данной системы опосредуется высвобождающимся в прилежащем ядре дофамином через D₁- и D₂-рецепторы

[261]. Они находятся в тесной функциональной взаимосвязи, в том числе и в процессах нейроиммуномодуляции [262, 263]. Вклад данных типов рецепторов в механизмы формирования хронической морфиновой интоксикации, в частности, был установлен при изучении нейронных связей, которые лежали в основе процесса самовведения наркотика экспериментальными животными [264]. Данный факт также подтверждают результаты исследований сложной системы внутреннего подкрепления морфином, в деятельность которой вовлечены нейромедиаторные механизмы [265, 266].

При длительном введении морфина обнаружено увеличение экспрессии D_1 - и D_2 -рецепторов в хвостатом и прилежащем ядрах экспериментальных животных [261, 267]. В ряде исследований показано наличие у крыс генетических разновидностей рецепторов D_2 -типа (подтипов D_{2S} и D_{2L}), соотношение которых играет важную роль в процессах формирования синдрома зависимости от морфина [268, 269]. Кроме того, имеются данные о функциональной роли D_3 -рецепторов в морфин-индуцированных эффектах обогащения и увеличения двигательной активности [269].

В регуляции функциональной активности дофаминергической системы принимают участие опиоидные рецепторы всех типов [270, 271]. μ - и δ -рецепторы при этом активируют дофаминергические нейроны A10 вентральной области покрышки посредством блокирования тормозных ГАМК-интернейронов [272, 273]. В результате этого происходит усиление базальной секреции дофамина в nucleus accumbens и активация «системы подкрепления». Одной из важных функций μ -агонистов является пре- или постсинаптическая модуляция дофаминергической нейромедиации в некоторых нейрональных путях [274]. В ряде исследований показано, что при хронической морфиновой интоксикации наркотик, связываясь с μ -опиоидными рецепторами, локализованными на дофаминовых терминалях стриатума, оказывает пресинаптический эффект, вызывая при этом длительные локальные изменения выделения моноамина [275, 276].

Важным элементом патогенеза хронической морфиновой интоксикации являются нарушения и других нейромедиаторных систем. Так, при длительном введении наркотика во фронтальной коре головного мозга крыс наблюдается снижение содержания 5-

НТ₃ рецепторов [277]. В других исследованиях показано, что в центральных морфин-индуцированных эффектах принимают участие рецепторы и 5-НТ₄-типа [278]. Существуют данные о том, что в процессе ослабления морфиновой анальгезии у экспериментальных животных имеется тесное взаимодействие нейромедиаторных систем серотонина и ГАМК [279]. Причем оно оказалось более эффективным, чем воздействие каждой из них по отдельности. Существуют данные о вовлечении в механизмы толерантности к морфину каскада N-метил-D-аспаратных рецепторов (NMDA), глицина и глутамата [280-284].

Хроническая морфиновая интоксикация относится к болезням патологической зависимости (БПЗ) [117, 248]. Они возникают при длительном злоупотреблении психоактивными веществами. К ним, помимо морфина, также относятся этанол и другие химические вещества, которые оказывают стимулирующее, седативное, снотворное и галлюциногенное действие на ЦНС. Для БПЗ характерно изменение толерантности к эффектам действующего вещества и формирование патологической зависимости от ПАВ [248]. Индивидуальная чувствительность и реакция на морфин проявляется разной степенью риска формирования синдрома зависимости, наличием или отсутствием выраженной эйфории, различной врожденной толерантностью и нетипичными реакциями [248]. К факторам риска хронического морфинизма относится функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга, которая может быть генетически обусловлена [176].

Формирование признаков, свойственных хронической морфиновой интоксикации, обусловлено нарушением функционирования различных биохимических и физиологических процессов, многие из которых являются патогенетическими факторами развития заболевания [248]. Среди этих факторов необходимо выделить образование в печени метаболитических форм морфина, обладающих выраженной токсичностью, повреждающее воздействие наркотика на мембраны клеток мозга, торможение синтеза РНК и белков в ЦНС, изменение функциональной активности нейромедиаторных систем головного мозга.

Признаки поражения печени при хронической морфиновой интоксикации описаны достаточно давно [285]. Выявленные при этом изменения проявлялись в виде атрофии, центрального ожирения и цирроза. Хорошо известно, что печень является органом,

в котором в основном происходит метаболизм ксенобиотиков, в частности морфина, поэтому именно здесь при длительном поступлении они накапливаются в высоких концентрациях, образуя токсичные метаболиты [285]. В этой связи печень становится главной мишенью для проявления токсичности наркотических препаратов при их длительном введении в организм.

Ряд исследователей пытались интерпретировать дистрофию гепатоцитов и круглоклеточную инфильтрацию портальных трактов, характерную для повреждения печени при хронической морфиновой интоксикации, как лекарственную гепатопатию [286]. Это, в частности, объясняется тем фактом, что при исследовании ткани печени на фоне длительного введения наркотика в организм в ней обнаруживаются снижение активности ряда ферментов и другие биохимические нарушения [286]. Доказано, что опиаты являются ингибиторами альдегидоксидазы, а конкретно морфин вызывает снижение концентрации глутатиона в печени, способствуя тем самым ее повреждению [287].

Считается, что одним из определяющих механизмов гепатотоксичности морфина является развитие окислительного стресса [288]. Так, при его длительном введении в организм возникает нарушение свободнорадикального гомеостаза печени, которое приводит к цитолизу гепатоцитов, проявлением которого является увеличение активности аминотрансфераз в сыворотке крови [289]. Развитие окислительного стресса в печени при хронической морфиновой интоксикации связывают со снижением содержания низкомолекулярных антиоксидантов (глутатион, витамин E), накоплением свободнорадикальных метаболитов наркотика и продуктов перекисного окисления [248]. Особое внимание при этом привлекает оксид азота (NO), являющийся свободнорадикальной молекулой с широким спектром функций в печени в норме и при патологии [248]. Свободные радикалы способны выступать в качестве вторичных посредников при проведении внутриклеточного сигнала и таким образом участвуют в экспрессии генов в клетках иммунной системы [290]. Имеются данные как экспериментальных, так и клинических исследований, свидетельствующие о развитии вторичного иммунодефицитного состояния при хронической морфиновой интоксикации [291].

Таким образом, одним из преобладающих вариантов поражения печени при хронической морфиновой интоксикации явля-

ется лекарственный (токсический) гепатит [292]. Морфологическими изменениями, характерными для данной патологии, выступает жировая дистрофия гепатоцитов, центролобулярные очаги некроза, наличие липофусцина в гепатоцитах, обильная примесь эозинофилов в инфильтрате, наличие неспецифических гранул, отсутствие выраженного склероза, а также поражение междольковых желчных протоков с дистрофией [293]. Токсическое действие морфина на печень проявляется главным образом на внутриклеточном уровне в виде гиперплазии эндоплазматического ретикулума, повышения объемной плотности митохондрий и их размеров. Имеются данные о том, что при гепатите на фоне хронической морфиновой интоксикации часто наблюдается значительная примесь эозинофилов и макрофагов в инфильтратах [293].

Выявлено, что выраженность метаболических нарушений в печени при хронической интоксикации наркотиками опийной группы достоверно коррелирует с длительностью их введения в организм [294]. Обнаруженная при этом вакуолизация гепатоцитов, стеатоз, хронический гепатит и цирроз считаются прямым следствием злоупотребления опиатами. Частым морфологическим изменением в печени при хронической морфиновой интоксикации является белковая дистрофия, реже это состояние сопровождается гидropической и жировой дистрофией [295]. Характерными признаками поражения печени при длительном введении морфина является лейкоцитарная инфильтрация портальных трактов с преобладанием лимфоцитов и наличием макрофагов [296].

Поражения мышечной ткани среди висцеральных осложнений при хронической морфиновой интоксикации занимают второе место после заболеваний печени, [296]. Наиболее частыми проявлениями при этом являются прямое кардиотоксическое действие наркотика, проявляющееся признаками вегетативной дисфункции, а также рабдомиолиз миокарда и инфекционное поражение сердца [297-299]. Патология сердечно-сосудистой системы при хронической морфиновой интоксикации может проявляться в форме поражения коронарных сосудов и эндокардита, а при морфологическом исследовании при этом обнаруживаются очаговые нарушения, сформированные из мононуклеарных воспалительных клеток и нейтрофилов [300, 301]. При длительном

употреблении опиатов развиваются дегенеративные и некротические изменения миокарда, а при их передозировке они сочетаются со случаями некроза скелетной мускулатуры [296, 300, 302].

В отличие от миокарда, информации о влиянии длительной морфиновой интоксикации на метаболические процессы в скелетной мускулатуре относительно немного. Данная ткань составляет достаточно большой процент от массы тела, что делает ее потенциально широкодоступной для количественного анализа ксенобиотиков [241]. Результаты ряда исследований показали, что скелетная мускулатура является достаточно чувствительной матрицей для обнаружения морфина [241]. Однако при этом отсутствует корреляция с концентрацией наркотика в крови. Согласно другим данным, морфин нарушает метаболизм в мышечной стенке тонкого кишечника у мышей [244].

Степень нарушений углеводного обмена при действии опиатов зависит от длительности их приема и дозы [302]. Нарушения режима питания [303], а также эндокринные расстройства [304] при хронической морфиновой интоксикации вполне оправдывают интерес к изучению эффектов длительного приема морфина на углеводный обмен. При оценке данных о его хроническом воздействии на обмен углеводов, помимо сугубо метаболических эффектов, необходимо учитывать ряд дополнительных факторов. Это непосредственное действие морфина на различные органы и ткани [302, 305], повреждение печени [306], а также сопутствующая астенизация [307]. Имеются отдельные разобщенные данные о влиянии морфина и других опиатов на функционирование гликолиза. Отмечается угнетение некоторых ферментов гликолиза и окислительных процессов в печени при 6-дневном введении морфина [246]. Нарушения обмена глюкозы у лиц, злоупотребляющих героином и метадонем, схожи с таковыми при инсулинзависимом сахарном диабете [308].

Вместе с тем практически отсутствуют полноценные данные о нарушениях энергопроизводящих процессов в печени и скелетной мускулатуре при длительном введении морфина в организм, что обуславливает особый интерес к данной проблеме.

Морфиновый абстинентный синдром

Морфиновая абстиненция – это состояние, возникающее в результате внезапного прекращения приема наркотика или после введения его антагонистов. Морфиновый абстинентный синдром (МАС) характеризуется психическими, вегетативно-соматическими и неврологическими расстройствами, клиническая картина и течение которого зависят от дозы и продолжительности употребления наркотика [309]. Абстинентный синдром возникает не одномоментно, а формируется постепенно на протяжении заболевания. Он состоит из фаз, появляющихся последовательно и закономерно во времени. По прошествии острых признаков морфинового абстинентного синдрома возникающее состояние не может квалифицироваться как ремиссия. Это период неустойчивого равновесия, когда любая нагрузка может вызвать возвращение абстинентных симптомов. Абстинентный синдром при морфиновой интоксикации является не только наиболее достоверным диагностическим признаком данной патологии, но и одной из причин возникновения тяжелых осложнений – острых психозов, судорожных припадков и соматических расстройств. Внешняя симптоматика проявлений морфинового абстинентного синдрома сопряжена с выраженными нейрохимическими и метаболическими нарушениями в организме. Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования в этой области, явно недостаточно данных о том, как связаны между собой конкретные поведенческие, соматические и биохимические нарушения.

Морфин, генерируя эмоциональное состояние положительной направленности, закрепляют ту или иную поведенческую реакцию, что приводит к формированию аддиктивного поведения, основой которого является направленный поиск и введение наркотика [309]. После прекращения поступления морфина в организм формируется синдром отмены, включающий аверсивные черты, которые также стимулируют самовведение наркотика и, соответственно, аддиктивное поведение. В итоге формируется новый гомеостаз организма на фоне хронического введения и отмены морфина [310, 311].

Значительную роль в патогенезе морфинового абстинентного синдрома играют нарушения функционирования нейромедиа-

торных систем [215, 312]. Определенный вклад в формирование признаков данного патологического состояния вносят изменения центральных механизмов стресса, а также метаболизма нейропептидов, участвующих в формировании боли и анальгезии [313]. Большая часть исследований при этом посвящена оценке роли нарушений дофаминергической нейромедиации в патогенезе морфинового абстинентного синдрома [314, 315]. При этом надо отметить, что нейромедиаторные системы не в одинаковой степени вовлекаются в формирование признаков данной патологии. Вместе с тем даже в норме изменения функционирования одной системы сопровождаются компенсаторным ответом со стороны других [316].

Введение морфина в организм сопровождается интенсивным выбросом катехоламинов из депо и активацией «системы подкрепления» [317]. Повторные приёмы наркотика приводят к истощению запасов данных нейромедиаторов, что со временем проявляется недостаточно выраженным возбуждением «системы подкрепления» [318]. Введение морфина на этом фоне сопровождается дополнительным высвобождением катехоламинов из депо, что на некоторое время компенсирует их дефицит в синаптической щели и нормализует деятельность лимбических структур мозга. Данный процесс сопровождается субъективными положительными ощущениями, а также определенным эмоциональным и психическим возбуждением [310, 311]. Однако достаточно быстро катехоламины вновь разрушаются, что сопровождается ухудшением психоэмоционального состояния и, соответственно, стремлением снова ввести наркотик в организм. При морфиновом абстинентном синдроме усиленного высвобождения катехоламинов из депо не происходит, но в то же время сохраняется их ускоренный синтез [319, 320]. В биологических жидкостях и тканях организма увеличивается концентрация дофамина, что приводит к проявлению основных клинических признаков морфиновой абстиненции: высокой тревожности, возбуждения, артериальной гипертензии, учащению пульса, а также нарушениям сна [248, 319].

Установлено, что концентрация дофамина в крови четко коррелирует с тяжестью клинических проявлений морфинового абстинентного синдрома [312, 320, 321]. Выраженность основных проявлений морфиновой абстиненции определяется не столько

уровнем абсолютного прироста дофамина, но в большей степени его увеличением относительно других катехоламинов. Наиболее тяжелая клиническая картина морфинового абстинентного синдрома наблюдается на фоне усиления экскреции одного из метаболитов дофамина – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты [215]. Чем выше соотношение дофамин/норадреналин, тем сильнее выражены вегетативные расстройства при абстинентном синдроме [322]. Кроме того, данные нарушения усиливаются также при резком возрастании уровня адреналина, а снижение соотношения норадреналин/адреналин отражает при этом более высокую реактивность надпочечников с выраженным усилением секреции адреналина на фоне выброса и быстрого разрушения в синапсах норадреналина [322]. Взаимосвязь уровня экскреции катехоламинов со степенью выраженности проявлений морфинового абстинентного синдрома объясняется ростом активности основных адаптационных систем организма, что также наблюдается при многих неспецифических стрессорных воздействиях [323, 324].

Помимо классических изменений дофаминергической нейромедиации, морфиновый абстинентный синдром оказывает влияние на функциональное состояние системы серотонина [325]. При синдроме отмены наркотика достоверно повышается уровень экскреции свободного амина [215, 296]. Увеличение содержания серотонина при опиоидной абстиненции говорит о хорошей функциональной активности данной нейромедиаторной системы и, вероятно, является одной из причин быстрой редукции умеренно выраженных проявлений абстиненции [215, 296].

Роль ГАМК-ергической нейромедиаторной системы в формировании морфинового абстинентного синдрома оценивается прежде всего с позиции изучения активности антиабстинентных фармакологических препаратов [326-328]. С помощью методов локального введения препаратов в разные участки головного мозга установлено участие ГАМК-системы в организации межструктурных взаимодействий при развитии морфиновой абстиненции [326, 329-331].

В экспериментальной наркологии для изучения метаболических нарушений при морфиновом абстинентном синдроме наркотик чаще всего вводится внутривенно, либо подводится к различным структурам ЦНС в форме микроинфузий [312]. При прекращении поступления морфина в организм развивается так

называемый «натуральный» АС, а при введении антагонистов – индуцированный (precipitated withdrawal). В качестве последних при этом чаще всего используют налоксон или налтрексон [248]. Кроме того, МАС можно вызвать с помощью различных нейропептидов или ингибиторов ферментов их деградации.

В экспериментальных условиях тяжесть морфинового абстинентного синдрома оценивают по ряду поведенческих и физиологических нарушений у животных, возникающих через определенные интервалы времени после отмены наркотика или введения антагониста опиоидных рецепторов [332]. К данным нарушениям относят тремор конечностей, диарею и птоз, ринорею, гиперсаливацию, прыжковую активность, отряхивание тела (симптом «отряхивания мокрой собаки») и др. [332]. Одни из этих признаков оценивают количественно, другие регистрируют в альтернативной форме. Для АС при морфиновой интоксикации характерны изменения активности ряда ферментов трансдукторных систем, а также нарушения содержания вторичных мессенджеров [333-335]. Симптомы морфинового абстинентного синдрома коррелируют с дозой и длительностью введения наркотика, а также количеством антагониста, вызвавшего его. В данном случае речь идет о доминантных симптомах (например, прыжковая активность). Для рецессивных симптомов («симптом отряхивания мокрой собаки») такая взаимосвязь не отмечена [248].

Несмотря на наличие достаточно большого количества клинических данных, касающихся изучения абстинентного синдрома при морфиновой интоксикации, решение именно методологических вопросов экспериментальной наркологии позволит сформулировать и раскрыть основные аспекты патогенеза данного состояния [336]. Причем это касается не только роли опиоидергической и сопряженной с ней нейромедиаторных систем ЦНС, а также метаболических нарушений в периферических органах и тканях.

Гепатотоксичность и формирование признаков иммунодефицитного состояния являются наиболее характерными проявлениями для морфинового абстинентного синдрома [332]. Согласно данным ряда исследований [332], при синдроме отмены морфина в таких органах, как печень, мозг, а также мышцы, развивается окислительный стресс. В печеночной ткани при этом наблюдается накопление продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой ки-

слотой, происходит снижение содержания глутатиона, а также истощение компонентов антиоксидантной защиты, в частности β -каротина и аскорбиновой кислоты [337, 338]. Морфиновый абстинентный синдром сопровождается специфическими нарушениями поведения у крыс, инволюцией тимуса, нарушениями свободнорадикального гомеостаза, признаками цитолиза гепатоцитов, а также изменениями состояния нитрергической системы в печени, головном мозге и тимусе [339-341].

Дефицит данных о влиянии морфиновой абстиненции на состояние углеводного обмена в тканях, не позволяющий сформировать общее представление о метаболических механизмах развития и формирования морфиновой интоксикации в целом, указывает на необходимость изучения данного аспекта.

ГЛАВА 2

ОСОБЕННОСТИ БИОХИМИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА И МОРФИНА

Ряд ксенобиотиков при попадании в организм взаимодействуют со специфическими рецепторами, определяющими соответствующие фармакологические эффекты этих соединений [342]. Важный аспект взаимодействия этанола и морфина с клеточными компонентами при их однократном введении в организм – ассоциация с клеточными мембранами [343]. Данный процесс в основном зависит от растворимости этих веществ в липидной фазе, однако следует учитывать и их транспортные особенности через мембранные структуры. Этанол и морфин, взаимодействуя с мембранами клеток и клеточных органелл, изменяют их морфофункциональные свойства [343].

Важным типом эффектов острой алкогольной и морфиновой интоксикации является их влияние на ключевые звенья метаболизма [344, 345]. Причем это как центральные нарушения, выражающиеся в изменении функционирования ключевых нейромедиаторных систем головного мозга, так и дисбаланс метаболических процессов в периферических органах и тканях, во многом определяющий клинические проявления алкогольной и морфиновой интоксикации.

Несмотря на наличие определенного количества работ о влиянии острой алкогольной и морфиновой интоксикации на углеводный обмен в тканях, а также состоянии нейромедиации в головном мозге, на сегодняшний день отсутствуют полноценные и однозначные данные о механизмах формирования этих нарушений. Кроме того, практически нет информации о сравнительной оценке центральных и периферических механизмов острой алкогольной и морфиновой интоксикации, а, учитывая выдвигаемые предположения о некоем единстве в развитии данных процессов [128], детальное их изучение представляется важным как с фундаментальной, так и с практической точки зрения.

Нейромедиаторные аспекты острой алкогольной и морфиновой интоксикации

Спектр влияния ксенобиотиков, в частности этанола и морфина, на ЦНС достаточно широк. При малых дозах они, как правило, проявляют депрессантное действие, локализующееся в мезэнцефальной ретикулярной формации и ведущее к стимуляции части коры мозга, нарушению процессов взаимодействия возбуждения и торможения, что проявляется отклонениями в эмоциональной сфере и поведении. При введении больших доз этанола и морфина развивается более распространенное угнетение функциональной деятельности различных структур ЦНС, ведущее к дезорганизации и нарушениям высокоинтегрированных процессов, в том числе связанных с поддержанием гомеостаза и координации.

Однократное введение морфина в организм приводит к интенсивному выбросу нейромедиаторов группы катехоламинов из депо, а, следовательно, к стимулированию «системы подкрепления». Одним из важнейших компонентов данной системы является дофамин. Выявлены изменения уровней ряда нейромедиаторов в разных отделах головного мозга крыс при моделировании острой морфиновой интоксикации [346]. Однократное введение морфина оказывает влияние на содержание нейрогенных аминокислот в отдельных областях мозга экспериментальных животных [347]. Вместе с тем практически отсутствуют данные о нарушениях функционального состояния других нейромедиаторных систем головного мозга, в частности серотонинергической, норадренергической, ГАМК-ергической, а также об их региональной специфике при однократном введении алкоголя и морфина.

Острая алкогольная интоксикация

Одно из важнейших мест в формировании признаков алкогольной интоксикации занимают изменения функционирования нейромедиаторов головного мозга под влиянием этанола [348]. Психические расстройства, развивающиеся при введении алкоголя, являются следствием изменения функционального состояния основных нейромедиаторных систем [348]. Причем этанол меня-

ет не только синтез, высвобождение и метаболизм отдельных нейромедиаторов, но и процесс их рецепции. Установлено, что при разных условиях моделирования острой алкогольной интоксикации уровень дофамина в головном мозге может как увеличиваться, так и понижаться. Однократное введение этанола сопровождается ростом концентрации в мозге одного из ключевых тормозных нейромедиаторов – ГАМК, что связывается с изменением активностей ферментов обмена данной аминокислоты. Выявлены некоторые нарушения функционирования серотонинергической и норадренергической нейромедиаторных систем при острой алкогольной интоксикации [349]. Концентрация серотонина в ткани мозга при этом снижалась, а уровень норадреналина возрастал.

Большинство данных о влиянии однократно введенного этанола на процессы нейромедиации получены в экспериментах с использованием одной дозы вводимого алкоголя (низкой либо высокой), а также без учета региональных особенностей головного мозга. Имея в виду разную плотность специфических нейромедиаторных рецепторов в ЦНС, а также ставя задачу изучения дозозависимых эффектов этанола, нами было исследовано функциональное состояние дофаминергической, норадреналинергической, ГАМКергической нейромедиаторных систем, а также уровней некоторых нейрогенных аминокислот в разных отделах головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации [1-А].

В наших исследованиях однократное введение этанола в дозе 1 г/кг (2-я группа) не приводило к существенным сдвигам нейромедиации в изученных регионах головного мозга (таблицы 2.1-2.3, рисунок 2.1). В мозжечке и коре больших полушарий животных 2-й экспериментальной группы не было выявлено изменений уровней нейромедиаторов и их метаболитов, в таламической области при этом отмечалось статистически значимое снижение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (на 31%) и почти двукратный рост уровня серотонина, а в стволе – увеличивалось количество гомованилиновой кислоты (на 24%).

Введение этанола в средней дозе (2,5 г/кг) приводило к более существенным сдвигам нейромедиации в сравнении в предыдущей экспериментальной группой. Наиболее выраженные изменения при этом касались дофаминергической и норадренергической нейромедиаторных систем (таблицы 2.1-2.3, рисунок 2.1). При

введении 2,5 г/кг этанола (3-я группа) концентрация дофамина снижалась во всех изученных регионах головного мозга, а уровень норадреналина, не отличаясь от контрольных значений в коре больших полушарий, снижался в мозжечке, стволе и таламической области.

Таблица 2.1. – Содержание нейромедиаторов, их метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в таламической области головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
ДА	2,00 (1,945; 2,035)	1,805 (1,74; 1,84)	1,34 (1,305; 1,35)*	1,275 (1,25; 1,285)*
3,4- ДОФУК	0,909 (0,906; 0,911)	0,628 (0,625; 0,632)*	1,144 (1,138; 1,15)	0,657 (0,654; 0,66)*
ГВК	0,321 (0,312; 0,324)	0,312 (0,308; 0,317)	0,472 (0,467; 0,477)*	0,496 (0,493; 0,499)*
НА	2,955 (2,935; 2,969)	3,83 (3,825; 3,843)	1,916 (1,909; 1,92)*	2,036 (2,03; 2,043)*
5-окси- трипто- фан	0,337 (0,33; 0,342)	0,316 (0,31; 0,318)	0,24 (0,235; 0,244)*	0,32 (0,317; 0,336)
Серо- тонин	0,048 (0,047; 0,05)	0,08 (0,078; 0,082)*	0,088 (0,087; 0,092)*	0,055 (0,052; 0,057)
5-ОИУК	0,16 (0,158; 0,164)	0,179 (0,175; 0,18)	0,188 (0,185; 0,19)	0,201 (0,199; 0,205)
ГАМК	1982,9 (1919,1; 1987,4)	1732,3 (1722,3; 1745,2)	1810,1 (1805,8; 1818,7)	2444,6 (2421,8; 2456,9)*
Глутамат	7533,3 (7528,9; 7540,2)	7280,5 (7278,1; 7284,3)	7588,8 (7580,7; 7593)	7691,3 (7689,3; 7693,3)
Аспартат	981,6 (979,4; 987)	893,6 (891; 896,2)	898,9 (897,3; 903,1)	906,3 (902; 907,9)
Глицин	620,3 (616,4; 622,4)	652,1 (648,3; 655)	624,9 (623,4; 627,9)	642,5 (640,5; 645)

Примечание – здесь и в табл. 2.2-2.13 * – статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$); данные выражены в виде Me (25; 75%)

Со снижением уровня дофамина в стволе головного мозга согласовывался рост концентрации одного из его метаболитов – гомованилиновой кислоты (на 43%).

Таблица 2.2. – Содержание нейромедиаторов, их метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в коре больших полушарий головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
ДА	0,908 (0,9; 0,911)	0,816 (0,805; 0,827)	0,668 (0,667; 0,672)*	1,151 (1,149; 1,155)
3,4- ДОФУК	0,753 (0,752; 0,755)	0,748 (0,746; 0,75)	0,770 (0,768; 0,772)	0,688 (0,686; 0,691)
ГВК	0,451 (0,449; 0,453)	0,419 (0,416; 0,422)	0,431 (0,429; 0,434)	0,598 (0,595; 0,601)*
НА	3,914 (3,908; 3,917)	4,61 (4,607; 4,612)	4,353 (4,35; 4,355)	4,549 (4,548; 4,552)
5- окситрип- тофан	0,496 (0,495; 0,498)	0,508 (0,506; 0,509)	0,51 (0,509; 0,512)	0,507 (0,504; 0,508)
Серотонин	0,974 (0,973; 0,977)	1,242 (1,239; 1,244)	1,103 (1,102; 1,109)	1,137 (1,133; 1,14)
5-ОИУК	0,501 (0,498; 0,504)	0,651 (0,647; 0,652)	0,559 (0,556; 0,561)	0,66 (0,656; 0,667)
ГАМК	1225,5 (1131,3; 1333,3)	1453,1 (1267,1; 1483,7)	1381,8 (1243,1; 1497,4)	1839,8 (1694,8; 1983,8)*
Глутамат	11222,9 (11203,7;113 91,5)	10593,7 (10523; 10667)	12447 (12333,1;124 93,2)	11699,8 (11654,3; 11748)
Аспартат	1234,5 (1222,2; 1240)	1219,1 (1218,6; 1219,7)	1182,6 (1180,7; 1184,3)	1155,5 (1153; 1159,2)
Глицин	488,1 (485,3; 490)	532,8 (531,3; 536,1)	580,9 (580,1; 583,1)	597,6 (595,4; 599,6)*

Таблица 2.3. – Содержание нейромедиаторов, их метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
ДА	1,09 (1,087; 1,094)	0,961 (0,959; 0,965)	0,772 (0,769; 0,774)*	1,406 (1,403; 1,408)
3,4- ДОФУК	0,916 (0,914; 0,918)	1,039 (1,038; 1,042)	0,863 (0,86; 0,865)	0,846 (0,842; 0,849)
ГВК	0,503 (0,502; 0,506)	0,51 (0,505; 0,512)	0,49 (0,487; 0,492)	0,495 (0,492; 0,497)
НА	0,835 (0,831; 0,838)	0,796 (0,792; 0,8)	0,685 (0,683; 0,688)*	0,964 (0,962; 0,966)
5- окситрип- тофан	0,085 (0,082; 0,088)	0,091 (0,086; 0,094)	0,061 (0,06; 0,067)	0,098 (0,095; 0,101)
Серотонин	0,121 (0,118; 0,123)	0,141 (0,138; 0,143)	0,101 (0,098; 0,103)	0,133 (0,13; 0,138)
5-ОИУК	0,164 (0,161; 0,166)	0,159 (0,157; 0,162)	0,176 (0,174; 0,179)	0,168 (0,165; 0,171)
ГАМК	886,6 (885,8; 887,7)	864,2 (862,5; 864,9)	782,3 (781,8; 783,8)	822,5 (820,9; 823,3)
Глутамат	10287,3 (10282,2; 10292,1)	9412,7 (9409,7; 9418,5)	9848,3 (9839,3; 9851,7)	9434,3 (9426,1; 9437,1)
Аспартат	842,6 (818,1; 871,5)	868,5 (800,4; 897,4)	874,2 (828,9; 912,1)	789,8 (763,6; 815,3)
Глицин	459,4 (435,8; 481,9)	436,6 (429,1; 476,5)	422,5 (410,2; 434,8)	410,3 (402,5; 428,7)

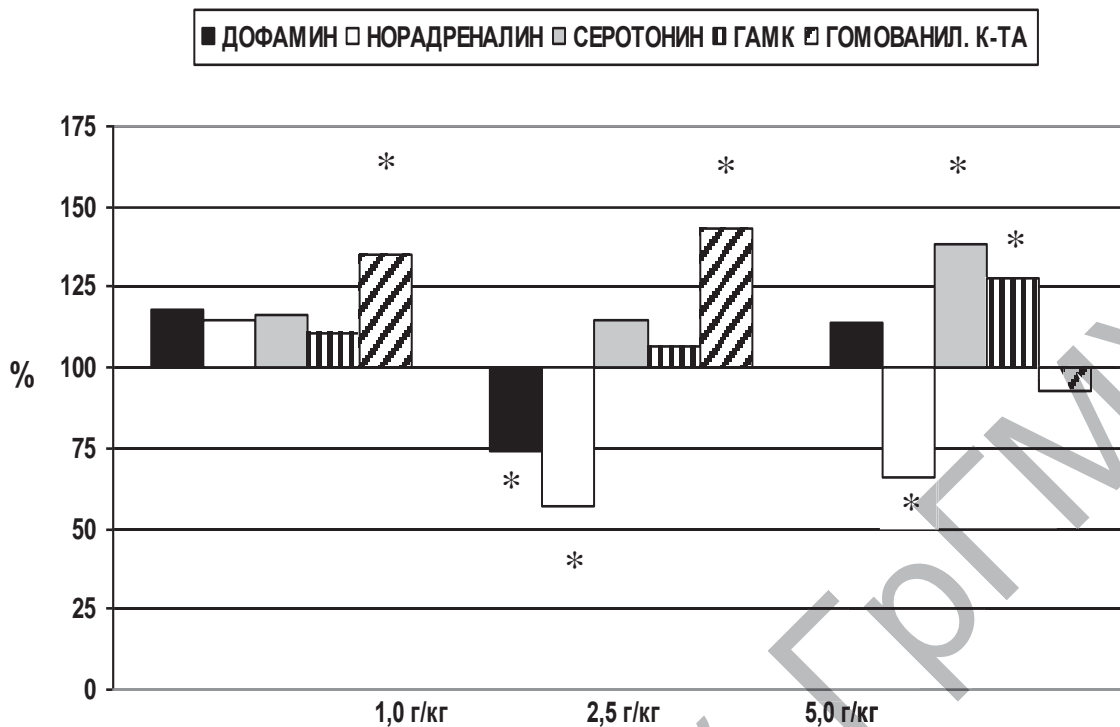
Несмотря на вовлечение в патологический процесс многих нейрохимических структур мозга при действии этанола, изменения далеко не во всех из них имеют отношение к развитию зависимости. Одно из важнейших мест в формировании признаков алкогольной интоксикации занимают нарушения функционального состояния катехоламиновой нейромедиации в разных регионах головного мозга.

При введении большой экспериментальной дозы алкоголя (5 г/кг) в мозжечке содержание изученных нейромедиаторов и их метаболитов не отличалось от контрольных значений (таблица 2.3). Наиболее выраженные изменения нейромедиации при этом

отмечались в таламической области и касались функционирования дофаминовой и норадреналиновой нейромедиаторных систем (таблица 2.1). Концентрация дофамина у животных 4-й группы статистически значимо понижалась (на 37%) в сравнении с контролем, а уровень норадреналина – на 31%, соответственно. Со снижением содержания данных катехоламинов согласовывалось изменение концентраций их метаболитов в данном регионе головного мозга: уровень гомованилиновой кислоты увеличивался на 30%, а 3,4-диоксифенилуксусной – снижался на 28%.

Изменения функционального состояния катехоаминовой системы у особей 4-й группы наблюдались также в коре больших полушарий и в стволовой части (таблица 2.2, рисунок 2.1). В коре увеличивалось содержание гомованилиновой кислоты (на 32%), а также ГАМК (на 48%) и глицина (на 22%). В стволе при введении 5 г/кг алкоголя происходило снижение концентрации норадреналина (на 34%), а также увеличение уровня серотонина и ГАМК.

Важным аспектом в оценке результатов, полученных в ходе исследования, является предположительное обоснование того, что представляют собой изменения функционального состояния катехоаминовой системы: результат прямого действия алкоголя либо эти сдвиги связаны с другими нейромедиаторными процессами в головном мозге. Большое значение в регуляции нейромедиаторных процессов отводится так называемым нейромодуляторам – биологически активным веществам, регулирующим высвобождение нейротрансмиттеров из пресинаптической области и обратный захват молекул из синаптической щели. К этой группе веществ относятся нейроактивные пептиды, в частности пролактин и эндогенные опиоидные пептиды, в том числе ГАМК.



100% – контроль; * – статистически значимые различия с контролем (p<0,05)

Рисунок 2.1. – Содержание дофамина, норадреналина, серотонина, ГАМК и гомованилиновой кислоты в стволе головного мозга крыс при острой алкогольной интоксикации

Введение этанола в дозе 5 г/кг приводило, как указывалось выше, к росту содержания ГАМК в стволе, коре больших полушарий и таламической области (таблицы 2.1 и 2.2, рисунок 2.1). Именно в этих регионах головного мозга были выявлены наиболее выраженные изменения функционирования дофаминергической и норадреналинергической нейромедиаторных систем. Учитывая важную роль ГАМК в головном мозге при различных патологических состояниях (интоксикации психоактивными веществами, гипоксии, ишемии и др.), а также тесную взаимосвязь нейрохимических систем в ЦНС, можно предположить, что изменения функционирования катехоаминовой системы при алкогольной интоксикации сопровождаются сдвигами других нейромедиаторов.

Таким образом, острая алкогольная интоксикация сопровождается нарушениями нейромедиации в изученных регионах го-

ловного мозга, выраженность которых определяется дозой вводимого этанола и имеет региональную специфику.

Острая морфиновая интоксикация

Нейрохимические механизмы развития зависимости от опиатов базируются в основном в стволовых и лимбических структурах головного мозга, т.е. в тех областях, где располагается «система подкрепления» [350]. Введение наркотика в организм приводит к интенсивному выбросу нейромедиаторов группы катехоламинов из депо, а, следовательно, к значительно более сильному стимулированию данной системы [128, 350]. Дофамин является одним из ведущих медиаторов «системы подкрепления», в связи с чем подавление его выброса сопровождается развитием синдрома отмены [351]. Имеются разобщенные данные об увеличении уровня дофамина в крови и снижении его концентрации в среднем мозге и гипоталамусе при однократном введении морфина [128]. Выявлены изменения уровней ряда нейромедиаторов в разных отделах головного мозга крыс при моделировании острой морфиновой интоксикации [346]. Однократное введение морфина оказывает влияние на метаболизм ГАМК в отдельных областях мозга экспериментальных животных [352].

Для выяснения эффектов морфина на нейромедиацию в ЦНС нами было изучено содержание основных нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов, а также некоторых нейромедиаторных аминокислот в отдельных регионах головного мозга в условиях однократного введения наркотика [2-А, 3-А].

При острой морфиновой интоксикации (10 мг/кг) в коре больших полушарий содержание норадреналина, дофамина и продуктов катаболизма последнего – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот – было неизменным. Не выявлено отклонений и в уровнях серотонина, его предшественника 5-окситриптофана и продукта метаболизма – 5-оксииндолуксусной кислоты. Содержание основного тормозного медиатора – ГАМК – при введении малой экспериментальной дозы морфина в коре больших полушарий снижалось. Увеличение дозы вводимого морфина до 20 мг/кг сопровождалось повышением уровня серотонина в данном регионе мозга. Введение максимальной экспериментальной дозы наркотика (40 мг/кг) приводило в коре боль-

ших полушарий к снижению содержания дофамина и повышению уровня ГАМК в сравнении со значениями в контрольной группе.

В таламической области при острой морфиновой интоксикации отмечалась несколько иная картина нейромедиаторной трансформации. При дозе морфина 10 мг/кг снижался только уровень дофамина при неизменном содержании норадреналина, серотонина и ГАМК (таблица 2.4). Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг приводило к снижению в этом регионе мозга уровня дофамина и повышению содержания продуктов его метаболизма – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. Кроме того, отмечалось уменьшение содержания норадреналина при неизменном уровне серотонина и ГАМК. На фоне введения морфина в дозе 40 мг/кг в таламической области мозга повышалось содержание 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот, а также снижался уровень норадреналина (таблица 2.4).

Введение морфина в дозе 10 мг/кг приводило к статистически значимому снижению в мозжечке уровней дофамина (на 78%; $p < 0,001$), серотонина (на 83%; $p < 0,002$), его метаболита – 5-индолуксусной кислоты (на 69%; $p < 0,001$), а также ГАМК (на 42%; $p < 0,0001$) (таблица 2.5). Одновременно с этим у животных 2-й экспериментальной группы увеличивалась концентрация 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (на 71%; $p < 0,001$) в данном отделе головного мозга, что, вероятно, связано с падением содержания дофамина. Введение морфина гидрохлорида в дозе 20 мг/кг, также как и вдвое меньшее количество, оказывало влияние на содержание нейромедиаторов, а также их метаболитов в мозжечке крыс. Концентрация дофамина, увеличиваясь при этом практически в 2 раза по сравнению с аналогичным показателем во 2-й экспериментальной группе ($p < 0,001$), по-прежнему была ниже контрольного уровня (на 62%; $p < 0,000$).

Со снижением содержания дофамина согласовывалось увеличение одного из продуктов его катаболизма – 3,4-диоксифенолуксусной кислоты, выраженность которого практически соответствовала таковому у животных 2-й экспериментальной группы.

Таблица 2.4. – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в таламической области головного мозга крыс при острой морфиновой интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (10 мг/кг)	3-я (20 мг/кг)	4-я (40 мг/кг)
ДА	2,447 (2,033; 2,593)	1,002 (0,911; 1,1)*	1,693 (1,577; 1,857)*	3,029 (2,161; 3,161)
3,4- ДОФУК	0,348 (0,328; 0,37)	0,348 (0,337; 0,398)	0,5 (0,466; 0,518)*	0,503 (0,497; 0,553)*
ГБК	0,659 (0,632; 0,67)	0,573 (0,517; 0,634)	0,895 (0,868; 0,91)*	1,046 (0,988; 1,16)*
НА	2,043 (1,934; 2,101)	1,831 (1,688; 1,906)	1,401 (1,376; 1,47)*	1,399 (1,301; 1,446)*
5- окситрип- тофан	0,122 (0,11; 0,133)	0,154 (0,108; 0,173)	0,122 (0,084; 0,182)	0,134 (0,12; 0,149)
Серотонин	0,13 (0,098; 0,154)	0,164 (0,132; 0,173)	0,17 (0,156; 0,178)	0,121 (0,101; 0,137)
5-ОИУК	0,119 (0,098; 0,138)	0,129 (0,105; 0,154)	0,236 (0,201; 0,242)*	0,142 (0,122; 0,168)
ГАМК	2226,9 (2189,2; 2288)	1968 (1899,8; 2006,8)	2350,2 (2200,3; 3033,3)	2499 (2200,3; 2725,6)

Введение морфина в дозе 20 мг/кг приводило к нормализации уровня ГАМК, а также к снижению содержания серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в мозжечке крыс. У крыс 4-й группы (40 мг/кг) в данном регионе мозга отмечалось пониженное содержание дофамина по сравнению со значениями контрольных особей, концентрации серотонина и ГАМК при этом не отличались от таковых (таблица 2.5). Следовательно, наибольшее влияние однократно введенный морфин оказывал именно на обмен дофамина в мозжечке экспериментальных животных.

Таблица 2.5. – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс при острой морфиновой интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (10 мг/кг)	3-я (20 мг/кг)	4-я (40 мг/кг)
ДА	0,208 (0,191; 0,263)	0,049 (0,024; 0,070)*	0,087 (0,070; 0,097)*	0,063 (0,049; 0,069)*
3,4-ДОФУК	0,179 (0,154; 0,188)	0,293 (0,287; 0,304)*	0,289 (0,280; 0,307)*	0,157 (0,152; 0,165)
ГВК	0,247 (0,232; 0,261)	0,26 (0,226; 0,282)	0,254 (0,225; 0,270)	0,185 (0,178; 0,205)
НА	0,847 (0,822; 0,870)	0,690 (0,664; 0,709)	0,705 (0,683; 0,727)	0,953 (0,912; 1,029)
5-окситриптофан	0,179 (0,158; 0,203)	0,211 (0,188; 0,232)	0,251 (0,229; 0,265)	0,263 (0,246; 0,278)
Серотонин	0,109 (0,104; 0,136)	0,017 (0,013; 0,027)*	0,058 (0,048; 0,070)*	0,170 (0,153; 0,201)
5-ОИУК	0,110 (0,094; 0,127)	0,023 (0,012; 0,047)*	0,040 (0,033; 0,056)*	0,081 (0,065; 0,105)
ГАМК	826,0 (820,05; 842,2)	464,8 (449,7; 508,4)*	761,3 (734,6; 786,1)	801,3 (773,7; 805,4)

В стволе головного мозга крыс при введении 10 мг/кг морфина не было выявлено существенных изменений обмена изученных нейромедиаторов (таблица 2.6). При введении 20 мг/кг морфина в данном регионе головного мозга происходило снижение концентрации дофамина и увеличение уровня 3,4-диоксифенилуксусной кислоты. Интересным, на наш взгляд, является тот факт, что функционирование дофаминергической системы в стволе мозга менялось только при введении 20 мг/кг морфина, оставаясь неизменным при более низкой дозе наркотика (таблица 2.6). Введение морфина в максимальной экспериментальной дозе (40 мг/кг) сопровождалось нормализацией функционального состояния изученных нейромедиаторных систем в стволе головного мозга.

Таблица 2.6. – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в стволе головного мозга крыс при острой морфиновой интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (10 мг/кг)	3-я (20 мг/кг)	4-я (40 мг/кг)
ДА	0,544 (0,525; 0,575)	0,568 (0,525; 0,587)	0,346 (0,333; 0,374)*	0,464 (0,431; 0,486)
3,4-ДОФУК	0,118 (0,105; 0,131)	0,151 (0,133; 0,169)	0,168 (0,150; 0,184)*	0,163 (0,146; 0,171)
ГВК	0,379 (0,370; 0,394)	0,465 (0,444; 0,490)	0,435 (0,415; 0,460)	0,391 (0,383; 0,415)
НА	1,409 (1,381; 1,431)	1,978 (1,944; 2,005)	1,563 (1,530; 1,601)	1,693 (1,655; 1,718)
5-окситриптофан	0,217 (0,196; 0,243)	0,178 (0,161; 0,201)	0,183 (0,173; 0,211)	0,171 (0,148; 0,190)
Серотонин	0,147 (0,112; 0,152)	0,162 (0,148; 0,184)	0,112 (0,102; 0,121)	0,099 (0,081; 0,104)
5-ОИУК	0,191 (0,172; 0,203)	0,217 (0,206; 0,240)	0,17 (0,164; 0,201)	0,125 (0,113; 0,140)
ГАМК	1729,3 (1707,9; 1742,5)	2238,4 (2191,9; 2312,7)	1361,2 (1311,9; 1396,5)	2123,4 (2075,8; 2175,8)

Первостепенное нарушение функционирования дофаминергической нейромедиации в головном мозге при острой морфиновой интоксикации отчасти объясняется тем, что центральным звеном церебральной «системы подкрепления» являются именно дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки (ventral tegmental arca) и проекции этих нейронов в прилежащее ядро и префронтальную кору [353]. Тоническая активация системы вознаграждения модулируется высвобождающимся дофамином через D₁- и, возможно, через D₂-рецепторы. В регуляции функциональной активности дофаминергической мезолимбической системы вознаграждения принимают участие опиоидные рецепторы всех типов [353]. Опиоиды активируют дофаминергические нейроны А10 вентральной области покрышки опосредованно – путем блокирования тормозных ГАМК-интернейронов. При этом усиливается базальная секреция дофамина и активируется «система подкрепления».

Хорошо известно об увеличении выброса дофамина в синаптическую щель при введении ряда психоактивных веществ [354,

355]. Одновременно с этим наблюдается торможение процессов обратного захвата медиаторов и снижение активности пресинаптических α_2 -адренорецепторов. Кроме того, замедляется метаболизм катехоламинов из-за снижения активности катехол-О-метилтрансферазы (КОМТ). При этом создается повышенная концентрация катехоламинов в синаптической щели, что вызывает состояние легкости, эйфории, снимает эмоциональное напряжение и в конечном итоге формирует поведение, направленное на поиск и употребление наркотика [354, 355].

Важным, на наш взгляд, является выявленное нарушение функционального состояния дофаминергической системы в отдельных регионах головного мозга уже при однократном введении морфина, что указывает на достаточно быстрое вовлечение этого биогенного амина в формирование основных признаков опийной наркомании. Возможно, коррекция нейромедиаторных нарушений уже на ранних стадиях развития зависимости от наркотиков позволит избежать более существенных сдвигов в функционировании ряда медиаторов, и в конечном итоге снизит выраженность метаболических нарушений в периферических органах и тканях, развивающихся при морфиновой интоксикации.

Полученные данные о нарушениях нейромедиации в отдельных регионах ЦНС при острой морфиновой интоксикации восполняют существующий пробел в части конкретизации доз морфина, вызывающих нейромедиаторные нарушения. Они вносят определенный вклад в выработку стратегии эффективной метаболической терапии морфиновой интоксикации, что в конечном итоге будет способствовать снижению выраженности обменных нарушений, а, следовательно, улучшению качества жизни лиц, злоупотребляющих наркотиками опийной группы.

Сравнительная характеристика нейромедиаторных нарушений в головном мозге при острой алкогольной и морфиновой интоксикации

Анализ данных нейрохимических исследований ряда авторов позволил сделать вывод о принципиальном единстве центральных механизмов зависимости от разных психоактивных веществ [344]. У веществ, способных вызвать синдром зависимости (алкоголь, наркотики), по их мнению, имеется общее звено фармако-

логического действия – характерное влияние на катехоламиновою нейромедиацию в лимбических структурах мозга, в частности в «системе подкрепления» [351].

Однократное введение малой дозы этанола (1 г/кг) не приводило к существенным сдвигам нейромедиации в коре больших полушарий и мозжечке. В таламической области при этом отмечалось снижение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (на 31%; $p < 0,05$) и установлен почти двукратный рост уровня серотонина, а в стволе – увеличивалось количество гомованилиновой кислоты (на 24%).

При введении 2,5 г/кг алкоголя концентрация дофамина снижалась во всех изученных регионах мозга, а уровень норадреналина – только в таламической области. Со снижением уровня дофамина в стволе головного мозга, согласовывался рост концентрации одного из его метаболитов – гомованилиновой кислоты (на 43%).

При введении большой дозы алкоголя (5 г/кг) в коре больших полушарий увеличивалось содержание гомованилиновой кислоты (на 32%; $p < 0,05$), а также ГАМК (на 48%; $p < 0,05$) и глицина (на 22%; $p < 0,05$). Наиболее выраженные изменения нейромедиации при введении этанола в дозе 5 г/кг отмечались в таламической области и касались функционирования дофаминергической и норадренергической нейромедиаторных систем. Концентрация дофамина у животных данной группы понижалась на 37% ($p < 0,05$) в сравнении с контролем, а уровень норадреналина на 31% ($p < 0,05$), соответственно. Со снижением содержания этих катехоламинов согласовывалось изменение концентраций их метаболитов в данном регионе головного мозга. Изменения функционального состояния катехоламиновой системы головного мозга наблюдались в стволовой части и проявлялись снижением концентрации норадреналина (на 34%).

При однократном введении морфина нейромедиаторные нарушения определялись дозой наркотика и имели региональную специфику. Введение наркотика в дозе 10 мг/кг оказывало на животных легкое возбуждающее действие. При этом в коре больших полушарий содержание норадреналина, дофамина и продуктов катаболизма последнего – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот – было неизменным. Не выявлено отклонений и в уровнях серотонина, его предшественника 5-окситриптофана и

продукта превращения – 5-оксииндолуксусной кислоты. Содержание основного тормозного медиатора (ГАМК) при введении малой дозы морфина в коре больших полушарий снижалось. Увеличение дозы вводимого морфина до 20 мг/кг сопровождалось повышением уровня серотонина в данном регионе мозга, а введение максимальной экспериментальной дозы наркотика (40 мг/кг) приводило к снижению содержания дофамина и повышению уровня ГАМК в сравнении со значениями контрольной группы.

В таламической области при острой морфиновой интоксикации отмечалась несколько иная картина нейромедиаторной трансформации. При дозе морфина 10 мг/кг снижался только уровень дофамина при неизменном содержании норадреналина, серотонина и ГАМК. Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг приводило к снижению в этом регионе мозга уровня дофамина и повышению содержания продуктов его метаболизма – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. Кроме того, отмечалось уменьшение содержания норадреналина при неизменном уровне серотонина и ГАМК. На фоне введения морфина в дозе 40 мг/кг в таламической области мозга повышалось содержание 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот, а также снижался уровень норадреналина.

Введение морфина в дозе 10 мг/кг приводило к статистически значимому снижению в мозжечке уровней дофамина (на 78%; $p < 0,001$), серотонина (на 83%; $p < 0,001$) и его метаболита – 5-индолуксусной кислоты (на 69%; $p < 0,001$), а также ГАМК (на 42%; $p < 0,001$). Одновременно с этим у животных данной группы увеличивалась концентрация 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (на 71%; $p < 0,001$) в данном отделе головного мозга, что, вероятно, связано с падением содержания дофамина. Введение морфина гидрохлорида в дозе 20 мг/кг, так же как и острая морфиновая интоксикация во вдвое меньшем количестве, оказывало влияние на содержание нейромедиаторов, а также их метаболитов в мозжечке крыс. Концентрация дофамина, увеличившись при этом практически в 2 раза по сравнению с аналогичными данными во 2-й экспериментальной группе ($p < 0,001$), по-прежнему была ниже контрольного уровня (на 62%; $p < 0,001$). Со снижением содержания данного нейромедиатора согласовывалось увеличение одного из продуктов его катаболизма – 3,4-диоксифенолуксусной

кислоты, выраженность которого практически соответствует таковому у животных 2-й группы. При введении морфина в дозе 20 мг/кг уровень ГАМК не отличался от контроля, а содержание серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты снижалось в мозжечке крыс. В мозжечке крыс 4-й группы (40 мг/кг) отмечалось пониженное содержание дофамина по сравнению со значениями у контрольных особей, концентрации серотонина и ГАМК при этом не отличались от таковых.

В стволе головного мозга крыс при введении 10 мг/кг морфина не было выявлено изменений обмена изученных нейромедиаторов, а при введении 20 мг/кг наркотика происходило снижение концентрации дофамина и увеличение уровня 3,4-диоксифенилуксусной кислоты. Введение морфина в максимальной экспериментальной дозе (40 мг/кг) сопровождалось нормализацией функционального состояния изученных нейромедиаторных систем в стволе головного мозга животных.

Таким образом, однократное введение малых и средних доз этанола и морфина не оказывало существенного влияния на изученные нейромедиаторные показатели в изученных регионах головного мозга. При введении максимальных экспериментальных количеств алкоголя и наркотика в данном регионе головного мозга отмечалось превалирование процессов торможения в ЦНС, о чем свидетельствовало увеличение содержания ГАМК в отдельных регионах.

Необходимо отметить, что в таламической области как при острой алкогольной интоксикации, так и при однократном введении морфина отмечалась однонаправленность изменения функционального состояния катехоламиновой нейромедиации, что проявлялось снижением концентрации дофамина и норадреналина при введении средних и больших доз ксенобиотиков. Выраженность этих нарушений не имела дозозависимого характера как при однократном введении этанола, так и при острой морфиновой интоксикации.

Полученные данные в определенной степени подтверждают ранее высказанные предположения [344, 351, 356] об общности отдельных патогенетических звеньев в механизмах развития алкогольной и наркотической зависимости. Однократное введение алкоголя и морфина сопровождается схожим влиянием на состояние дофаминергической нейромедиаторной системы в изу-

ченных регионах головного мозга, что проявлялось снижением уровня дофамина в стволе и мозжечке при введении средних доз алкоголя и наркотика (2,5 г/кг и 20 мг/кг, соответственно).

Особенности метаболизма глюкозы в печени при острой алкогольной и морфиновой интоксикации

Эффекты этанола на метаболические процессы организма, в частности на углеводный обмен, активно изучаются в ходе разнообразных экспериментальных моделей, на многих видах животных, а также при введении различных доз алкоголя. При этом отмечается достаточно противоречий в полученных данных, обусловленных в первую очередь разной длительностью периода голодания перед введением алкоголя и его дозами.

Острая алкогольная интоксикация

Для выяснения особенностей метаболизма глюкозы в печени при однократном введении этанола нами были изучены эффекты острой алкогольной интоксикации на содержание ключевых ферментов гликолиза и ПФП, а также содержание субстратов углеводного обмена в печеночной ткани [4-А]. При введении этанола в дозе 1 г/кг массы тела (2-я группа) наблюдалось снижение активности ферментов начальных реакций гликолиза в печени: скорость ГК при этом регистрировалась пониженной на 29% ($p < 0,02$), а ГЛК – на 34% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными значениями (таблица 2.7). Это, возможно, обусловлено снижением выработки инсулина поджелудочной железой, выявленное при введении алкоголя в аналогичной дозе. У животных 2-й группы снижалась активность ПК, тогда как активности ФФК и ЛДГ не отличались от таковых в контрольной группе. С пониженной активностью вышеперечисленных ферментов гликолиза согласовывалось уменьшение уровня субстратов данного метаболического пути (рисунок 2.2).

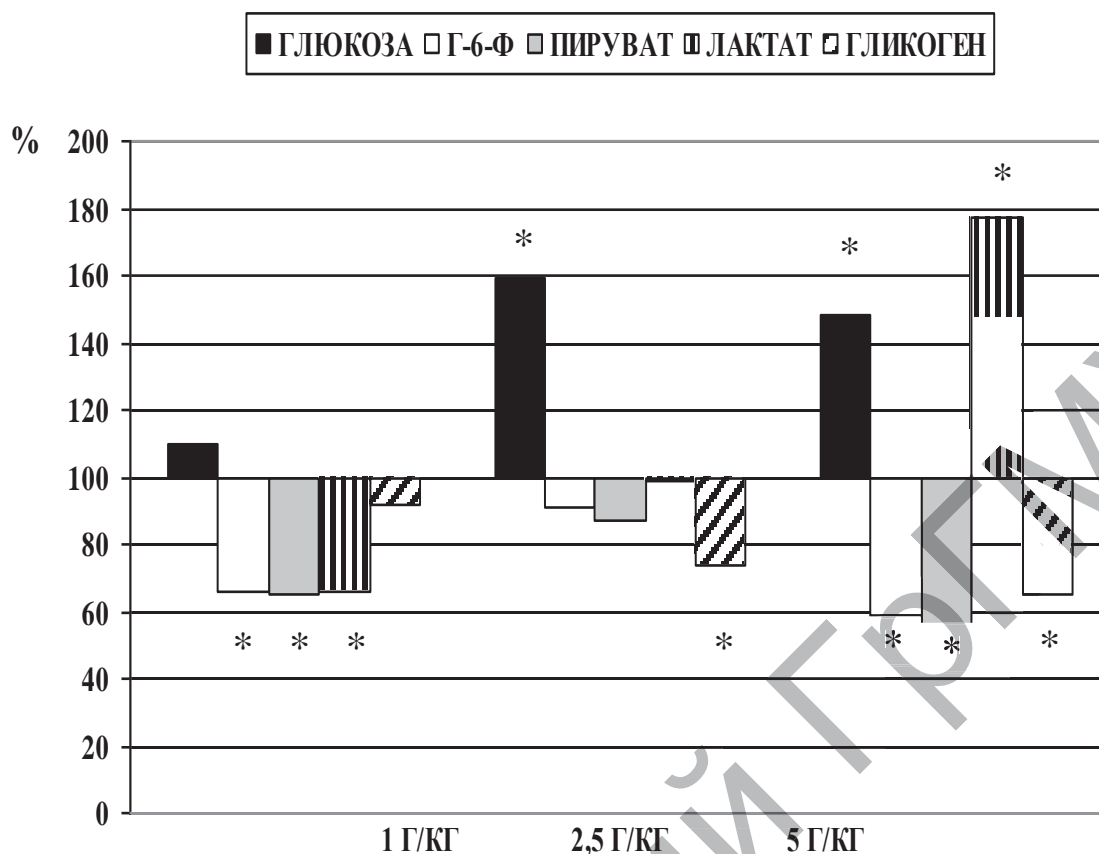
Введение этанола в средней экспериментальной дозе (2,5 г/кг) несколько меняло функциональное состояние гликолиза в печени в сравнении с предыдущей группой. Активность ГК снижалась в сравнении со значениями контрольной группы, тогда как активность ГЛК нормализовалась (таблица 2.7). Вероятно, это обусловлено падением концентрации инсулина в сыворотке

крови, которое отмечалось при умеренной алкогольной интоксикации. Активность еще одного лимитирующего фермента гликолиза – ФФК – у особей 3-й группы снижалась, а ПК – не отличалась от контроля. Выявленное повышение активности ЛДГ в данных экспериментальных условиях указывает на преобладание анаэробных процессов в ткани печени, которые проявляются при увеличении степени алкогольной интоксикации. Содержание глюкозы в печени при введении этанола в дозе 2,5 г/кг повышалось, что может быть обусловлено снижением здесь уровня гликогена (рисунок 2.2). Увеличение концентрации глюкозы в печеночной ткани при введении средней дозы этанола, возможно, также связано с развитием гипергликемии у животных (таблица 2.7).

Таблица 2.7. – Активность ферментов гликолиза в печени (нмоль/мг/мин), уровень гликемии и инсулина в крови при острой алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
ГК	3,14 (2,58; 3,58)	2,11 (1,99; 2,58)*	2,41 (1,87; 2,69)*	2,18 (1,29; 2,78)*
ГЛК	10,08 (8,54; 10,15)	6,35 (5,36; 7,22)*	8,11 (7,22; 8,96)	6,55 (5,11; 7,06)*
ФФК	8,25 (7,58; 9,21)	8,27 (7,88; 9,88)	5,90 (5,25; 6,23)*	5,84 (5,03; 6,12)*
ПК	65,21 (56,23; 69,61)	51,02 (48,25; 52,25)*	58,14 (52,18; 64,18)	42,13 (38,98; 46,94)*
ЛДГ	158,31 (144,03; 166,14)	187,59 (166,33; 193,14)	222,06 (219,01; 238,16)*	246,91 (230,67; 259,1) *
Гликемия (ммоль/л)	5,42 (4,25; 6,03)	5,14 (4,98; 6,03)	7,44 (6,96; 7,84)*	7,27 (6,93; 7,78)*
Инсулин (пмоль/л)	154,6 (148,6; 174,1)	98,4 (91,6; 102,3)*	109,3 (100,1; 111,6)*	107,9 (104,3; 114,2)*

Во второй экспериментальной группе понижалось содержание Г-6-Ф, пирувата и лактата. Содержание глюкозы в печени при этом не изменялось, что согласовывалось с неизменной здесь концентрацией гликогена.



100% – контроль; * – статистически значимые различия с контролем (p<0,05)

Рисунок 2.2. – Содержание субстратов углеводного обмена в печени крыс при острой алкогольной интоксикации

Одной из причин увеличения содержания глюкозы в крови после введения этанола, возможно, является рост секреции адреналина и усиление гликогенолиза, а также гипоинсулинемия, выявленная у животных 3-й экспериментальной группы (таблица 2.7). Хорошо известно о высокой проницаемости мембран гепатоцитов для глюкозы, вследствие чего ее внутриклеточная концентрация в печени обычно очень близка к концентрации данного субстрата углеводного обмена во внеклеточном пространстве [383]. Концентрации других метаболитов гликолиза – Г-6-Ф, пирувата и лактата в печени – при этом не отличались от значений в контрольной группе (рисунок 2.2). Введение этанола в средней экспериментальной дозе сопровождалось определенными нарушениями эндокринной деятельности щитовидной железы: кон-

центрация T_4 при этом статистически значимо повышалась на 37% по сравнению с контролем, что согласовывалось с увеличением в крови содержания ТТГ (таблица 2.8).

Введение этанола в высокой экспериментальной дозе (5 г/кг) приводило к ингибированию активности всех изучаемых лимитирующих ферментов гликолиза в печени (таблица 2.7). Причем степень ингибирования была выражена в большей степени, чем при введении более низких количеств алкоголя. По сравнению с контрольными животными у особей 4-й группы активность ГК снижалась на 35% ($p < 0,001$), ГЛК – на 37% ($p < 0,001$), ФФК – на 28% ($p < 0,02$) и ПК – на 32% ($p < 0,01$), что свидетельствует о снижении поточной скорости гликолиза в печени при выраженной алкогольной интоксикации. В то же время при этом статистически значимо повышались активность ЛДГ и содержание лактата в печеночной ткани, что указывает на активизацию анаэробных процессов при увеличении степени алкогольной интоксикации. Подтверждением этому служит резкое повышение отношения лактат/пируват при выраженной алкогольной интоксикации в сравнении с контрольными животными (30,8 и 11,1, соответственно).

Со снижением активности ключевых ферментов гликолиза у особей 4-й экспериментальной группы согласовывалось понижение уровня Г-6-Ф и пирувата в печени (рисунок 2.2). Снижение содержания пировиноградной кислоты в данных экспериментальных условиях имеет важное значение в опосредовании еще одного эффекта выраженной алкогольной интоксикации – ингибировании глюконеогенеза. Полагают, что этот процесс осуществляется через снижение скорости пируваткарбоксилазной реакции данного метаболического пути [33]. Возрастание же концентрации глюкозы в печени в данных условиях может в определенной степени быть обусловлено гликогенолитическим эффектом этанола, на что указывает понижение здесь уровня данного полисахарида (рисунок 2.2). Активация гликогенолиза в присутствии этанола может реализоваться через механизм стимуляции эндокринной деятельности надпочечников, выброс адреналина и активацию ферментов катаболизма гликогена.

Таблица 2.8. – Содержание тиреоидных гормонов и ТТГ в крови крыс при острой алкогольной интоксикации

Показатель	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
T ₄ (нмоль/л)	64,7 (59,9; 76,3)	77,2 (70,5; 84,3)	96,5 (86,3; 100,7) *	98,3 (89,1; 102,3)*
T ₃ (нмоль/л)	2,64 (2,51; 2,84)	2,84 (2,69; 3,01)	2,61 (2,43; 2,74)	2,30 (2,22; 2,40)
ТТГ (мМЕ/л)	0,35 (0,32; 0,50)	0,4 (0,40; 0,54)	0,84 (0,67; 1,03)*	0,9 (0,80; 1,01)*

Введение этанола в дозе 5,0 г/кг приводило к изменению гормонального фона в крови экспериментальных животных, что у особей 4-й группы проявлялось увеличением уровней T₄ и ТТГ (таблица 2.8). Причем изменение концентрации данных показателей являлось наиболее выраженным для всех экспериментальных групп. Следовательно, можно говорить о выявлении дозозависимого эффекта однократно введенного этанола на содержание T₄ в сыворотке крови. Концентрация T₃ при этом не отличалась от контрольного уровня.

Избирательное действие этанола на гормоны щитовидной железы при однократном введении, вероятно, объясняется некоторыми особенностями их метаболизма в организме. Известно, что основное количество тиреоидного гормона в крови приходится на тироксин, концентрация которого в норме намного превышает уровень T₃ [357]. Однократное введение этанола, непосредственно влияющего на ЦНС, приводит сначала к стимуляции выработки ТТГ гипофизом, а затем и к потенцированию секреции тироксина. При этом в ткани щитовидной железы, вероятно, еще не развиваются изменения, следствием которых могло бы быть увеличение уровня обоих тиреоидных гормонов.

Функциональное состояние ПФП в печени при острой алкогольной интоксикации изучено в меньшей степени. В наших исследованиях введение алкоголя в дозе 1 г/кг сопровождалось снижением активности транскетолазы в печени (таблица 2.9).

Таблица 2.9. – Активность ферментов ПФП (нмоль/ мг/ мин) и уровень пентоз (мкмоль/ г) в печени крыс при острой алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
Г-6-ФДГ	4,06 (3,38; 4,78)	4,08 (3,61; 4,59)	3,06 (2,93; 3,91)*	2,87 (2,28; 3,17)*
6-ФГДГ	4,96 (4,76; 5,16)	4,63 (4,01; 4,86)	4,78 (4,23; 5,01)	3,56 (3,18; 4,01)*
ТК	18,1 (16,3; 21,8)	11,4 (9,3; 14,1)*	13,6 (7,6; 15,8)*	8,85 (7,8; 11,1)*
Пентозы	6,34 (5,46; 6,54)	6,04 (5,49; 6,4)	4,06 (3,64; 4,42)*	3,59 (3,19; 4,47)*

Активности дегидрогеназ ПФП при этом не отличались от контрольного уровня. Острая алкогольная интоксикация средней степени (2,5 г/кг) приводила к более существенным изменениям функционального состояния ПФП в печени крыс, чем меньшая доза алкоголя. У животных 3-й экспериментальной группы отмечалось снижение активности Г-6-ФДГ и ингибирование транскетолазной реакции (таблица 2.9). Введение алкоголя в токсической дозе (5 г/кг) сопровождалось наиболее существенными изменениями функционального состояния ПФП в печени. У животных 4-й экспериментальной группы было выявлено статистически значимое снижение активностей всех исследованных ферментов ПФП в печени: Г-6-ФДГ на 29%, 6-ФГДГ на 28% и ТК на 51% (таблица 2.9). Уровень пентоз при этом регистрировался ниже уровня контрольных особей на 43% ($p < 0,001$).

Исследование активности ферментов гликолиза в опытах *in vitro*

Для выяснения, являются ли выявленные эффекты острой алкогольной интоксикации на активность ключевых ферментов гликолиза прямыми, нами были выполнены опыты *in vitro* с созданием различных концентраций этанола (5-500 мМ) в инкубационной среде по определению ферментативной активности [5-А].

Этанол может взаимодействовать с большим количеством белков, будучи составной частью растворителей. Кроме того, ал-

коголь связывает н-холинорецепторы в качестве агониста, ГАМК-рецепторы в качестве положительного аллостерического модулятора, рецепторы N-метил-D-аспартата в качестве антагониста, а также глициновый рецептор как агонист [358, 359]. Более того, этанол активирует регулируемые G-белком калиевые каналы. Предположительный карман для связывания этанола на этих каналах похож на таковой, описанный для белка LUSH дрозофилы. Белок LUSH – это специфический рецептор для этанола в системе обоняния плодовой мушки [360-362].

Принимая во внимание способность этанола к образованию водородных связей и формированию гидрофобных контактов с белками, важным представлялось выяснение вопроса о том, является ли его действие на активность одного из лимитирующих ферментов гликолиза – печеночной ФФК – прямым. Прямое воздействие – это следствие физического связывания этанола определенной областью белка. В случае непрямого эффекта этанол может действовать через изменение текучести клеточных мембран, сбои в нервной и гуморальной регуляции, а также через связывание с другими белками и с ДНК. Еще один вопрос, который ставился в данных исследованиях: может ли быть связано прямое ингибирование активности фосфофруктокиназы этанолом с угнетением её в результате острой алкогольной интоксикации?

Результаты опытов *in vitro* показали, что прямое ингибирование активности печеночной фосфофруктокиназы имеет место при достижении концентрации этанола в инкубационной среде 100 мМ (таблица 2.10). Таким образом, вполне вероятно, что прямое ингибирование активности ФФК печени наблюдается при острой алкогольной интоксикации в дозе 5 г/кг.

Для моделирования трёхмерных структур печеночной фосфофруктокиназы крысы и человека нами был использован сервер Swiss Model [363]. В качестве шаблона применялась известная 3D структура 3O8L – мышечная фосфофруктокиназа кролика. Для молекулярного докинга этанола, АДФ и АТФ к моделям печеночной фосфофруктокиназы человека и крысы был использован Docking Server [364, 365].

АДФ является аллостерическим активатором фосфофруктокиназы [366]. Сайт для его связывания включает аминокислотные остатки: Asp173, Met174, Asp179, Tyr214, Phe308, Asn341, Ser377, Asn381, Phe538, Asp543 и Phe671. Docking Server правильно оп-

ределил сайт для связывания этой молекулы. Этанол может быть связан с той частью АДФ-связывающего сайта, которая способна взаимодействовать с аденином.

Таблица 2.10. – Активность фосфофруктокиназы (нмоль/ мг/ мин) в печени крыс при различных концентрациях этанола *in vitro*

ФФК	Экспериментальные группы				
	Контроль	Этанол 5 мМ	Этанол 50 мМ	Этанол 100 мМ	Этанол 500 мМ
	8,35 (7,4; 9,0)	7,35 (7,1; 8,8)	7,6 (5,9; 9,9)	5,4 (4,0; 5,7)*	4,65 (4,2; 6,4)*

Три остатка фенилаланина (Phe308, Phe538 и Phe671) способны образовывать гидрофобные контакты или вступать во взаимодействие с этанолом [366]. Остаток Asp543 принимает участие в полярных взаимодействиях. Константы связывания для этанола, естественно, значительно ниже, чем для АДФ. Это говорит о том, что этанол способен вытеснять АДФ из соответствующих сайтов только при достижении высокой концентрации. Собственно, это и доказали результаты эксперимента *in vitro*. С другой стороны, для белка дрозофилы LUSH энергия связывания равна -2,03 ккал/моль, что только на 8,5% ниже, чем для печеночной фосфофруктокиназы человека.

Таким образом, активность печёночной фосфофруктокиназы может быть угнетена высокой дозой этанола (5 г/кг), приводящей к достижению пиковой концентрации (100 мМ) в крови за счёт связывания его аллостерическим сайтом. Угнетение активности печёночной фосфофруктокиназы после приёма 2,5 г/кг этанола, выявленное нами в опытах *in vivo*, вероятно, обусловлено непрямым механизмом и связано с повышением соотношения НАДН/НАД⁺. Возможным путем реализации эффектов умеренной алкогольной интоксикации на активность ФФК печени является продуцирование АДГ НАДН, который, в свою очередь, ингибирует изоцитратдегидрогеназу. Результатом данных изменений является рост уровня цитрата, который ингибирует активность фосфофруктокиназы.

Аналогичные исследования *in vitro* были выполнены с целью выяснения характера эффектов однократно вводимого этанола на активность ПК печени. Снижение активности данного фер-

мента при острой алкогольной интоксикации (5 г/кг), выявленное в опытах *in vivo* (таблица 2.7), должно быть связано с непрямым механизмом, так как их активность *in vitro* снижалась только в присутствии этанола в концентрации 500 мМ, а такая концентрация алкоголя в тканях живого организма практически не достижима.

Острая морфиновая интоксикация

По аналогии с однократным введением этанола нами было изучено влияние острой морфиновой интоксикации на метаболизм глюкозы в печени. Введение морфина в дозе 10 мг/кг приводило к активации гексокиназной реакции в печени экспериментальных животных на 55% ($p < 0,01$), что в определенной степени свидетельствует о повышении поточной скорости гликолиза на фоне острой морфиновой интоксикации в дозе 10 мг/кг. Выявленные изменения могут быть обусловлены повышением содержания глюкозы в ткани печени у животных этой группы на 21% в сравнении с контролем. Данный эффект морфина, возможно, является следствием либо активизации распада гликогена в печени, либо повышением доставки сюда глюкозы по кровеносной системе. Последнее предположение подтверждается статистически значимым увеличением содержания данного субстрата в крови на фоне введения наркотика в дозе 10 мг/кг. Возможной причиной гипергликемии у крыс 2-й группы является изменение тиреоидного статуса. При острой морфиновой интоксикации (10 мг/кг) содержание тироксина в сыворотке крови резко возрастало, увеличиваясь в 2,6 раза в сравнении с контролем. Это согласуется с данными других авторов о стимуляции секреции гормонов щитовидной железы при однократном введении морфина, о чем свидетельствовало наличие зон резорбции во многих фолликулах, обилие секреторных гранул в апикальной части тироцитов, а также увеличение цистерн гранулярного эндоплазматического ретикулума [367, 368].

Увеличение количества вводимого морфина до 20 мг/кг приводило к нормализации активности гексокиназы в ткани печени. Скорость ГК при этом снижалась и в сравнении с особями 2-й группы – на 17% ($p > 0,05$). Содержание глюкозы в печени при

этом статистически значимо падало – на 40% в сравнении с контролем. Умеренная морфиновая интоксикация (20 мг/кг), как и в случае введения вдвое меньшей дозы наркотика, сопровождалась существенными изменениями функционального статуса щитовидной железы. Об этом свидетельствовало существенное увеличение содержания тироксина в сыворотке крови (в 2,93 раза по сравнению с контролем).

При введении морфина в дозе 40 мг/кг содержание глюкозы в печени понижалось в сравнении с контролем на 27% ($p < 0,05$). Эти сдвиги отмечались на фоне изменения функциональной активности щитовидной железы, которая проявлялась и при меньшей дозе наркотика. Уровень тироксина при введении большой дозы морфина превышал контрольные значения.

Таким образом, морфин при однократном введении оказывает влияние на состояние гликолиза в печени. Определенный эффект проявляется уже при дозе 10 мг/кг и заключается в активации некоторых лимитирующих ферментов данного метаболического пути, что в известной степени может быть обусловлено повышением содержания глюкозы в ткани печени в данных условиях. Схожие изменения наблюдались при введении аналогичной дозы наркотика в отношении метаболизма нейроактивных аминокислот в коре больших полушарий головного мозга [369]. Это, возможно, связано с превалированием при острой морфиновой интоксикации процессов возбуждения и формированием интоксикационного стресса, что подтверждается развитием гипергликемии в данных условиях. Определенный вклад в формирование вышеперечисленных метаболических изменений вносит гормональный дисбаланс, индуцируемый морфином. Минимальная экспериментальная доза наркотика повышала в крови уровень тироксина. Это нарушает нативные межгормональные взаимоотношения, что интегрально проявляется в конкретных регуляторных эффектах на определенные метаболические пути или отдельные ферменты. При увеличении дозы вводимого наркотика выраженность гормональных нарушений в щитовидной железе возрастала. Однако это не ассоциируется с нормализацией активности ключевых ферментов гликолиза в печени в данных условиях. Следовательно, при действии высоких доз морфина функционируют другие регуляторные механизмы ферментов гликолиза, которые превалируют над эндокринными факторами.

Сравнительная характеристика нарушений метаболизма глюкозы в печени при острой алкогольной и морфиновой интоксикации

При введении этанола в дозе 1 г/кг массы тела (2-я группа) наблюдалось снижение активности ГК на 29% ($p < 0,02$) и ГЛК на 34% ($p < 0,001$) по сравнению с контрольными значениями. У животных 2-й группы снижалась активность ПК, тогда как активности ФФК и ЛДГ не отличались от таковых показателей в контрольной группе. С пониженной скоростью перечисленных выше ферментных реакций гликолиза согласовывалось уменьшение уровня субстратов данного метаболического пути. Во 2-й экспериментальной группе статистически значимо снижалось содержание Г-6-Ф, пирувата и лактата. Содержание глюкозы в печени при этом не изменялось, что согласовывалось со стабильным уровнем здесь гликогена.

При умеренной алкогольной интоксикации (2,5 г/кг) в печени снижалась активность ГК в сравнении со значениями контрольной группы, тогда как активность ГЛК нормализовалась. Вероятно, это обусловлено понижением концентрации инсулина в сыворотке крови, которое отмечается при умеренной алкогольной интоксикации. Активность лимитирующего фермента гликолиза – ФФК – у особей 3-й группы была снижена, а показатель ПК не отличался от такового в контрольной группе. Выявленное повышение активности ЛДГ в данных экспериментальных условиях указывает на преобладание анаэробных процессов в ткани печени, которые проявлялись при увеличении степени алкогольной интоксикации. Содержание глюкозы при введении этанола в дозе 2,5 г/кг повышалось, а концентрации других метаболитов гликолиза – Г-6-Ф, пирувата и лактата – при этом не отличались от контроля.

Введение этанола в высокой дозе (5 г/кг) приводило к ингибированию активности всех определяемых ферментов гликолиза. Причем ингибирование выражено в большей степени, чем при назначении более низких доз алкоголя: активность ГК снижалась на 35% ($p < 0,001$), ГЛК – на 37% ($p < 0,001$), ФФК – на 28% ($p < 0,02$) и ПК – на 32% ($p < 0,01$) в сравнении с контролем. В то же время статистически значимо повышались активность ЛДГ и содержание лактата, что указывает на активизацию анаэробных

процессов в печени при увеличении степени тяжести алкогольной интоксикации. С ингибированием активностей ключевых ферментов гликолиза у особей 4-й группы согласовывалось понижение у них уровня Г-6-Ф и пирувата.

В качестве дополнительного статистического метода для исследования различий показателей гликолиза между экспериментальными группами при острой алкогольной интоксикации и последующего сравнительного анализа с аналогичными показателями в модели острой морфиновой интоксикации был применен пошаговый дискриминантный анализ. В ходе его выполнения были получены следующие наиболее информативные показатели: ЛДГ, глюкоза, ГЛК, лактат, ПК, ФФК и ГК. Модель является статистически значимой ($F=19,40$; $p<0,0001$). Для интерпретации межгрупповых различий были построены дискриминантные функции, являющиеся линейной комбинацией дискриминантных переменных. Функции статистически значимы (χ -квадрат₁=68,11, $p<0,05$; χ -квадрат₂=26,77, $p<0,05$).

Изучение расположения реализаций экспериментальных групп для показателей гликолиза в печени на плоскости двух главных компонент достаточно четко выявляет дозозависимый эффект этанола на функциональную активность этого метаболического пути (рисунок 2.3).

Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции вносят переменные – глюкоза, ЛДГ и лактат. Этими показателями в 98% случаев объясняются различия между исследуемыми группами. В 82% разделительная способность 2-й дискриминантной функции обеспечивается за счет показателей ФФК, ПК и Г-6-Ф.

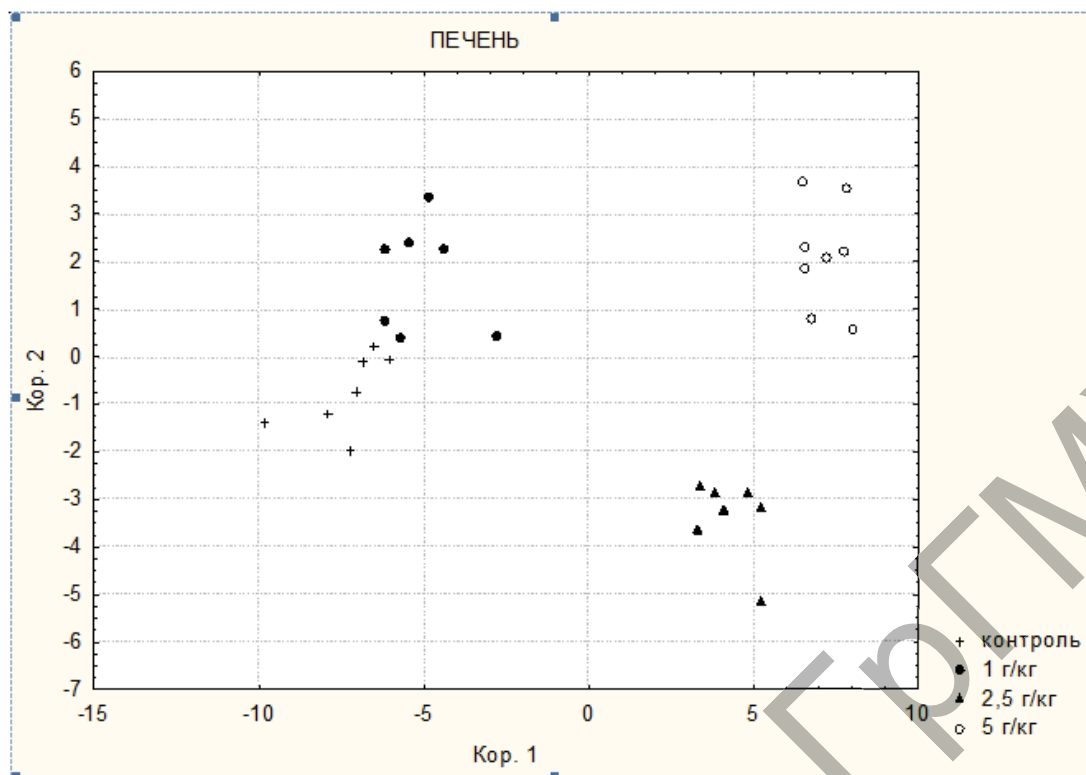


Рисунок 2.3. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей гликолиза в печени крыс на плоскости двух главных компонент при острой алкогольной интоксикации (ОАИ)

На рисунке 2.4 по первой дискриминантной функции 1-я (контроль) и 2-я группа (1 г/кг) занимают близкие положения, образуя первую пару реализаций. Позиции 3-й (2,5 г/кг) и 4-й групп (5 г/кг) различимы и перекрытий объектов при этом нет, наблюдения этих двух пар групп удалены друг от друга. Дискриминация при этом происходит за счет показателей – глюкоза, ЛДГ и лактат. Все четыре экспериментальные группы хорошо различимы по 2-й дискриминантной функции, определяемой наиболее информативными показателями – ФФК, ПК и Г-6-Ф. Вместе с тем наблюдается пересечение объектов 4-й и 2-й групп по 2-й дискриминантной функции.

Дозозависимый ингибирующий эффект острой алкогольной интоксикации выявлялся и в отношении ПФП. Этанол, вводимый в дозе 1 г/кг, приводил только к снижению активности ТК, а в дозе 2,5 г/кг – к ингибированию активности Г-6-ФДГ и понижению уровня пентоз. На фоне тяжелой алкогольной интоксикации (5 г/кг) отмечалось снижение активностей всех изученных ферментов ПФП, а также содержания пентоз.

Эти изменения выявлялись и при проведении пошагового дискриминантного анализа (рисунок 2.4). При его выполнении были получены следующие наиболее информативные показатели: пентозы, 6-ФГДГ и ТК. Модель ($F=12,58$; $p<0,0001$) так же как и дискриминантные функции статистически значима (χ -квадрат₁=67,80, $p<0,0001$; χ -квадрат₂=17,54, $p<0,007$). Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции вносит переменная пентозы. Этим показателем в 88% случаев объясняются различия между исследуемыми группами. В 40% разделительная способность 2-й дискриминантной функции обеспечивается показателем ТК. На рисунке 2.4 по первой дискриминантной функции хорошо различимы 1-я (контроль) и 4-я (5 г/кг), 1-я и 3-я (2,5 г/кг), 2-я (1 г/кг) и 4-я, а также 2-я и 3-я группы. Наблюдается некоторое перекрытие объектов 1-й и 2-й, а также 3-й и 4-й экспериментальных групп, хотя центроиды (средние значения) этих групп различаются. По 2-й дискриминантной функции, наибольший вклад в которую вносит переменная ТК, различия групп незначительные.

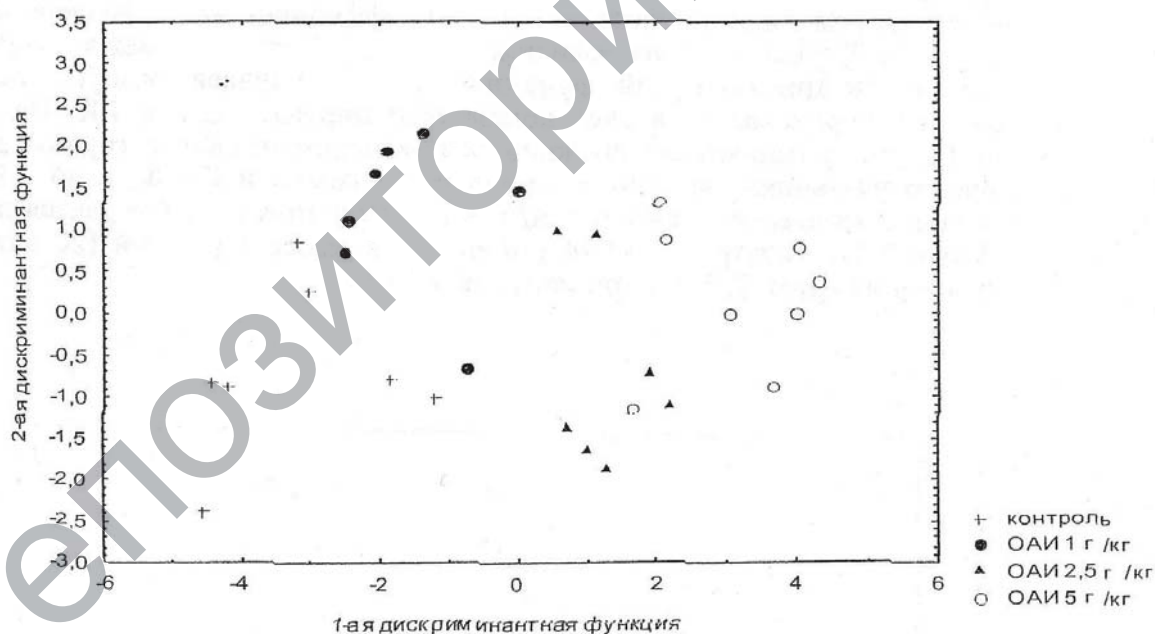


Рисунок 2.4. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей ПФП в печени крыс на плоскости двух главных компонент при острой алкогольной интоксикации (ОАИ)

Введение морфина в дозе 10 мг/кг массы тела приводило к активации ключевых ферментов гликолиза в печени. Выявленные изменения в определенной степени согласуются с повышением содержания глюкозы в данных экспериментальных условиях. Этот эффект морфина может являться следствием либо активации распада гликогена в печени, либо повышением доставки сюда глюкозы по кровеносной системе. Последнее предположение подтверждается статистически значимым ростом гликемии на фоне введения наркотика в дозе 10 мг/кг. Увеличение количества вводимого наркотика до 20 мг/кг не приводило к изменению активностей ферментов начальных реакций гликолиза – ГК, ГЛК и ФФК, повышая при этом активности ПК и ЛДГ. Это согласовывалось с повышением содержания пирувата в данных условиях. Введение морфина в дозе 40 мг/кг приводило только к повышению активности ЛДГ, что свидетельствует об интенсификации анаэробных процессов. Содержание глюкозы в печени на фоне введения большой дозы наркотика статистически значимо снижалось.

Результаты пошагового дискриминантного анализа показывают отсутствие дозозависимого эффекта однократно вводимого морфина в отличие от острой алкогольной интоксикации, на функционирование гликолиза в печени (рисунок 2.5). В ходе его реализации были получены следующие наиболее информативные показатели: глюкоза, пируват, ГЛК, ЛДГ, ГК и Г-6-Ф. Модель является статистически значимой ($F=10,62$; $p<0,0001$), так же как и дискриминантные функции ($\chi^2_{1}=100,41$, $p<0,0001$; $\chi^2_{2}=36,00$; $p<0,0001$).

Коэффициент канонической корреляции ($R_1=0,96$) указывает на сильную взаимосвязь между исследуемыми группами и 1-й дискриминантной функцией. Наибольший вклад в разделительную способность этой функции вносят переменные глюкоза и Г-6-Ф. Коэффициент канонической корреляции ($R_2=0,80$) указывает на зависимость средней степени между группами 1-4 по 2-й дискриминантной функции. В 64% случаев разброс переменных при этом происходил за счет показателей пируват, ЛДГ и ГК.

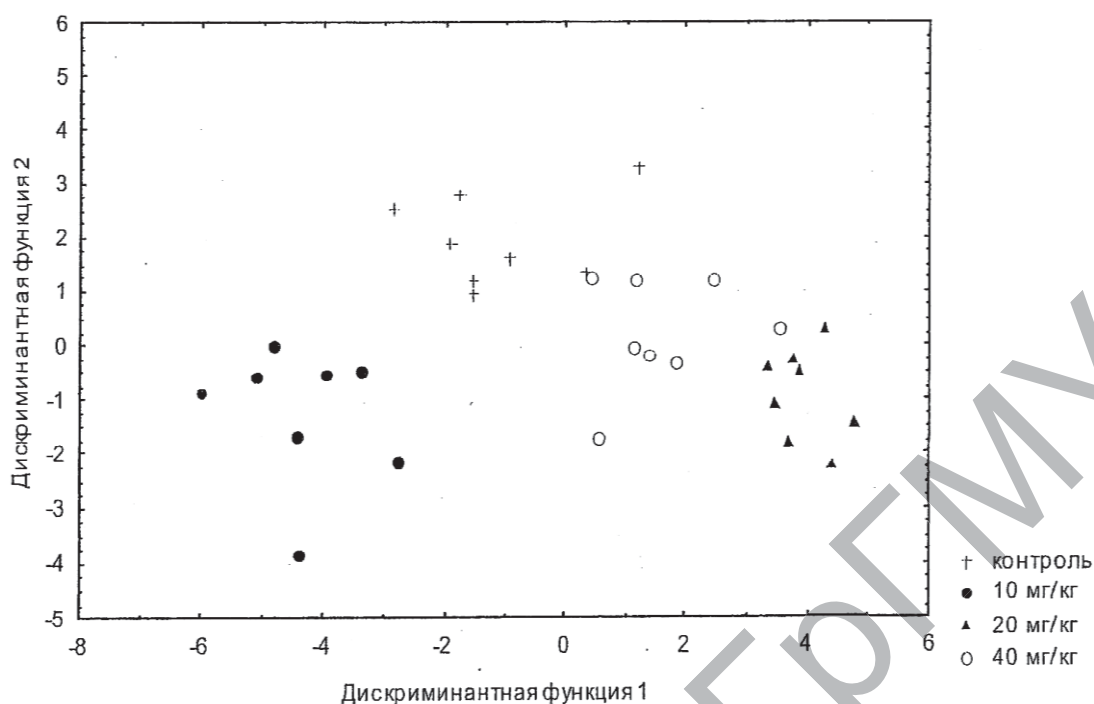


Рисунок 2.5. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей гликолиза в печени крыс на плоскости двух главных компонент при острой морфиновой интоксикации (ОМИ)

На рисунке 2.5 по 1-й дискриминантной функции все экспериментальные группы достаточно хорошо различимы за счет переменных – глюкоза и Г-6-Ф, а по 2-й функции за счет показателей – пируват, ЛДГ и ГК. При этом не наблюдается перекрытия значений 1-й (контроль) и 2-й (10 мг/кг), а также 1-й и 3-й (20 мг/кг) групп. Положения групп 2, 3 и 4 при этом очень близки.

Морфин в дозе 10 мг/кг повышал активность Г-6-ФДГ и ТК, что согласовывается с активацией ряда ферментов гликолиза в данных экспериментальных условиях. Увеличение активности ферментов ПФП отмечалось на фоне гипергликемии и стабильного уровня глюкозы и Г-6-Ф в печени. Схожая картина по изменению активности ферментов ПФП и гликолиза отмечалась при введении морфина в дозе 20 мг/кг, когда они не отличались от контрольного уровня. На фоне введения большой дозы наркотика (40 мг/кг) происходило повышение активности Г-6-ФДГ.

Отсутствие однозначной направленности изменений показателей ПФП при введении морфина в разных дозах демонстрируют и результаты пошагового дискриминантного анализа, что от-

личает полученные результаты от аналогичных в экспериментальной модели острой алкогольной интоксикации (рисунок 2.6).

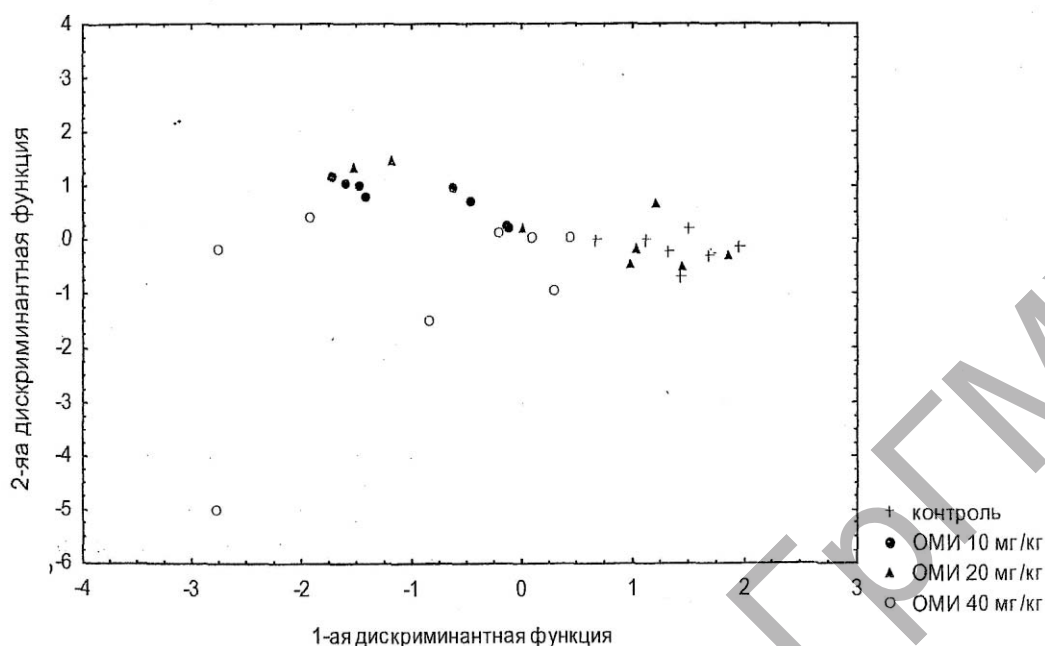


Рисунок 2.6. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей ПФП в печени крыс на плоскости двух главных компонент при острой морфиновой интоксикации (ОМИ)

При проведении данного метода статистической обработки были получены следующие наиболее информативные показатели – ТК и Г-6-ФДГ. Построенная модель ($F=6,78$; $p<0,0001$), так же как способность двух дискриминантных функций различать классы, статистически значимы (χ -квадрат₁=31,43; $p<0,0001$; χ -квадрат₂=9,79; $p<0,0001$). Коэффициент канонической корреляции ($R_1=0,73$) указывает на сильную зависимость между исследуемыми группами и 1-й дискриминантной функцией. Наибольший вклад в разделительную способность данной функции вносит переменная ТК. Коэффициент канонической корреляции ($R_2=0,54$) указывает на зависимость средней степени между исследуемыми группами и 2-й дискриминантной функцией. В 29% случаев разброс групп по данной функции объясняется изменчивостью показателя Г-6-ФДГ.

Таким образом, эффекты острой алкогольной интоксикации на метаболизм глюкозы в печени значительно отличаются от таковых при действии морфина. Различия в метаболических эффек-

тах однократного введения алкоголя и морфина на обмен глюкозы в печени в принципе объяснимы. Эти вещества имеют индивидуальные пути биотрансформации в организме, что обуславливает их особое воздействие на гормональный фон, гомеостаз других биологически активных соединений, прямые и опосредованные эффекты на ферменты метаболизма глюкозы [370]. Выявленные особенности нарушений обмена глюкозы при острой алкогольной и морфиновой интоксикации расширяют представления о патохимических механизмах этих состояний. Полученные результаты следует учитывать при разработке дифференцированных схем метаболической коррекции острых отравлений алкоголем и морфином.

Этанол и морфин оказывают выраженное модифицирующее действие на эндокринные железы, что обусловлено их влиянием на клеточный и тканевой метаболизм. Большинство исследований в данной области посвящено влиянию алкогольной интоксикации на функциональное состояние желез внутренней секреции. Так, одно из первых мест среди эндокринопатий, вызываемых длительным введением алкоголя, отводится нарушениям в гипофизарно-гонадальной системе [371]. Алкогольная интоксикация сопровождается снижением продукции тестостерона, увеличением содержания эстрадиола и изменением секреции специфических релизинг-факторов [372]. Повреждение поджелудочной железы является частым нарушением, развивающимся при хронической алкогольной интоксикации, и по своей прогностической значимости занимает важное место после алкогольной гепатопатии [371]. Этанол, поступающий в организм, вызывает изменения в железах внутренней секреции посредством влияния на ЦНС, релизинг-факторы и уровень цАМФ [372]. Острая алкогольная интоксикация оказывает влияние на функциональную активность щитовидной железы, что проявляется нарушением метаболизма в тиреоидной паренхиме и изменением ее морфофункционального состояния. В результате этого нарушается синтез тироксина, изменяются концентрации в сыворотке тироксинсвязывающего глобулина и трийодтиронина. Введение морфина оказывает стимулирующий эффект на секреторную функцию, а также вызывает определенные морфофункциональные изменения в паренхиме щитовидной железы [373].

Исследований, посвященных сравнительному изучению влияния однократного введения алкоголя и морфина на морфофункциональное состояние желез внутренней секреции, в литературе практически нет. Учитывая их важную роль в регуляции многих обменных процессов в организме, представилось важным провести сравнительный анализ механизмов действия однократно введенного алкоголя и морфина на их функциональное состояние.

При введении алкоголя в дозе 1 г/кг содержание инсулина в крови понижалось и составляло 62% ($p < 0,05$) от контрольного. Функциональная активность щитовидной железы на фоне слабовыраженной алкогольной интоксикации существенно не изменялась, на что указывали стабильные уровни T_4 , T_3 и ТТГ в сыворотке. Введение этанола в средней дозе (2,5 г/кг) сопровождалось нарушениями эндокринной деятельности щитовидной и поджелудочной желез. Концентрация инсулина в сравнении с предыдущей экспериментальной группой несколько повышалась, но продолжала оставаться ниже контрольного уровня, что, наряду с другими факторами, могло являться причиной развития гипергликемии у животных данной группы. Концентрация T_4 при введении 2,5 г/кг этанола повышалась на 37% ($p < 0,05$) по сравнению с контролем, что согласовывалось с увеличением в сыворотке крови содержания ТТГ. Введение этанола в дозе 5,0 г/кг приводило к увеличению уровня T_4 и ТТГ. Причем изменение концентрации данных гормонов являлось наиболее выраженным для всех экспериментальных групп. Концентрация T_3 при этом не отличалась от контрольного уровня.

Введение морфина в дозе 10 мг/кг сопровождалось статистически значимым увеличением содержания глюкозы в сыворотке крови. Однако увеличение уровня гликемии у особей 2-й группы отмечалось при неизменном содержании инсулина. Такое соотношение данных взаимосвязанных между собой параметров в известной степени можно объяснить изменением тиреоидного статуса при однократном введении наркотика. При острой морфиновой интоксикации (10 мг/кг) содержание тироксина в сыворотке крови резко возрастало, увеличиваясь в 2,6 раза в сравнении с контролем. Характерно, что гипертироксинемия у животных 2-й группы наблюдалась на фоне пониженного содержания тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Введение морфина в дозе 20 мг/кг не приводило к изменению уровня гликемии у эксперимен-

тальных животных, что согласовывалось со стабильным уровнем инсулина в крови. В то же время при введении наркотика в данном количестве содержание тироксина в сыворотке крови повышалось в 2,93 раза, а уровень ТСГ снижался на 64% ($p < 0,001$) в сравнении с контролем. На этом фоне отмечалось повышение содержания ТТГ (в 2,4 раза). При выраженной морфиновой интоксикации (40 мг/кг) уровень гликемии соответствовал контрольному, что регистрировалось на фоне значительного (на 52%; $p < 0,001$) снижения концентрации инсулина в сравнении с контрольной группой. Эти сдвиги отмечались при изменении функциональной активности щитовидной железы, которая проявлялась и при введении меньших доз наркотика. Так, уровни тироксина и трийодтиронина при назначении большой дозы морфина превышали контрольный, а содержание тироксинсвязывающего глобулина наоборот снижалось. Увеличение содержания тиреоидных гормонов в сыворотке крови у особей 4-й группы ассоциировалось с повышением уровня ТТГ.

Необходимо отметить, что при введении алкоголя и морфина в малых дозах (1 г/кг и 10 мг/кг, соответственно) наблюдался определенный дисбаланс между уровнем гликемии и концентрацией инсулина в крови: при острой алкогольной интоксикации на фоне нормального уровня глюкозы в сыворотке содержание гормона увеличивалось, а острая морфиновая интоксикация сопровождалась противоположными изменениями. В последнем случае рост концентрации глюкозы в крови, вероятно, объясняется значительным увеличением содержания T_4 , который в несколько раз превышал контрольные значения. Стимулирование эндокринной функции щитовидной железы при острой морфиновой интоксикации сопровождается определенными морфофункциональными перестройками в ее паренхиме. Отмечено появление зон резорбции в фолликулах, установлены изменения ультраструктурных компонентов тироцитов, а также увеличение их размеров [367, 374]. Это, по всей видимости, объясняется дезинтеграцией деятельности отдельных желез внутренней секреции при морфиновой интоксикации и, как следствие этого, развитие нарушений функционирования нейрогуморальных систем [375].

Преимущественное влияние гипертироксинемии на увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови подтверждают и данные корреляционного анализа. Зависимость между T_4 и гли-

кемией представлена на рисунке 2.7 в виде корреляционного поля с линейной зависимостью между данными показателями, о чем говорит близкое расположение точек около прямой. Статистически значимый ($p=0,00$) коэффициент корреляции Спирмена ($r=0,8017$) свидетельствует о сильной положительной связи линейного типа: увеличение уровня T_4 влечет за собой повышение гликемии. Коэффициент детерминации $r^2=0,64$ (64%) показывает высокий процент изменения уровня глюкозы в крови, объясняемый вариацией показателя T_4 .

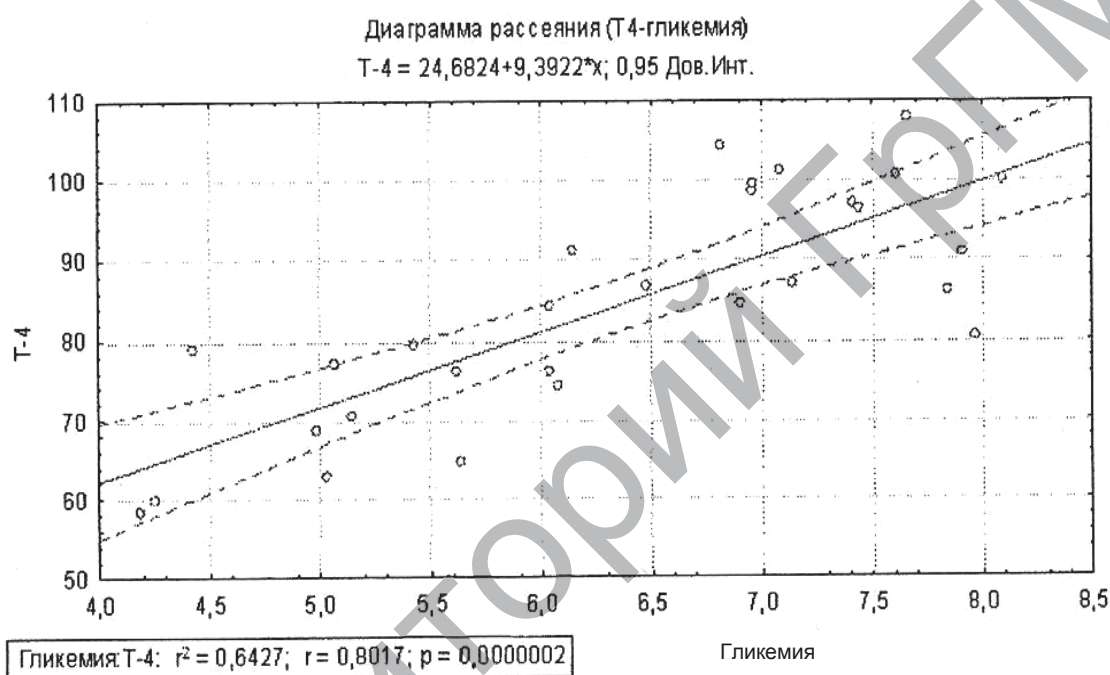


Рисунок 2.7. – Диаграмма рассеяния наблюдений в координатах исследуемых переменных (тироксин – гликемия) при анализе корреляционной связи в условиях острой алкогольной интоксикации

В отличие от острой алкогольной интоксикации, при однократном введении морфина не было выявлено зависимости между ростом уровня гликемии и гипертироксинемией (рисунок 2.8). На диаграмме рассеяния видно, что ряд точек располагаются вдоль линии тренда, тогда как большинство из них вне зоны доверительного интервала. Коэффициент корреляции $r=0,29$ не является статистически значимым ($p=0,11$) и указывает на наличие слабой линейной зависимости между исследуемыми показателями.

Средние дозы алкоголя и морфина (2,5 г/кг и 20 мг/кг, соответственно) так же как и в случае малых доз данных соединений,

вызывали разнонаправленные изменения уровней гликемии и инсулина в сыворотке. Гипергликемия, выявленная при острой алкогольной интоксикации (2,5 г/кг), согласовывалась со снижением концентрации инсулина в данных экспериментальных условиях. Последний эффект однократно введенного этанола реализуется, вероятно, посредством угнетения данным веществом функции β -клеток поджелудочной железы. Схожесть эффектов средней дозы алкоголя и морфина проявлялась их влиянием на эндокринную функцию гипофиза и щитовидной железы. Как при острой алкогольной (2,5 г/кг), так и морфиновой интоксикации (20 мг/кг) отмечались гипертироксинемия, увеличение концентрации ТТГ, а также отсутствие эффектов на уровень T_3 .

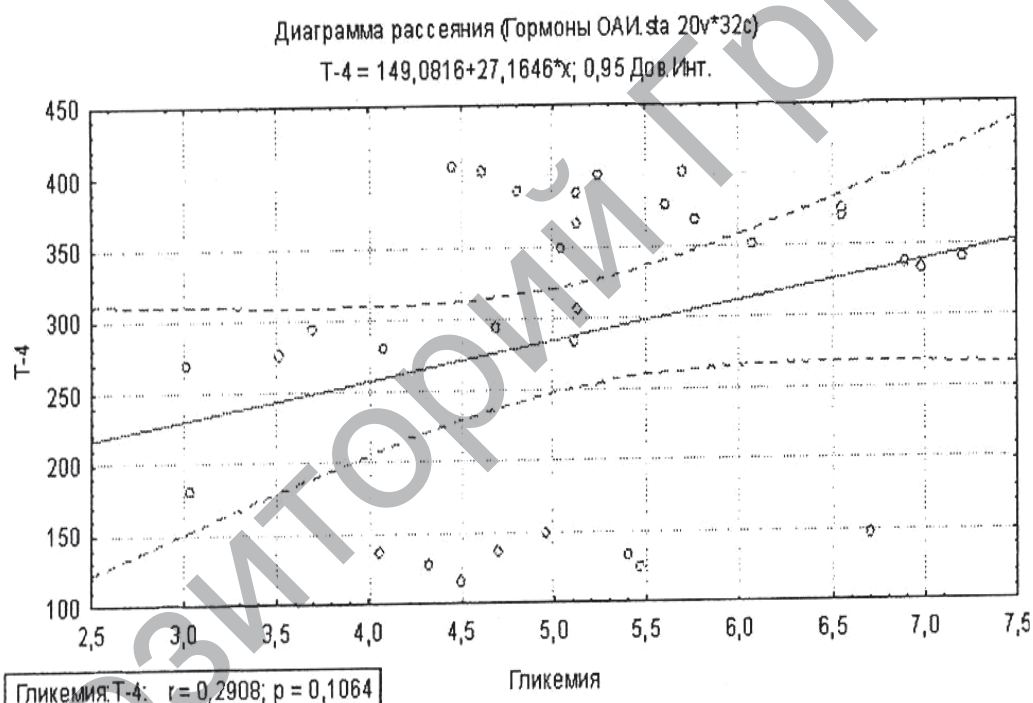


Рисунок 2.7. – Диаграмма рассеяния наблюдений в координатах исследуемых переменных (тироксин – гликемия) при анализе корреляционной связи в условиях острой морфиновой интоксикации

Гормональный дисбаланс в организме экспериментальных животных отмечался и при введении больших доз алкоголя (5 г/кг) и морфина (40 мг/кг). Различие в эффектах больших количеств данных веществ на уровень гликемии сопровождалось их идентичностью в отношении концентрации инсулина в сыворотке крови. Содержание гормона снижалось как при острой алкогольной (на 32%), так и при морфиновой интоксикации (на 53%).

Вместе с тем установлена однонаправленность эффектов больших доз алкоголя и морфина на эндокринную функцию щитовидной железы, а также уровень ее регуляторного показателя. Это проявлялось увеличением концентраций T_4 и ТТГ в данных экспериментальных условиях. Кроме того, необходимо отметить дозозависимый эффект этанола на содержание T_4 , а также обоих соединений на уровень ТТГ.

Вместе с тем выявлена схожая избирательность острой алкогольной и морфиновой интоксикации на тиреоидный статус экспериментальных животных. Концентрация T_3 в большинстве экспериментальных групп не отличалась от контрольного уровня в отличие от уровня T_4 . Данные эффекты этанола и морфина на гормоны щитовидной железы, вероятно, объясняются особенностями метаболизма последних в организме [376]. Известно, что основное количество тиреоидного гормона в крови приходится на T_4 , концентрация которого примерно в 50 раз превышает уровень T_3 . Острая алкогольная и морфиновая интоксикация приводит к стимуляции выработки ТТГ гипофизом, что в свою очередь потенцирует секрецию тироксина щитовидной железой. Кроме того, необходимо учитывать место образования тиреоидных гормонов в организме. Если многостадийный биосинтез T_4 происходит в щитовидной железе, эндокринная функция которой при однократном введении алкоголя и морфина стимулируется, то основное количество T_3 образуется в периферических тканях, в частности в печени [376]. О токсическом влиянии ксенобиотиков на последнюю хорошо известно, что также подтверждается снижением уровня ТСТ при введении больших доз алкоголя и морфина. Кроме того, необходимо отметить дозозависимый эффект острой морфиновой интоксикации на содержание данного белка в крови.

Таким образом, как острая алкогольная, так и острая морфиновая интоксикация оказывает определенные эффекты на функциональное состояние щитовидной и поджелудочной желез. Выраженность эффектов этанола и наркотика при этом определяется их дозами, а также особенностями метаболизма исследованных гормонов в организме. Выявленные нарушения могут быть использованы при разработке методов коррекции эндокринных нарушений при острых отравлениях данными психоактивными веществами.

Метаболизм глюкозы в мышечной ткани при однократном введении этанола и морфина

Поражение скелетной мускулатуры отмечается в достаточно большом количестве случаев при острой алкогольной интоксикации [27]. При этом может теряться значительная масса мышечной ткани. Клинически это проявляется болями, увеличением маркерных биохимических показателей в крови и моче, признаками некроза и нарушениями функции почек [27]. Чаще всего поражаются мышцы нижних конечностей, однако возможны и более распространенные поражения.

Острая алкогольная интоксикация

Экспериментальных работ по изучению состояния метаболизма глюкозы в мышечной ткани при действии этанола крайне мало. Выявлены метаболические нарушения в скелетной мускулатуре крыс при введении малых доз этанола [27]. Это проявлялось снижением уровня гликогена, мелкокапельной жировой инфильтрацией, усилением активности ферментов анаэробного гликолиза, дистрофическими изменениями миоцитов. Острая алкогольная интоксикация приводит к нарушению накопления гликогена в мышечной ткани крыс [27]. Авторы считают это одним из патогенетических аспектов развития алкогольной миопатии. Вместе с тем для формирования целостного представления об особенностях тканевых нарушений метаболизма глюкозы при острой алкогольной интоксикации вышеперечисленных данных явно недостаточно.

Результаты наших исследований показали [6-А], что в скелетной мускулатуре, в отличие от печени, не было таких существенных сдвигов в функционировании гликолиза при введении 1 г/кг этанола (таблица 2.11). У животных 2-й группы отмечалось только увеличение активности ЛДГ по сравнению с контролем. Различия в эффектах малой дозы алкоголя на гликолиз в печени и мышечной ткани объясняется, вероятно, особенностями его метаболизма в организме и как следствие этого – первостепенно поражение ткани печени при острой алкогольной интоксикации. С неизменной активностью большинства ферментов гликолиза у особей 2-й группы согласовывался неизменный уровень субстратов углеводного обмена в мышечной ткани (таблица 2.12).

Таблица 2.11. – Активность ферментов гликолиза в скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной интоксикации (нмоль/мг/мин)

Фермент	экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
ГК	28,09 (20,8; 36,7)	30,8 (20,7; 37,2)	18,3 (16,7; 25,6)	15,6 (14,4; 19,4)*
ФФК	96,3 (88,2; 106,3)	97,3 (84,6; 100,1)	78,1 (66,4; 93,2)*	66,4 (60,1; 71,1)*
ПК	699,3 (549,6; 769,1)	700,5 (621,6; 769,1)	681,1 (601,8; 781,4)	493,6 (434,8; 556,0)*
ЛДГ	426,7 (404,6; 463,8)	591,6 (576,0; 648,1)*	650,2 (603,6; 690,2)*	708,2 (681,8; 711,8)*

Увеличение дозы вводимого алкоголя до 2,5 г/кг приводило к более существенным изменениям функционирования гликолиза в мышечной ткани крыс, чем меньшая доза этанола (таблица 3.12). Выявлено снижение активности одного из ключевых ферментов гликолиза – ФФК (на 20%; $p < 0,05$), а также потенцирование стимулирующего эффекта алкоголя в отношении ЛДГ. Ингибирование активности ФФК в данных экспериментальных условиях представляется одним из наиболее существенных метаболических эффектов этанола на гликолиз в скелетной мускулатуре крыс, что объясняется ключевой ролью этого энзима в регуляции данного пути метаболизма глюкозы в мышцах. Одним из возможных объяснений ингибирования активности ФФК может являться снижение уровня Г-6-Ф в мышечной ткани животных 3-й группы. Вероятно, падение его концентрации приводит к уменьшению уровня фруктозо-6-фосфата – основного субстрата фосфофруктокиназной реакции. Еще одним механизмом ингибирования гликолиза при введении 2,5 г/кг этанола может являться гипоинсулинемия, выявленная в данных экспериментальных условиях (таблица 2.7).

Таблица 2.12. – Содержание субстратов гликолиза в скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной интоксикации (мкмоль/г)

Субстрат	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
Глюкоза	5,61 (4,98; 6,44)	5,49 (4,96; 6,04)	5,96 (5,23; 6,49)	7,98 (7,18; 8,23)*
Г-6-Ф	0,83 (0,61; 0,91)	0,87 (0,71; 0,96)	0,48 (0,39; 0,56)*	0,47 (0,38; 0,66)*
Пируват	0,26 (0,11; 0,48)	0,31 (0,18; 0,41)	0,27 (0,18; 0,4)	0,4 (0,28; 0,46)
Лактат	7,63 (6,87; 8,44)	7,92 (7,44; 8,53)	7,84 (7,12; 8,99)	9,61 (8,46; 11,35)*
Гликоген	31,52 (28,07; 36,25)	31,16 (24,02; 38,61)	18,06 (15,22; 24,12)*	17,18 (13,15; 20,57)*

Предполагается, что действие инсулина на поглощение глюкозы в мышечной ткани обусловлено активацией процесса мембранного транспорта, который ингибируется алкоголем. Со снижением уровня инсулина в сыворотке животных 3-й группы согласовывалось увеличение уровня гликемии, а также снижение концентрации гликогена в мышцах (таблица 2.12). Понижение уровня последнего, вероятно, объясняется ингибированием эффекта инсулина на активность гликогенсинтазы мышечной ткани при введении этанола. Содержание других субстратов гликолиза – глюкозы, пирувата и лактата – не менялось в мышечной ткани при введении средней дозы алкоголя (таблица 2.12).

Введение этанола в максимальной экспериментальной дозе (5 г/кг) сопровождалось наиболее существенными изменениями функционального состояния гликолиза в мышечной ткани (таблица 2.11). У животных 4-й экспериментальной группы было выявлено статистически значимое снижение активности большинства изученных ферментов гликолиза: ГК (на 44%), ФФК (на 31%) и ПК (на 30%). Активность ЛДГ в данных экспериментальных условиях регистрировалась увеличенной, причем степень повышения была наиболее выраженной по сравнению с предыдущими группами (таблица 2.11). С увеличением активности ЛДГ согласовывалось повышение уровня лактата в скелетной

мускулатуре животных 4-й группы (таблица 2.12). При введении 5 г/кг алкоголя отмечалось увеличение концентрации глюкозы в мышечной ткани, что может быть связано с развитием гипергликемии в данных экспериментальных условиях. Содержание Г-6-Ф и гликогена при этом было ниже контрольного уровня.

Необходимо отметить схожесть метаболических эффектов токсической дозы алкоголя (5 г/кг) на большинство ферментов и субстратов углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре крыс. Выявленные нарушения функционального состояния гликолиза в мышечной ткани, вероятно, являются следствием метаболических изменений в печени. По литературным данным, в патогенезе алкогольной миопатии наиболее важную роль играют следующие факторы: алкоголь как таковой, алкогольная нейропатия, гормональные нарушения, а также нарушение функции печени [61]. Употребление этанола изменяет стабильность м-РНК сократительных белков, способствуя развитию алкогольной скелетной миопатии. Атрофия скелетной мускулатуры отчасти объясняется сдвигами метаболизма в печени при введении этанола [377].

Активность ферментов ПФП в скелетной мускулатуре при введении 1 г/кг алкоголя не отличалась от контрольного уровня (таблица 2.13).

Таблица 2.13. – Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин) и уровень пентоз (мкмоль/ г) в скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (1 г/кг)	3-я (2,5 г/кг)	4-я (5 г/кг)
Г-6-ФДГ	3,23 (2,79; 3,61)	3,76 (2,11; 4,06)	3,36 (2,86; 3,88)	4,65 (4,1; 5,04)*
6-ФГДГ	1,63 (1,0; 1,84)	1,15 (1,14; 1,46)*	2,84 (2,13; 3,06)*	1,89 (1,51; 2,3)
ТК	3,06 (2,84; 3,64)	2,93 (2,44; 3,7)	3,11 (2,67; 3,64)	1,87 (1,65; 2,32)*
Пентозы	0,43 (0,36; 0,71)	0,48 (0,45; 0,58)	0,57 (0,41; 0,69)	0,30 (0,22; 0,46)

В мышечной ткани животных 3-й группы отмечалось увеличение активности 6-ФГДГ, что, вероятно, является следствием

повышения уровня гликемии в данных условиях. Активности Г-6-ФДГ и транскетоназы в мышцах при этом не отличались от аналогичных показателей у контрольных животных.

При введении 5 г/кг этанола в скелетной мускулатуре регистрировались разнонаправленные сдвиги активности ферментов ПФП: активность Г-6-ФДГ была увеличена, а ТК – снижена. Уровень пентоз в мышечной ткани особей 4-й группы был статистически значимо ниже контроля на 30% (таблица 2.13).

Острая морфиновая интоксикация

Функциональная и метаболическая роль метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре отличается от таковой в печени. Это обусловлено различной анатомической локализацией данных тканей в отношении циркуляции соединений экзогенного и эндогенного происхождения и, следовательно, дифференцированным вкладом в поддержание гомеостаза, а также реализацией их специфических функций. Обладая разными регуляторными механизмами метаболизма вообще и углеводного обмена в частности, эти ткани по-разному отвечают на воздействие тех или иных физиологических или патологических факторов. Скелетная мускулатура привлекает меньшее внимание исследователей в данном отношении. Однако с учетом ее массы и метаболической активности она, несомненно, участвует в формировании патохимических нарушений при действии морфина.

Введение морфина в дозе 10 мг/кг приводило к статистически значимой активации ПК на 37% и повышению уровня пирувата в сравнении с контрольной группой. Как отмечалось ранее, у животных 2-й группы происходила активация ферментов гликолиза в печени при неизменной активности ПК. Таким образом, имеются тканевые различия в проявлении эффектов малой дозы морфина на гликолиз вообще и активность ПК в печени и скелетной мускулатуре в частности. Данный факт может являться следствием ряда причин. Во-первых, морфин метаболизируется в основном в печени, где концентрация его связанных форм на несколько порядков превышает уровни свободного морфина. Главные конъюгаты наркотика – морфин-3-глюкуронид и морфин-6-глюкуронид, а также его метаболиты – норморфин и морфинон – могут оказывать свои регуляторные эффекты. Во-вторых, печень

и мышечная ткань обладают индивидуальным изоферментным спектром ПК [378]. Мышечный изофермент ПК ингибируется фенилаланином, и данный эффект устраняется внесением аланина и серина [379]. В то же время показано, что морфин в дозе 10 мг/кг повышает содержание фенилаланина, снижая уровень аланина и серина, по крайней мере, в ткани головного мозга [380]. Наконец, хорошо известны тканевые особенности регуляции гликолиза в печени и мышечной ткани [381].

Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг сопровождалось повышением активности ПК и ЛДГ. Аналогичные эффекты на скорость изучаемых ферментов гликолиза у особей 3-й группы отмечались и в печени.

Введение морфина в дозе 40 мг/кг сопровождалось наиболее существенными изменениями гликолиза в мышечной ткани. При этом отмечалось статистически значимое повышение активностей ключевых ферментов данного метаболического пути, что свидетельствует об увеличении поточной скорости гликолиза в скелетной мускулатуре при выраженной морфиновой интоксикации. При введении высокой дозы морфина экспериментальные животные не проявляли повышенной двигательной активности, поэтому активация ключевых ферментов гликолиза в данных условиях не направлена на обеспечение функциональной деятельности мышечной ткани и может быть результатом действия определенных регуляторных метаболических механизмов.

Эффекты острой морфиновой интоксикации на функционирование ПФП в мышечной ткани отличались от таковых в сравнении с гликолизом. Введение морфина в дозах 10 и 20 мг/кг не изменяло активность ферментов окислительной и неокислительной стадий ПФП. На фоне выраженной морфиновой интоксикации (40 мг/кг) отмечались разнонаправленные сдвиги в активности ферментов ПФП: активность Г-6-ФДГ статистически значимо снижалась, а у 6-ФГДГ отмечалась тенденция к снижению ($p > 0,05$). Снижение активности Г-6-ФДГ у экспериментальных особей 4-й группы на фоне активизации ферментов гликолиза можно рассматривать как компенсаторные сдвиги разных путей метаболизма Г-6-Ф [381]. Разнонаправленные изменения активности ферментов окислительной и неокислительной стадий ПФП обусловлены, очевидно, индивидуальными механизмами их регуляции [382].

Сравнительная характеристика нарушений метаболизма глюкозы в мышечной ткани при острой алкогольной и морфиновой интоксикации

Для оценки метаболических механизмов формирования признаков острой алкогольной и морфиновой интоксикации нами был проведен сравнительный анализ нарушений углеводного обмена в скелетной мускулатуре при однократном введении этанола и наркотика.

При введении этанола в дозе 1 г/кг не выявлено существенных нарушений функционирования гликолиза в скелетной мускулатуре. У животных 2-й группы отмечалось только увеличение активности ЛДГ по сравнению с контролем. С неизменной активностью большинства ферментов гликолиза у особей данной группы согласовывался стабильный уровень субстратов углеводного обмена в мышечной ткани. Активности Г-6-ФДГ и ТК в скелетной мускулатуре при введении 1 г/кг алкоголя не отличались от контрольного уровня, а скорость 6-ФГДГ была ниже контроля на 30% ($p < 0,05$).

Увеличение дозы вводимого алкоголя до 2,5 г/кг приводило к более существенным изменениям функционирования гликолиза в мышечной ткани крыс, чем меньшая доза этанола. Выявлялось статистически значимое снижение активности одного из ключевых ферментов гликолиза – ФФК (на 20%), а также потенцирование стимулирующего эффекта алкоголя в отношении ЛДГ. Одним из возможных объяснений ингибирования активности ФФК может являться снижение уровня Г-6-Ф в мышечной ткани животных 3-й группы. Вероятно, падение его концентрации приводит к уменьшению уровня фруктозо-6-фосфата – основного субстрата фосфофруктокиназной реакции. Содержание других субстратов гликолиза – глюкозы, пирувата и лактата – не менялось в мышечной ткани при введении 2,5 г/кг алкоголя (таблица 3.14). У животных 3-й группы отмечалось увеличение активности 6-ФГДГ (на 74%, $p < 0,001$). Активности Г-6-ФДГ и ТК в мышцах при этом не отличались от уровня аналогичных показателей у контрольных животных.

Введение этанола в большой дозе (5 г/кг) сопровождалось наиболее существенными изменениями функционального состояния гликолиза в мышечной ткани. У животных 4-й группы

выявлено статистически значимое снижение активностей большинства изученных ферментов гликолиза: ГК (на 44%), ФФК (на 31%) и ПК (на 30%). Активность ЛДГ в данных экспериментальных условиях регистрировалась увеличенной, причем степень повышения была наиболее выражена по сравнению с предыдущими группами ($p < 0,001$). С увеличением активности ЛДГ согласовывалось повышение уровня лактата в скелетной мускулатуре животных 4-й группы.

При введении 5 г/кг алкоголя отмечалось увеличение концентрации глюкозы в мышечной ткани, что может быть связано с развитием гипергликемии в данных экспериментальных условиях. Содержание Г-6-Ф при этом было ниже контрольного уровня. При введении 5 г/кг этанола в скелетной мускулатуре регистрировались разнонаправленные сдвиги активности ферментов ПФП: активность Г-6-ФДГ увеличивалась, а ТК – снижалась.

В качестве дополнительного статистического метода для исследования различий показателей гликолиза между экспериментальными группами при острой алкогольной интоксикации применен пошаговый дискриминантный анализ (рисунок 2.9).

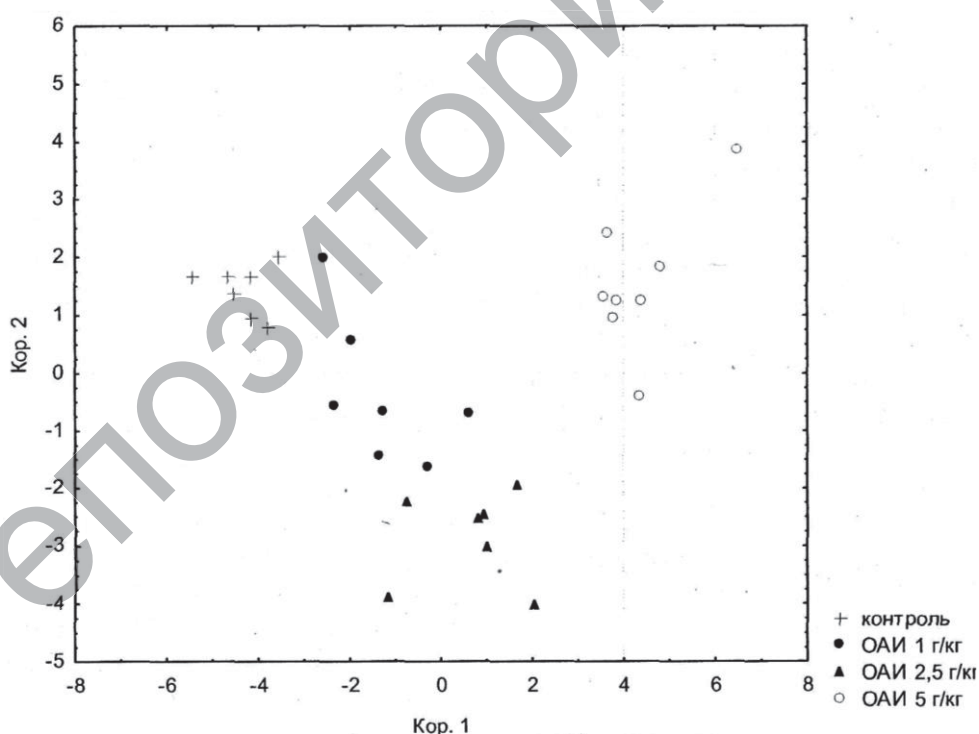


Рисунок 2.9. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей гликолиза в скелетной мускулатуре крыс на плоскости двух главных компонент при острой алкогольной интоксикации (ОАИ)

Все дискриминантные функции являлись статистически значимыми ($p < 0,01$). Наибольший вклад в разделительные способности функции 1, объясняющей 92% различий в экспериментальных группах, вносили переменные ЛДГ и глюкоза. Различия в группах по второй дискриминантной функции (коэффициент канонической корреляции ($R=0,89$)) обусловлены параметрами: глюкоза, Г-6-Ф и лактат. Наиболее информативными показателями, включенными в статистически значимую модель (Критерий Фишера (F)=9,51; $p < 0,00$), являлись: глюкоза, Г-6-Ф, лактат и ЛДГ.

В результате пошагового дискриминантного анализа, выполненного для исследования различий показателей ПФП между экспериментальными группами, наиболее информативным параметром являлся 6-ФГДГ (рисунок 2.10). Построенная модель ($F=12,58$; $p < 0,00$), а также способность дискриминантных функций различать классы статистически значимы (χ -квадрат₁=45,85; $p < 0,00$; χ -квадрат₂=20,60; $p < 0,002$). Коэффициент канонической корреляции ($R_1=0,81$) указывает на сильную зависимость между исследуемыми группами и первой дискриминантной функцией. Коэффициент канонической корреляции ($R_2=0,75$) отражает зависимость средней степени между экспериментальными группами и второй дискриминантной функцией.

По первой и второй функциям координаты групп 1 и 2 фактически совпадают. Группы образуют единый конгломерат, расположенный отдельно от групп 3 и 4. Вклад в разделительную способность функции 1 в основном вносили переменные 6-ФГДГ и Г-6-ФДГ. Центроиды экспериментальных групп 3 и 4 хорошо различимы по обеим дискриминантным функциям. В 56% случаев разброс групп по второй функции объяснялся изменчивостью показателей 6-ФГДГ и ТК.

Введение морфина в дозе 10 мг/кг не изменяло активность ГК, ФФК и ЛДГ в мышечной ткани. При этом отмечалась активация ПК на 37% ($p < 0,05$) и статистически значимое повышение уровня пирувата в сравнении с контрольной группой. Содержание других субстратов гликолиза – глюкозы, Г-6-Ф и лактата – в данных условиях не изменялось.

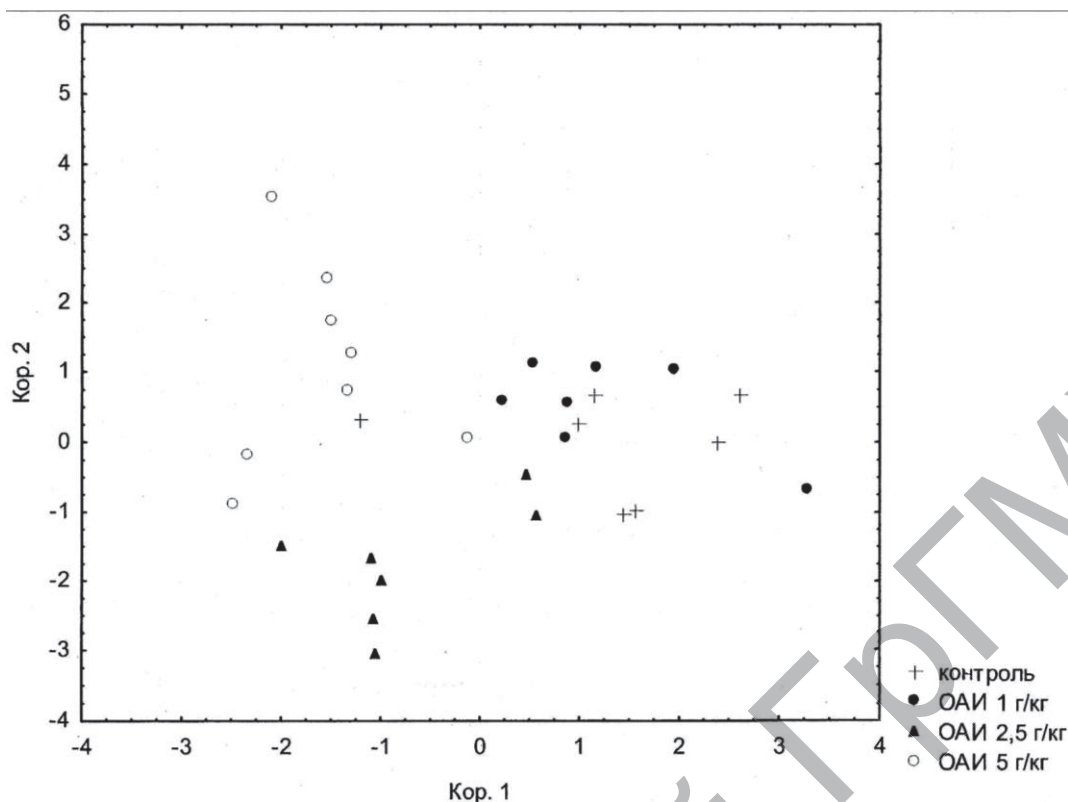


Рисунок 2.10. – *Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей ПФП в скелетной мускулатуре крыс на плоскости двух главных компонент при острой алкогольной интоксикации (ОАИ)*

Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг сопровождалось повышением активностей ПК и ЛДГ при неизменной скорости ГК и ФФК. Содержание субстратов гликолиза при этом не отличалось от контрольных значений, а нормализация содержания пирувата в данной экспериментальной группе согласовывалась с повышением скорости одного из ферментов его утилизации – ЛДГ.

Введение морфина в дозе 40 мг/кг приводило к наиболее существенным изменениям гликолиза в мышечной ткани. При этом отмечалось статистически значимое повышение активностей ГК, ФФК, ПК и ЛДГ, что свидетельствовало об увеличении поточной скорости данного метаболического пути.

Для интерпретации межгрупповых различий исследованных показателей гликолиза при острой морфиновой интоксикации были построены дискриминантные функции, являющиеся линейной комбинацией дискриминантных переменных (рисунок 2.11).

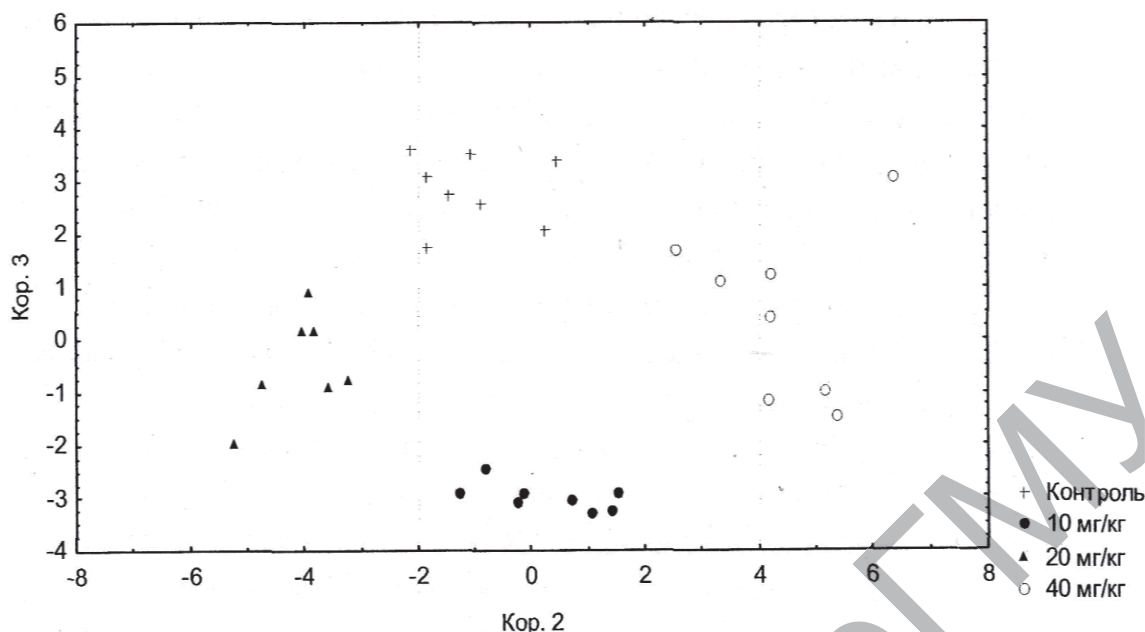


Рисунок 2.11. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей гликолиза в скелетной мускулатуре крыс на плоскости двух главных компонент при острой морфиновой интоксикации (ОМИ)

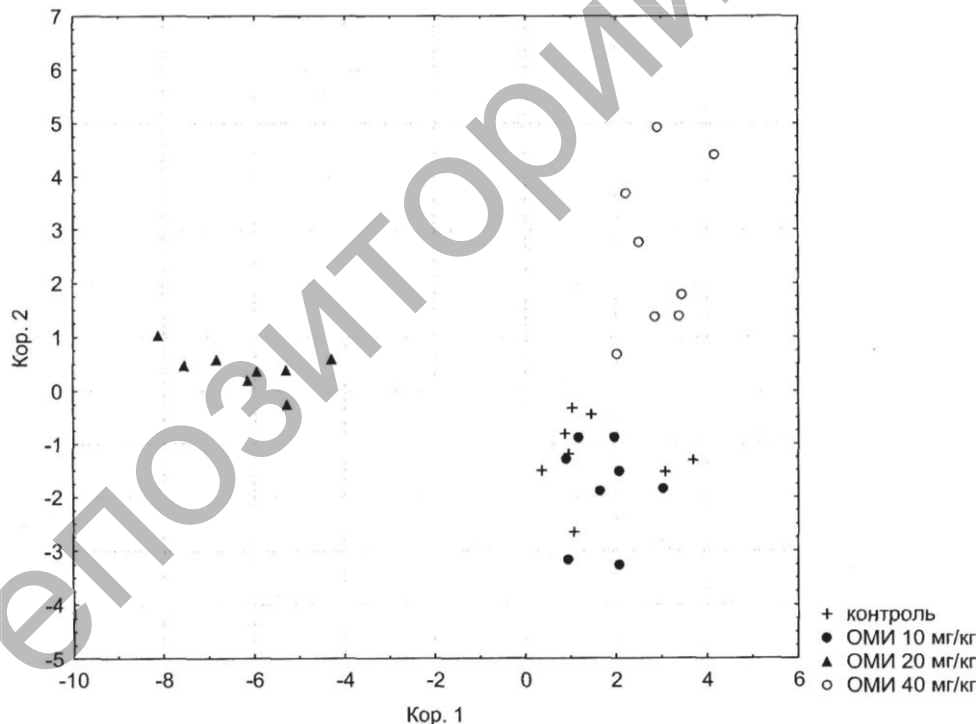
Для подтверждения статистической значимости дискриминантных функций был использован статистический критерий лямбда Уилкса. Чем меньше этот показатель, тем значимее соответствующая дискриминантная функция. Близкое к нулю значение лямбды Уилкса свидетельствует о хорошей дискриминации построенных функций. Между исследуемыми группами и дискриминантными функциями существовала сильная корреляционная связь, на что указывали коэффициенты канонической корреляции $R_1=0,99$, $R_2=0,96$ и $R_3=0,92$. По второй функции все четыре экспериментальные группы были хорошо различимы за счет переменных: лактат и ГК, вносящих значительный вклад в разделительные способности данной функции. Группы образовывали отдельные множества, их центроиды далеко отстояли друг от друга. По 3-й дискриминантной функции группы отчетливо различимы за счет изменения показателя ПК. Центроиды экспериментальных групп 3 и 4 располагались недалеко друг от друга, но пересечения их объектов при этом не происходило.

Эффекты острой морфиновой интоксикации на функционирование ПФП в мышечной ткани отличались от таковых в отношении гликолиза. Введение морфина в дозе 10 мг/кг не изменяло активность ферментов окислительной и неокислительной стадий ПФП.

Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг сопровождалось повышением активности ТК при неизменной скорости дегидрогеназных реакций. На фоне тяжелой морфиновой интоксикации (40 мг/кг) отмечались противоположные сдвиги в активности ферментов ПФП: активность Г-6-ФДГ статистически значимо снижалась в сравнении с контрольной группой, а у 6-ФДГ отмечалась тенденция к снижению ($p > 0,05$). В то же время скорость транскетолазной реакции оставалась выше контрольного уровня.

При проведении пошагового дискриминантного анализа показателей ПФП на фоне однократного введения морфина способность дискриминантных функций различать классы, так же как и построенная математическая модель, являлась статистически значимой ($F=35,82$ $p < 0,00$) (рисунок 2.12).

Коэффициент канонической корреляции ($R_1=0,97$) указывает на сильную зависимость между исследуемыми группами и первой дискриминантной функцией. В 94% случаев вариации в экспериментальных группах были обусловлены показателями Г-6-ФДГ и ТК.



Коэффициент канонической корреляции ($R_2=0,88$) отражает зависимость сильной степени между экспериментальными группами и второй дискриминантной функцией. В 77% случаев разброс групп по второй функции объяснялся за счет изменчивости показателей Г-6-ФДГ и ТК.

Таким образом, острая алкогольная и морфиновая интоксикация приводит к опеределенным нейромедиаторным нарушениям в головном мозге, а также к изменениям функционального состояния метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре. Выраженность выявленных нейрохимических и метаболических нарушений определяется тканевыми особенностями, а также дозами вводимого этанола и морфина. Полученные результаты вносят вклад в расшифровку механизмов патогенеза алкогольной и морфиновой интоксикации и могут являться теоретической основой для разработки схем целенаправленной коррекции данных состояний.

ГЛАВА 3

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В главе 1 были детально проанализированы основные метаболические эффекты хронической алкогольной (ХАИ) и морфиновой интоксикации (ХМИ). Литературных сведений о нарушениях метаболизма при ХАИ значительно больше, чем при ХМИ, что объясняется более длительным периодом изучения первого состояния. Хроническую интоксикацию следует рассматривать как модель болезненного состояния, которое развивается у человека при длительном потреблении ПАВ с выходом на зависимость от них. Формирование алкогольной и наркотической зависимости, абстинентного синдрома и толерантности обусловлено нарушением различных биохимических и физиологических процессов, ряд из которых можно рассматривать как первичные патогенетические факторы развития заболевания [21, 31, 32, 78, 119, 124, 128, 383]. К таким факторам относят особенности метаболизма ацетальдегида и этанола в печени при избыточном поступлении в организм последнего [58, 71, 384], повреждающее действие ПАВ на мембраны клеток мозга и образование в данной ткани алкалоидов морфиноподобного действия [6, 59, 61], торможение синтеза нуклеиновых кислот и белков в мозге [66, 385], изменение функциональной активности нейромедиаторных систем мозга [82, 124, 125, 133, 134, 136, 166]. Кроме того, при длительном поступлении ПАВ проявляются их токсические эффекты почти на все органы и системы. Наиболее частыми и выраженными при этом являются поражения печени, нервной системы, мышц. В этой связи именно детальный анализ патохимической картины при длительном поступлении алкоголя и морфина позволит подтвердить или опровергнуть высказывания ряда исследователей об общности патогенетических механизмов формирования зависимости от этих субстанций [119, 128, 136, 137, 386].

Тканевой выбор проведенных исследований позволит охарактеризовать центральную (головной мозг) и периферическую (печень, скелетные мышцы) компоненты данных механизмов.

Нейромедиаторные аспекты длительной алкогольной и морфиновой интоксикации

Нейробиологические исследования затрагивают молекулярные, клеточные, органные и поведенческие аспекты действия алкоголя и опиатов на головной мозг. Показано, что даже небольшие дозы алкоголя и опиатов изменяют специфическую активность синаптического аппарата, регуляторных белков мембран, участвующих в передаче нервного импульса в ряде нейромедиаторных систем, таких как дофаминергическая, серотонинергическая, ГАМК-ергическая [13, 78, 125, 126, 136, 383]. Эти нейромедиаторные системы также активно задействованы в формировании и поддержании патологической зависимости и развитии толерантности. Изучение воздействия алкоголя и наркотиков в клинических и экспериментальных условиях показали, что значительную роль в развитии физической зависимости и абстиненции играют нарушения нейромедиаторных процессов.

Действие мозговых систем, участвующих в формировании систем подкрепления, традиционно представляется в виде взаимодействия трех основных нейромедиаторных составляющих: дофаминергической, опиоидергической [118, 128, 383, 384] и ГАМК-ергической [125, 126, 134]. Часто анализируется роль дофамина, который рассматривается в качестве универсального проводника подкрепляющих свойств алкоголя, опиатов и других подкрепляющих стимулов [384, 387].

Хроническая алкогольная интоксикация

Введение алкоголя в течение 7 суток сопровождалось изменениями уровней отдельных нейромедиаторов и их метаболитов, которые имели региональную специфику [7-А]. В коре больших полушарий животных 2-й группы отмечалось статистически значимое снижение концентрации дофамина и серотонина на фоне стабильного содержания норадреналина и ГАМК (таблица 3.1).

В стволе головного мозга в этих же условиях снижалось содержание дофамина и триптофана при повышенном уровне гомованилиновой кислоты (таблица 3.2), а в таламусе понижался уровень нейромедиаторных кислот – глутамата, аспартата и ГАМК (таблица 3.3).

Таблица 3.1. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в коре больших полушарий головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (7 суток)	3-я (14 суток)	4-я (21 сутки)	5-я (28 суток)
ДА	3,73 (3,37; 4,09)	2,87 (2,26; 3,14)*	3,44 (3,01; 3,86)	1,14 (1,04;1,54)*	1,23 (0,09;1,75)*
3,4- ДОФУК	0,77 (0,53;0,94)	0,84 (0,71;1,06)	0,72 (0,64;0,88)	0,66 (0,54;0,72)	0,54 (0,42; 0,67)
ГВК	0,38 (0,37; 0,40)	0,45 (0,38; 0,46)	0,44 (0,42; 0,45)	0,38 (0,37; 0,40)	0,35 (0,31; 0,37)
НА	2,96 (2,84; 3,00)	2,90 (2,81; 2,91)	3,24 (3,00; 3,50)*	3,00 (2,94; 3,16)	3,11 (2,91; 3,40)
5-окситри- птофан	0,075 (0,069; 0,084)	0,091 (0,076; 0,097)	0,078 (0,069; 0,096)	0,089 (0,069; 0,096)	0,091 (0,076; 0,097)
Серотонин	0,186 (0,163; 0,195)	0,078 (0,071; 0,079)*	0,097 (0,069; 0,114)*	0,084 (0,055; 0,097)*	0,078 (0,071; 0,079)*
5-ОИУК	0,154 (0,144; 0,177)	0,155 (0,127; 0,173)	0,187 (0,168; 0,211)	0,124 (0,117; 0,143)*	0,155 (0,127; 0,173)
ГАМК	1308,6 (1244,7; 1356,4)	1397 (1381; 1427,6)	1439,7 (1406,7; 1503,8)*	1336,4 (1294,7; 1344,5)	1397 (1381; 1427,6)
Глутамат	12208,5 (11929,3; 12895,1)	13505,1 (13393,4; 13844,9)*	13358,6 (13104,5; 13408,7)*	12990,4 (12770,4; 13104,6)	13505,1 (13393,4; 13844,9)*
Аспаргат	2703,4 (2654,3; 2794)	2938,6 (2814,6; 3014,7)	2700,4 (2509,1; 2788,7)	2596,4 (2514; 2749,8)	2938,6 (2814,6; 3014,7)
Глицин	585,9 (574; 612,4)	549,4 (540,8; 586,7)	557,7 (540,1; 587,2)	527 (505,3; 584,1)	549,4 (540,8; 586,7)
Триптофан	0,075 (0,069; 0,084)	0,091 (0,076; 0,097)	0,078 (0,069; 0,096)	0,089 (0,069; 0,096)	0,091 (0,076; 0,097)

Примечание: здесь и в таблицах 3.2-3.5, 3.11-3.13, 3.16-3.18: * – статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$); данные выражены в виде Me (25; 75%)

Увеличение сроков алкоголизации до 14-ти суток изменяло картину нейрохимических отклонений в изученных отделах мозга. В коре больших полушарий у животных 3-й группы оставалось пониженным, как и у особей 2-й группы, содержание серотонина, тогда как уровень норадреналина и глутамата превышал значения в контрольной группе (таблица 3.1). В стволе головного мозга на фоне двухнедельной алкогольной интоксикации сохранялись эффекты, регистрируемые в предыдущей экспериментальной группе – понижение содержания дофамина и увеличение концентрации гомованилиновой кислоты (таблица 3.2). В таламусе при 14-суточной алкоголизации отмечалось статистически значимое снижение уровня норадреналина и 5-окситриптофана, а также повышение содержания глицина в сравнении с контрольной группой (таблица 3.3).

Трехнедельная алкогольная интоксикация (4-я группа) приводила к снижению содержания дофамина во всех изученных отделах мозга, с наибольшей выраженностью данного эффекта в стволе. Уровень метаболита дофамина – гомованилиновой кислоты – повышался при этом в таламусе и стволе. Концентрация серотонина у особей 4-й группы снижалась, в сравнении с контролем, в коре больших полушарий и стволе головного мозга (таблицы 3.1, 3.2). На этом фоне в стволе регистрировалось пониженное содержание 5-окситриптофана и повышенный уровень 5-оксииндолуксусной кислоты. Кроме того, при 21-суточной алкоголизации отмечалось статистически значимое увеличение концентрации ГАМК, глутамата в коре больших полушарий (таблица 3.1) и снижение уровня глицина в стволе головного мозга (таблица 3.2).

Введение алкоголя в течение 28 суток сопровождалось снижением концентрации дофамина во всех исследуемых отделах мозга. Содержание гомованилиновой кислоты при этом оставалось повышенным в таламусе и стволе (таблицы 3.1, 3.2). В этих же отделах мозга у особей 5-й группы снижался уровень норадреналина.

Таблица 3.2. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в стволе головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (7 суток)	3-я (14 суток)	4-я (21 сутки)	5-я (28 суток)
ДА	0,541 (0,487; 0,577)	0,117 (0,104; 0,127)*	0,037 (0,031; 0,051)*	0,042 (0,029; 0,047)*	0,071 (0,062; 0,095)*
3,4-ДОФУК	0,119 (0,109; 0,126)	0,129 (0,124; 0,134)	0,106 (0,084; 0,113)	0,126 (0,121; 0,146)	0,109 (0,097; 0,111)
ГВК	0,164 (0,149; 0,170)	0,914 (0,876; 0,986)*	0,394 (0,349; 0,412)*	0,422 (0,384; 0,434)*	0,816 (0,805; 0,843)*
НА	1,036 (0,987; 1,104)	0,894 (0,740; 0,995)	1,103 (0,997; 1,114)	0,559 (0,521; 0,606)*	0,510 (0,476; 0,563)*
5-окситриптофан	0,318 (0,301; 0,344)	0,338 (0,311; 0,344)	0,274 (0,261; 0,338)	0,166 (0,148; 0,177)*	0,360 (0,328; 0,406)
Серотонин	0,664 (0,614; 0,697)	0,622 (0,596; 0,641)	0,635 (0,607; 0,675)	0,404 (0,364; 0,486)*	1,358 (1,304; 1,404)*
5-ОИУК	0,326 (0,297; 0,349)	0,334 (0,299; 0,364)	0,359 (0,318; 0,369)	0,084 (0,074; 0,103)*	0,343 (0,314; 0,369)
ГАМК	527,4 (506,7; 548,3)	542,5 (521,8; 549)	559,6 (526,7; 603,6)	538,7 (526,7; 559,4)	512,7 (496; 530,9)
Глутамат	5401,4 (5297; 5600,1)	6064,5 (5987; 6124,7)	701,2 (5542,6; 5879,7)	5714,4 (5604,9; 5803,1)	5512,6 (5403,7; 5608,9)
Аспаргат	986,4 (949,4; 1000,8)	1004,4 (900,9; 1245)	1005 (994,1; 1125,6)	949,5 (912,6; 1008,7)	1005 (984; 1007,8)
Глицин	239,6 (207,4; 248,5)	284,6 (234,5; 304,7)	255,6 (231,4; 269,6)	194,5 (186,5; 200,4)*	256,8 (232,4; 258,7)
Триптофан	21,14 (18,49; 25,03)	13,89 (10,07; 14,81)*	26,03 (22,18; 27,22)	24,06 (21,29; 27,16)	23,41 (20,11; 25,27)

Таблица 3.3. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в таламусе головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (7 суток)	3-я (14 суток)	4-я (21 сутки)	5-я (28 суток)
ДА	4,27 (4,14; 4,68)	3,99 (3,88; 4,14)	3,95 (3,77; 4,14)	2,14 (1,70; 2,60)*	2,49 (2,04; 2,66)*
3,4-ДОФУ	0,551 (0,514; 0,601)	0,564 (0,548; 0,618)	0,561 (0,538; 0,587)	0,595 (0,552; 0,675)	0,551 (0,533; 0,614)
ГВК	0,549 (0,519; 0,584)	0,518 (0,486; 0,531)	0,602 (0,527; 0,628)	0,826 (0,794; 0,845)*	1,265 (1,189; 1,408)*
НА	3,48 (3,29; 3,84)	3,35 (3,24; 3,69)	1,59 (1,49; 1,78)*	3,48 (3,04; 3,69)	1,84 (1,63; 2,06)*
5-окси-триптофан	0,269 (0,250; 0,299)	0,249 (0,236; 0,274)	0,263 (0,258; 0,284)	0,253 (0,218; 0,265)	0,262 (0,233; 0,267)
Серотонин	0,22 (0,214; 0,237)	0,236 (0,230; 0,245)	0,205 (0,164; 0,218)	0,209 (0,187; 0,222)	0,207 (0,194; 0,218)
5-ОИУК	2395,1 (2316,8; 2477,3)	352,2 (1269,8; 1369,3)*	2260,4 (2199,8; 2386,5)	2600,5 (2488,5; 2799,1)	2488,6 (2324,4; 2499,1)
ГАМК	8207,5 (8005,2; 8312,7)	4189,7 (4113,9; 4308,9)*	8004,4 (7914,5; 8165)	7965,3 (7852,1; 8009,3)	8307,9 (8266; 8404,3)
Глутамат	2166,4 (2003,2; 2249,6)	104,5 (1003,1; 1245)*	2066,4 (2034,6; 2169,5)	2113,7 (2041,9; 2209)	2144,3 (2095,6; 2200,8)
Аспаргат	759,6 (754; 766,4)	736,7 (714,5; 759,7)	855 (775,1; 884,2)*	812,6 (797,5; 859,6)	876,4 (799,1; 904,3)*
Глицин	18,60 (17,60; 20,80)	18,51 (17,71; 20,88)	17,95 (16,07; 19,64)	38,57 (36,14; 41,87) *	40,09 (37,41; 44,13) *
Триптофан	0,269 (0,250; 0,299)	0,249 (0,236; 0,274)	0,263 (0,258; 0,284)	0,253 (0,218; 0,265)	0,262 (0,233; 0,267)

При четырехнедельной алкогольной интоксикации показатели серотонинергической нейромедиаторной системы не изменялись в таламической области, тогда как в коре больших полушарий уровень серотонина снижался, а в стволе повышался в

сравнении с контрольной группой. На фоне 28-суточной алкоголизации отмечалось повышение содержания триптофана в коре и таламусе, а также снижение уровня глицина в таламусе.

В качестве дополнительного метода статистической обработки с целью демонстрации разграничения экспериментальных групп по всему кругу исследованных показателей в регионах головного мозга был использован пошаговый дискриминантный анализ. В коре больших полушарий (рисунок 3.1) выраженность нейромедиаторных нарушений была примерно одинаковой при всех сроках алкогольной интоксикации. Данная дискриминация (величина критерия Фишера (F)=15,77, $p < 0,0000$) является статистически значимой. Наиболее информативными показателями при этом являлись дофамин, гомованилиновая кислота, 5-окситриптофан, серотонин, 5-оксииндолуксусная кислота и ГАМК. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор.1) вносили переменные триптофан, 5-оксииндолуксусная кислота, дофамин и ГАМК. Этими показателями в 96% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции $r=0,98$). В 85% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор.2) обеспечивалась показателями – серотонин, ГАМК, 5-оксииндолуксусная кислота и 5-окситриптофан (коэффициент канонической корреляции $r=0,94$).

В стволе головного мозга наибольшая отдаленность по 1-й дискриминантной функции в сравнении с контрольной группой регистрировалась для изученных показателей при 28-суточном введении этанола (рисунок 3.2), а по функции 2 – для хронической алкогольной интоксикации длительностью 21 сутки. Данная дискриминация является статистически значимой (величина критерия Фишера (F)=85,81, $p < 0,0000$). Наиболее информативными показателями при этом были: дофамин, гомованилиновая кислота, норадреналин, серотонин и 5-оксииндолуксусная кислота.

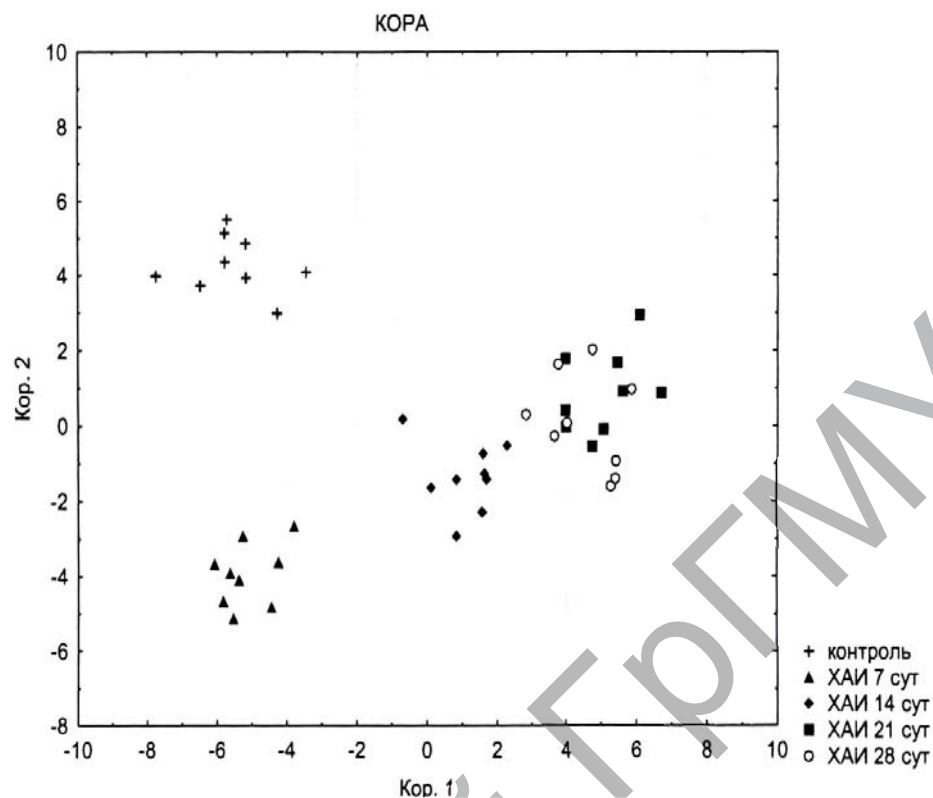


Рисунок 3.1. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных соединений в коре больших полушарий головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ)

Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор.1) вносили переменные гомованилиновая кислота, серотонин и ГАМК. Этими показателями в 98% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции $r=0,99$). В 96% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями: серотонин, ГАМК, 5-оксииндолуксусная кислота и 5-окситриптофан (коэффициент канонической корреляции $r=0,98$).

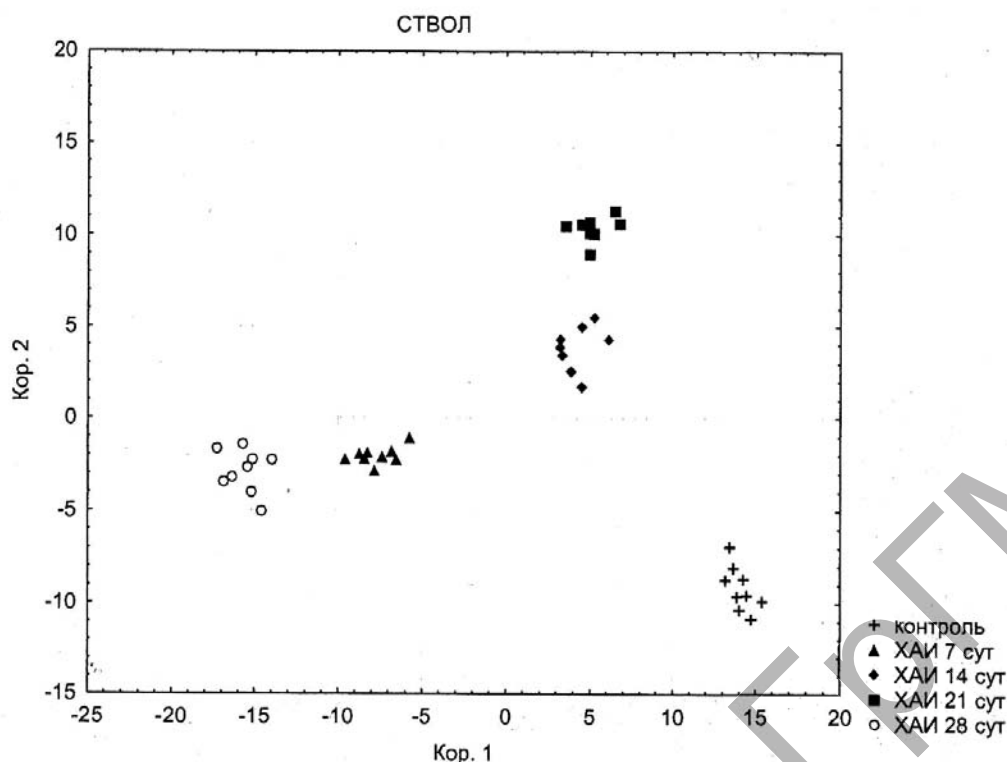


Рисунок 3.2. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных соединений в стволе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при ХАИ

На рисунке 3.3 (таламус) группы 4 и 5 занимают близкие к контролю положения по 1-й дискриминантной функции, образуя первую пару реализаций. Позиции групп 2 и 3 различимы и перекрытий переменных при этом нет. Наблюдения данных групп равноудалены от контроля. Дискриминация происходит в основном за счет переменных – дофамин, норадреналин, 5-окситриптофан, глутамат, ГАМК и триптофан. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор.1) вносили переменные глутамат, ГАМК и триптофан. Этими показателями в 98% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции $r=0,99$). В 92% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор.2) обеспечивалась показателями: 5-окситриптофан, норадреналин и ГАМК (коэффициент канонической корреляции $r=0,96$).

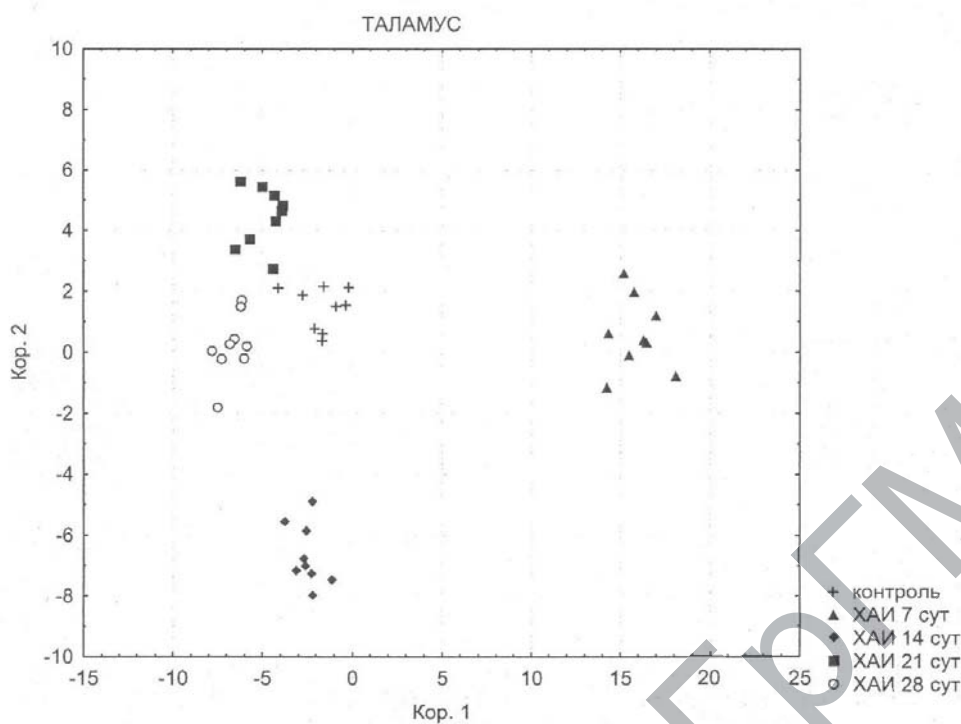


Рисунок 3.3. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных соединений в таламусе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при ХАИ

Полученные данные о функциональном состоянии основных нейромедиаторных систем головного мозга в динамике субхронической (28-суточной алкогольной интоксикации) указывают на формирование определенных патохимических нарушений в ЦНС уже на ранних сроках алкоголизации. Хорошо известно, что одним из ключевых патогенетических механизмов хронической алкогольной интоксикации является прогрессирующее истощение запасов катехоламинов, в первую очередь дофамина, в лимбических структурах мозга [119, 130, 136]. Однако эти нейромедиаторные изменения были выявлены при длительных сроках алкоголизации, которые, как правило, составляли 5-8 месяцев.

Полученные нами результаты указывают, что интенсивный выброс нейромедиаторов из группы катехоламинов и истощение их запасов в отдельных регионах головного мозга регистрируются уже после 7-суточной алкогольной интоксикации. В первую очередь это касается дофамина, содержание которого снижается в коре и стволе мозга. Начиная с 21-суточного срока алкоголизации, снижение уровня дофамина проявляется во всех исследуемых отделах мозга. Степень выраженности нарушений катехола-

миновой системы в динамике субхронической алкогольной интоксикации наиболее четко проявляется в стволе головного мозга и таламической области. После 28-суточного введения этанола в этих регионах снижено содержание норадреналина и дофамина, а также повышен уровень метаболита последнего – гомованилиновой кислоты.

Снижение содержания серотонина закономерно проявляется на всем протяжении алкоголизации только в коре больших полушарий. Это подтверждают указания на усиление освобождения и обмен серотонина в мозге под действием алкоголя. Вместе с тем высказывается предположение, что снижение содержания серотонина под действием этанола может являться вторичным и быть обусловлено его влиянием на дофаминергическую систему.

Изменения содержания ГАМК и других нейротрансмиттерных аминокислот в разных отделах мозга не прослеживают определенных закономерностей при исследуемых сроках алкоголизации.

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что нарушения отдельных нейромедиаторных систем головного мозга, которые характерны для длительной алкоголизации, начинают проявляться уже при непродолжительных сроках хронической алкогольной интоксикации. В первую очередь это касается снижения уровня дофамина и норадреналина в таламусе и стволе мозга. Нарушение серотонинергической системы при субхронических сроках алкоголизации проявляется только в коре больших полушарий, тогда как выраженных изменений ГАМК-ергической системы при этом не отмечается.

Хроническая морфиновая интоксикация

Опийная наркомания сопровождается рядом нейромедиаторных перестроек, выраженность которых определяется длительностью наркотической интоксикации, видом наркотика и рядом других переменных факторов [13, 118]. Это согласуется с различными клиническими вариантами течения данной патологии при проявлении основных синдромов заболевания [388]. При длительном потреблении опиоидов в организме происходят нарушения метаболизма, которые начинают выступать в качестве

причины, инициирующей формирование функциональной системы потребления наркотиков [389]. В патогенезе развития опиоидной наркомании значительную роль отводят нарушениям взаимодействия нейромедиаторных систем [14, 119, 128]. При этом отмечают [387], что ключевое значение имеет стадийное нарушение функционального состояния катехоламиновой системы.

Однократное введение морфина вызывает комплекс изменений в метаболизме дофамина и норадреналина в мозге, тогда как хроническая наркотизация приводит к менее выраженным изменениям, что указывает на развитие толерантности к эффектам наркотика [390]. Некоторые исследователи подчеркивают ведущую роль дофаминовой системы в формировании мотивационных установок на поиск психоактивных веществ, вызывающих зависимость [128]. Дофамин является ведущим медиатором «системы подкрепления» головного мозга [383]. Предполагают, что снижение активности этой системы является важным фактором, способствующим формированию зависимости от ПАВ. В то же время опиаты осуществляют свое действие как через «систему подкрепления», так и через другие морфо-функциональные структуры [391-393]. Имеются указания на изменение активностей основных регуляторных систем – аденилатциклазной, протеинкиназной, а также концентрации G-белков в процессе хронического воздействия агонистами опиоидных рецепторов [59]. Важную роль в реализации действия наркотиков играют такие биологически активные вещества, как эндогенные опиаты пептидной и не пептидной природы, серотонинергические синапсы, аминокислотные нейромедиаторные системы [13, 394]. Следует также учитывать тесную функциональную связь нейрохимических процессов, региональность их изменений в ЦНС с длительностью наркотизации. Хроническую морфиновую интоксикацию можно рассматривать как экспериментальный прообраз клинической наркомании.

Хроническая морфиновая интоксикация формирует в организме специфическую функциональную систему, одним из результатов действия которой является получение положительного эмоционального подкрепления [15, 391]. Длительное введение наркотиков сопровождается метаболическими нарушениями, выступающими одной из основных причин формирования патоло-

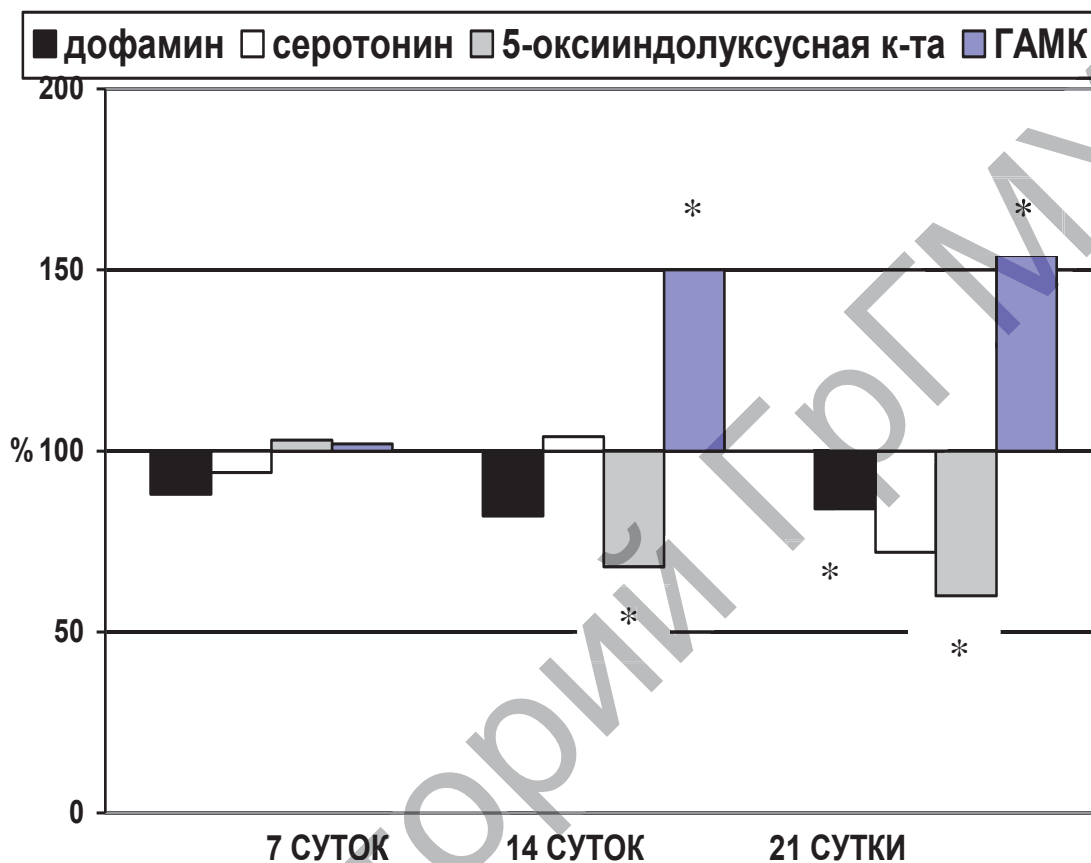
гической системы потребления наркотического вещества. В состоянии зависимости концентрация волевого усилия, направленного на получение и употребление наркотика, достигает полярной степени, и в конечном итоге подчиняет себе другие естественные мотивации. В связи с этим мы воспроизвели в эксперименте данную ситуацию с целью изучения состояния нейромедиаторных систем в разных отделах головного мозга крыс в динамике хронической морфиновой интоксикации.

Нейромедиаторные нарушения при хронической морфиновой интоксикации

В более ранних работах выявлено [395], что изменения синапсов коры больших полушарий при хронической морфиновой интоксикации складываются из нескольких процессов: повреждения и уменьшения количества синаптических пузырьков, активации некоторых частей синапсов и образования новых межнейрональных контактов. Это в определенной степени подтверждает гипотезу о первичном действии морфина на синаптические механизмы [396]. Ранее было показано [397], что при увеличении длительности морфиновой интоксикации фонд заменимых и гликогенных аминокислот в коре больших полушарий остается стабильным на более низком, в сравнении с интактными животными, уровне, а пул незаменимых и кетогенных аминокислот постепенно снижается. При этом отмечалось повышение уровня тормозных аминокислот, что согласуется с полученными в данном эксперименте результатами.

В коре больших полушарий уровень определяемых нейромедиаторов и их метаболитов на фоне длительного введения морфина изменяется менее значительно в сравнении с другими отделами головного мозга [8-А]. Содержание дофамина, норадреналина и 5-окситриптофана остается стабильным на протяжении всего периода наркотизации. Уровень одного из метаболитов дофамина – гомованилиновой кислоты – повышается через 7 суток введения морфина на 43%, а 3,4-диоксифенилуксусной кислоты – к концу 14 суток морфинизации на 59% в сравнении с контрольной группой. Содержание серотонина в данном отделе мозга статистически значимо снижается через 21 день, а продукта

его катаболизма – 5-оксииндолуксусной кислоты – на 14 и 21 сутки введения морфина. Уровень основного медиатора торможения – ГАМК – повышается в корковом отделе мозга через 14 и 21 сутки от начала морфинизации (рисунок 3.4).



100% – контроль; * – статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

Рисунок 3.4. – Содержание дофамина, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты и ГАМК в коре больших полушарий головного мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации

Нарушения метаболизма катехоламинов в таламической области на фоне хронической морфиновой интоксикации проявлялись в большей степени, чем в коре больших полушарий (таблица 3.4). К концу первой недели введения морфина (2-я группа) здесь отмечалось статистически значимое снижение содержания дофамина и норадреналина при повышении уровней их метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. Это свиде-

тельствуется об усиленном выбросе данных медиаторов в синаптическую щель под действием морфина.

Содержание серотонина и ГАМК у особей 2-й группы в данном регионе мозга не отличалось от значений контрольной группы. Удлинение сроков наркотизации до 2-х недель (3-я группа) сопровождалось снижением уровня дофамина и повышением содержания гомованилиновой кислоты в таламической области (таблица 3.4).

Таблица 3.4. – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов (нмоль/г ткани) в таламической области головного мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (7 суток)	3-я (14 суток)	4-я (21 сутки)
ДА	3,107 (3,028; 3,156)	1,622 (1,541; 1,699)*	1,735 (1,609; 1,823)*	2,978 (2,795; 3,162)
3,4- ДОФУК	0,380 (0,368; 0,409)	0,674 (0,621; 0,706)*	0,403 (0,390; 0,433)	0,418 (0,394; 0,427)
ГВК	0,527 (0,480; 0,604)	0,850 (0,777; 0,880)*	0,807 (0,793; 0,840)*	0,811 (0,798; 0,829)*
НА	2,537 (2,432; 2,596)	1,197 (1,117; 1,467)*	2,504 (2,453; 2,569)	2,531 (2,487; 2,582)
5-окситрип- тофан	0,226 (0,219; 0,246)	0,235 (0,217; 0,261)	0,225 (0,205; 0,250)	0,249 (0,214; 0,266)
Серотонин	0,253 (0,227; 0,270)	0,241 (0,221; 0,274)	0,244 (0,231; 0,257)	0,130 (0,114; 0,137)*
5-ОИУК	0,204 (0,193; 0,222)	0,204 (0,181; 0,211)	0,115 (0,101; 0,127)*	0,124 (0,097; 0,135)*
ГАМК	1910,0 (1854,7; 1949,8)	1941,3 (1903,1; 1958,9)	3664,3 (3574,8; 3757,1)*	1925,5 (1904,7; 1956,3)

При этом концентрации норадреналина и серотонина оставались неизменными в сравнении с контрольной группой, а уровень ГАМК увеличивался на 92%. Через три недели от начала введения морфина (4-я группа) в данном отделе мозга отмечалось повышение содержания синаптического метаболита дофамина – гомованилиновой кислоты, снижение уровня серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты.

Выраженные нейромедиаторные изменения на фоне хронической морфиновой интоксикации были отмечены также в стволе головного мозга (таблица 3.5).

Таблица 3.5. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов (нмоль/г ткани) в стволе головного мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (7 суток)	3-я (14 суток)	4-я (21 сутки)
ДА	0,711 (0,685; 0,756)	0,517 (0,491; 0,565)*	0,517 (0,468; 0,573)*	0,509 (0,492; 0,568)*
3,4-ДОФУК	0,181 (0,166; 0,219)	0,355 (0,288; 0,382)*	0,352 (0,270; 0,428)*	0,192 (0,170; 0,211)
ГВК	0,205 (0,193; 0,222)	0,542 (0,491; 0,584)*	0,453 (0,401; 0,481)*	0,458 (0,439; 0,485)*
НА	1,710 (1,681; 1,743)	1,003 (0,945; 1,166)*	1,055 (0,945; 1,173)*	1,686 (1,642; 1,713)
5-окситриптофан	0,891 (0,873; 0,991)	0,880 (0,852; 0,905)	0,906 (0,864; 0,921)	0,951 (0,896; 0,972)
Серотонин	0,780 (0,746; 0,820)	0,746 (0,733; 0,762)	0,494 (0,477; 0,537)*	0,431 (0,402; 0,474)*
5-ОИУК	0,833 (0,820; 0,853)	0,850 (0,805; 0,910)	0,616 (0,588; 0,644)*	0,821 (0,810; 0,836)
ГАМК	1222,6 (1195,4; 1279,9)	1797,6 (1734,2; 1810,1)	1308,7 (1208,4; 1356,2)	1228,6 (1162,8; 1303,3)

У особей 2-й группы статистически значимо снижалось содержание дофамина (на 28%) и норадреналина (на 42%). При этом отмечалось повышение уровней их метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. Недельная морфиновая интоксикация не влияла на содержание компонентов серотонинергической системы в данном регионе головного мозга, а уровень ГАМК увеличивался в сравнении с контролем.

К концу двухнедельной морфиновой интоксикации (3-я группа) в стволе головного мозга, также как и у животных предыдущей экспериментальной группы, отмечены признаки усиленного высвобождения катехоламинов из депо. Это подтверждает снижение уровней дофамина и норадреналина на 28 и 38%, соответственно, в сравнении с контрольной группой. При этом уве-

личиваются концентрации их метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот (таблица 3.5).

Как полагают некоторые авторы [118, 383], в стволовой части мозга есть область, которая называется «системой подкрепления». Эта система участвует в регуляции мотиваций, эмоционального состояния, и ее важным элементом являются катехоламины [387]. При повторном потреблении морфина происходит высвобождение нейромедиаторов из депо, что в конечном итоге влечет за собой истощение их запасов. В такой ситуации срабатывают компенсаторные механизмы, проявляющиеся в усилении синтеза катехоламинов. Эти динамические изменения функционального состояния катехоламиновой системы подтверждаются изменениями уровней дофамина и норадреналина в стволе мозга при увеличении сроков наркотизации с 7 до 21 суток (таблица 3.5). Усиление синтеза катехоламинов при длительном потреблении опиатов связывают с началом формирования физической зависимости [128]. У животных 3-й группы понижается содержание серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты, тогда как уровень ГАМК не изменяется. Трехнедельная морфиновая интоксикация сопровождается снижением содержания дофамина и серотонина в стволе мозга. Уровни других определяемых нейромедиаторов при этом не отличаются от контроля, а концентрация гомованилиновой кислоты увеличена.

В качестве дополнительного метода статистической обработки с целью демонстрации разграничения экспериментальных групп по всему кругу исследованных показателей при хронической алкогольной интоксикации в таламической области и стволе головного мозга был использован пошаговый дискриминантный анализ. Результаты, отраженные на рисунке 3.5, показывают, что наиболее существенные нарушения нейромедиаторных процессов в таламусе наблюдались на 7-е сутки хронической алкогольной интоксикации с относительной их нормализацией к концу эксперимента (21 сутки).

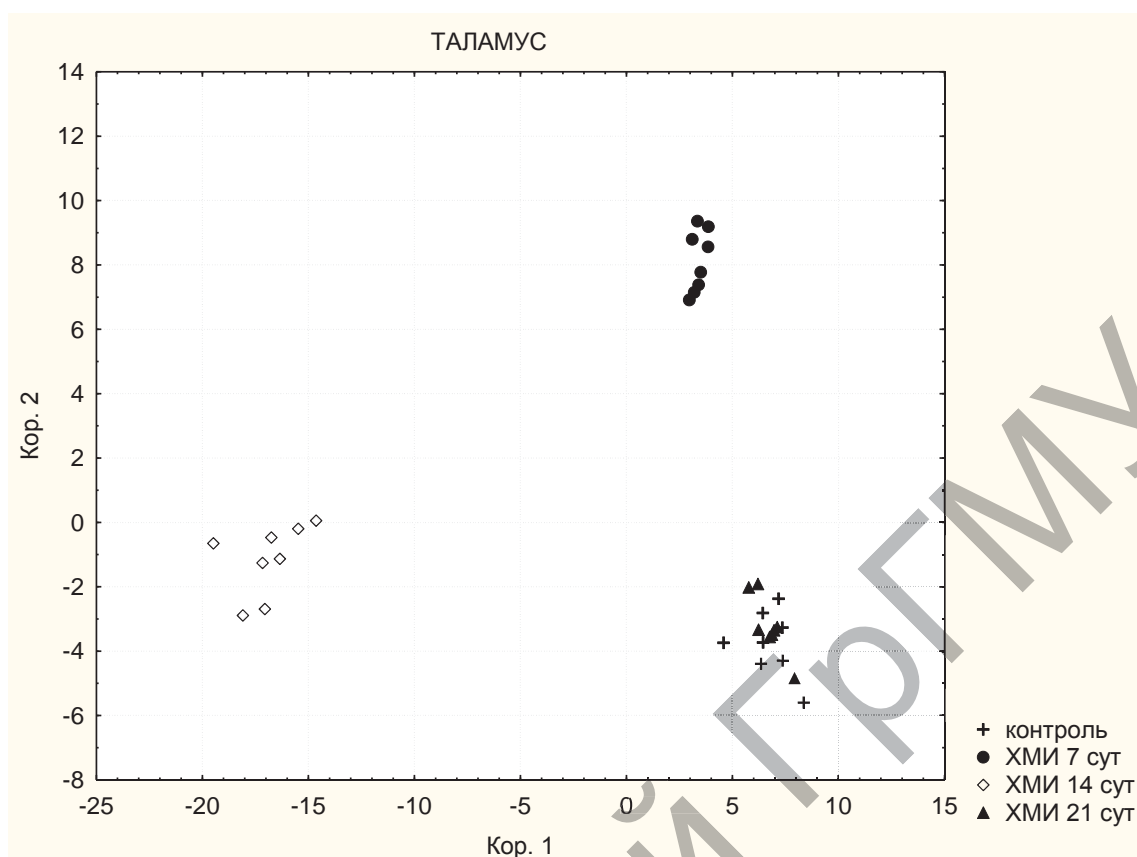


Рисунок 3.5. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных соединений в таламусе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент в динамике хронической морфиновой интоксикации

В стволе головного мозга выраженность нейромедиаторных нарушений была примерно одинаковой у животных всех экспериментальных групп, с незначительным превалированием таковых на 14-е сутки хронической алкоголизации (рисунок 3.6).

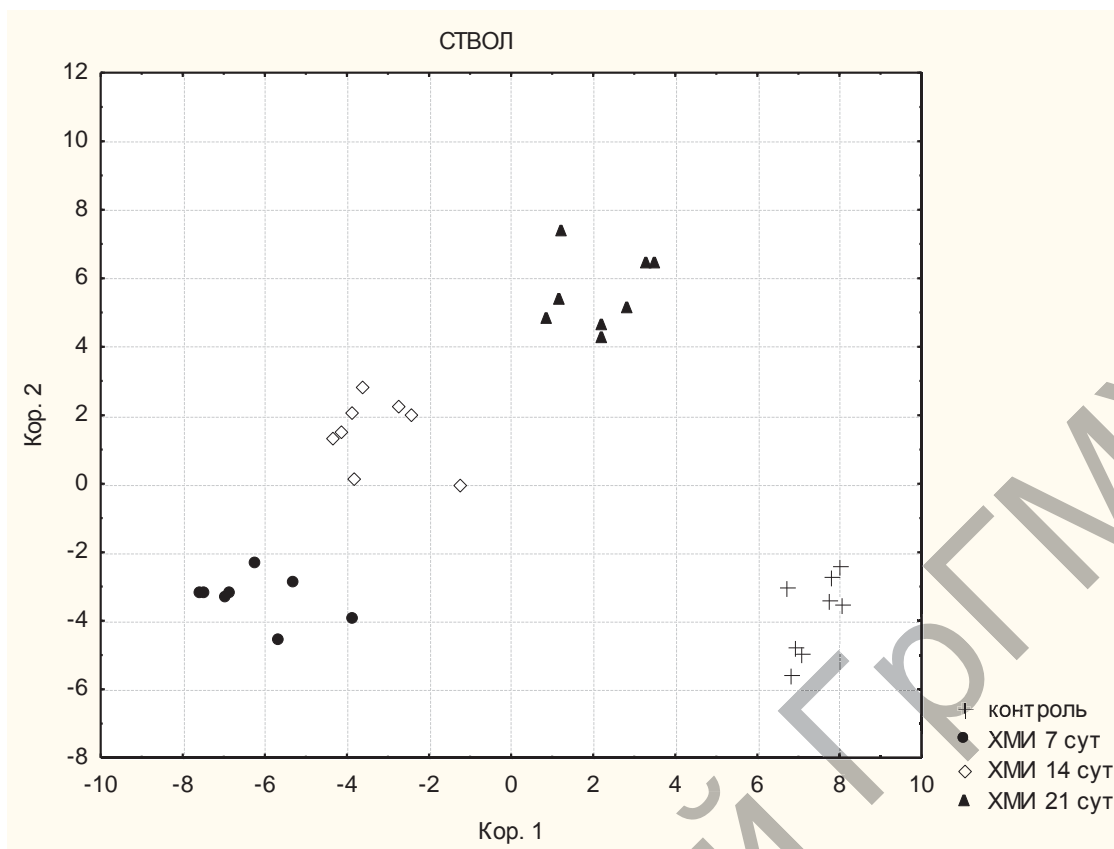


Рисунок 3.6. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных соединений в стволе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент в динамике хронической морфиновой интоксикации

В мозжечке при 7-суточном введении морфина отмечалось статистически значимое увеличение уровней гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной кислот, а также ГАМК, тогда как содержание дофамина и норадреналина оставалось неизменным (таблица 3.6). Увеличение концентрации ГАМК в данном регионе ЦНС указывает на превалирование тормозных процессов у животных 2-й экспериментальной группы.

Увеличение сроков введения морфина до 14 суток сопровождалось более существенными нейромедиаторными нарушениями в сравнении с предыдущей экспериментальной группой. В мозжечке животных 3-й группы отмечается увеличение содержания норадреналина, падение концентрации 5-окситриптофана, а также сохранение, как и в предыдущей группе, повышения уровня ГАМК.

Таблица 3.6. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы			
	1-я (контроль)	2-я (7 суток)	3-я (14 суток)	4-я (21 сутки)
ДА	0,162±0,021	0,187±0,019	0,155±0,013	0,149±0,018
3,4-ДОФУК	0,106±0,014	0,120±0,014	0,097±0,008	0,063±0,005*
ГВК	0,139±0,016	0,214±0,015*	0,165±0,021	0,151±0,020
НА	0,732±0,068	0,801±0,063	1,019±0,074*	0,874±0,095
5-окситриптоф	0,097±0,010	0,088±0,011	0,052±0,004*	0,068±0,008
Серотонин	0,104±0,014	0,127±0,013	0,099±0,008	0,071±0,005*
5-ОИУК	0,115±0,012	0,178±0,014*	0,150±0,020	0,112±0,015
ГАМК	756,7±59,8	1205,8±109,1*	1133,6±122,4*	779,4±93,2

Примечание: * – статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$); данные выражены в виде $M \pm m$

Функциональному состоянию ГАМК-ергической системы ЦНС отводится немаловажная роль в различных проявлениях интоксикации психоактивными веществами [16, 127]. ГАМК обладает выраженной физиологической активностью в отношении фонда мозговых сосудов, а также является регулятором функциональной активности многих структур головного мозга. В частности, в мозжечке ГАМК-ергические интернейроны обнаружены в клетках Пуркинье, звездчатых и корзинчатых клетках, где они координируют церебральные рефлексy и ингибиторные механизмы в спинальных α -мотонейронах [398]. Помимо активного участия ГАМК в осуществлении динамического баланса между процессами торможения и возбуждения в ЦНС, данному нейромедиатору принадлежит важная роль в адаптационных возможностях клеток головного мозга к патологическому воздействию ПАВ. Роль ГАМК заключается при этом в формировании специфического метаболического механизма защиты ткани мозга от влияния данных веществ, предполагается, что это происходит путем активации ГАМК-метаболизирующих ферментов [399].

Характерны противоположные сдвиги содержания норадреналина в мозжечке и стволе головного мозга после двухнедельной наркотизации. Это может являться следствием дифференцированного изменения активностей ферментов катаболизма данного нейромедиатора. Кроме того, немаловажным аспектом является региональная специфика и локализация опиатных рецепторов в различных структурах головного мозга. Указанные рецепторы относятся к классу метаботропных, т.е. передача информации осуществляется путем модуляции различных систем вторичных мессенджеров [390].

Известно, что в процессах развития зависимости от морфина участвуют μ - и δ -опиатные рецепторы [394]. Предполагается, что формирование признаков опиной зависимости взаимосвязано с увеличением числа данных рецепторов, участвующих в процессах положительного подкрепления в ЦНС. Хроническое введение морфина сопровождается увеличением количества μ -опиатных рецепторов в разных отделах головного мозга [400]. Противоположность эффектов морфина на метаболизм отдельных нейромедиаторов в отделах головного мозга может объясняться различной плотностью опиатных рецепторов в этих структурах. Морфин является агонистом μ -опиатных рецепторов, высокое содержание которых обнаружено в стволе, фронтальной коре, медиальной области таламуса и некоторых других отделах головного мозга [383]. Этим, вероятно, объясняется более существенное влияние наркотика на метаболизм изученных медиаторов именно в стволовой части мозга при 14-суточной интоксикации.

На протяжении многих лет мозжечок традиционно рассматривается как структура мозга, контролирующая статику и координацию движений. В последние годы появляется все больше клинических и экспериментальных подтверждений его наиболее молодой части – неocerebellума – в контроле высших психических функций [123]. Существуют специальные двусторонние пути, посредством которых мозжечок воздействует на высшую нервную деятельность. Они связывают его с ассоциативными полями больших полушарий [398]. Вследствие этого нейрохимические отклонения в мозжечке, выявленные нами при хронической морфиновой интоксикации, вероятно, могут иметь отношение к различным нарушениям психики при наркоманиях.

Таким образом, хроническая морфиновая интоксикация сопровождается изменением функционирования катехоламиновой системы, наиболее выраженным в таламической области и стволе мозга. Это проявляется усиленной секрецией нейромедиаторов из депо, понижением их уровней в ткани мозга, а также увеличением содержания продуктов катаболизма. В таламической области эти отклонения проявляются в основном на 7-е и 14-е сутки, а в стволе мозга отмечаются на протяжении всего срока морфиновой интоксикации (7-21 сутки). Изменения содержания серотонина и ГАМК менее выражены и проявляются в понижении уровня первого, и повышении содержания второго нейромедиатора в отдельные сроки наркотизации в исследованных отделах мозга.

Сравнительная оценка нейромедиаторных нарушений при длительной алкогольной и морфиновой интоксикации

Клинические наблюдения, свидетельствующие о наличии наследственной отягощенности алкоголизма у пациентов с опиоидной наркоманией [401, 402], позволили сделать предположение, что существуют некоторые общие биологические механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ [18, 137, 403]. Важную роль среди них играют особенности в функционировании нейромедиаторных систем головного мозга. Экспериментально обосновано существование нейрохимической системы «мотивационного комфорта», центральное положение в которой занимают опиоидная, дофаминовая и серотониновая системы мозга [404]. Предполагается, что изменения в процессах взаимодействия указанных нейромедиаторных систем являются важным звеном в механизмах формирования феноменов зависимости от алкоголя и наркотиков.

Результаты многочисленных исследований подтверждают, что именно влияние алкоголя и наркотиков на нейрохимические процессы мозга являются основой развития синдрома зависимости [13, 118, 383, 394]. При этом следует подчеркнуть, что длительное воздействие ПАВ приводит к дисфункции почти всех нейрохимических систем ЦНС, однако далеко не при всех этих нарушениях прослеживается их связь с развитием синдрома зависимости.

Анализ данных нейрохимических исследований, проведенных под руководством И.П. Анохиной [119, 128, 136, 137], позволил сделать вывод о принципиальном единстве центральных механизмов зависимости от разных ПАВ. У веществ, способных вызвать синдром зависимости (алкоголь, наркотики), имеется общее звено фармакологического действия – характерное влияние на катехоламиную нейромедиацию в лимбических структурах мозга, в частности в «системе подкрепления».

Большинство данных о нарушениях функционального состояния нейромедиаторных систем получены при длительных сроках ПАВ (3-6 месяцев) и без учета региональных особенностей головного мозга. Имеются лишь фрагментарные сведения о нейромедиаторных нарушениях при более коротких сроках введения ПАВ (до 1 месяца), которые можно рассматривать как субхронические.

Нами проведен детальный сравнительный анализ нарушений различных нейромедиаторных систем в отдельных регионах мозга крыс при одинаковых сроках введения и сопоставимых дозах алкоголя и морфина.

Введение алкоголя в течение 7 суток (2-я группа) приводило к статистически значимому снижению в коре больших полушарий концентрации дофамина (на 29%) и серотонина (на 68%). В таламической области у животных 2-й группы отмечено снижение уровней глутамата, аспартата и ГАМК (таблица 3.7). При этом в стволе было выявлено снижение (на 79%) уровня дофамина, значительный рост (в 5,8 раза) концентрации гомованилиновой кислоты (таблица 3.8).

При увеличении сроков алкоголизации до 14 суток в коре больших полушарий был отмечен незначительный рост (на 15%; $p < 0,05$) содержания норадреналина, а также снижение (на 57%) уровня серотонина, увеличение (на 44%) концентраций глутамата в сравнении с контролем (таблица 3.9). В таламической области при 14-суточной алкоголизации отмечалось снижение уровней норадреналина (на 46%) и 5-окситриптофана (на 40%), а также установлен незначительный рост (на 12%; $p < 0,05$) концентрации глицина в сравнении с данными показателями в контрольной группе (таблица 3.7).

Таблица 3.7. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот в таламической области головного мозга крыс при хронической алкогольной (числитель) и морфиновой (знаменатель) интоксикации

Параметр	7 суток	14 суток	21 сутки
ДА	$\frac{93}{52^*}$	$\frac{92}{56^*}$	$\frac{50^*}{96}$
3,4-ДОФУК	$\frac{102}{177^*}$	$\frac{102}{106}$	$\frac{108}{110}$
ГВК	$\frac{94}{161^*}$	$\frac{109}{153^*}$	$\frac{150^*}{154^*}$
НА	$\frac{96}{47\%^*}$	$\frac{46^*}{97}$	$\frac{100}{99}$
5-Окситриптофан	$\frac{99}{104}$	$\frac{51^*}{99}$	$\frac{95}{110}$
Серотонин	$\frac{93}{95}$	$\frac{98}{96}$	$\frac{94}{51^*}$
5-ОИУК	$\frac{107}{100}$	$\frac{93}{56^*}$	$\frac{95}{61^*}$
ГАМК	$\frac{56^*}{102}$	$\frac{94}{192^*}$	$\frac{109}{101}$
Глутамат	$\frac{51^*}{142^*}$	$\frac{98}{146^*}$	$\frac{97}{125}$
Аспартат	$\frac{51^*}{66^*}$	$\frac{95}{56^*}$	$\frac{98}{59}$
Глицин	$\frac{97}{71^*}$	$\frac{112^*}{59^*}$	$\frac{107}{58^*}$

Примечание: здесь и в табл. 3.8-3.10 данные выражены в %; за 100% приняты значения соответствующих показателей в контрольной группе; * - статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$)

В стволе головного мозга при 14-суточной алкогольной интоксикации наблюдалось снижение уровня дофамина и увеличение содержания гомованилиновой кислоты.

Введение алкоголя в течение 21 суток вызывало определенные нейромедиаторные нарушения в коре больших полушарий и таламусе. В первом отделе мозга отмечалось статистически значимое снижение уровней дофамина (на 71%) и серотонина (на 48%), а также увеличение концентраций глутамата и ГАМК в сравнении с контролем. В таламусе снижалось содержание дофамина и увеличение уровня его метаболита – гомованилиновой кислоты (на 48%). В данных экспериментальных условиях в стволе снижалась (на 93%) концентрация дофамина на фоне роста (на 157%) уровня гомованилиновой кислоты. Кроме того, при 21-суточной алкогольной интоксикации в данном регионе головного мозга наблюдалось снижение (на 27%) концентрации норадреналина, а также падение уровней серотонина (на 26%), 5-окситриптофана (на 46%), 5-оксииндолуксусной кислоты (на 72%) и глицина (на 18%; $p < 0,05$).

При хроническом введении морфина уровень определяемых нейромедиаторов и их метаболитов в коре больших полушарий в сравнении с другими отделами головного мозга изменялся менее значительно. Содержание одного из метаболитов дофамина – гомованилиновой кислоты – через 7 суток от начала введения морфина повышалось на 43%, а 3,4-диоксифенилуксусной кислоты к концу 14-х суток морфинизации – на 59% в сравнении с контролем.

Уровень серотонина в данном отделе мозга статистически значимо снижался через 21 сутки, а продукта его катаболизма – 5-оксииндолуксусной кислоты – на 14-е и 21-е сутки введения морфина (таблица 3.9). Содержание основного медиатора торможения – ГАМК – повышалось в корковом отделе мозга через 14 и 21 сутки от начала морфинизации. В таламической области к концу первой недели введения морфина отмечалось статистически значимое снижение содержания дофамина и норадреналина при повышении уровней их метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. Содержание серотонина и ГАМК у особей этой группы в данном регионе мозга не отличалось от контрольных значений. Удлинение сроков

наркотизации до 14-ти суток сопровождалось снижением уровня дофамина и повышением содержания гомованилиновой кислоты в таламической области (таблица 3.7).

Таблица 3.8. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот в стволе головного мозга крыс при хронической алкогольной (числитель) и морфиновой (знаменатель) интоксикации

Параметр	7 суток	14 суток	21 сутки
ДА	$\frac{22^*}{73^*}$	$\frac{7^*}{73^*}$	$\frac{8^*}{72^*}$
3,4-ДОФУК	$\frac{108}{196^*}$	$\frac{89}{194^*}$	$\frac{106}{106}$
ГВК	$\frac{557^*}{264^*}$	$\frac{240^*}{221^*}$	$\frac{257^*}{223^*}$
НА	$\frac{86}{59^*}$	$\frac{106}{62^*}$	$\frac{54^*}{99}$
5-Окситриптофан	$\frac{106}{99}$	$\frac{86}{102}$	$\frac{52^*}{107}$
Серотонин	$\frac{94}{96}$	$\frac{96}{63^*}$	$\frac{61^*}{55^*}$
5-ОИУК	$\frac{102}{102}$	$\frac{110}{74^*}$	$\frac{26^*}{99}$
ГАМК	$\frac{103}{147}$	$\frac{106}{107}$	$\frac{102}{101}$
Глутамат	$\frac{112}{87}$	$\frac{106}{101}$	$\frac{106}{114}$
Аспартат	$\frac{102}{135^*}$	$\frac{102}{134^*}$	$\frac{96}{145^*}$
Глицин	$\frac{119}{82^*}$	$\frac{107}{62}$	$\frac{81^*}{55^*}$

При этом концентрации норадреналина и серотонина оставались неизменными в сравнении с аналогичными показателями в контрольной группе, а уровень ГАМК увеличивался на 92%.

Через 21 сутки от начала введения морфина в данном отделе мозга отмечалось повышение содержания синаптического метаболита дофамина – гомованилиновой кислоты, понижение уровней серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты.

Выраженные нейромедиаторные изменения на фоне хронической морфиновой интоксикации отмечались в стволе головного мозга (таблица 3.8). При 7-суточной морфинизации статистически значимо снижалось содержание дофамина (на 28%) и норадреналина (на 42%). При этом повышались уровни их метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. Недельная морфиновая интоксикация не влияла на содержание компонентов серотонинергической системы в данном регионе головного мозга, а уровень ГАМК увеличился по сравнению с контролем.

На 14-е сутки введения морфина (3-я группа) в стволе головного мозга, так же как у животных предыдущей экспериментальной группы, отмечались признаки усиленного высвобождения катехоламинов из депо. Это подтверждало снижение уровней дофамина и норадреналина на 28 и 32%, соответственно, в сравнении с контролем. При этом отмечалось повышение концентраций их метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот (таблица 3.8).

У животных 3-й группы содержание серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты снижалось, тогда как уровень ГАМК не изменялся. Трехнедельная морфиновая интоксикация сопровождалась снижением содержания дофамина и серотонина в стволе мозга. Уровни других определяемых нейромедиаторов при этом не отличались от контроля, а концентрация гомованилиновой кислоты была повышена.

Учитывая ключевую роль дофаминергической нейромедиаторной системы в механизмах формирования алкогольной и наркотической зависимости, нарушения ее функционирования играют особую роль в патогенезе этих заболеваний [119, 387]. Снижение концентрации дофамина при алкогольной интоксикации длительностью 7 суток в коре больших полушарий и стволе головного мозга указывает на достаточно раннее формирование признаков нарушения данной нейромедиаторной системы, что приводит к выраженному дефициту дофаминергической нейротрансмиссии и в более поздние сроки алкоголизации [136].

Значительное снижение концентрации дофамина, а также существенное повышение содержания его метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот – при 7-суточной морфиновой интоксикации в таламической области являются, по-видимому, одними из проявлений взаимодействия опиоидергической и дофаминовой нейромедиаторной систем при длительном поступлении морфина в организм [383]. Согласно современным представлениям, дофаминергическая нейромедиаторная система принимает непосредственное участие в морфин-индуцированной десентизации в таламусе головного мозга [394]. Выявленные изменения функционирования данной системы при 7-суточной морфинизации являются, вероятно, следствием формирования при этом качественно новых рецепторно-метаболических взаимоотношений. Главная роль в данных нарушениях, по мнению некоторых авторов, отводится D₁- и D₂-рецепторам [17, 390].

Особого внимания заслуживает влияние алкогольной и морфиновой интоксикации на дофаминергическую систему в стволе головного мозга. Именно в этой структуре ЦНС локализуется так называемая «система подкрепления», занимающая центральное место в нейрохимических механизмах формирования алкоголизма и наркоманий [119, 136]. В наших экспериментальных условиях наблюдалась однонаправленность изменений содержания дофамина и гомованилиновой кислоты при введении алкоголя и морфина (таблица 3.8).

Введение ПАВ в течение 14 суток не приводило к существенным нарушениям функционирования дофаминергической системы в коре больших полушарий, а в таламической области регистрировалось существенное снижение содержания дофамина при введении морфина и норадреналина при поступлении алкоголя. В стволе мозга при 14-суточной алкогольной и морфиновой интоксикации сохранялась наибольшая выраженность и однонаправленность изменений содержания компонентов дофаминергической нейромедиаторной системы. Введение алкоголя и морфина в течение 21 суток сопровождалось, так же как и в более ранние сроки, выраженным снижением содержания дофамина и существенным повышением в стволе головного мозга уровня его метаболита – гомованилиновой кислоты (таблица 3.8). Однонаправленность эффектов обоих ПАВ при 21-суточной интоксика-

ции на обмен дофамина отмечалась также в таламической области (таблица 3.7).

Таблица 3.9. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот в таламической коре больших полушарий головного мозга крыс при хронической алкогольной (числитель) и морфиновой (знаменатель) интоксикации

Параметр	7 суток	14 суток	21 сутки
ДА	$\frac{77^*}{88}$	$\frac{92}{83}$	$\frac{30^*}{85}$
3,4-ДОФУК	$\frac{109}{125}$	$\frac{94}{159^*}$	$\frac{86}{129}$
ГВК	$\frac{118}{143^*}$	$\frac{116}{116}$	$\frac{100}{117}$
НА	$\frac{98}{108}$	$\frac{109^*}{97}$	$\frac{101}{115}$
5-Окситриптофан	$\frac{75}{137}$	$\frac{121}{133}$	$\frac{104}{126}$
Серотонин	$\frac{34^*}{94}$	$\frac{42^*}{104}$	$\frac{52^*}{72^*}$
5-ОИУК	$\frac{128^*}{103}$	$\frac{101}{68^*}$	$\frac{121}{60^*}$
ГАМК	$\frac{106}{102}$	$\frac{107}{150^*}$	$\frac{110^*}{154^*}$
Глутамат	$\frac{102}{101}$	$\frac{111^*}{117^*}$	$\frac{109^*}{102}$
Аспарат	$\frac{96}{121}$	$\frac{109}{122}$	$\frac{99,9}{129^*}$
Глицин	$\frac{99,8}{105}$	$\frac{94}{97}$	$\frac{95}{115^*}$

Хроническая алкогольная и морфиновая интоксикация оказывают определенное влияние на функционирование серотонинергической нейромедиаторной системы головного мозга [13, 124, 383]. Наиболее выраженные изменения функционального состояния серотонинергической нейромедиаторной системы в изученных регионах мозга наблюдались при 21-суточной интоксикации (таблицы 3.7-3.9). Необходимо отметить идентичность в выраженности снижения концентрации серотонина в коре больших полушарий и стволе головного мозга при введении как алкоголя, так и морфина. Учитывая преимущественную локализацию «системы подкрепления» именно в стволовых структурах ЦНС, а также данные о непосредственном участии опиоидной системы в проявлении патологического влияния алкоголя на нейромедиаторные системы головного мозга [78, 383, 385], можно сделать вывод о принципиальном сходстве влияния пролонгированной интоксикации алкоголем и морфином на серотонинергическую систему в вышеуказанных отделах ЦНС. Кроме того, при трактовке полученных данных необходимо учитывать установленную связь μ -опиоидергической и 5-НТ-ергической систем, а также особенности региональной локализации опиоидных и серотониновых рецепторов в головном мозге [15, 123].

ГАМК-ергическая нейромедиаторная система играет важную роль в опосредовании эффектов алкоголя и морфина на различные структуры ЦНС [126, 134, 390, 394]. При хронической алкогольной и морфиновой интоксикации в ткани головного мозга возникают признаки выраженной нейродезадаптации, что является следствием нарушения равновесия между возбуждающими (аспартат и глутамат) и тормозными (ГАМК и глицин) аминокислотами [125]. Особо отчетливо эти изменения проявляются в коре больших полушарий и таламической области. В первом отделе головного мозга на фоне значительного роста концентрации ГАМК на 14-е и 21-е сутки морфиновой интоксикации отмечается рост уровней глутамата и аспартата. При этом необходимо подчеркнуть схожесть стимулирующего эффекта хронической алкогольной и морфиновой интоксикации на уровни ГАМК и глутамата в данных экспериментальных условиях.

В таламической области при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации отмечались явные признаки дезорга-

низации нейрохимических процессов, что подтверждалось выраженным снижением концентрации аспартата на протяжении всего эксперимента, а также повышением уровней ГАМК и глутамата при 21-суточной интоксикации. Содержание глицина, имея тенденцию к увеличению при введении этанола, снижалось на фоне 14- и 21-суточной морфинизации. В стволе головного мозга на поздних сроках интоксикации отмечались признаки преобладания возбуждающих процессов, что проявлялось повышением содержания аспартата и снижением концентрации глицина.

В мозжечке головного мозга при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации выраженность нейромедиаторных изменений была меньшей по сравнению со стволовой частью головного мозга (таблица 3.10). Безусловно, отдельные структуры головного мозга в силу своих морфофункциональных особенностей по-разному реагируют на влияние различных факторов [13, 123, 391].

Одним из них может являться разная проницаемость гематоэнцефалического барьера для химических агентов в отделы мозга.

Поступающий в организм этанол легко проникает в ЦНС, где распределяется весьма неравномерно. Наибольшие концентрации его обнаруживаются в зрительной зоне коры больших полушарий, гиппокампе, мозжечке, хвостатом ядре и ряде других образований. Если концентрацию этанола в мозжечке принять за 100%, то в зрительной зоне коры, в заднем центральном поле, в верхневисочной области коры, в лобной области коры, в полосатом теле, в бледном шаре она составит 70, 60, 30, 20 и 10%, соответственно. Одной из причин этих особенностей является разное содержание воды в перечисленных структурах, а также их разное кровоснабжение.

Влияние хронической алкогольной интоксикации на дофаминергическую нейромедиаторную систему мозжечка ограничивалось увеличением уровня самого нейромедиатора при 21-суточном введении этанола (на 123%), а также ростом концентрации его метаболита – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты – на 14 сутки интоксикации (на 244%). При длительном введении морфина уровень дофамина не изменялся, тогда как содержание 3,4-диоксифенилуксусной кислоты снижалось на 21 сутки (на

60%), а гомованилиновой – возрастало спустя 7 суток от начала введения наркотика (на 97%).

Таблица 3.10. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот в мозжечке головного мозга крыс при хронической алкогольной (числитель) и морфиновой (знаменатель) интоксикации

Параметр	7 суток	14 суток	21 сутки
ДА	$\frac{121\%}{109\%}$	$\frac{106\%}{95\%}$	$\frac{223\%*}{92\%}$
3,4-ДОФУК	$\frac{119\%}{197\%*}$	$\frac{344\%*}{118\%}$	$\frac{108\%}{108\%}$
ГВК	$\frac{108\%}{109\%}$	$\frac{111\%}{180\%*}$	$\frac{119\%}{223\%*}$
НА	$\frac{104\%}{109\%}$	$\frac{102\%}{180\%*}$	$\frac{89\%}{119\%}$
5-Окситриптофан	$\frac{101\%}{91\%}$	$\frac{94\%}{33\%*}$	$\frac{80\%}{91\%}$
Серотонин	$\frac{110\%}{112\%}$	$\frac{104\%}{95\%}$	$\frac{90\%}{46\%*}$
5-ОИУК	$\frac{118\%}{172\%}$	$\frac{86\%}{113\%}$	$\frac{77\%}{97\%}$
ГАМК	$\frac{101\%}{172\%}$	$\frac{98\%}{163\%*}$	$\frac{99\%}{103\%}$
Глутамат	$\frac{91\%}{98\%}$	$\frac{96\%}{98\%}$	$\frac{103\%}{101\%}$
Аспаргат	$\frac{95\%}{97\%}$	$\frac{99\%}{105\%}$	$\frac{104\%}{97\%}$
Глицин	$\frac{149\%*}{95\%}$	$\frac{122\%}{166\%*}$	$\frac{77\%}{106\%}$

Полученные данные указывают на интенсификацию обмена одного из ключевых нейромедиаторов головного мозга – дофамина – в мозжечке при длительном введении алкоголя и морфина в организм и, возможно, являются одной из причин психических нарушений, развивающихся при алкоголизме и наркоманиях. В ряде исследований установлено, что в мозжечке имеются зоны, функционально связанные с психическими нарушениями. К ним, в частности, относятся боковые отделы полушарий мозжечка [405]. Нарушения психических функций описаны при поражении мозжечка различного генеза, в том числе и при воздействии ряда ПАВ [406].

Хроническая алкогольная интоксикация не оказывала существенного влияния на серотонинергическую нейромедиаторную систему, а также содержание ГАМК в мозжечке (таблица 3.10). Единственным изменением со стороны нейромедиаторных аминокислот при этом было увеличение концентрации глицина (на 49%), что в какой-то мере подтверждает данные о превалировании тормозных процессов в ЦНС при длительном введении этанола [18].

Влияние хронической морфиновой интоксикации на серотонинергическую систему мозжечка выразилось в снижении концентрации 5-окситриптофана (на 67%) спустя 14 суток от начала морфинизации и уровня самого нейромедиатора на 21 сутки введения наркотика (на 51%), а также увеличении содержания метаболической формы – 5-оксииндолуксусной кислоты – при 7-суточной интоксикации морфином (на 72%).

Эффекты ХМИ на содержание нейромедиаторных аминокислот в мозжечке несколько отличались от таковых при длительном введении алкоголя (таблица 3.10). Это проявлялось в более выраженном превалировании тормозных процессов в данном регионе головного мозга на 7-е и 14-е сутки морфинизации и регистрировалось в виде роста концентрации ГАМК в данные временные интервалы (на 72 и 63%, соответственно), а также повышения уровня глицина в двухнедельный период введения наркотика (на 66%).

Увеличение уровней тормозных нейромедиаторных кислот в мозжечке при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации, вероятно, является одним из патогенетических звеньев

нарушения двигательной активности, развивающейся при данных состояниях [407]. Это, в свою очередь, происходит по причине гибели клеток Пуркинье и коррелирует со степенью снижения их популяции в мозжечке [408].

Таким образом, хроническое введение алкоголя и морфина в сопоставимых дозах и сроках интоксикации обладает некоторыми схожими эффектами на состояние нейромедиаторных процессов в ЦНС. Идентичность влияния данных ПАВ на показатели нейромедиации проявляется снижением содержания дофамина в стволе головного мозга, а также статистически значимым увеличением здесь концентрации его метаболита – гомованилиновой кислоты. Схожесть эффектов хронической алкогольной и морфиновой интоксикации проявляется и в виде снижения уровня серотонина в коре больших полушарий и стволе мозга, а также повышения содержания ГАМК в первом отделе. Изменения содержания нейромедиаторных аминокислот в изученных регионах ЦНС при действии алкоголя и морфина носят неоднозначный характер, при этом общие для обоих ПАВ закономерности не прослеживаются. Полученные результаты создают предпосылки к выработке единых подходов при разработке схем метаболической коррекции хронической алкогольной и морфиновой интоксикации. В мозжечке экспериментальных животных, длительно получавших этанол и морфин, выраженность нейромедиаторных нарушений была несколько ниже, чем в стволе мозга. Схожесть эффектов хронической алкогольной и морфиновой интоксикации в данном отделе ЦНС при этом выражалась в отсутствии существенных эффектов на содержание некоторых нейромедиаторных аминокислот (глутамат, аспартат).

Метаболизм глюкозы в печени при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации

Гомостаз глюкозы в крови и клетке является одним из определяющих факторов нормального функционирования организма в целом и отдельно органов в частности. Все процессы, сопряженные с транспортом и метаболизмом глюкозы, контролируются сложным комплексом регуляторных механизмов, включающим гормоны. Гормональные факторы, принимающие участие в этом

процессе, условно можно разделить на три типа [409]. Первый тип гормонов активирует утилизацию глюкозы тканями и ее депонирование в форме гликогена, но тормозит глюконеогенез и вызывает снижение содержания глюкозы в крови. Таким гормоном является инсулин. Второй тип гормонов стимулирует распад гликогена и глюконеогенез, повышая содержание глюкозы в клетке. К гормонам такого типа относят глюкогон, секретин, вазоактивный интестинальный пептид и адреналин. Гормоны третьего типа активируют глюконеогенез в печени, тормозят утилизацию глюкозы различными клетками, в результате чего повышается уровень гликемии. К гормонам такого типа относятся глюкокортикоиды [410].

Печень занимает центральное место в обмене веществ. Особенности морфохимического состава печени и анатомических связей с другими органами дает ей возможность участвовать в регуляции практически всех видов метаболизма и обеспечивать постоянство содержания многих жизненно важных компонентов в организме. Естественно, печень играет ключевую роль и в метаболизме глюкозы.

Хроническая алкогольная интоксикация

В многочисленных поражениях внутренних органов при алкоголизме патологии печени отводится ведущее место [23, 24, 25]. Данный орган несет основную нагрузку в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм. Длительное введение алкоголя максимально загружает пути его метаболизма, превращая печень в основной «орган-мишень». Функциональное состояние данного органа играет важную роль в патогенезе алкогольной болезни. Выявлено, что у пациентов с патологией печени имеются клинические особенности алкоголизма, заключающегося в более высокой наследственной отягощенности заболевания, раннем начале и большей скорости формирования основных клинических симптомов [13]. Помимо того, что печень является главной мишенью для алкоголя, это еще и основной орган, ответственный за гомеостаз глюкозы и энергетический обмен в организме. Изучение нарушений данного обмена при действии этано-

ла позволит приблизиться к пониманию событий на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях.

Хроническое потребление алкоголя приводит к развитию адаптации всех внутриклеточных систем к постоянно повышенной концентрации этанола в крови, а, следовательно, и в клетке. Выявлены изменения активностей ряда ферментов углеводного обмена в печени крыс при длительном (3,5 месяцев) потреблении алкоголя в качестве единственного источника жидкости [72]. Одним из симптомов хронической алкогольной интоксикации (4 месяца) является гипогликемия [75]. Это связано с развитием дисбаланса между образованием и утилизацией глюкозы при длительном употреблении этанола. Данные изменения могут явиться следствием влияния алкоголя на отношение свободных НАД⁺/НАДН в клетках печени, что в итоге приводит к угнетению глюконеогенеза и гипогликемии [411]. Выявлены также изменения функционального состояния ПФП при хронической алкогольной интоксикации [32, 412].

Большинство данных о нарушениях углеводного обмена в печени получены при длительных сроках алкоголизации (3-8 месяцев). Однако практически отсутствуют сведения о нарушениях метаболизма глюкозы при более коротких сроках введения этанола (до 1 месяца), которые можно рассматривать как субхронические. Очевидно, что именно в этот период происходит трансформация острых эффектов этанола в патохимические отклонения, характерные для хронической алкогольной интоксикации.

Введение алкоголя в течение 14-ти суток (2-я группа) сопровождалось ингибированием в печени активности одного из ключевых ферментов гликолиза – ГЛК (таблица 3.11) [9-А]. Со сниженной скоростью глюкокиназной реакции сопоставим повышенный уровень глюкозы в печеночной ткани, а также увеличение содержания данного субстрата в сыворотке крови животных 2-й экспериментальной группы. Одним из факторов, способствующих развитию гипергликемии в данных условиях, может выступать снижение концентрации гликогена в печени, уровень которого составлял 81% от контроля (таблица 3.12). Изменений активностей других исследованных ферментов гликолиза и ПФП при введении алкоголя в течение 14-ти суток не выявлено. Несмотря на развивающуюся в данных экспериментальных услови-

ях гипергликемию, концентрация инсулина в сыворотке не отличалась от контрольного уровня (таблица 3.11), что указывает на превалирование других, не связанных с нарушением функций β -клеток, механизмов регуляции метаболизма глюкозы в печени при 14-суточной алкогольной интоксикации. Функциональная активность щитовидной железы при этом оставалась стабильной, на что указывали неизменные уровни тиреоидных гормонов и ТТГ.

Увеличение алкоголизации экспериментальных животных до 29-ти суток сопровождалось более существенными сдвигами в функционировании изученных путей метаболизма глюкозы в печени, чем при предыдущем сроке. У животных 3-й группы было выявлено снижение активностей ферментов начальных стадий гликолиза – ГК и ГЛК (таблица 3.11). Ингибирование скоростей данных реакций является, вероятно, одной из основных причин увеличения содержания глюкозы в печени при 29-суточной алкогольной интоксикации (таблица 3.12). Концентрация данного субстрата при этом повышала и контрольный уровень (на 55%), и таковой у особей 2-й экспериментальной группы. Определенный вклад в вышеуказанные изменения вносило снижение содержания гликогена в печени крыс при 29-суточной алкогольной интоксикации.

Еще одним важным, на наш взгляд, эффектом 29-суточной алкогольной интоксикации является увеличение активности ЛДГ в печени крыс и как следствие этого – рост концентрации лактата. Эти данные указывают на анаэробную переориентацию гликолиза в печени при длительном поступлении алкоголя в организм. У животных 3-й группы был снижен уровень Г-6-Ф, что является еще одним, наряду с ростом содержания глюкозы в печени, следствием ингибирования активности ферментов начальных стадий гликолиза.

Таблица 3.11. – Активность ферментов гликолиза в печени (нмоль/мг/мин), уровень гликемии и гормонов в крови крыс при хронической алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа (контроль)	2-я группа (14 суток)	3-я группа (29 суток)
ГК	4,06 (3,80;4,50)	4,01 (3,56;4,19)	2,91 (2,46;3,16)
ГЛК	7,55 (6,94;8,09)	5,99 (5,14;6,52)*	5,34 (5,12;5,86)*
ФФК	7,74 (7,17;8,29)	7,43 (7,11;7,62)	7,01 (5,26;8,06)
ПК	77,0 (70,4;81,4)	82,3 (78,1;86,7)	71,2 (64,3;78,1)
ЛДГ	107,3 (101,7;112,0)	114,4 (106,7;128,7)	158,1 (152,8;164,3)*
Гликемия (моль/л)	4,48 (3,97;5,02)	5,78 (5,27;6,14)*	5,09 (4,87;5,18)
Инсулин (моль/л)	81,9 (72,8;92,4)	78,8 (71,6;84,4)	69,3 (60,7;78,6)*
T ₃ (нмоль/л)	3,66 (3,44;3,79)	2,92 (2,63;3,07)	2,26 (2,05;2,63)*
T ₄ (нмоль/л)	60,1 (56,4;69,2)	46,5 (40,1;56,3)	44,2 (38,6;49,3)*
ТТГ (мМЕ/л)	0,4 (0,32;0,51)	0,4 (0,39;0,47)	0,55 (0,47;0,69)

Таблица 3.12. – Содержание субстратов углеводного обмена в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации (мкмоль/г)

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа (контроль)	2-я группа (14 суток)	3-я группа (29 суток)
Глюкоза	7,16 (6,65;7,82)	9,09 (8,91;10,84)*	11,13 (10,01;13,26)*
Г-6-Ф	0,40 (0,30;0,53)	0,37 (0,33;0,56)	0,26 (0,19;0,36)*
Пируват	0,13 (0,09;0,19)	0,15 (0,14;0,24)	0,16 (0,14;0,26)
Лактат	2,64 (2,40;2,81)	2,68 (2,50;2,88)	3,41 (3,26;3,64)*
Гликоген	151,8 (142,1;166,4)	127,4 (126,1;131,6)	123,9 (116,7;130,6)*

Введение алкоголя в течение 29-ти суток приводило к снижению скорости транскетолазной реакции (на 33%) и падению уровня пентоз в печени (таблица 3.13). О снижении активности одного из основных ферментов ПФП – транскетолазы – при длительном введении алкоголя сообщалось и ранее [412, 413]. Эти результаты были получены при длительных (4-6 месяцев) сроках алкоголизации. Данный эффект этанола, как полагают, является одним из следствий его влияния на обмен тиамин. Снижение активности ТК при хронической алкогольной интоксикации, вероятно, обусловлено формированием у крыс В₁-гиповитаминозного состояния, что является следствием снижения потребления пищи на фоне длительного введения этанола и нарушения при этом процессов всасывания в ЖКТ [33, 414]. Полученные нами результаты указывают на то, что перестройка одного из основных путей метаболизма глюкозы в печени – ПФП – происходит уже спустя несколько недель после начала введения алкоголя и должна учитываться в качестве одного из идентификационных признаков трансформации острой интоксикации этанолом в хроническую.

Таблица 3.13. – Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин), содержание пентоз (мкмоль/г) в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа (контроль)	2-я группа (14 суток)	3-я группа (29 суток)
Г-6-ФДГ	3,98 (3,71;4,16)	3,58 (3,46;3,71)	4,16 (3,88;4,28)
6-ФГДГ	4,16 (4,01;4,48)	4,26 (3,86;4,61)	3,86 (3,41;3,95)
ТК	17,4 (16,2;18,1)	16,2 (14,3;18,3)	11,7 (9,6;13,9)*
Пентозы	5,81 (5,66;6,02)	5,51 (5,42;5,73)	3,54 (3,29;4,08)*

Использование метода пошагового дискриминантного анализа для показателей гликолиза подтвердило наличие нарушений функционирования этого метаболического пути в печени в разные сроки ХАИ (рисунок 3.7). Наибольшая отдаленность по 1-й и

2-й дискриминантным функциям, в сравнении с контрольной группой, регистрировалась при 28-суточном введении этанола.

Данная модель является статистически значимой (величина критерия Фишера (F) = 10,84, $p < 0,0000$). Наиболее информативными показателями при этом являлись ГЛК и ЛДГ. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор.1) вносили переменные ГЛК, ЛДГ и пируват. Этими показателями в 97% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции $r=0,98$). В 80% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями ГЛК, ПК и Г-6-Ф (коэффициент канонической корреляции $r=0,77$).

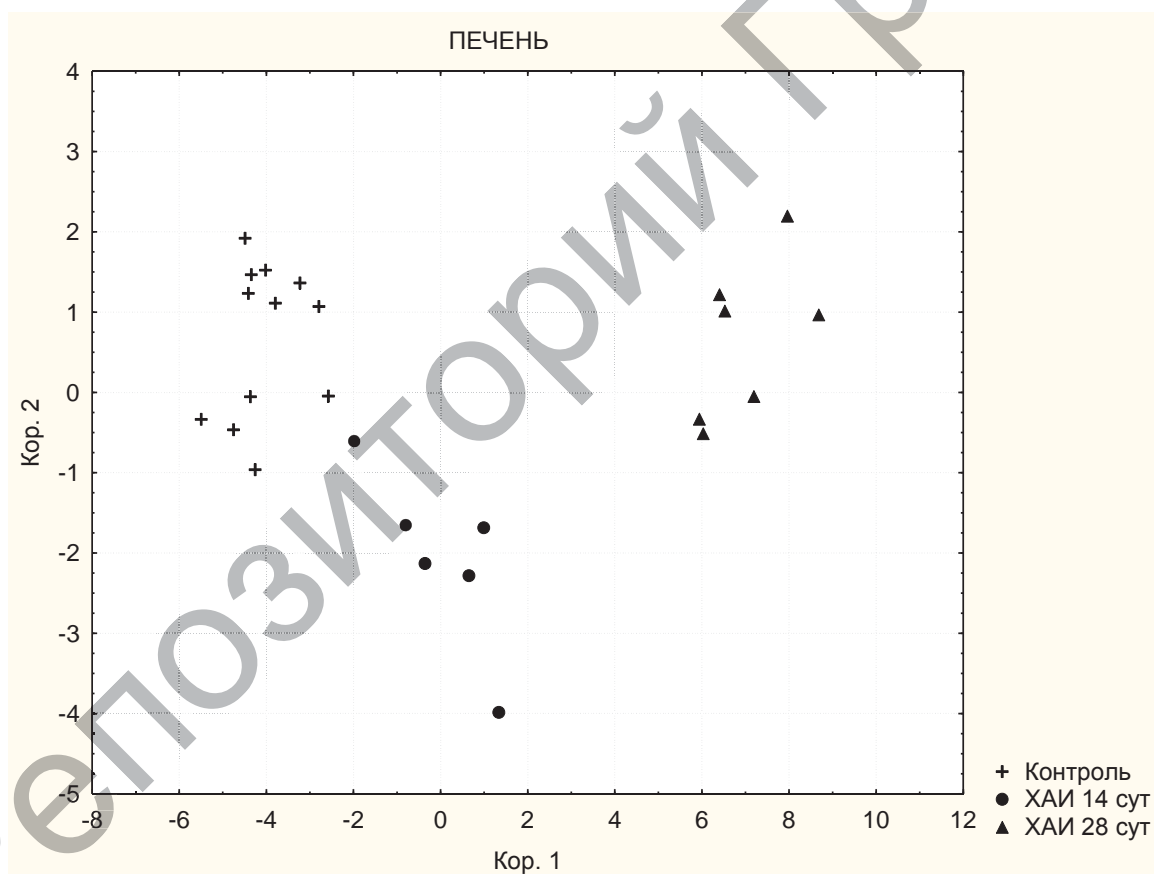


Рисунок 3.7. – Расположение реализаций экспериментальных групп для показателей гликолиза в печени крыс на плоскости двух главных компонентов в динамике хронической алкогольной интоксикации

Схожее смешение по 1-й и 2-й дискриминантным функциям при ХАИ было выявлено при применении метода пошагового

дискриминантного анализа для суммарного блока показателей гликолиза и ПФП в печени экспериментальных животных (рисунок 3.8).

Данная модель является статистически значимой (величина критерия Фишера ($F=11,19$, $p<0,0000$)). Наиболее информативными показателями при этом являлся лактат. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор.1) вносили переменные пируват, лактат, ЛДГ и Г-6-ФДГ. Этими показателями в 97% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции $r=0,98$). В 84% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор.2) обеспечивалась показателями – Г-6-ФДГ, ГЛК (коэффициент канонической корреляции $r=0,86$).

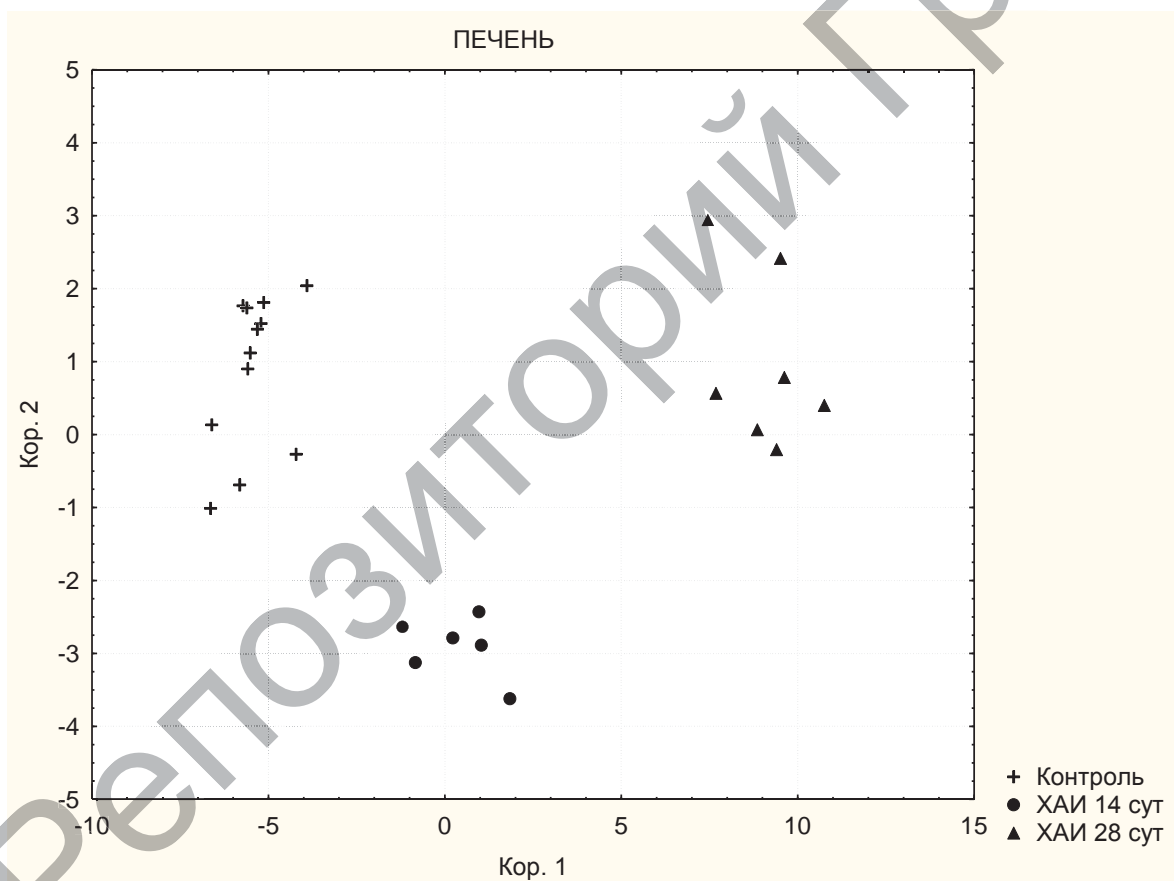


Рисунок 3.8. – Расположение реализаций экспериментальных групп для показателей гликолиза и ПФП в печени крыс на плоскости двух главных компонент при ХАИ

Введение алкоголя в течение 29-ти суток сопровождалось изменением уровня инсулина в сыворотке экспериментальных

животных (таблица 3.11), который у особей 3-й группы составлял 84% от контроля.

Существуют предположения, что сдвиг редокс-состояния и изменения энергетического обмена играют ведущую роль в многочисленных опосредованных эффектах этанола при его длительном поступлении в организм [63, 71, 72]. Это проявляется в виде изменения уровня гликемии путем перестройки функционирования гликолиза, глюконеогенеза и гликогенолиза. Следствием данных эффектов являются компенсаторные изменения эндокринной деятельности желез внутренней секреции. Алкоголь оказывает влияние на секрецию инсулина путем влияния на ЦНС, рилизинг-факторы и цАМФ.

Длительное введение алкоголя сопровождается определенными изменениями функционального состояния щитовидной железы (таблица 3.11). У животных, получавших алкоголь в течение 29 суток, выявлялось снижение уровней тироксина (на 31%) и трийодтиронина (на 36%). При прочих равных условиях это может являться одной из причин нормализации гликемии в данных экспериментальных условиях.

Нарушение функционального состояния щитовидной железы при длительной алкоголизации является следствием токсического влияния этанола на ее паренхиму, что, как известно, сопровождается нарушением синтеза тироксина [415, 416]. Кроме того, у лиц, злоупотребляющих алкоголем, снижаются уровни тироксинсвязывающего глобулина и трийодтиронина в сыворотке крови, что частично подтверждается нашими данными. Одним из ведущих механизмов при этом является повышение резистентности щитовидной железы к действию ТТГ, уровень которого при 29-суточной алкоголизации имеет тенденцию к увеличению ($p > 0,05$). Снижение концентраций тиреоидных гормонов является, вероятно, следствием прямого токсического действия алкоголя. Это подтверждается литературными данными о повышении реактивности щитовидной железы и истощаемости ее функции при хронической алкогольной интоксикации [415].

Таким образом, алкогольная интоксикация в относительно непродолжительные сроки (до 1 месяца) сопровождается нарушениями метаболизма глюкозы по пути гликолиза и ПФП, отклонениями в обмене гликогена в печени и функционировании

инсулярного аппарата поджелудочной железы. Эти нарушения следует рассматривать в качестве одного из модулей начальной стадии патохимической картины хронической алкогольной интоксикации и учитывать при разработке дифференцированных схем метаболической коррекции длительной алкогольной интоксикации.

Хроническая морфиновая интоксикация

Длительное потребление препаратов опиной группы сопровождается поражением многих внутренних органов, особенно печени, которая является при этом главным «органом-мишенью» [13, 285, 383, 393]. У многих пациентов, потребляющих опиные препараты, обнаруживаются поражения печени различной выраженности. В частности, наблюдаются изменения активности аминотрансминаз в сыворотке, показателей тимоловой пробы, концентрации билирубина [118, 396]. Смертность пациентов с наркоманией от соматических заболеваний, в том числе от болезней печени, занимает наибольшую долю и достигает 32% [417]. Формирование наркомании как болезненного состояния представляет собой процесс, который включает проявление специфических симптомов и осложнений хронической интоксикации в психической и соматической сферах [393]. Хроническое поступление опиных препаратов в организм является пусковым механизмом последующего каскада патологических реакций, которые затрагивают ключевые стороны метаболизма. Фактор интоксикации играет при этом ведущую, можно даже сказать универсальную роль.

Новой и недостаточно изученной проблемой длительной наркотизации является формирование эндотоксикоза. Он представляет собой сложное многокомпонентное явление, на начальных стадиях которого принимают участие как экзо-, так и эндотоксины [292, 418]. Приоритетное значение при этом приобретает эндогенная интоксикация, прогрессирование которой приводит к нарастанию патохимических сдвигов и несостоятельности гомеостаза [419, 420]. Изучение метаболических механизмов эндотоксикозов позволило выделить 38 промежуточных продуктов углеводного, липидного и белкового обменов, 11 из которых в случае

их избыточного содержания способны вызвать эндотоксикацию [418, 420, 421]. Важным фактором, оказывающим существенное влияние на развитие эндотоксикоза, является активация свободнорадикального окисления, образования активных форм кислорода и ПОЛ под действием опиатов [422, 423].

Механизмы активации ПОЛ при употреблении наркотиков обусловлены ингибированием ферментов тканевого дыхания и ослаблением антиокислительной защиты в результате истощения в клетке растворимых в липидах антиоксидантов [391, 422]. При этом следует также учитывать способность наркотиков стимулировать выброс катехоламинов в кровяное русло [13, 423]. Нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса при наркомании носят долговременный характер и в значительной степени сохраняются после прекращения приема наркотиков.

Выраженность нарушений углеводного обмена при действии опиатов зависит от длительности приема и дозы [15, 236]. Вполне понятно, что имеются определенные различия в действии морфина при острой и хронической интоксикации, поэтому оба состояния правильнее рассматривать отдельно.

Введение морфина в течение 7-ми суток приводило к статистически значимому ингибированию изученных ферментов гликолиза. Причем данный эффект проявляется как в отношении необратимых киназных реакций – ГК, ФФК, ПК – так и для ЛДГ. В наибольшей степени ингибирование проявляется у ПК – на 42% от контрольного уровня, у ЛДГ оно составляет 36%, у ФФК – 30%, а у ГК – 29%. Снижение активности ключевых ферментов гликолиза согласовывалось с понижением уровня субстратов этого метаболического пути. Содержание глюкозы в печени уменьшалось при этом до 56% ($p < 0,001$), а глюкозо-6-фосфата – до 40% ($p < 0,001$) от значений контрольной группы. Такие выраженные изменения уровня метаболитов начальных стадий гликолиза у особей 2-й группы могут быть в определенной степени обусловлены понижением профиля гликемии. Содержание уровня глюкозы в сыворотке крови на фоне 7-дневной морфиновой интоксикации снижалось в сравнении с контролем ($5,33 \pm 0,29$; $4,17 \pm 0,33$ ммоль/л, соответственно, $p < 0,02$).

Гликемия – один из центральных метаболических показателей, находящихся под сложным, многовекторным контролем.

Одним из главных регуляторных факторов в этом процессе является гормональный. Содержание инсулина у животных 2-й группы не изменялось в сравнении с контролем, тогда как уровень тироксина снижался на 30% ($86,4 \pm 7,9$; $61,0 \pm 5,7$ ммоль/л, соответственно $p < 0,05$). Это, при прочих равных условиях, может иметь отношение к уменьшению профиля гликемии. С ингибированием активности ПК согласовывалось снижение уровня пирувата к концу недельного периода интоксикации. Содержание этого субстрата снижалось на 27% ($p < 0,05$). Концентрация лактата в данной экспериментальной группе не отличалась от контроля, несмотря на сниженную активность ЛДГ.

Двухнедельная морфиновая интоксикация сопровождалась менее выраженными изменениями гликолиза в печени, чем 7-дневное введение наркотика. У особей 3-й группы снижалась только активность ФФК, тогда как скорости ГК, ПК и ЛДГ не отличались от контрольного уровня. Содержание глюкозы и глюкоза-6-фосфата оставалось ниже уровня контрольной группы, однако их концентрация повышались в сравнении с 7-суточной интоксикацией. Одним из механизмов снижения содержания глюкозы в печени у животных 3-й группы может быть уменьшение уровня инсулина в крови в данный период. Содержание пирувата и лактата в печени при двухнедельной морфиновой интоксикации не отличалось от аналогичного показателя в контрольной группе.

Введение морфина в течение трех недель приводило к ингибированию активности ФФК, ПК и ЛДГ. Степень ингибирования ФФК была выражена в наибольшей мере – на 42% в сравнении с контрольной группой, тогда как активность ПК снижалась на 24% ($p < 0,05$), а ЛДГ – на 26% ($p < 0,02$). Скорость ГК при этом не изменялась. Содержание глюкозы при трехнедельной интоксикации морфином нормализовывалось, тогда как уровень глюкоза-6-фосфата оставался пониженным, как и у животных 3-й группы. Нормализация уровня глюкозы в печени при 21-дневной морфиновой интоксикации может являться следствием повторного, после двух недель, ингибирования большинства изученных ферментов гликолиза. Следует отметить, что на этом фоне отмечалось статистически значимое, в сравнении с контролем, снижение уровня инсулина и тироксина в крови. Содержание пирувата и

лактата в печени животных 4-й группы не отличалось от контроля.

Таким образом, хроническая морфиновая интоксикация приводит к ингибированию гликолиза в печени, степень выраженности которого зависит от длительности введения наркотика. Наиболее выраженные эффекты морфина выявляются спустя неделю. На 14-е сутки морфиновой интоксикации наблюдается относительная нормализация состояния гликолиза, что проявляется в большей степени по активности ферментов данного метаболического пути. Увеличение сроков введения морфина до трех недель приводит к повторному ингибированию ферментов гликолиза, что может рассматриваться как дезадаптация регуляторных механизмов метаболизма, требующая целенаправленной коррекции.

Сравнительная оценка нарушений метаболизма глюкозы в печени при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации

Печень играет важную роль в метаболическом цикле этанола, поступающего в организм, и является его основным «органом-мишенью». Метаболические нарушения в печени являются первичными при алкогольной интоксикации [23-25, 74]. В данном органе при этом изменяются процессы энергообеспеченности и детоксикации, что приводит к метаболическим и функциональным нарушениям во многих тканях организма, в частности в головном мозге [424]. Как известно, печень также является основным органом ответственности за гомеостаз глюкозы и энергетический обмен в организме. Понимание механизмов метаболических нарушений в данном органе при длительном потреблении алкоголя необходимо для обоснования целенаправленной метаболической коррекции многочисленных нарушений, возникающих при алкогольной интоксикации.

Степень нарушений углеводного обмена при действии опиатов зависит от сроков наркотизации [236]. Нарушения режима питания [388], а также эндокринные расстройства [425], развивающиеся у пациентов с зависимостью от опиатов, вполне оправдывают интерес к изучению эффектов длительного их воздейст-

вия, например морфина, на углеводный обмен. При оценке данных о его хроническом влиянии на обмен углеводов, помимо глубоко метаболических эффектов, необходимо учитывать ряд дополнительных факторов. Это непосредственное действие морфина на различные органы и ткани [13, 388, 393], повреждение печени [285], а также сопутствующая астенизация [118, 389, 395].

Кроме того, токсические эффекты алкоголя и морфина проявляются в отношении желез внутренней секреции (щитовидной, поджелудочной и др.) и сопровождаются как структурными, так и функциональными нарушениями их деятельности [367, 425, 426].

В данном разделе изложена сравнительная характеристика функционального состояния гликолиза и пентозофосфатного пути в печени, а также содержание гормонов щитовидной и поджелудочной желез в сыворотке крови крыс на сопоставимых экспериментальных моделях хронической алкогольной и морфиновой интоксикации.

Необходимо отметить, что влияние хронической алкогольной и морфиновой интоксикации на начальные стадии гликолиза обнаруживает определенное сходство (таблица 3.14). На фоне измененной активности ГК при 2-недельном введении этанола и морфина отмечалось ингибирование активности ГЛК на поздних сроках интоксикации (21 и 29 суток). Известно, что активность ГЛК зависит от пищевого режима и снижается при голодании, а нагрузка глюкозой нормализует активность фермента [427]. Это является следствием кинетических особенностей ГЛК: он проявляет активность при высокой концентрации глюкозы. Наряду со снижением активности ГЛК при голодании наблюдается уменьшение величины K_m и изменение зависимости скорости реакции от температуры [428]. Однако механизм снижения активности ГЛК, опосредованный падением концентрации глюкозы в печеночной ткани, реализовался в наших экспериментах только при хронической морфиновой интоксикации. При длительном введении этанола изменение скорости глюкокиназной реакции происходило на фоне роста уровня глюкозы в печени. По всей видимости, в данной ситуации на первый план выходят гормональные механизмы регуляции активности ГЛК. Несомненно, что инсулин играет решающую роль в регуляции данного фермента [427].

Этот гормон оказывает на активность ГЛК бифазный индуцирующий эффект с началом второй фазы активирования через 6 часов [429]. Активация происходит за счет увеличения количества молекул фермента с увеличением внутриклеточного уровня ц-ГМФ. Учитывая снижение концентрации инсулина при 29-суточной алкогольной интоксикации, снижение активности ГЛК в данных экспериментальных условиях является вполне объяснимым.

Характерно разнонаправленное влияние длительной алкогольной и морфиновой интоксикации на активность ЛДГ: активирование при введении этанола и ингибирование при хронической морфиновой интоксикации. При хроническом потреблении алкоголя происходит адаптация многих внутриклеточных структур к постоянно высокой концентрации этанола в крови, а также в клетке [19, 31]. При этом происходят перестройки в ферментных системах, которые направлены на компенсацию нарушений проницаемости клеточных мембран и т.д. Одним из возможных объяснений изменения увеличения активности ЛДГ при 29-суточной алкогольной интоксикации может являться накопление глюкозы в печени, с одной стороны, а также изменение соотношения НАД/НАДН⁺ и формирование в печени при этом гипоксической ситуации, с другой стороны. Кроме того, существенное влияние на углеводный обмен, помимо самого этанола, оказывает его метаболит – ацетальдегид, что при прочих равных условиях вносит вклад в формирование данных нарушений. Снижение скорости лактатдегидрогеназной реакции при длительном введении морфина наблюдается на фоне сниженного уровня глюкозы как в печеночной ткани, так и в сыворотке крови.

Отмечено схожее влияние хронической алкогольной и морфиновой интоксикации на эндокринную функцию щитовидной железы, что выражалось в снижении уровней тиреоидных гормонов на поздних сроках введения этанола и наркотика. Нарушение функционального состояния щитовидной железы при длительной интоксикации является следствием токсического влияния ряда ксенобиотиков на ее паренхиму, которая, как известно, сопровождается нарушением синтеза Т₄ [367]. Кроме того, у лиц злоупотребляющих алкоголем и наркотиками, снижаются уровни тироксинсвязывающего глобулина и Т₃ в сыворотке крови, что частич-

но было подтверждено в нашем исследовании. Одним из ведущих механизмов при этом является повышение резистентности щитовидной железы к действию ТТГ, уровень которого при 29-суточной алкоголизации имеет тенденцию к увеличению ($p > 0,05$). Снижение концентраций тиреоидных гормонов является, вероятно, следствием прямого токсического действия алкоголя и морфина. Это подтверждается литературными данными о повышении реактивности щитовидной железы и ее истощаемости при хронических интоксикациях [367].

Таким образом, нарушения метаболизма глюкозы в печени при длительной интоксикации алкоголем и морфином имеют свои особенности и зависят от сроков введения данных веществ.

Двухнедельная интоксикация приводит к противоположным сдвигам в содержании глюкозы, что не совсем соотносится с изменениями активности ключевых ферментов гликолиза и ПФП. В определенной степени это можно объяснить гормональными сдвигами в организме экспериментальных животных. Введение морфина в течение 14 суток приводило к снижению в сыворотке крови уровня инсулина, T_4 и T_3 , тогда как этанол в данных условиях не влиял на содержание этих гормонов.

Увеличение длительности интоксикации до 3-4-х недель также выявляло индивидуальные метаболические эффекты алкоголя и морфина на обмен глюкозы в печени. Морфин в эти сроки приводил к более выраженному ингибированию ключевых ферментов гликолиза по сравнению с этанолом, однако уровень глюкозы в печени повышался только при введении последнего.

В данных экспериментальных условиях отмечалась схожесть эффектов алкоголя и морфина в отношении изменения активностей ГЛК, ТК и содержания Г-6-Ф, тогда как на более ранних сроках интоксикации таких совпадений не отмечалось. Такая же схожесть проявлялась и в отношении гормональных показателей: алкоголь и морфин снижали уровни инсулина и тиреоидных гормонов при пролонгированном введении (таблица 3.15).

Таблица 3.14. – Активность ферментов гликолиза и ПФП, а также содержание субстратов углеводного обмена в печени крыс при хронической алкогольной (числитель) и морфиновой (знаменатель) интоксикации

Параметр	14 суток	<u>Хаи 29 сут.</u> <u>Хми 21сут.</u>
ГК	<u>99%</u> 96%	<u>72%</u> 92%
ГЛК	<u>79%*</u> 86%	<u>71%*</u> <u>65%*</u>
ФФК	<u>96%</u> 62%*	<u>90%</u> 58%*
ПК	<u>107%</u> 96%	<u>92%</u> 76%*
ЛДГ	<u>106%</u> 83%	<u>147%*</u> 73%*
Глюкоза	<u>127%*</u> 74%*	
Г-6-Ф	<u>92%</u> 75%*	<u>65%*</u> <u>72%*</u>
Пируват	<u>115%</u> 104%	<u>123%</u> 107%
Лактат	<u>101%</u> 97%	<u>129%*</u> 104%
Г-6-ФДГ	<u>90%</u> 88%	<u>104%</u> 83%
6-ФГДГ	<u>102%</u> 123%	<u>93%</u> 103%
ТК	<u>93%</u> 65%*	<u>67%*</u> <u>60%*</u>

Примечание: здесь и в табл. 3.15 за 100% приняты значения соответствующих показателей в контрольной группе; * - статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$); светло-серым цветом выделена схожесть эффектов ХАИ и ХМИ; темно-серым – различия эффектов ХАИ и ХМИ

Таблица 3.15. – Содержание глюкозы, инсулина, гормонов щитовидной железы и тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ) в сыворотке крови крыс при хронической алкогольной (числитель) и морфиновой (знаменатель) интоксикации

Параметр	14 суток	<u>Хаи 29 сут.</u> <u>Хми 21сут.</u>
Гликемия (моль/л)	<u>129%*</u> 112%	<u>113%</u> 109%
Инсулин (пмоль/л)	<u>96%</u> 70%*	<u>84%*</u> <u>60%*</u>
T ₄ (нмоль/л)	<u>80%</u> 64%*	<u>62%*</u> <u>62%*</u>
T ₃ (нмоль/л)	<u>77%</u> 65%*	<u>73%*</u> <u>69%*</u>
ТТГ (мМЕ/л)	<u>100%</u> 250%*	<u>137%</u> 260%*

Таким образом, при длительной интоксикации (3-4 недели) проявляется выраженная схожесть эффектов этанола и морфина на метаболизм глюкозы в печени и эндокринную деятельность щитовидной и поджелудочной желез в отличие от более ранних (14 суток) сроков введения данных веществ в организм. Полученные данные дополняют предположения о возможном единстве механизмов некоторых периферических процессов, развивающихся в результате хронической алкогольной и морфиновой интоксикации, и позволяет наметить пути разработки единых схем метаболической коррекции данных соединений.

Состояние углеводного обмена в мышечной ткани при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации

Мышечная ткань составляет порядка 40% от массы тела человека. Биохимические процессы, протекающие в мышцах, оказывают большое влияние на весь организм. Углеводный и энергетический обмен играют особую роль в обеспечении функциональной активности мышечной ткани в условиях нормы и при патологии. В отличие от других тканей мышцы способны быстро переходить от состояния покоя к максимальной активности, что требует соответствующего энергообеспечения. Резкое увеличение потребности в АТФ, как в источнике энергии, удовлетворяет-

ся в данных условиях в основном за счет энергии гликолиза. При этом используется глюкоза, поступающая из крови, а также образующаяся в результате гликогенолиза [430]. При механической работе в мышечной ткани ускоряется функционирование химического аппарата, который снабжает их энергией. В скелетной мускулатуре, в отличие от печени, внутримышечное содержание глюкозы очень незначительно. В миоцитах ГК не является регуляторным ферментом, в отличие от ФФК, которая проявляет большую активность при увеличении скорости фосфорилирования фруктозо-6- фосфата, когда его концентрация уменьшается [368]. В период нагрузки, когда метаболизм в скелетной мышце ускоряется, увеличивается и утилизация данной тканью глюкозы из крови. Регуляция гликолиза в мышечной ткани разделена между ГК и ФФК. Вследствие этого глюкоза превращается в гликоген даже в условиях, когда гликолиз частично ингибирован на уровне фосфофруктокиназной реакции [381]. Регуляция гликолиза в мышечной ткани на уровне ФФК может происходить путем изменения концентрации адениннуклеотидов. Этот механизм можно рассматривать как «последовательный контроль», включающий следующие стадии: нервный импульс → сокращение → изменение концентрации адениннуклеотидов → повышение скорости гликолиза.

Хроническая алкогольная интоксикация

В общеврачебной практике все чаще встречаются пациенты с заболеваниями внутренних органов, которые обусловлены влиянием длительного введения алкоголя в организм при отсутствии у них типичных признаков алкоголизма [13, 118]. К системным эффектам хронической алкогольной интоксикации относится атрофия скелетной мускулатуры (синдром «muscle wasting»). При этом может наблюдаться значительная потеря мышечной ткани, причиной которой является нарушение образования белков [11, 12]. Одним из последствий злоупотребления алкоголем является хроническая миопатия, проявляющаяся мышечной атрофией и слабостью [41, 147]. Длительное употребление алкоголя меняет стабильность транскрипции м-РНК сократительных белков, вызывая развитие алкогольной скелетной миопатии.

тии [11]. Установлено, что потеря протеинов мышечной тканью обусловлена белковым недоеданием на фоне дефицита тиамина у большинства пациентов с алкоголизмом [33].

Без сомнения, мышечная ткань отличается от других тканей организма сильно выраженной потребностью в мощном энергообеспечении, поэтому здесь существуют специфические механизмы контроля, играющие определяющую роль в регуляции утилизации таких субстратов, как глюкоза и гликоген [381]. Выявлены нарушения углеводно-энергетического обмена в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации [113, 431].

Обнаруженные изменения функционального состояния основных путей метаболизма глюкозы в мышцах выявлены при длительных сроках алкоголизации (3-6 месяцев). Однако практически отсутствуют данные о нарушениях энергетического обмена в мышечной ткани при менее продолжительном введении этанола. Исследование функционального состояния основных путей метаболизма глюкозы в мышцах при так называемых субхронических сроках (до 1 месяца) алкоголизации позволит приблизиться к пониманию процессов, происходящих при переходе острой алкогольной интоксикации в хроническую. Это даст возможность оптимизировать раннюю диагностику алкоголизма, что, в свою очередь, будет полезным в комплексном лечении и профилактике данной патологии.

Введение алкоголя в течение 14-ти суток не оказывало существенного влияния на функциональное состояние гликолиза и ПФП в мышечной ткани крыс (таблицы 3.16-3.18) [10-А]. Ниже значений контрольной группы регистрировалась только активность ТК, что, вероятно, объясняется влиянием алкоголя на метаболизм тиамина при его длительном введении в организм [33]. У животных 2-й экспериментальной группы было выявлено увеличение концентрации глюкозы в сыворотке крови при стабильном уровне инсулина (таблица 3.16). Несмотря на гипергликемию, развивающуюся у крыс при 14-суточной алкогольной интоксикации, уровень глюкозы в мышечной ткани у них не отличался от контрольного. Это, вероятно, объясняется особенностями регуляции транспорта глюкозы в мышцах, которая чувствительна к дей-

ствию факторов, отличных от концентрации внеклеточной глюкозы [381].

Таблица 3.16. – Активность ферментов гликолиза в скелетной мускулатуре (нмоль/мг/мин), уровень гликемии и инсулина в крови крыс при хронической алкогольной интоксикации

ПАРАМЕТР	ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ГРУППЫ		
	1-я группа (контроль)	2-я группа (14 суток)	3-я группа (29 суток)
ГК	31,5 (26,5; 37,9)	29,2 (26,3; 35,4)	20,3 (18,4; 21,9)*
ФФК	80,2 (76,8; 84,6)	79,4 (72,5; 81,3)	88,4 (76,5; 91,7)
ПК	725,5 (702,8; 771,6)	698,4 (678,3; 714,6)	681,6 (658,6; 704,1)
ЛДГ	399,9 (384,1; 406,3)	398,2 (396,3; 404,6)	372,6 (348,7; 380,4)
Гликемия (моль/л)	4,48 (3,97; 5,02)	5,78 (5,27; 6,14)*	5,09 (4,87; 5,18)
Инсулин (пмоль/л)	81,9 (72,8; 92,4)	78,8 (71,6; 84,4)	69,3 (60,7; 78,6)*

В других органах, в частности в печени, внутриклеточная концентрация субстрата близка к таковой в крови вследствие высокой проницаемости мембран гепатоцитов для глюкозы. Ранее нами было выявлено увеличение уровня гликемии у крыс при хронической алкогольной интоксикации и одновременное повышение содержания этого субстрата в ткани печени.

Увеличение сроков алкоголизации до 29-ти суток сопровождалось более существенными сдвигами функционирования гликолиза и ПФП в мышечной ткани, чем при предыдущем сроке введения этанола. У животных 3-й экспериментальной группы отмечалось снижение активности одного из лимитирующих ферментов гликолиза – ГК (на 36%). Оценивая данные изменения, необходимо учитывать важность регуляции инсулином метаболизма глюкозы в мышечной ткани.

Для объяснения влияния данного гормона на метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре был выдвинут ряд теорий [381]. Согласно одной из них, действие инсулина обусловлено его влиянием на активность гексокиназы. Скорость данной реак-

ции в мышечной ткани регулируется через способность гормона снижать ее торможение. Полученные нами данные об ингибировании активности ГК отчасти подтверждают правильность этой теории, т.к. уровень инсулина в сыворотке у крыс при этом был снижен (таблица 3.16). Согласно другой теории, действие гормона связано с его влиянием на транспорт глюкозы через клеточную мембрану. Однако уровень глюкозы в мышечной ткани у животных 3-й группы не был изменен, несмотря на выявленную нами гипергликемию на 14-е сутки введения алкоголя.

Таблица 3.17. – Содержание субстратов углеводного обмена в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации (мкмоль/г)

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа (контроль)	2-я группа (14 суток)	3-я группа (29 суток)
Глюкоза	5,41 (5,19; 5,75)	5,17 (4,97; 5,48)	5,03 (4,97; 5,44)
Г-6-Ф	0,58 (0,46; 0,69)	0,57 (0,45; 0,63)	0,42 (0,25; 0,65)*
Пируват	0,19 (0,14; 0,24)	0,18 (0,12; 0,28)	0,19 (0,17; 0,31)
Лактат	5,98 (5,80; 6,14)	5,87 (5,61; 6,03)	6,14 (5,88; 6,44)
Гликоген	45,5 (38,4; 50,1)	40,7 (34,8; 43,8)	26,8 (24,1; 30,6)*

Со сниженной скоростью гексокиназной реакции было сопоставимо падение уровня Г-6-Ф в скелетной мускулатуре животных 3-й экспериментальной группы (таблица 3.17). Одновременно с этим обнаруживалось снижение концентрации гликогена, уровень которого составляет 59% от контрольного. Нарушение обмена данного субстрата при длительном введении этанола связано, вероятно, с патологией печени, развивающейся при хронической алкогольной интоксикации. Это обусловлено угнетением обмена гликогена при введении этанола. Ранее нами были показаны нарушения метаболизма этого субстрата в печени при длительном введении алкоголя. Выявленные изменения обмена гликогена в мышечной ткани, вероятно, являются следствием вышеуказанных нарушений. Оценивая метаболизм гликогена в

организме при введении алкоголя, также необходимо учитывать эндокринную компоненту регуляции данного процесса.

Таблица 3.18. – Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин), содержание пентоз (мкмоль/г) в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации

Параметр	Экспериментальные группы		
	1-я группа (контроль)	2-я группа (14 суток)	3-я группа (29 суток)
Г-6-ФДГ	2,65 (2,56; 2,90)	2,96 (2,88; 3,17)	2,77 (2,76; 3,06)
6-ФГДГ	1,34 (1,26; 1,48)	1,52 (1,48; 1,58)	1,66 (1,27; 1,73)
ТК	2,91 (2,81; 3,05)	2,06 (1,76; 2,24)*	1,96 (1,74; 2,22)*
Пентозы	0,31 (0,22; 0,48)	0,32 (0,22; 0,40)	0,17 (0,13; 0,36)*

Одной из вероятных причин снижения уровня этого субстрата у животных 3-й группы может являться гипоинсулинемия. Кроме того, имеются данные об увеличении концентрации адреналина в крови экспериментальных особей при длительном введении этанола [72]. Снижение содержания гликогена в тканях животных при хронической алкогольной интоксикации связано, вероятно, с активацией фосфорилазы адреналином.

Введение этанола в течение 29 суток меняло функциональное состояние ПФП в мышечной ткани крыс (таблица 3.18). У особей 3-й экспериментальной группы отмечалось ингибирование активности ТК и, как следствие этого, – падение уровня пентоз. Активности дегидрогеназ ПФП при этом не отличались от контрольного уровня, что соответствовало имеющимся литературным данным [72]. Снижение скорости транскетолазной реакции регистрировалось уже при 14-суточной алкогольной интоксикации. Увеличение сроков введения этанола потенциировало данный ингибирующий эффект. Снижение активности ТК в скелетной мускулатуре животных 3-й группы отмечалось на фоне выявленного нами ранее ингибирования данной реакции в ткани печени в аналогичных экспериментальных условиях. Это, вероятно, объясняется влиянием длительно вводимого алкоголя на тиаминовый гомеостаз в организме. Хроническая алкогольная

ской корреляции $r=0,95$). В 87% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями: ЛДГ, ТК и ГК (коэффициент канонической корреляции $r=0,9$).

Таким образом, длительное введение алкоголя в организм сопровождается нарушениями функционирования основных путей метаболизма глюкозы в мышечной ткани крыс. Нарушения функционального состояния гликолиза и ПФП в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации создают предпосылки к более детальному и обстоятельному изучению метаболизма глюкозы, а также ряда регуляторных параметров именно при непродолжительных (субхронических) сроках введения алкоголя. Это обусловлено, с одной стороны, многочисленностью и разносторонностью метаболических эффектов этанола при его более длительном введении (3-6 месяцев), а с другой, – отсутствием данных о поступательном формировании этих нарушений на более коротких сроках алкоголизации. Кроме того, выявление нарушений функционирования энергопроизводящих процессов в мышечной ткани при хронической алкогольной интоксикации создает предпосылки к оптимизации существующих методов ранней диагностики и коррекции метаболических нарушений при алкоголизме, а также конкретизирует сроки начала проведения лечебных мероприятий.

Хроническая морфиновая интоксикация

Мышечная ткань подвергается определенным изменениям при длительном потреблении опиатов. При опийной наркомании формируется ишемизация поперечнополосатой мускулатуры, которая приводит к рабдомиолизу в миокарде и скелетных мышцах [388]. Клинически это проявляется болями в мышцах, парестезиями, расстройствами чувствительности, судорогами, парезами и параличами. Важную роль в поддержании морфофункционального состояния мышечной ткани играют энергопроизводящие метаболические процессы, главным из которых является гликолиз [368]. Морфин при длительном поступлении нарушает метаболизм глюкозы [236] и окислительное фосфорилирование [432] в ряде тканей.

К концу первой недели введения морфина в мышечной ткани отмечалось статистически значимое снижение активности ГК, тогда как активности других ферментов гликолиза не отличались от контроля. Метаболической предпосылкой снижения активности ГК в данных условиях может являться понижение уровня глюкозы в мышечной ткани при недельном введении морфина. Двухнедельная интоксикация морфином не приводила к отклонениям в функционировании гликолиза в скелетной мускулатуре. Активность ГК и уровень глюкозы при этом повышались в сравнении со значениями 2-й группы и достигали контрольных значений. Через три недели введения морфина (4-я группа) отмечалось повторное, как и у особей 2-й группы, снижение содержания глюкозы. Активности ферментов гликолиза при этом не отличались от контрольного уровня.

Хроническая морфиновая интоксикация оказывала ингибирующий эффект на ПФП в мышечной ткани. Недельное введение морфина приводило к понижению активности Г-6-ФДГ, а через три недели (4-я группа) отмечалось снижение активности ТК и содержания пентоз.

Расположение экспериментальных групп для показателей гликолиза и ПФП в скелетной мускулатуре на плоскости двух главных компонент представлено на рисунке 3.10. Данная модель является статистически значимой (величина критерия Фишера $(F)=9,28$, $p<0,0000$). Наиболее информативными показателями при этом являлись ЛДГ и Г-6-ФДГ. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные Г-6-ФДГ, глюкоза и лактат. Этими показателями в 95% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции $r=0,98$). В 90% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями Г-6-Ф, 6-ФГДФ и ЛДГ (коэффициент канонической корреляции $r=0,92$).

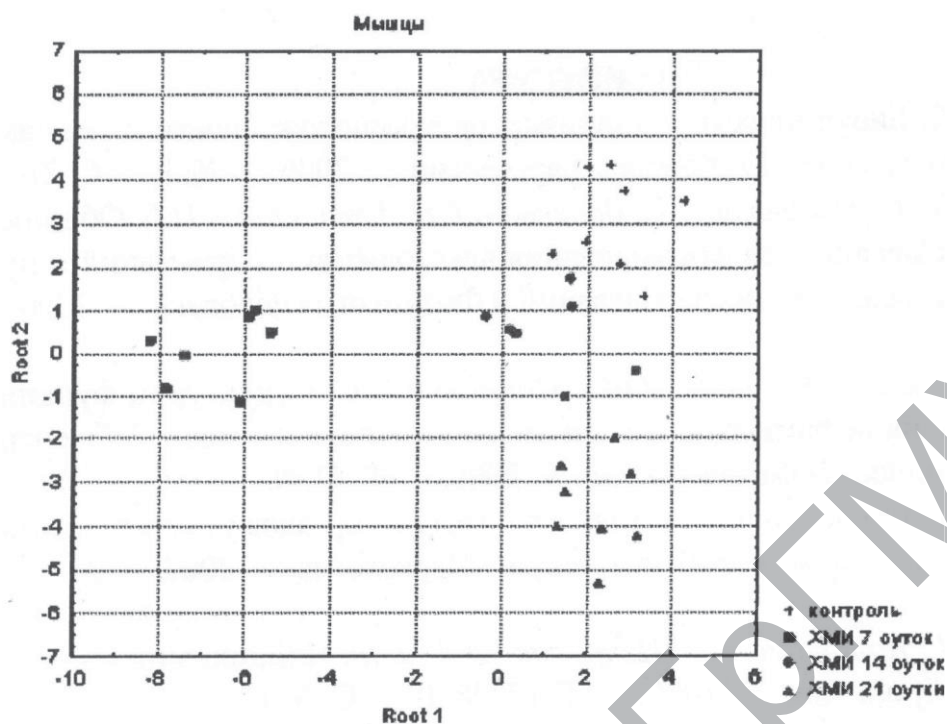


Рисунок 3.10. – Расположение реализаций экспериментальных групп для показателей гликолиза и ПФП в скелетной мускулатуре крыс на плоскости двух главных компонент при хронической морфиновой интоксикации

Таким образом, хроническая морфиновая интоксикация нарушает метаболизм глюкозы в мышечной ткани по пути гликолиза и ПФП. Степень этих нарушений зависит от длительности наркотизации. К концу первой недели введения морфина проявляются признаки ингибирования гликолиза и ПФП, а через две недели интоксикации происходит нормализация функционального состояния этих метаболических путей. Данный эффект можно рассценивать как результат включения компенсаторных регуляторных механизмов. Однако при удлинении сроков наркотизации до трех недель выявляется повторное снижение содержания ряда субстратов гликолиза и ПФП.

Сравнительная оценка нарушений углеводного обмена в скелетной мускулатуре при хронической алкогольной и морфиновой интоксикации

Мышечная ткань в силу ее значительных размеров в масштабе человеческого организма является обширным объектом воздействия самых разных токсических факторов. Выше уже

упоминалось о нарушениях морфо-химического состава и функциональной активности мышечной ткани при длительном воздействии алкоголя и морфина. С учетом имеющихся сведений о единстве некоторых центральных механизмов зависимости от ПАВ [119, 128] и отсутствии таковых о периферических процессах при алкогольной и морфиновой интоксикации была проведена сравнительная оценка нарушений углеводного обмена в мышечной ткани в этих условиях.

На ранних стадиях интоксикации алкоголь не оказывает существенного влияния на функционирование гликолиза и ПФП в скелетных мышцах. Через 14 суток алкогольной интоксикации статистически значимо снижается только активность ТК. Морфин, в отличие от этанола, уже к концу первой недели введения вызывает ингибирование метаболизма глюкозы по пути гликолиза и ПФП, на что указывает снижение активности ферментов и содержания субстратов.

Дальнейшее увеличение сроков интоксикации выявляет схожесть эффектов алкоголя и морфина на метаболизм глюкозы в мышечной ткани. Через две недели введения данных соединений отмечается нормальное функционирование гликолиза и ПФП, что может являться следствием включения адаптационных регуляторных механизмов. К концу третьей недели интоксикации алкоголь и морфин односторонне ингибируют гликолиз и ПФП в скелетной мускулатуре.

Таким образом, хроническая алкогольная и морфиновая интоксикация обладают определенным сходством во влиянии на метаболизм глюкозы в скелетной мускулатуре. При отсутствии существенных эффектов на функциональное состояние гликолиза и ПФП через две недели отмечается схожий ингибирующий эффект обоих веществ на данные метаболические пути при трех- и четырехнедельной интоксикации. Учитывая большой вклад мышечной ткани в формирование метаболических механизмов алкогольной и морфиновой интоксикации, эти результаты имеют важное прикладное значение и позволяют наметить реальные пути единой метаболической коррекции данных нарушений.

ГЛАВА 4

БИОХИМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ АБСТИНЕНЦИИ

В общепринятом плане под абстиненцией понимают состояние, возникающее в результате внезапного прекращения приема веществ, вызывающих токсикоманическую зависимость, или после введения их антогонистов [394]. Абстиненция характеризуется психическими, вегетативно-соматическими, а также неврологическими расстройствами, выраженность которых зависит от типа вещества, дозы и продолжительности потребления [20, 21, 34, 118]. В более современной интерпретации абстинентное состояние определяют как группу симптомов различного сочетания и степени тяжести, возникающих при полном прекращении приема веществ или снижении их дозы после многократного, обычно длительного и/или в высоких дозах употребления психоактивных веществ [433]. Начало и течение синдрома отмены ограничены во времени и соответствуют типу вещества и дозе, непосредственно предшествует воздержанию. Абстинентное состояние входит в структуру средней и конечной стадии зависимости от ПАВ и является важнейшим проявлением уже сформировавшегося синдрома зависимости.

Грубые метаболические нарушения у пациентов с абстинентным синдромом выявляют, как правило, на стадии госпитализации. Однако до настоящего времени не совсем ясна динамика формирования патохимической картины при абстиненции, ее тканевая специфика и направленность. В этой связи при моделировании алкогольного и морфинового абстинентных состояний были изучены изменения метаболизма в относительно отдаленные сроки – через неделю после прекращения введения данных соединений.

Нейромедиаторные нарушения при алкогольном и морфиновом абстинентном синдроме

Хроническая алкогольная и морфиновая интоксикации вызывают нарушения функционального состояния основных нейромедиаторных систем головного мозга. Прекращение поступления психоактивного вещества (алкоголь, морфин) сопровождается дальнейшим развитием нейрохимических изменений, которые базируются на отклонениях, индуцированных длительной интоксикацией. С учетом специфики действия алкоголя и морфина (биотрансформация, тканевая тропность, метаболические эффекты) вполне естественно, что алкогольный и морфиновый абстинентный синдромы могут иметь свои индивидуальные нейромедиаторные сценарии. Вместе с тем имеются высказывания об общности некоторых патогенетических механизмов зависимости от алкоголя и наркотиков [128, 137, 387]. Эта общность распространяется и на абстинентные состояния. С учетом двух вышеупомянутых переменных было изучено функциональное состояние нейромедиаторных систем в разных отделах головного мозга на методически сопоставимых моделях алкогольной и морфиновой абстиненции.

Алкогольный абстинентный синдром

Характеризуя патогенетический механизм, лежащий в основе алкогольного поражения нервной системы, необходимо отметить следующее: во-первых, это алиментарный дефицит веществ, необходимых для нормального функционирования центральных и периферических нервных структур, что достаточно ярко выражено при злоупотреблении алкоголем; во-вторых, при хронической алкогольной интоксикации и абстинентном синдроме нарушается функционирование основных нейромедиаторных систем головного мозга.

Злоупотребление алкоголем сопровождается алиментарным дефицитом белков, витаминов и ряда других веществ. Наиболее значимым для ЦНС при этом является недостаток тиамина [33, 66, 76]. Его дефицит приводит к снижению активности тиамин-пирофосфатзависимых ферментов, которые принимают участие в

метаболизме углеводов, обмене этанола, а также синтеза ряда нейромедиаторных аминокислот, в частности ГАМК. Вероятнее всего, именно влияние алкоголя на нейрохимические процессы головного мозга является основой развития синдрома зависимости. На это указывают результаты исследований ряда авторов, в которых отмечается роль нарушений функционального состояния катехоламинергической системы мозга в механизмах формирования алкогольной интоксикации [124, 128, 131]. Длительное употребление алкоголя приводит к постепенному истощению запасов нейромедиаторов в структурах головного мозга, что, в свою очередь, сопровождается не только клиническими проявлениями, но и метаболическими нарушениями во многих органах и тканях организма [24, 25, 27, 63, 130, 141].

Однако в большинстве исследований в области нейромедиаторных нарушений при алкоголизме авторы ограничиваются рассмотрением функционального состояния лишь некоторых систем (чаще всего дофаминергической и норадренергической) и, как правило, игнорируя функциональную и метаболическую специализацию головного мозга. Учитывая тесную взаимосвязь нейрохимических процессов в ЦНС, логично предположить, что нарушения функционирования одной из них приведут к изменению состояния других. Беря во внимание неоднозначность данных о комплексном изучении нейромедиации в головном мозге при алкогольном постинтоксикационном синдроме, данное исследование представляется весьма актуальным.

В наших экспериментах форсированная алкоголизация в течение 5 дней (2-я группа) не приводила к существенным изменениям концентраций исследованных нейромедиаторов, а также нейромедиаторных аминокислот в изученных отделах головного мозга крыс (таблицы 4.1-4.4) [11-А]. В коре больших полушарий единственным изменением было увеличение содержания глутамата (на 55%; $p=0,001$), а в стволе мозга животных 2-й экспериментальной группы – снижение концентрации триптофана (на 30%) в сравнении с контролем. В мозжечке при этом статистически значимо возрастал уровень норадреналина.

Алкогольный постинтоксикационный синдром длительностью 1 сутки сопровождался более выраженными нейромедиаторными изменениями в сравнении с предыдущей эксперимен-

тальной группой. В коре больших полушарий на фоне стабильного содержания норадреналина и ГАМК отмечались нарушения такового у компонентов дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем (таблица 4.1). У животных 3-й группы установлен достаточно существенный рост уровней дофамина (на 70%; $p=0,001$) и серотонина (на 95%; $p=0,001$). Одновременно с этим регистрировалось повышение содержания 5-окситриптофана (на 49%; $p=0,004$), а также 5-оксииндолуксусной кислоты (на 70%; $p=0,009$).

Таблица 4.1. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в коре больших полушарий головного мозга крыс при алкогольном абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	Контроль (1-я гр.)	3 часа (2-я гр.)	1 сутки (3-я гр.)	3 суток (4-я гр.)	7 суток (5-я гр.)
ДА	2,66 (2,53; 2,70)	2,29 (2,10; 2,38)	4,50 (4,40; 4,60)*	3,93 (3,90; 4,21)*	2,95 (2,70; 3,01)
3,4- ДОФУК	0,700 (0,666; 0,713)	0,951 (0,846; 1,056)	0,639 (0,596; 0,705)	0,843 (0,776; 0,890)	0,371 (0,306; 0,407)*
ГВК	0,475 (0,375; 0,502)	0,469 (0,408; 0,506)	0,529 (0,522; 0,541)	0,719 (0,644; 0,748)*	0,496 (0,484; 0,512)
НА	1,806 (1,724; 1,925)	1,666 (1,620; 1,709)	2,210 (2,004; 2,445)	2,423 (2,287; 2,597)*	3,609 (3,577; 3,648)*
5- окситрип- тофан	0,278 (0,246; 0,299)	0,311 (0,299; 0,341)	0,414 (0,386; 0,464)*	0,274 (0,257; 0,307)	0,327 (0,301; 0,369)
Серотонин	0,148 (0,125; 0,170)	0,165 (0,141; 0,178)	0,288 (0,269; 0,306)*	0,144 (0,133; 0,164)	0,180 (1,104; 0,189)
5-ОИУК	0,195 (0,176; 0,207)	0,145 (0,138; 0,181)	0,360 (0,314; 0,386)*	0,237 (0,213; 0,258)	0,224 (0,187; 0,269)
ГАМК	1296,3 (1225,9; 1333,7)	1291,9 (1241,6; 1304,3)	1386,3 (1369,1; 1411,6)*	1255,4 (1237,5; 1304,7)	1325,2 (1291,4; 1369,4)
Глутамат	4822,8 (4730,6; 4880,6)	7484,1 (7294,3; 7603,3)*	6907,4 (6877,1; 7012,3)*	4508,1 (4499,6; 4569,7)	3947,5 (3807,6; 4034,6)

Параметр	Экспериментальные группы				
	Контроль (1-я гр.)	3 часа (2-я гр.)	1 сутки (3-я гр.)	3 суток (4-я гр.)	7 суток (5-я гр.)
Аспаргат	1523,2 (1409,5; 1578,5)	1505,2 (1436,4; 1558,9)	2145,8 (2096,4; 2203,4)	1739,3 (1697,1; 1801)	1746,9 (1697,3; 1901,3)
Глицин	409,9 (392,5; 452,2)	396,9 (350,2; 471,3)	427,7 (404,3; 512,4)	365,6 (340,1; 400,7)	473,4 (440,1; 487,2)
Триптофан	7,25 (6,70; 7,72)	7,61 (7,21; 8,14)	8,09 (7,66; 8,41)	7,14 (6,97; 7,51)	10,26 (9,13; 11,69)*

Примечание: здесь и в табл. 4.2-4.12 * – статистически значимые различия с контролем ($p < 0,05$); данные выражены в виде Me (25 и 75%)

Кроме того, в коре больших полушарий животных 3-й группы отмечался рост концентраций глутамата и аспартата (таблица 4.1).

Особого внимания при суточном алкогольном постинтоксикационном синдроме заслуживает рост концентрации глутамата, выявленный как в коре больших полушарий (таблица 4.1), так и в стволе головного мозга, причем в стволовой части он был замечен уже через 3 часа после отмены алкоголя (таблица 4.2). Имеются литературные данные об участии так называемого «глутаматергического фактора» в механизмах формирования алкогольного абстинентного синдрома [168]. Возбуждающий эффект данной аминокислоты обусловлен формированием состояния повышенной чувствительности NMDA-рецепторов, для которых она является биогенным лигандом. При абстинентном синдроме происходит массивное высвобождение глутамата и его повреждающее действие на нервную ткань [133, 383].

В стволе головного мозга к концу первых суток абстинентного синдрома отмечалось увеличение концентрации дофамина (на 44%; $p=0,004$), а также снижение уровня серотонина (в 2,1 раза) и его предшественника – 5-окситриптофана (на 45%; $p=0,02$). Кроме того, в стволе головного мозга животных 3-й экспериментальной группы регистрировалось снижение концентрации ГАМК (на 26%; $p=0,03$), что, наряду с нейротоксическим эффектом глутамата, может рассматриваться как один из важных факторов в проявлении патохимических эффектов алкоголя на ЦНС [134].

В таламусе при суточном абстинентном синдроме отмечались достаточно существенные изменения показателей нейромедиации

(таблица 4.3). Наряду с ростом содержания дофамина (на 38%; $p=0,001$) регистрировалось снижение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной (на 29%; $p=0,009$) и гомованилиновой кислот (на 32%; $p=0,006$). Снижение уровня серотонина в данных экспериментальных условиях сопровождалось падением содержания его метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты. Таким образом, в таламусе при суточном алкогольном абстинентном синдроме были обнаружены признаки замедления оборота дофамина: рост концентрации самого нейромедиатора сопровождался при этом снижением уровней его метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот.

Таблица 4.2. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в стволе головного мозга крыс при алкогольном абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	Контроль (1-я гр.)	3 часа (2-я гр.)	1 сутки (3-я гр.)	3 суток (4-я гр.)	7 суток (5-я гр.)
ДА	0,541 (0,477; 0,629)	0,467 (0,429; 0,514)	0,813 (0,711; 0,918)*	0,426 (0,387; 0,576)	0,361 (0,299; 0,496)*
3,4- ДОФУК	0,189 (0,159; 0,201)	0,193 (0,179; 0,224)	0,165 (0,129; 0,207)	0,282 (0,195; 0,318)*	0,430 (0,359; 0,422)*
ГВК	0,316 (0,286; 0,340)	0,270 (0,232; 0,306)	0,289 (0,271; 0,318)	0,203 (0,169; 0,227)*	0,317 (0,254; 0,327)
НА	1,952 (1,829; 2,067)	2,217 (2,014; 2,312)	2,008 (1,918; 2,072)	1,294 (1,242; 1,605)*	1,264 (1,194; 1,287)*
5- окситрип- тофан	0,387 (0,353; 0,406)	0,413 (0,318; 0,427)	0,197 (0,128; 0,216)	0,216 (0,188; 0,243)	0,399 (0,376; 0,426)
Серото- нин	0,791 (0,709; 0,820)	0,709 (0,691; 0,726)	0,323 (0,297; 0,467)	0,656 (0,627; 0,723)	0,646 (0,614; 0,726)
5-ОИУК	0,655 (0,611; 0,681)	0,577 (0,517; 0,643)	0,700 (0,644; 0,943)*	0,282 (0,244; 0,314)*	0,469 (0,459; 0,501)
ГАМК	1440,3 (1378,2; 1511,1)	1393,2 (1306,4; 1448,7)	981,3 (894,3; 1043,1)*	1369,5 (1098; 1400,7)	1599,2 (1543,1; 1607,2)

Параметр	Экспериментальные группы				
	Контроль (1-я гр.)	3 часа (2-я гр.)	1 сутки (3-я гр.)	3 суток (4-я гр.)	7 суток (5-я гр.)
Глутамат	4623,4 (4433,4; 4690,9)	4831,7 (4788,4; 4894,3)	6722,9 (6405,3; 6808,6)*	4413,5 (4368,6; 4520,5)	4398,6 (4380,4; 4406,4)
Аспарат	568,6 (544,1; 632,1)	600,3 (531; 614,7)	574,1 (527,7; 604,8)	401,2 (354,2; 449,7)*	578,8 (512,7; 612,7)
Глицин	3488,8 (3394; 3600,8)	3159,4 (3018,4; 3190,5)	3177,5 (3122,5; 3249,4)	3279,2 (3144,7; 3297,4)	3188 (3004,2; 3294,3)
Трипто- фан	24,47 (19,69; 26,66)	17,29 (14,21; 19,06)*	19,58 (15,86; 24,06)	20,11 (17,03; 21,59)	20,60 (19,78; 24,13)

К концу первых суток алкогольной абстиненции нарастали нейромедиаторные нарушения и в мозжечке (таблица 4.4). У особей 3-й группы в данном регионе мозга снижалось содержание дофамина при повышении уровня его метаболита – 3,4-диоксифенилуксусной кислоты. На этом фоне увеличивалась концентрация норадреналина, которая статистически значимо превышала значения первой и второй экспериментальных групп. Содержание серотонина не изменялось, а уровень 5-оксииндолуксусной кислоты снижался. В мозжечке через сутки после отмены алкоголя отмечалось статистически значимое снижение содержания нейроактивных аминокислот – ГАМК, глицина и аспартата (таблица 4.4).

Увеличение сроков алкогольного абстинентного синдрома до 3-х суток (4-я группа) несколько нормализовало содержание изученных нейромедиаторов в коре больших полушарий (таблица 4.1). На фоне сохраненного, в сравнении с предыдущей экспериментальной группой, увеличения концентрации дофамина (на 54%; $p=0,001$), а также роста содержания гомованилиновой кислоты (на 51%; $p=0,01$) и норадреналина (на 34%; $p=0,001$), концентрации серотонина и ГАМК не отличались от контроля.

Нейромедиаторные изменения, выявленные в коре при алкогольном абстинентном синдроме длительностью 3-е суток, согласуются с классическими представлениями о развитии этого патологического состояния. Согласно им, при прекращении приема

алкоголя формируется усиленный кругооборот катехоламинов, прежде всего дофамина, в головном мозге, что обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома [13, 20, 118].

В стволе головного мозга животных 4-й экспериментальной группы отмечался некоторый рост количества нейромедиаторных нарушений в сравнении с предыдущей группой (таблица 4.2). На фоне нормального содержания дофамина регистрировалось увеличение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной, и снижение уровня гомованилиновой кислот (на 36%; $p=0,002$). Кроме того, в патохимические механизмы алкогольного постинтоксикационного состояния на данной стадии вовлекалась серотонинергическая нейромедиаторная система.

Таблица 4.3. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в таламусе головного мозга крыс при алкогольном абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	Контроль (1-я гр.)	3 часа (2-я гр.)	1 сутки (3-я гр.)	3 суток (4-я гр.)	7 суток (5-я гр.)
ДА	2,125 (1,959; 2,290)	1,954 (1,642; 2,101)	2,938 (2,704; 3,008)*	1,988 (1,904; 2,101)	1,828 (1,608; 1,8750)
3,4- ДОФУК	0,634 (0,602; 0,721)	0,574 (0,504; 0,628)	0,439 (0,414; 0,506)*	0,573 (0,528; 0,673)	0,658 (0,589; 0,971)
ГВК	0,396 (0,343; 0,473)	0,376 (0,320; 0,407)	0,285 (0,244; 0,312)*	0,255 (0,204; 0,275)*	0,752 (0,703; 0,847)*
НА	5,35 (4,22; 5,78)	4,47 (4,24; 5,49)	5,67 (5,57; 6,04)	5,00 (4,79; 5,39)	4,73 (4,56; 5,44)
5окситрип- тофан	0,293 (0,273; 0,353)	0,263 (0,201; 0,276)	0,246 (0,213; 0,277)	0,315 (0,264; 0,3440)	0,259 (0,203; 0,277)
Серото- нин	0,201 (0,168; 0,313)	0,222 90,175; 0,263)	0,109 (0,101; 0,121)*	0,146 (0,138; 0,197)	0,104 (0,099; 0,109)*
5-ОИУК	0,288 (0,258; 0,3100)	0,217 (0,169; 0,246)	0,156 (0,114; 0,181)*	0,172 (0,143; 0,179)*	0,167 (0,146; 0,177)*
ГАМК	2850,5 (2741,1;	3166,8 (3109,4;	2648,6 (2403,4;	3060,9 (3004,2;	2950,8 (2868,5;

Параметр	Экспериментальные группы				
	Контроль (1-я гр.)	3 часа (2-я гр.)	1 сутки (3-я гр.)	3 суток (4-я гр.)	7 суток (5-я гр.)
	2879,70	3400,7)	2891,0)	3268,4)	3117,2)
Глутамат	3035,1 (2988,0; 3096,1)	2991,7 (2844,1; 3105,4)	2649,5 (2497,6; 2703,1)	2600,2 (2549,4; 26873,1)	1979,5 (1907,2; 2213,8)*
Аспарат	759,4 (725,1; 800,1)	785,6 (769,5; 841,4)	1075,4 (1007,1; 1104,4)*	696,8 (677,2; 749,6)	659,7 (544,1; 794,30)
Глицин	1227,6 (1171,5; 1281,1)	1057,6 (946,5; 1126,8)	890,0 (794,0; 909,7)*	1046,5 9994,8; 1087,10	1121,2 91094,4; 1217,4)
Трипто- фан	12,29 (10,27; 14,19)	11,10 (9,07; 13,45)	13,33 (11,97; 16,35)	14,06 (13,87; 14,27)	13,00 (11,75; 14,06)

При неизменном уровне самого нейромедиатора, сниженными регистрировались концентрации его предшественника – 5-окситриптофана (на 43%; $p=0,001$), и уровень продукта метаболизма – 5-оксииндолуксусной кислоты (на 58%; $p=0,001$).

У животных данной группы также снижался уровень аспартата (на 30%; $p=0,001$) в сравнении с контролем. Это изменение, наряду с описанным выше нейротоксическим действием глутамата, может рассматриваться в качестве одного из ключевых факторов, способствующих формированию клинических признаков алкогольного абстинентного синдрома. В таламусе при алкогольном постинтоксикационном состоянии длительностью 3 суток отмечалось снижение концентраций гомованилиновой (в 1,5 раза) и 5-оксииндолуксусной кислот (на 34%; $p=0,001$) в сравнении с контрольной группой.

В мозжечке через 3-е суток после отмены алкоголя оставалось сниженным содержание дофамина при нормальном функциональном состоянии серотонинергической системы (таблица 4.4). При этом нарушалось соотношение между тормозными и возбуждающими аминокислотами, что проявлялось в повышении уровня первых (ГАМК и глицина) и снижении содержания вторых (аспарат).

Алкогольный абстинентный синдром длительностью 7 суток характеризуется определенной нормализацией содержания изу-

ченных нейромедиаторов в коре больших полушарий (таблица 4.1). На фоне сниженной концентрации 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (в 1,8 раза) отмечалось увеличение содержания норадреналина (в 2 раза) и триптофана (на 43%; $p=0,001$).

В стволе головного мозга при 7-суточном абстинентном синдроме отмечалось нарушение концентрации компонентов катехоламиновой системы в сравнении с контролем (таблица 4.2). Это проявлялось падением концентрации дофамина и уровня норадреналина. Несмотря на нормальное содержание серотонина в стволе, уровень 5-оксииндолуксусной кислоты был снижен по сравнению с контрольной группой (на 32%; $p=0,001$).

Таблица 4.4. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс при алкогольном абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	Контроль (1-я гр.)	3 часа (2-я гр.)	1 сутки (3-я гр.)	3 суток (4-я гр.)	7 суток (5-я гр.)
ДА	0,255 (0,208; 0,325)	0,190 (0,154; 0,230)	0,160 (0,139; 0,184)*	0,154 (0,134; 0,167)*	0,194 (0,191; 0,204)*
3,4- ДОФУК	0,219 (0,201; 0,242)	0,273 (0,242; 0,282)	0,497 (0,478; 0,513)*	0,276 (0,232; 0,3)	0,437 (0,404; 0,465)*
ГВК	0,258 (0,24; 0,294)	0,231 (0,215; 0,258)	0,326 (0,287; 0,371)	0,255 (0,24; 0,289)	0,508 (0,5; 0,587)*
НА	0,515 (0,49; 0,534)	0,974 (0,955; 0,988)*	1,136 (1,1; 1,208)*	0,678 (0,625; 0,708)	0,929 (0,839; 0,993)*
5окситрип тофан	0,160 (0,131; 0,172)	0,135 (0,114; 0,16)	0,149 (0,131; 0,155)	0,131 (0,123; 0,141)	0,087 (0,076; 0,103)*
Серото- нин	0,1 (0,087; 0,107)	0,097 (0,085; 0,104)	0,095 (0,075; 0,099)	0,1 (0,08; 0,109)	0,177 (0,166; 0,2)*
5-ОИУК	0,216 (0,201; 0,24)	0,181 (0,154; 0,19)	0,112 (0,1; 0,123)*	0,227 (0,21; 0,239)	0,106 (0,09; 0,11)*
ГАМК	747,3 (736,7; 765,7)	730 (715,6; 746)	409 (399,8; 422,2)*	1203,2 (1172,7; 1231,6)*	1277 (1194,2; 1282)*

Глутамат	2449,5 (2399,8; 2506)	2276 (2210,6; 2314,8)	2196,1 (2166,5; 2207,5)	2348,9 (2288,6; 2460,2)	4116 (4084,6; 4173,5)*
Аспаргат	521,5 (507,4; 564,1)	509,7 (502,4; 513,8)	296,7 (254,4; 309,6)*	309,9 (301,9; 340,3)*	268 257,1; 301)*
Глицин	935,3 (911,9; 944,9)	800,1 (736,5; 827,3)	566,1 (543,2; 597)*	1364,6 (1332,6; 1393,2)*	1698 (1684; 1719)*
Трипто- фан	18,5 (15,7; 22,9)	33,2 (19,3; 44)*	19,4 (14,7; 28,3)	18,4 (14,4; 25,7)	36,6 (31,8; 46)*

В таламусе животных 5-й экспериментальной группы на фоне неизмененного содержания дофамина и норадреналина отмечалось снижение концентрации серотонина (на 33%; $p=0,001$) и его метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты (на 33%; $p=0,001$). Кроме того, в данном регионе мозга при 7-суточном абстинентном синдроме отмечены рост уровня гомованилиновой кислоты, а также снижение содержания глутамата ($p=0,001$) в сравнении с контрольной группой (таблица 4.3).

В качестве дополнительного метода статистической обработки с целью демонстрации разграничения экспериментальных групп по всему кругу исследованных показателей в стволе головного мозга при ААС был использован пошаговый дискриминантный анализ (рисунок 4.1).

Выбор региона ЦНС для интегральной оценки нейромедиации при алкогольном абстинентном синдроме был обусловлен преимущественной локализацией здесь так называемой «системы подкрепления», участвующей в патохимических механизмах формирования проявлений ААС.

Результаты, отраженные на рисунке 4.1, показывают, что наиболее существенные нарушения содержания исследованных нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот наблюдались спустя 1 сутки после прекращения введения алкоголя. Некоторая нормализация показателей на 3-и сутки алкогольного абстинентного синдрома сменялась их повторным смещением по отношению к контрольной группе к концу недельной абстиненции.

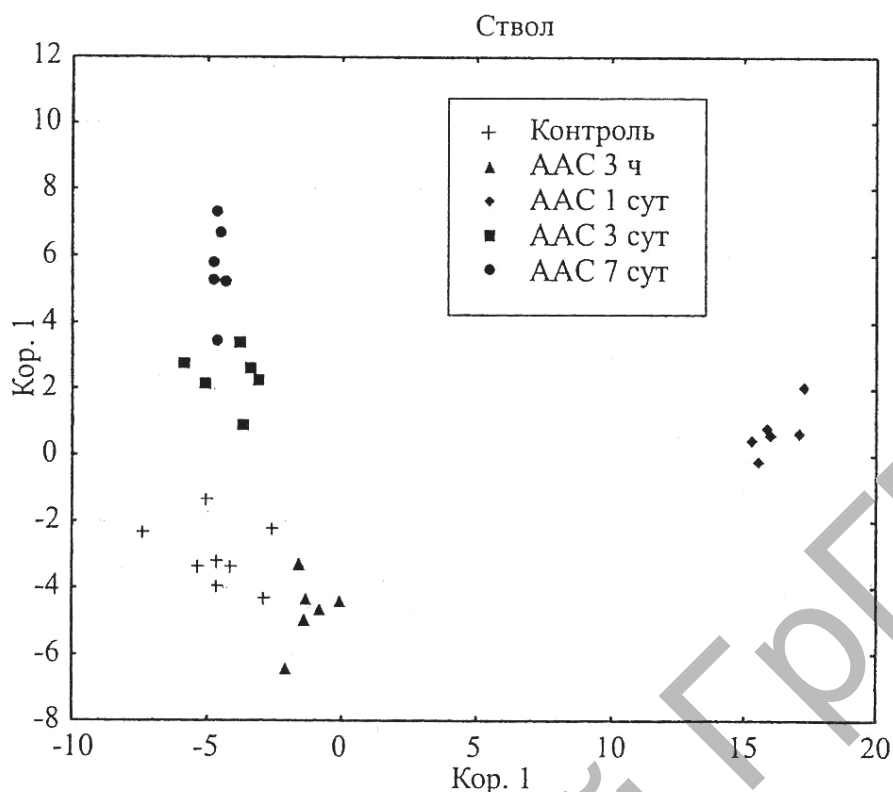


Рисунок 4.1. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных соединений в стволе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент в динамике алкогольного абстинентного синдрома

Недельный ААС сопровождался выраженными нейромедиаторными отклонениями в мозжечке экспериментальных животных (таблица 4.4). У особей 5-й группы оставался сниженным уровень дофамина на фоне увеличения содержания его метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. При этом концентрация норадреналина и серотонина превышала значения контрольной группы. Содержание тормозных аминокислот – ГАМК и глицина – было повышено, а уровень возбуждающих – значительно снизился (таблица 4.4).

Таким образом, на высоте наибольших проявлений алкогольного абстинентного синдрома (1 сутки) в изученных отделах головного мозга отмечалось повышение содержания дофамина, которое нормализовалось к концу недельного срока. ААС длительностью 3-е суток на фоне относительной нормализации показателей нейромедиации в коре больших полушарий и таламусе сопровождался снижением содержания норадреналина в стволе.

Недельная алкогольная абстиненция приводила к разнонаправленным сдвигам содержания норадреналина в коре больших полушарий и стволе, что указывает на серьезную дезорганизацию регулирующих нейромедиацию механизмов в отдаленные сроки алкогольного абстинентного синдрома.

Морфиновый абстинентный синдром

Выраженность психических, вегетативно-соматических и неврологических изменений, развивающихся при абстинентном синдроме в организме, определяется типом наркотического вещества и длительностью его применения. Наибольшее распространение имеют наркотики морфинового ряда [434, 435], поэтому в клинической практике чаще всего приходится сталкиваться с пациентами, у которых проявляются признаки абстиненции именно от данных веществ. Несмотря на многочисленные исследования в области изучения механизмов развития опиоидного абстинентного синдрома [436, 437], явно недостаточно данных в этой области.

Длительное поступление морфина в организм способствует формированию специфической опиоидергической нейротрансдукции [390, 394]. Прекращение поступления морфина в организм приводит к разобщению деятельности данной функциональной единицы и формированию хорошо известных признаков абстиненции (эмоциональный дискомфорт, раздражительность и др.). Учитывая тесную взаимосвязь основных нейромедиаторных систем в головном мозге, изменения в одной из них достоверно изменяют функционирование других. Выявлены нарушения функционального состояния дофаминергической системы в ряде структур головного мозга крыс при длительном введении морфина и его отмене [215, 383, 390]. Имеются данные о вовлечении ГАМК в механизмы формирования признаков морфинового абстинентного синдрома в коре головного мозга экспериментальных животных [329].

В настоящее время отсутствует однозначное представление о роли нейромедиаторных и метаболических механизмов в формировании и развитии опиоидной абстиненции. Некоторые авторы [389] рассматривают опиоидный абстинентный синдром как переходное состояние от патологии к норме, фазный характер которо-

го отражает не только динамику развития базисных патогенетических механизмов, но и структурных иммунных и энергетических отклонений, формирующихся на основе взаимодействия функциональных систем гомеостатического и метаболического уровней организации.

И.П. Анохина и соавторы отводят ведущую роль в развитии морфиновой наркомании и ее проявлений специфическим изменениям функционального состояния катехоламиновой системы [18, 128, 438]. Хроническая морфиновая интоксикация приводит к снижению норадреналина и дофамина в среднем мозге и гипоталамусе с одновременным повышением уровня продуктов их распада. Прекращение привычного приема морфина приводит к увеличению содержания в ряде отделов мозга предшественников норадреналина, в том числе дофамина. Повышение уровня дофамина в гипоталамусе и среднем мозге, а также в стриопаллидарной системе связывают с развитием вегетативных дисфункций, характерных для морфиновой абстиненции.

Другая группа исследователей [176, 390, 394] пусковым моментом абстинентного синдрома при опиатной наркомании считают резкое ослабление опиоидергической нейротрансмиссии. Данный эффект является комплексом дезадаптационных перестроек всех составляющих процесса – синтеза, экзоцитоза и деградации опиоидных нейропептидов, изменения состояния соответствующих рецепторов и связанных с ними вторичных мессенджеров, изменений в системе генов. Структурная локализация данных изменений в ЦНС при этом носит многоуровневый характер. Дезинтеграция межмедиаторных связей с участием опиоидных нейропептидов при опиоидной абстиненции обуславливает параллельное изменение многих нейромедиаторных систем – катехоламиновой, серотонинергической, ГАМК-ергической, глутаматергической, холинергической и др.

Морфиновый абстинентный синдром оказывает определенное влияние на процессы нейромедиации, выраженность и направленность которых определяется сроками отмены наркотика, а также региональными особенностями головного мозга.

В наших экспериментах через один час после последней инъекции морфина (состояние хронической морфиновой интоксикации) не наблюдалось существенных нарушений функциони-

рования основных нейромедиаторных систем в коре больших полушарий (таблица 4.5) [12-А]. Содержание дофамина, серотонина, норадреналина и ГАМК при этом не отличались от контроля, а уровень гомованилиновой кислоты был увеличен (на 33%; $p > 0,05$). Незначительность эффектов морфина на процессы нейромедиации в аналогичных экспериментальных условиях обнаружена и другими авторами [439], исследовавшими содержание некоторых нейроактивных аминокислот в данном регионе головного мозга.

Более выраженное влияние на содержание нейромедиаторов и их метаболитов МАС (2-я группа) оказывал в таламической области головного мозга крыс. Это проявлялось снижением уровней дофамина (на 39%; $p > 0,02$), норадреналина (на 30%; $p > 0,05$), а также увеличением концентраций 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот (таблица 4.6). Некоторые различия в выраженности эффектов морфина на процессы нейротрансмиссии в отдельных регионах головного мозга, вероятно, объясняются разной плотностью в них опиоидных рецепторов. Их изменениям отводится важная роль в патогенезе опиоидной наркомании [264]. Разобщение деятельности основных элементов нейротрансмиссии при морфиновой интоксикации сопровождается нарушением функционального состояния ряда нейромедиаторных систем, и прежде всего дофаминергической. Выявление этих отклонений именно в таламической области может объясниться достаточно большой плотностью μ -опиоидных рецепторов в данном регионе головного мозга [176].

Спустя сутки после прекращения введения морфина у экспериментальных животных, а также у человека наиболее выражены симптомы абстиненции [13, 118, 389]. В экспериментальной наркологии тяжесть синдрома отмены определяют по ряду поведенческих и физиологических нарушений. Сильнее всего они проявляются спустя 1-1,5 суток после прекращения введения наркотика, либо при введении антагонистов опиоидных рецепторов (налтрексон, налаксон). В наших экспериментах количественная оценка данных проявлений не выполнялась, однако было отмечено, что у животных спустя 36 часов после прекращения введения морфина увеличилась прыжковая активность, появился

выраженный тремор тела и лап, отряхивание тела (симптом «отряхивания мокрой собаки»), диарея.

Таблица 4.5. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в коре больших полушарий крыс при морфиновом абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (1 час)	3-я (36 часов)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
ДА	1,972 (1,831; 2,104)	1,932 (1,749; 1,996)	2,362 (1,886; 2,401)	2,214 (1,994; 2,401)	1,205 (1,116; 2,007)
3,4-ДОФУК	0,467 (0,334; 0,588)	0,606 (0,453; 0,687)	0,565 (0,476; 0,648)	0,166* (0,152; 0,241)	0,284 (0,263; 0,318)
ГВК	1,130 (1,005; 1,268)	1,508* (1,486; 1,681)	1,699* (1,587; 1,725)	1,207 (1,124; 1,580)	1,491 (1,186; 1,605)
НА	1,489 (1,436; 1,576)	1,608 (1,556; 1,703)	1,754 (1,654; 1,803)	1,611 (1,503; 1,809)	1,718 (1,687; 1,741)
5- окситриптофан	0,503 (0,469; 0,532)	0,705 (0,685; 0,733)	0,526 (0,503; 0,644)	0,584 (0,048; 0,596)	0,512 (0,496; 0,597)
Серотонин	0,637 (0,498; 0,749)	0,663 (0,604; 0,779)	0,741 (0,612; 0,826)	0,526 (0,441; 0,954)	0,588 (0,511; 0,643)
5-ОИУК	0,310 (0,297; 0,359)	0,375 (0,324; 0,423)	0,304 (0,282; 0,394)	0,396 (0,311; 0,454)	0,526 (0,464; 0,596)
ГАМК	1036 (1003,6; 1149)	753,6 (640,7; 799,1)	636,7* (601,3; 676,7)	776,5 (761,5; 859,3)	700,1 (687,3; 746,4)
Глутамат	7000,1 (6890,1; 7110,1)	5549,1* (5406; 5743,8)	7703° (7297,9; 7714,1)	8115 (8050,1; 8401,2)	10512,6 (9459; 11004,3)
Аспаргат	910,4 (794,3; 975,7)	703,7 (604,5; 806,2)	1014,3 (987,1; 1116,4)	1304,5* (1266,4; 1320,1)	1326,8* (1270,9; 1373,1)
Глицин	670,6 (552,1; 731,7)	606,4 (589,3; 639,1)	441,6* (408,8; 486,5)	566,3 (471; 606,4)	600,4 (557,5; 650,1)
Триптофан	12,6 (7,3; 17,7)	19,9 (12,9; 22,1)	14,1 (7,9; 26)	15,4 (10,1; 18,4)	16,1 (9,9; 27)

В коре больших полушарий животных 3-й группы на фоне неизменного содержания изученных нейромедиаторов отмечались определенные изменения уровней нейроактивных АК (таблица 4.5). Концентрация глутамата, увеличиваясь в сравнении с предыдущей экспериментально группой, не отличалась от контроля. Учитывая падение уровней основных тормозных аминокислот – ГАМК и глицина – можно говорить о преобладании возбуждающих процессов в коре головного мозга при суточной морфиновой абстиненции.

Выявленные нарушения содержания нейроактивных аминокислот на «пике» морфинового абстинентного синдрома, безусловно, имеют непосредственное отношение к формированию нейромедиаторных нарушений, развивающихся при морфиновой наркомании. В этой связи обоснованным представляется применение в клинической и экспериментальной практике определенных аминокислотных композиций для коррекции этих изменений [440].

В таламической области животных 3-й группы были выявлены более существенные нейромедиаторные нарушения по сравнению с корой больших полушарий. Отмечалось увеличение концентрации дофамина (на 49%; $p > 0,02$) и его метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот, серотонина (на 176%, $p > 0,001$), а также аспартата (на 103 %; $p > 0,001$).

Изучением влияния психоактивных веществ, в частности морфина, на ЦНС занимаются достаточно давно [31]. Одним из ключевых звеньев действия наркотика на нейромедиаторные процессы головного мозга является активация высвобождения в синаптическую щель норадреналина и дофамина. Тяжесть абстинентного синдрома при этом коррелирует со степенью изменения уровней данных биогенных аминов [128, 136]. Концентрация дофамина в нашем исследовании максимально увеличивалась в таламусе к концу 36-часовой абстиненции, что согласовалось с наибольшей выраженностью клинических признаков синдрома отмены в данные сроки.

Особого внимания, на наш взгляд, заслуживает значительное увеличение концентрации серотонина в таламусе животных 3-й группы (таблица 4.6). Содержание данного нейромедиатора превышало при этом контрольный уровень в 2,7 раза. Серотонин принимает участие в регуляции температуры тела, сенсорных

Таблица 4.6. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в таламусе крыс при морфиновом абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (1 час)	3-я (36 часов)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
ДА	2,159 (1,996; 2,719)	1,314* (1,205; 1,336)	3,217* (2,846; 3,567)	1,408* (0,995; 1,544)	1,186* (0,975; 1,294)
3,4-ДОФУК	0,509 (0,471; 0,537)	0,755* (0,714; 0,846)	0,707* (0,693; 0,754)	0,548 (0,416; 0,749)	0,577 (0,514; 0,703)
ГВК	1,155 (0,975; 1,276)	2,218* (2,063; 2,307)	1,907* (1,605; 2,004)	1,606 (1,587; 1,841)	1,607 (1,587; 1,698)
НА	3,588 (3,477; 3,64)	2,510* (2,371; 2,613)	3,908° (3,608; 4,006)	2,105* (1,915; 2,448)	3,204 (2,697; 4,099)
5-окситриптофан	0,311 (0,287; 0,361)	0,318 (0,299; 0,348)	0,440 (0,408; 0,456)	0,297 (0,277; 0,416)	0,308 (0,218; 0,381)
Серотонин	0,327 (0,287; 0,395)	0,431 (0,381; 0,526)	0,904*° (0,853; 0,944)	0,471 (0,396; 0,512)	0,371 (0,357; 0,401)
5-ОИУК	0,173 (0,166; 0,200)	0,187 (0,155; 0,218)	0,196 (0,144; 0,210)	0,169 (0,148; 0,199)	0,203 (0,187; 0,226)
ГАМК	2331 (2265,1; 2416,7)	2077,1 (1985,5; 2224,4)	1846,6 (1763,1; 2003,4)	1747,5* (1683; 1806,7)	2416,3 (2398,3; 2507,4)
Глутамат	4361 (4242,3; 4435,1)	4507,2 (4397,5; 4603,9)	5403,9 (5266,1; 5474,9)	4196,3 (4107,4; 4214,1)	4718,3 (4618,1; 4891,1)
Аспаргат	681 (667,7; 733,35)	597,4 (563,5; 612,4)	1388,4*° (1290,7; 1461,9)	705,4 (638,2; 726,8)	751,4 (717,55; 809,1)
Глицин	1182,25 (1117,6; 1361,4)	1710,1 (1605,1; 1749,3)	1629,5 (1607,4; 1764,3)	1311 (1249,3; 1463,4)	986,5 (936,3; 1105,9)
Триптофан	15,4 (8,3; 19)	20,4 (12,6; 29,9)	15,9 (7,8; 23)	15,5 (6,9; 18,5)	17,6 (11,2; 26,3)

восприятий и сна [123]. Его введение экспериментальным животным вызывает нарушение координации, а также неадекватную

реакцию на раздражители. При этом отмечаются противоположные эффекты на ЦНС серотонина и катехоламинов, увеличение уровня которых повышает агрессивность крыс. Выявленный нами «микст» нейромедиаторных изменений при 36-часовой морфиновой абстиненции указывает на существенную перестройку функционирования отдельных нейромедиаторных систем в период морфиновой абстиненции.

По мере увеличения сроков абстинентного синдрома выраженность нейромедиаторных нарушений в изученных регионах головного мозга несколько снижалась.

В коре больших полушарий при 3-суточном абстинентном синдроме отмечалось падение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (на 65%), а также повышение уровня аспартата (таблица 4.5). В таламусе животных 4-й группы статистически значимо снижался уровень ключевых нейромедиаторов катехоламиновой системы – дофамина (на 35%) и норадреналина (на 41%) – на фоне тенденции к падению концентрации ГАМК ($p > 0,05$).

Морфиновый абстинентный синдром длительностью 7 суток сопровождался схожими нейромедиаторными нарушениями в коре по сравнению с предыдущей экспериментальной группой, что выражалось ростом концентраций ключевых возбуждающих АК – глутамата и аспартата – на фоне стабильного функционального состояния изученных нейромедиаторных систем (таблица 4.5).

В таламической области мозга крыс при недельной абстиненции (5-я группа) выявлялось только падение уровня дофамина (на 45%; $p < 0,02$). Функционирование норадреналинергической, серотонинергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем при этом не отличалась от такового в контрольной группе (таблица 4.6).

Морфиновый абстинентный синдром сопровождался нарушениями функционального состояния основных нейромедиаторных систем в стволе и мозжечке головного мозга крыс, что проявлялось изменением уровня ряда нейромедиаторов и их метаболитов, а также нейрогенных аминокислот в разные периоды отмены наркотика (таблицы 4.7-4.8).

В стволе головного мозга крыс через 1 час после последнего введения морфина происходило снижение уровня дофамина (на 29%; $p < 0,05$) и, как следствие, увеличение по сравнению с контролем концентрации его метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной (на 138%; $p < 0,001$) и гомованилиновой (на 86%; $p < 0,02$) кислот. Данные изменения являлись, по-видимому, следствием усиленного распада катехоламинов при форсированном поступлении наркотика в организм и осуществляются посредством истощения их запасов в головном мозге.

У животных 2-й группы статистически значимо снижался уровень норадреналина (на 37%) и серотонина (на 54%), а также отмечался рост концентрации ГАМК в стволе головного мозга (таблица 4.7).

Таблица 4.7. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в стволе головного мозга крыс при морфиновом абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (1 час)	3-я (36 часов)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
ДА	0,903 (0,732; 0,998)	0,590 (0,488; 0,801)*	0,787 (0,698; 0,866)	0,788 (0,701; 0,876)	0,711 (0,607; 0,761)
3,4- ДОФУК	0,105 (0,089; 0,112)	0,249 (0,222; 1,266)*	0,332 (0,199; 0,430)*	0,188 (0,176; 0,209)	0,362 (0,345; 0,387)*
ГВК	0,261 (0,199; 0,287)	0,451 (0,431; 0,509)*	0,567 (0,511; 0,611)*	0,377 (0,276; 0,398)	0,383 (0,377; 0,411)*
НА	2,881 (2,397; 3,005)	1,701 (1,599; 1,810)*	3,997 (3,667; 4,005)*	3,008 (2,887; 3,230)	1,665 (1,599; 1,875)*
5- оксит- риптофан	0,454 (0,382; 0,504)	0,567 (0,452; 0,607)	0,631 (0,567; 0,709)*	0,721 (0,566; 0,771)*	0,901 (0,775; 0,991)*
Серото- нин	0,682 (0,671; 0,724)	0,334 (0,289; 0,345)*	0,533 (0,478; 0,551)	0,356 (0,288; 0,401)*	0,312 (0,288; 0,456)*
5-ОИУК	0,831 (0,788; 0,866)	0,891 (0,886; 0,987)	0,999 (0,891; 1,092)	0,809 (0,678; 0,883)	1,276 (1,209; 1,331)*
ГАМК	2118,3	3400	2588,1	2699	2499,5

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (1 час)	3-я (36 часов)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
	(2050; 2220,9)	(3398,1; 3483,6)*	(2498,6; 2603)	(2601; 2719,1)	(2398,7; 2561,9)
Глутамат	6307,2 (6225,3; 6399,5)	6891,2 (6123,9; 7164,1)	3785,2 (3678; 3876)*	3451,7 (3389; 3466)*	4255,9 (4199; 4329)*
Аспаргат	1195,4 (1182,2; 1578,5)	1244,6 (1176,1; 1277)	2770,1 (2761,1; 2821,2)*	1800 (1287; 1871,2)	1299 (1198,1; 1522,8)
Глицин	2050,6 (1994,1; 2116,8)	2134 (1998; 2233)	2155 (2121,9; 2209,1)	1900 (1877,1; 1987)	3198,1 (3129,9; 3321)*
Трипто- фан	13,8 (10,1; 18)	15,7 (8,4; 22,2)	21 (12,7; 31,1)*	14,8 (8,3; 17,9)	21,1 (11,7; 25,6)*

В мозжечке животных 2-й группы отмечались несколько схожие по сравнению со стволовой частью мозга нейромедиаторные изменения (таблица 4.8). Концентрация ГАМК при этом была увеличена на 114%, а уровень гомованилиновой кислоты – на 72%. В отличие от ствола головного мозга, в мозжечке содержание дофамина у особей данной группы увеличивалось, что, вероятно, объясняется разной плотностью соответствующих нейронов в отдельных областях головного мозга.

Более существенные нейромедиаторные нарушения в стволе головного мозга происходили у животных 3-й экспериментальной группы, что соответствовало наиболее выраженным поведенческим проявлениям абстиненции. Несмотря на нормализацию содержания дофамина, уровни его метаболитов оставались увеличенными (таблица 4.7). Концентрация одного из ключевых нейромедиаторов – норадреналина – в отличие от предыдущей экспериментальной группы увеличивалась, а содержание серотонина, несмотря на рост уровня 5-окситриптофана (на 37%), не отличалось от значений в контрольной группе.

Изменение концентрации норадреналина по сравнению с предыдущей (2-й) экспериментальной группой заслуживает, на наш взгляд, особого внимания. Наряду с дофамином, данный нейромедиатор является основным в адренергической системе [14, 383]. Учитывая, что именно дофамин выполняет роль непо-

средственного предшественника норадреналина, рост концентрации последнего при 36-часовой абстиненции, возможно, является следствием падения уровня ДА в более ранние сроки отмены морфина. Тела норадреналинергических нейронов сконцентрированы в основном в стволе головного мозга [123], что также придает полученным данным значимость и требует дополнительного внимания к их интерпретации. У животных 3-й экспериментальной группы отмечались снижение концентрации глутамата, а также рост уровня аспартата в стволе головного мозга.

В мозжечке, в отличие от ствола, при 36-часовой отмене не наблюдалось существенных нейромедиаторных нарушений. Единственным изменением, выявленным при этом, было нарушение функционального состояния дофаминергической системы, что выражалось статистически значимым ростом концентрации как самого дофамина (на 45%), так и продуктов его метаболизма – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот (на 101 и 108%, соответственно).

К концу 3-х суток морфиновой абстиненции наблюдалась относительная компенсация выявленных ранее нейромедиаторных изменений в изученных структурах головного мозга. В стволе при этом выявлено только увеличение уровня 5-окситриптофана (на 42%), а также падение концентрации серотонина (на 50%) и глутамата (на 46%). В мозжечке животных 4-й группы был снижен только уровень серотонина.

Снижение выраженности нейромедиаторных изменений на 3-и сутки МАС соответствует имеющимся в литературе данным о фазовом течении морфиновой абстиненции [329, 436]. Период выраженных признаков абстинентного синдрома (3-я группа) сменяется состоянием неустойчивого равновесия, когда любое влияние извне может вызвать возвращение абстинентных симптомов.

Подтверждением этого является повторное после 36-часовой абстиненции нарушение функционального состояния изученных нейромедиаторных систем ствола головного мозга и мозжечка через 7 суток после отмены наркотика. Более высокая степень изменений при этом отмечалась в стволовой части и затрагивала все изученные нейромедиаторные системы. Концентрация 3,4-диоксифенилуксусной кислоты у особей 5-й группы

составляла при этом 358% по отношению к контролю, а уровень гомованилиновой кислоты – 162%.

Это частично подтверждает данные о первостепенном вовлечении дофаминергической системы в формирование признаков морфинового абстинентного синдрома, а также конкретизирует сроки данных нарушений и их региональность в головном мозге.

У животных 5-й экспериментальной группы выявлялось снижение концентрации норадреналина (на 38%) и увеличение уровня 5-окситриптофана, а также падение содержания серотонина (на 51%). Снижение уровня глутамата, а также рост концентрации глицина, выявленные у животных 5-й группы, указывают на преобладание тормозных процессов в стволе головного мозга при 7-суточном морфиновом абстинентном синдроме.

Таблица 4.8. – Содержание нейромедиаторов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс при морфиновом абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (1 час)	3-я (36 часов)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
ДА	0,382 (0,371; 0,413)	0,485 (0,472; 0,576)*	0,551 (0,529; 0,605)*	0,447 (0,433; 0,469)	0,425 (0,404; 0,443)
3,4- ДОФУК	0,158 (0,15; 0,172)	0,194 (0,183; 0,208)	0,324 (0,31; 0,337)*	0,201 (0,189; 0,219)	0,209 (0,191; 0,235)
ГВК	0,213 (0,179; 0,238)	0,366 (0,356; 0,37)*	0,44 (0,424; 0,452)*	0,276 (0,263; 0,286)	0,283 (0,272; 0,294)
НА	0,908 (0,875; 0,935)	1,067 (1,052; 1,079)	1,193 (1,184; 1,204)	0,975 (0,917; 0,99)	0,959 (0,892; 0,979)
5- оксит- риптофан	0,289 (0,28; 0,305)	0,317 (0,304; 0,332)	0,314 (0,301; 0,331)	0,251 (0,234; 0,259)	0,263 (0,251; 0,275)
Серото- нин	0,232 (0,221; 0,237)	0,303 (0,29; 0,315)	0,247 (0,231; 0,263)	0,171 (0,161; 0,18)*	0,152 (0,139; 0,167)*
5-ОИУК	0,155 (0,148; 0,165)	0,295 (0,286; 0,3)*	0,225 (0,213; 0,247)	0,248* (0,237; 0,257)	0,315 (0,295; 0,335)*
ГАМК	1075,2	2295,3	1202,8	1107,6	1101,6

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (1 час)	3-я (36 часов)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
	(1041,9; 1101,7)	(2262,7; 2362,8)*	(1150,6; 1257,3)	(1050,7; 1131,6)	1067,5; 1148,8)
Глутамат	9424,9 (9409,3; 9434,7)	5979,5 (5961,3; 5993,5)*	8362,5 (8350; 8375)	8772 (8756,4; 8790,2)	6492,1 6472,2; 6508,9)*
Аспаргат	1052 (1031,4; 1061,4)	841,8 (820,4; 857,8)	941,7 (922,5; 955,5)	956,3 (944,6; 969,9)	631,5 (613,7; 649,4)*
Глицин	1154,1 (1120,5; 1187,4)	1234,8 (1200,4; 1271,9)	1311,3 (1303,3; 1335,2)	1018,5 (1005,2; 1030,6)	1237,5 (1216,2; 1250,4)
Трипто- фан	14,3 (9,1; 17)	22,6 (14,1; 34)*	17,5 (12; 28)	15,5 (7,5; 19,8)	18,1 (14,7; 28)

В мозжечке при недельной абстиненции были обнаружены менее выраженные нейромедиаторные изменения, чем в стволе головного мозга. На фоне стабильного функционального состояния дофаминергической и норадренергической систем здесь установлены снижение уровня серотонина (на 33%) и, как следствие, рост концентрации 5-оксииндолуксусной кислоты. Так же как и в стволе головного мозга, в мозжечке животных 5-й группы отмечались признаки торможения, что проявлялось снижением уровней ключевых возбуждающих аминокислот – глутамата и аспартата.

Таким образом, морфиновый абстинентный синдром оказывает влияние на функциональное состояние основных нейромедиаторных систем, а также на содержание ключевых нейромедиаторных аминокислот в изученных отделах головного мозга крыс. Выявленные нарушения прослеживают определенную стадийность. На высоте поведенческих проявлений морфиновой абстиненции (3-я группа) наиболее выраженные нейромедиаторные отклонения отмечаются в таламической области, стволе мозга и мозжечке. Они заключаются в накоплении здесь катехоламинов (дофамина, норадреналина), что согласуется в отношении двух первых отделов мозга с данными других авторов, полученными в похожих экспериментальных условиях [119, 128, 438]. На вовлеченность серотонинергической системы в формирование нейромедиаторного дисбаланса при морфиновой абстиненции указыва-

ет значительное увеличение уровня серотонина в таламической области и его предшественников (триптофана и 5-окси-триптофана) в стволе мозга у особей 3-й группы. Изменения содержания нейроактивных аминокислот при этом проявляются в снижении уровня тормозных аминокислот (ГАМК и глицин) в коре больших полушарий и повышении концентрации возбуждающих аминокислот (аспартат) в таламической области и стволе мозга. Через трое суток после отмены морфина общая выраженность нейромедиаторных отклонений в изученных отделах мозга снижается в сравнении с суточным сроком абстиненции. Важным моментом, с нашей точки зрения, является повторное проявление нейромедиаторного дисбаланса через 7 суток после отмены морфина, которое наиболее выражено проявляется в стволовом отделе мозга и мозжечке. В первом регионе ЦНС повышается выделение норадреналина и серотонина, а во втором – только серотонина. Изменения уровней возбуждающих и тормозных аминокислот указывают на преобладание процессов торможения в мозжечке и стволе мозга к концу первой недели морфиновой абстиненции.

Сравнительная оценка нарушений нейромедиации в разных отделах головного мозга при отмене алкоголя и морфина

Постинтоксикационный (абстинентный) синдром характеризуется психическими, вегетативно-соматическими и неврологическими расстройствами, клиническая картина и течение которых зависят от вида вещества, дозы и длительности его употребления [20, 120, 437]. По прошествии острых признаков абстинентного синдрома развивается период неустойчивого равновесия, когда любая нагрузка может вызвать возвращение симптомов абстиненции. Несмотря на многочисленные клинические и экспериментальные исследования в этой области, явно недостаточно данных о том, как связаны между собой конкретные поведенческие, соматические и биохимические нарушения.

Одним из важнейших аспектов изучения нейрохимических нарушений при абстинентном синдроме является их динамичность после прекращения потребления ПАВ. Этот фрагмент проблемы изучен явно недостаточно, что не позволяет дать ответ о

времени достижения метаболической или нейрохимической нормализации после окончания интоксикации.

В коре больших полушарий суточная интоксикация алкоголем и морфином не изменяет состояние основных нейромедиаторных систем (рисунок 4.2). Наблюдаются противоположные сдвиги в содержании глутамата, которое при алкоголизации повышается, а при введении морфина снижается. На высоте проявлений абстиненции (1 сутки-36 часов) в коре мозга увеличивается количество различий в эффектах алкоголя и морфина. Это касается содержания дофамина, серотонина, их метаболитов и глицина, а изменение уровня ГАМК носит противоположный характер. Спустя 3-е суток после прекращения интоксикации алкогольная абстиненция, в отличие от морфиновой, характеризуется ускоренным кругооборотом катехоламинов в коре больших полушарий, которая не нормализуется через 7 суток.

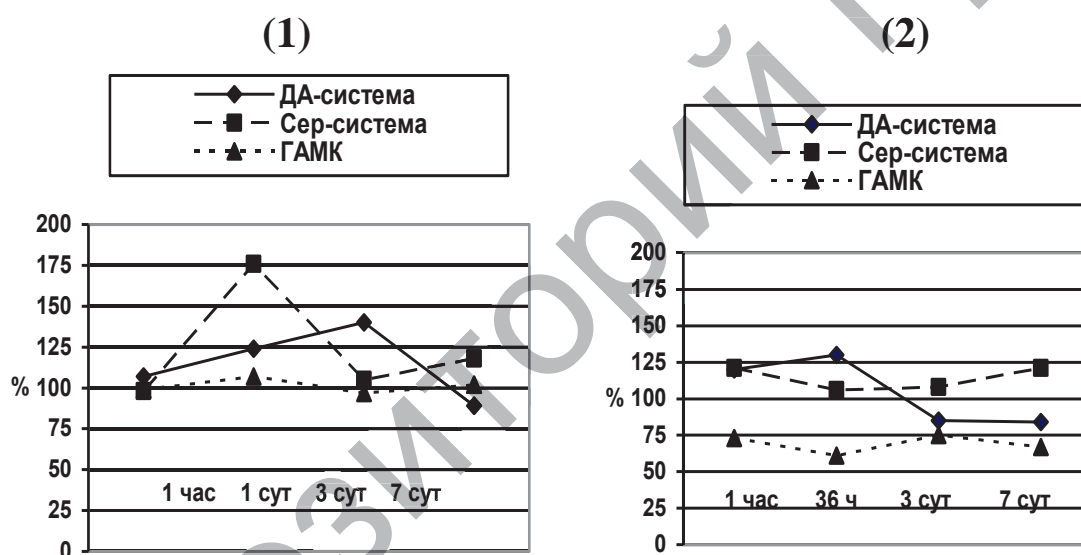


Рисунок 4.2. – Нейромедиаторные системы коры больших полушарий в динамике алкогольного (1) и морфинового (2) абстинентного синдрома

В таламической области количественный и качественный спектр нейрохимических различий отличается от такового в коре больших полушарий. Форсированная 7-суточная алкогольная интоксикация сопровождается интенсивной секрецией катехоламинов и накоплением продуктов их катаболизма, тогда как введение морфина не приводит к изменению нейромедиаторного статуса в данном регионе мозга. На пике обоих абстинентных состояний (3-я группа) в таламусе однотипно повышается содержание до-

фамина, однако изменения уровней продуктов его катаболизма носят прямо противоположный характер. Разнонаправленными являются и изменения параметров серотонинергической системы. Содержание серотонина в таламической области понижается при алкогольной абстиненции, но значительно возрастает при отмене морфина. Выраженность различий в последствии алкоголя и морфина в данном отделе мозга через 3-е суток отмены уменьшается, хотя только при отмене наркотика отмечается снижение уровней дофамина, норадреналина и ГАМК. Удлинение сроков абстиненции до 7-ми суток сопровождается снижением содержания дофамина при отмене морфина и уровня серотонина при ААС в таламической области.

В стволе головного мозга форсированная алкоголизация не изменяет содержание основных нейромедиаторов и их метаболитов, а введение морфина приводит к более выраженным нейрохимическим сдвигам. Они проявляются в усиленном распаде катехоламинов и истощении их запасов, уменьшении уровня серотонина и росте содержания ГАМК.

Определенная схожесть ААС и МАС проявляется в накоплении дофамина при первом, и норадреналина – при втором экспериментальном состоянии в стволовой части мозга у особей 3-й группы. Однако при МАС, в отличие от ААС, в стволе мозга повышаются уровни 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот, трипофана, 5-окситриптофана и аспартата. В то же время алкогольная абстиненция отличается от морфиновой пониженным содержанием серотонина и ГАМК и более высоким уровнем глутамата в данном отделе мозга. Через трое суток после отмены алкоголя, в отличие от отмены морфина, в стволе снижено содержание норадреналина, гомованилиновой кислоты, 5-окситриптофана, 5-оксииндолуксусной кислоты и аспартата. Отличительной чертой морфиновой абстиненции на данном сроке является сниженный уровень серотонина и глутамата. К концу недельного срока абстиненции (5-я группа) в стволе мозга при ААС снижалось содержание дофамина и норадреналина, а отличительной чертой МАС являлось повышение уровня гомованилиновой кислоты, тирозина, 5-окситриптофана, 5-оксииндолуксусной кислоты, глицина на фоне снижения концентрации серотонина и глутамата.

Картина нейромедиаторных изменений в мозжечке при алкогольной и морфиновой абстиненции имеет свою региональную специфику. Недельная интоксикация обоими ПАВ сопровождается повышением здесь содержания катехоламинов (дофамина, норадреналина) и триптофана. Увеличение уровня ГАМК и снижение концентрации глутамата может указывать на преобладание процессов торможения на фоне действия морфина, но не алкоголя.

Формирование абстинентного состояния (3-я группа) выявляет противоположные изменения уровня дофамина в мозжечке при МАС и ААС, однако прослеживается общая тенденция к накоплению содержания катехоламинов и продуктов их катаболизма (3,4-ДОФУК и ГВК). Отличительной чертой алкогольной абстиненции в данном отделе является снижение здесь уровней нейроактивных аминокислот – ГАМК, глицина и аспартата. Через 3-е суток после отмены морфина в мозжечке отмечается повышение катаболизма серотонина, тогда как состояние после отмены алкоголя характеризуется снижением содержания дофамина и аспартата на фоне повышенного уровня тормозных нейромедиаторов – ГАМК и глицина. К концу первой недели после отмены обоих ПАВ в мозжечке нарастает количество нейрохимических отклонений. Общим для обоих состояний является только снижение содержания аспартата, тогда как изменение показателей серотонинергической системы является разнонаправленным. 7-суточная алкогольная абстиненция, в отличие от морфиновой, характеризуется сниженным уровнем в мозжечке дофамина и повышенным содержанием норадреналина, 3,4-ДОФУК, ГВК, глицина, ГАМК, а также глутамата.

Особенности углеводного обмена в печени при алкогольном и морфиновом абстинентном синдроме

Развитие абстинентных состояний при алкоголизме и наркоманиях сопровождается в первую очередь нарушением функций ЦНС, что обусловлено резким изменением обмена нейромедиаторов, гормонов, других биорегуляторов. Это приводит к сложным адаптогенным сдвигам не только в нервной системе, но и во многих других функциональных системах, что проявляется

полиорганной недостаточностью [20, 21, 388, 441]. Как отмечалось выше (главы 1-2), печень играет ключевую роль при интоксикации алкоголем и морфином, как важнейший орган их метаболизма. В этой связи поражение печени является самым частым висцеральным осложнением этих состояний.

Углеводный обмен в печени – важное метаболическое звено, обеспечивающее нормальное морфофункциональное состояние этого органа. Поэтому данные об обмене глюкозы в печени при ААС и МАС существенно дополняют представления о метаболических механизмах их формирования.

Алкогольный абстинентный синдром

Синдром отмены алкоголя сопровождается нарушениями многих обменных процессов в организме. Важную роль в формировании патохимической картины при ААС отводят нарушениям углеводно-энергетического обмена [32]. У пациентов с ААС выявлены нарушения липидного и углеводного обмена, проявляющиеся повышением уровня холестерина и триглицеридов, а также снижением концентрации глюкозы в крови [163]. В ряде клинических исследований обнаружены признаки других нарушений обменных процессов в организме у лиц, злоупотребляющих алкоголем, а также после его отмены [20, 34].

В многочисленных экспериментальных исследованиях показано, что прекращение длительного введения алкоголя вызывает у животных симптомы ААС, выражающиеся специфическими поведенческими реакциями: избыточной возбудимостью, тремором, изгибанием хвоста и др. [167]. Лабораторные исследования абстинентного состояния проводятся достаточно давно и при различных условиях: после разных по длительности периодов алкоголизации и способов введения этанола и т.д. [64, 134].

Одним из важнейших биологических эффектов этанола является разжижение мембран, которое при длительном введении алкоголя сменяется их ригидностью [59]. Это в свою очередь приводит к нарушению транспорта глюкозы в нейроны и клетки глии – основного энергетического субстрата. Одновременно с этим в крови экспериментальных животных значительно возрастает содержание молочной кислоты [167], которая, проходя через клеточные мем-

браны, становится основным энергетическим субстратом для многих процессов в нейронах. После прекращения введения алкоголя возникает дефицит ставших уже привычными для клеток головного мозга источников энергии. Ее недостаток приводит к снижению образования в нейронах ГАМК и росту концентрации хлора. Клетки головного мозга не в состоянии быстро удалить нейромедиаторы из перинеуронального пространства, что влечет формирование состояния гипервозбудимости.

Имеются данные о нарушениях углеводно-энергетического обмена в головном мозге крыс при ААС [32]. Выявленные изменения носят стадийный характер с максимумом отклонений через одни сутки и повторным проявлением на 7-е сутки отмены этанола. Обнаруженное снижение суммарного содержания высокоэнергетических соединений наиболее выражено при этом в коре больших полушарий и стволе головного мозга [32].

Сведений о нарушениях углеводно-энергетического обмена в печени крыс при ААС немного [21, 72]. Выраженность и направленность изменений при этом определяется, в частности, характером питания экспериментальных животных. Так, у крыс, содержащихся на высококалорийном корме, на второй день отмены алкоголя наблюдается снижение уровня глюкозы и гликогена, накопление пирувата и лактата в печеночной ткани. У животных, хронически потреблявших алкоголь вместе с низкокалорийным кормом, концентрации глюкозы и гликогена наоборот увеличиваются, а содержание пирувата не отличается от контрольных значений. Содержание глюкозо-6-фосфата в печени на второй день синдрома отмены алкоголя снижается у животных, потреблявших высококалорийный корм, и не изменяется у крыс, содержащихся на низкокалорийном питании [72].

Важной особенностью метаболических отклонений при ААС является неодинаковая степень их выраженности в разные сроки развития абстиненции. Вместе с тем эти данные следует учитывать при разработке стратегии метаболической коррекции абстинентных состояний в практической наркологии.

В наших исследованиях форсированная алкогольная интоксикация (2-я группа) сопровождалась определенными изменениями функционального состояния гликолиза и ПФП в печени [13-А]. У животных данной экспериментальной группы отмеча-

лось ингибирование активностей ферментов начальных стадий гликолиза – ГК (на 40%) и ГЛК (на 24%). Одним из последствий данных изменений стало снижение уровня Г-6-Ф в печени, который составлял 55% от контроля (рисунок 4.3). Ниже контрольных значений было зарегистрировано также содержание пирувата. Выявленное в данных экспериментальных условиях увеличение активности ЛДГ приводило к росту концентрации лактата, уровень которого превышал контрольный на 50%.

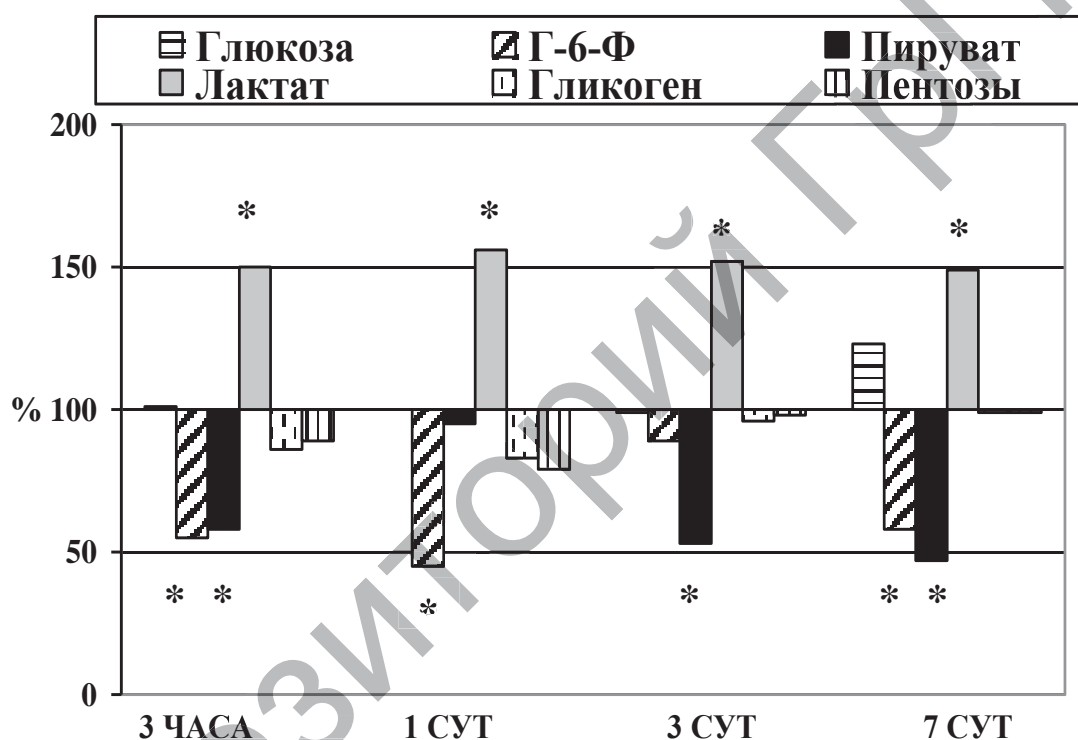
Содержание глюкозы в печени и уровень гликемии через 3 часа после последнего введения алкоголя не отличались от контрольных значений, несмотря на снижение концентрации инсулина в сыворотке крови. Функциональное состояние ПФП при этом не изменялось.

Таблица 4.9. – Активность ферментов гликолиза (нмоль/мг/мин) в печени, уровень глюкозы (ммоль/л) и инсулина (нмоль/л) в сыворотке крови крыс при алкогольном абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (3 часа)	3-я (1 сутки)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
ГК	3,93 (3,69; 4,03)	2,34* (2,13; 2,63)	3,63 (3,46; 4,06)	3,53 (3,24; 3,79)	3,95 (3,78; 4,11)
ГЛК	8,54 (8,43; 8,66)	6,48* (6,36; 6,78)	6,01* (5,86; 6,21)	8,52 (8,29; 8,75)	7,07* (6,89; 7,24)
ФФК	8,73 (8,61; 8,98)	8,18 (7,98; 8,37)	7,20* (7,07; 7,43)	8,58 (8,41; 8,76)	7,13* (6,96; 7,36)
ПК	80,9 (71,2; 95,4)	83,9 (77,8; 91,7)	81,5 (77,3; 91,7)	81,3 (77,9; 89,6)	88,0 (81,2; 89,9)
ЛДГ	113,5 (105,9; 117,9)	140,6* (132,3; 163,8)	112,9 (108,7; 124,2)	118,5 (109,3; 126,1)	142,7* (136,3; 157,1)
Гликемия	5,00 (4,67; 5,30)	4,87 (4,38; 5,64)	7,00* (6,37; 7,18)	5,02 (4,96; 5,41)	5,09 (4,89; 5,28)
Инсулин	86,5 (78,3; 92,7)	69,9 (66,7; 70,4)	67,3* (60,6; 76,9)	80,1 (74,5; 89,6)	83,8 (77,7; 89,3)

У животных 3-й группы было выявлено ингибирование активностей ряда ключевых ферментов гликолиза: ГЛК – на 30%, а

ФФК – на 18% в сравнении с контролем (таблица 4.9). Необходимо отметить, что активность ГЛК в этой группе была ниже не только по сравнению с контролем, но и по сравнению с подобным показателем у животных 2-й экспериментальной группы. Со сниженной активностью ГЛК согласовывался пониженный уровень Г-6-Ф при суточном абстинентном состоянии (рисунок 4.2). Данные изменения функционального состояния гликолиза в печени отмечались на фоне неизменного содержания в ней глюкозы и гипергликемии (таблица 4.9). Возможной причиной роста концентрации глюкозы в крови у животных 3-й группы являлась гипoinsулинемия.



100% – контроль; * – статистически значимые различия с контролем (p<0,05)

Рисунок 4.3. – Содержание субстратов углеводного обмена в печени крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома

Полученные результаты по снижению концентрации инсулина в крови через одни сутки после последнего введения алкоголя соответствуют имеющимся литературным данным [32]. Содержание пирувата в печени животных 3-й экспериментальной груп-

пы не отличалось от контрольных значений, а уровень лактата был увеличен (рисунок 4.3).

Функциональное состояние ПФП в печени при суточном синдроме отмены алкоголя претерпевало определенные изменения (таблица 4.10). Если активность ферментов окислительной ветви данного метаболического пути – Г-6-ФДГ и 6-Ф-ГДГ – не отличалась от контрольных значений, то у ТК этот показатель был понижен. Необходимо отметить увеличение степени ингибирования активности транскетолазы при увеличении сроков отмены этанола.

Увеличение сроков абстиненции до 3-х суток сопровождалось определенной стабилизацией функционального состояния гликолиза в печени (таблица 4.9).

Таблица 4.10. – Активность ферментов ПФП (нмоль/мг/мин) в печени крыс при алкогольном абстинентном синдроме

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (3 часа)	3-я (1 сутки)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
Г-6-ФДГ	4,31 (4,22; 4,61)	3,87 (3,64; 3,99)	3,13* (3,07; 3,54)	4,32 (3,82; 4,51)	3,31* (3,06; 3,64)
6-ФГДГ	5,13 (4,81; 5,21)	4,13 (4,01; 4,37)	5,02 (4,67; 5,16)	4,96 (4,75; 5,29)	4,72 (4,64; 5,02)
ТК	19,2 (15,4; 21,15)	17,0 (14,3; 17,3)	15,0* (11,7; 16,1)	15,8* (14,2; 18,3)	16,2* (11,3; 19,1)

Активность всех исследованных ферментов гликолиза у животных 4-й группы не отличалась от контроля. Постепенно увеличивался и достигал контрольных значений уровень Г-6-Ф, а концентрация лактата оставалась повышенной (рисунок 4.3). Нормализовалось и содержание исследованных показателей в сыворотке крови крыс (таблица 4.9).

Активности дегидрогеназ ПФП у животных 4-й экспериментальной группы не отличались от контрольного уровня, а активность ТК по-прежнему была снижена (таблица 4.10). Относительная стабилизация функционального состояния основных путей метаболизма глюкозы в печени экспериментальных живот-

ных к концу 3-х суток после отмены этанола указывает на эффективную деятельность регуляторных механизмов в данный временной период абстинентного состояния. Важно, по нашему мнению, наличие соответствия контрольному уровню на 3-и сутки абстинентного состояния содержания интегральных показателей углеводного обмена – глюкозы и инсулина – в сыворотке крови экспериментальных животных.

Отмена алкоголя спустя 7 суток приводила к повторной, после суточной абстиненции, дезорганизации функционирования гликолиза и ПФП в печени. Активности ГЛК и ФФК при этом были снижены и составляли 82 и 81% от контроля, соответственно (таблица 4.10). Скорость лактатдегидрогеназной реакции у животных 5-й группы была увеличена, что логично сопровождалось повышением концентрации лактата в печени (рисунок 4.3). Кроме того, 7-суточная отмена алкоголя приводила к снижению уровней Г-6-Ф и пирувата. При этом была отмечена идентичная направленность изменений активностей ферментов и содержания субстратов гликолиза при одно- и семисуточном абстинентном состоянии. Так, активности ГЛК и ФФК в эти временные интервалы были ингибированы, а уровень Г-6-Ф снижен. Таким образом, нормализация метаболизма глюкозы на 3-и сутки отмены алкоголя сменялась повторной, после первых суток, дезорганизацией этого метаболического звена к концу 7-х суток алкогольной абстиненции.

Функциональная активность ПФП в печени животных 5-й группы была несколько снижена, что проявлялось падением активности Г-6-ФДГ (на 23%) и ингибированием транскетоназной реакции (таблица 4.10). Содержание глюкозы в печени на 7-е сутки после отмены алкоголя превышало контрольный уровень на 23%, а уровни гликемии и инсулина не отличались от таковых у животных 1-й группы.

Таким образом, ААС сопровождается стадийными нарушениями функционирования гликолиза и ПФП в печени крыс. В целом эффекты отмены этанола на данные пути метаболизма глюкозы можно охарактеризовать как ингибирующие, что выражается в снижении скоростей ключевых ферментативных реакций гликолиза и ПФП и падении содержания некоторых субстратов углеводного обмена. Динамика данных изменений неоднозначна:

нарушения метаболизма глюкозы на ранних сроках абстиненции (1-е сутки) при наличии собственно ААС сменяются его стабилизацией на 3-и сутки после отмены алкоголя и опять проявляются к концу недельного срока абстинентного состояния.

Полученные результаты позволяют восполнить существующий пробел в понимании механизмов формирования патохимической картины ААС и могут рассматриваться как элементы патогенетического подхода в решении проблемы профилактики и купирования алкогольного абстинентного синдрома.

Морфиновый абстинентный синдром

Хроническая морфиновая интоксикация сопровождается нарушением углеводного обмена в печени. В этой связи интересным и важным в прикладном плане является оценка состояния метаболизма глюкозы при формировании и развитии МАС.

Форсированная семидневная морфинизация сопровождалась снижением активности ряда ферментов гликолиза в печени. Такой эффект отмечался на фоне пониженного уровня основных субстратов этого метаболического пути – глюкозы и Г-6-Ф. Данные изменения согласовывались с уменьшением профиля гликемии и гормональным дисбалансом, отмеченных в рассматриваемых условиях. В сыворотке крови значительно снижался уровень тироксина и трийодтиронина при стабильном уровне инсулина [442]. Нарушение функции щитовидной железы при длительном введении морфина согласуется с имеющимися литературными данными [367]. Результаты исследований о состоянии гликолиза в печени и гормонального статуса у особей 2-й экспериментальной группы в основном отражают изменения, полученные при моделировании хронической морфиновой интоксикации.

Спустя сутки после прекращения введения морфина активность ГЛК снижалась не только в сравнении с контролем, но и с аналогичным показателем у особей 2-й группы. Выявленный эффект логично ассоциирует с формированием стрессорной ситуации при МАС и понижением уровня инсулина в данных экспериментальных условиях. Содержание субстратов начальных реакций гликолиза – глюкозы и Г-6-Ф – при этом оставалось ниже, чем в контрольной группе. На высоте МАС профиль гликемии

повышался и достигал контрольных значений. Это соответствует срокам формирования стрессорных реакций на прекращение поступления наркотика и характерным гормональным перестройкам. У особей 3-й группы наряду с понижением содержания инсулина падали уровни тироксина и трийодтиронина.

Спустя трое суток после прекращения назначения морфина (4-я группа) в печени отмечались разнонаправленные сдвиги в активности ферментов фосфорилирования глюкозы – гексокиназы и глюкокиназы. Активность ГЛК статистически значимо снижалась в сравнении как с контрольной, так и со 2-й группой. Такой эффект, по всей вероятности, связан с понижением содержания инсулина в данных условиях. Общеизвестно выраженное индуцирующее влияние инсулина на активность ГЛК, которое реализуется на уровне м-РНК данного фермента.

Концентрация субстратов гликолиза в печени к концу третьих суток абстиненции в определенной степени согласовывалась с активностью ферментов данного метаболического пути. Уровень глюкозы нормализовался, превышая при этом значения как 2-й, так и 3-й экспериментальных групп. Содержание Г-6-Ф также повышалось в сравнении с животными 3-й группы.

Через 7 суток после прекращения введения морфина в печени выявлялись определенные отклонения в функционировании гликолиза по сравнению с предыдущими сроками абстиненции. Активность ГЛК у животных 5-й группы снижалась и становилась ниже соответствующих значений первых двух экспериментальных групп. Уровень глюкозы понижался в сравнении с трехдневным сроком абстиненции и регистрировался на фоне сниженной активности ГЛК. С данным ферментативным сдвигом согласовывалось и значительное снижение уровня Г-6-Ф в сравнении с особями 1-й, 2-й и 4-й групп на 61, 30 и 42%, соответственно ($p < 0,01$). Одной из причин нарушений функционирования гликолиза в печени у особей 5-й группы могут быть противоположные изменения эндокринной деятельности поджелудочной и щитовидной желез и, как следствие этого, формирование дисгормонального состояния. К концу недельного срока морфиновой абстиненции отмечалась нормализация секреторной функции щитовидной железы, тогда как в отношении инсулина такой динамики не наблюдалось.

Сравнительная оценка нарушений углеводного обмена в печени при алкогольном и морфиновом абстинентном синдроме

Соответствие временных интервалов, при которых изучался углеводный обмен в динамике развития алкогольной и морфиновой абстиненции, позволяет в определенной мере корректно обсуждать и сравнивать особенности его нарушений при развитии этих состояний.

На фоне максимальных проявлений ААС и МАС (1 сутки) в печени отмечались схожие признаки ингибирования гликолиза с накоплением лактата. Это дополняет сложную картину метаболического дисбаланса, характерного для тяжелых абстинентных состояний [21, 163, 440]. Одинаковый метаболический эффект по ингибированию катаболизма глюкозы в печени при отмене алкоголя и морфина в известной степени может быть обусловлен снижением уровня инсулина в данных условиях.

К концу третьих суток абстиненции отмечалась опять-таки схожая для обоих состояний тенденция к нормализации метаболизма глюкозы по пути гликолиза. Нормализация изучаемых показателей в большей степени проявлялась при ААС. На фоне трехсуточной отмены морфина в печени повышалась активность ГК, что оптимизировало вовлечение глюкозы в дальнейший метаболизм. Эти изменения происходили при пониженном содержании инсулина и гормонов щитовидной железы.

Через 7 суток после отмены алкоголя и морфина в печени также проявлялись схожие для обоих ПАВ признаки торможения гликолиза. В большей степени эти эффекты характерны для алкогольной абстиненции и выражались в повторном, после предыдущей нормализации, снижении активностей ГЛК и ФФК, а также уменьшении содержания Г-6-Ф и пирувата.

Таким образом, алкогольная и морфиновая абстиненции характеризуются схожими по направленности и синхронизированными по времени нарушениями метаболизма глюкозы в печени. На пике абстинентных проявлений (1 сутки) это выражается в признаках ингибирования гликолиза, что подтверждает характер метаболических изменений у таких пациентов в клинике и харак-

теризуется как «гипометаболический синдром» [21]. Полученные результаты подтверждают существующее представление о ААС и МАС как переходных состояниях от патологии к норме, фазовый характер которых отражает не только динамику развития базисных патогенетических механизмов, но и структуру энергетических механизмов резистентности организма [389]. Они формируются на основе взаимодействия функциональных систем гомеостатического и метаболического уровней организации. Эти системы складываются на метаболическом уровне организации, обеспечивают энергетические и пластические потребности гомеостаза.

Ингибирование гликолиза в печени через 7 суток после отмены обоих ПАВ в определенной степени свидетельствует, что измененная деятельность функциональных систем метаболического уровня при ААС и МАС формирует высокий риск истощения регуляторного и реабилитационного потенциала организма в отдаленные сроки абстиненции.

Метаболизм глюкозы в мышечной ткани при алкогольном и морфиновом абстинентном синдроме

Абстинентный синдром занимает важное место в клинике алкоголизма и наркоманий. Он развивается по схожей причинно-следственной схеме при обоих заболеваниях. Однако алкогольная и морфиновая интоксикации имеют свою индивидуальную патохимическую картину. В то же время, как отмечалось выше, в формировании алкоголизма и морфиновой наркомании прослеживается ряд схожих метаболических отклонений. Скелетная мускулатура является едва ли не самым масштабным объектом действия алкоголя и морфина при их поступлении в организм. В этой связи вполне обоснованным и закономерным явилось изучение метаболизма глюкозы в данной ткани в динамике развития ААС и МАС.

Алкогольный абстинентный синдром

Поражения скелетной мускулатуры встречаются приблизительно в 40-60% случаев при алкогольной интоксикации и в постинтоксикационный период, являясь отдельным и важным компонентом алкогольной болезни [11, 26]. Одним из таких проявлений является алкогольная миопатия [27], которая сопровождается миоглобинурией, а также выраженными электромиографическими, гистологическими и метаболическими изменениями.

Имеются данные о нарушении углеводно-энергетического обмена в скелетной мускулатуре крыс при хронической алкогольной интоксикации, а также в период отмены этанола. Выявлены нарушения функционирования гликолиза и содержания гликогена в скелетной мускулатуре крыс при продолжительном введении алкоголя [443]. Длительное введение этанола (10 недель, 15 г/кг/день) сопровождается ингибированием активностей пируваткиназы и лактатдегидрогеназы в мышечной ткани крыс [444].

С учетом вышесказанного представилось важным исследовать функциональное состояние основных путей метаболизма глюкозы в динамике ААС.

В результате форсированной алкогольной интоксикации во 2-й группе были зафиксированы некоторые изменения функционального состояния основных путей метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре экспериментальных животных [14-А]. У особей данной группы статистически значимо снижалась активность ГК (на 38%), ПК (на 21%) и содержание гликогена (на 34%) (таблицы 4.11-4.12).

В то же время в данных экспериментальных условиях было выявлено увеличение активности ЛДГ (на 47%), что логично сопровождалось ростом концентрации лактата (таблица 4.12). В мышечной ткани крыс 2-й группы повышалось содержание глюкозы на фоне стабильного уровня гликемии и сниженного содержания инсулина в крови. Определенные изменения при форсированной алкогольной интоксикации происходили в функционировании ПФП. Активность ТК у животных 2-й группы была статистически значимо снижена (на 43%) в сравнении с контролем при неизменной активности дегидрогеназ ПФП и уровня пентоз.

Таблица 4.11. – Активность ферментов гликолиза и ПФП (нмоль/мг/мин) в скелетной мускулатуре крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (3 часа)	3-я (1 сутки)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
ГК	30,0 (26,2; 35,3)	18,2* (17,3; 20,4)	28,6 (24,8; 29,7)	30,8 (29,7; 32,7)	16,6* (10,7; 20,2)
ФФК	89,3 (86,4; 94,8)	82,4 (79,6; 97,5)	67,1* (60,9; 74,6)	81,9 (77,6; 89,7)	90,1 (83,2; 94,1)
ПК	712,7 (699,1; 729,7)	573,0* (549,6; 588,3)	686,6 (650,7; 707,6)	699,7 (693,0;714,1)	672,7 (645,4; 694,1)
ЛДГ	406,5 (393,0; 417,0)	597,2* (576,1; 606,3)	631,9* (613,2; 639,6)	4352 (422,6;458,1)	431,0 (412,3; 469,3)
Г-6-ФДГ	2,77 (2,50; 3,00)	3,11 (2,97; 3,28)	3,03 (2,91; 3,18)	3,01 (2,86; 3,14)	2,68 (2,46; 2,89)
6-ФГДГ	1,42 (1,26; 1,52)	1,26 (1,23; 1,56)	1,32 (1,19; 1,46)	1,49 (1,43; 1,63)	1,47 (1,43; 1,63)
ТК	3,19 (3,05; 3,29)	1,82* (1,74; 1,90)	1,70* (1,59; 1,86)	2,96 (2,73; 3,17)	3,13 (2,73; 3,42)

Формирование классических признаков ААС спустя 1 сутки после прекращения алкоголизации у 3-й группы приводило к более существенным сдвигам функционирования изученных путей метаболизма глюкозы в мышцах. Активности ГК и ПК в данных условиях увеличивались в сравнении с таковыми у особей предыдущей экспериментальной группы и достигали контрольных значений (таблица 4.11). Ниже контрольного уровня регистрировалась активность одного из ключевых ферментов гликолиза – ФФК (на 25%). Направленность других, выявленных при суточной абстиненции, изменений функционального состояния метаболизма глюкозы в мышечной ткани крыс практически соответствовала таковой при форсированной алкогольной интоксикации. Активность ЛДГ у животных 3-й группы превышала не только контрольный уровень (на 55%), но и таковой у особей 2-й группы. Аналогичная направленность эффектов суточной абстиненции проявлялась и в отношении уровня лактата в скелетной

мускулатуре (таблица 4.12). Содержание данного субстрата было выше контрольных значений на 50% и аналогичных показателей у крыс 2-й группы. Уровень гликогена при этом был ниже контроля на 43%, а концентрация Г-6-Ф – на 35%.

В функционировании ПФП при суточном ААС выявлены схожие в сравнении с форсированной алкоголизацией изменения. При стабильных активностях Г-6-ФДГ и 6-ФГДГ скорость транскетоназной реакции у животных 3-й группы была ниже контрольных значений на 46% (таблица 4.11). Уровень пентоз при этом снижался и составил 56% от аналогичных значений в 1-й группе.

Одной из вероятных причин вышеописанных метаболических нарушений является отклонение от контрольных величин уровней гликемии и инсулина в сыворотке крови (таблица 4.12). Концентрация глюкозы в крови при этом увеличивалась, превышая контроль на 34%, а содержание инсулина падало и составляло 79% от значений в 1-й экспериментальной группе (таблица 4.12).

Поражение поджелудочной железы – наиболее частое соматическое осложнение алкоголизма. Механизм его развития связывается, в частности, с прямым токсическим действием этанола и его метаболитов [72]. Кроме того, при хронической алкогольной интоксикации и в постинтоксикационный период угнетается базальное и стимулированное инсулином потребление глюкозы тканями [75]. Известно, что инсулин оказывает прямое положительное ионотропное действие на миокард и, следовательно, нарушение его выработки при ААС имеет непосредственное отношение к развитию алкогольного поражения сердечной мышцы [45].

В наших экспериментах увеличение сроков абстиненции до 3-х суток сопровождалось нормализацией функционирования основных путей метаболизма в скелетной мускулатуре крыс. Одним из возможных объяснений стабилизации функционального состояния гликолиза и ПФП при этом может являться соответствие контрольным значениям изученных регуляторных показателей – гликемии и инсулина – в сыворотке животных 4-й группы (таблица 4.12).

Таблица 4.12. – Содержание субстратов углеводного обмена в скелетной мускулатуре (мкмоль/г), уровень глюкозы (ммоль/л) и инсулина (пмоль/л) в сыворотке крови крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома

Параметр	Экспериментальные группы				
	1-я (контроль)	2-я (3 часа)	3-я (1 сутки)	4-я (3 суток)	5-я (7 суток)
Глюкоза	5,65 (5,31; 5,85)	7,90* (7,63; 8,38)	6,04 (5,84; 6,16)	5,89 (5,74; 6,03)	5,54 (5,41; 5,82)
Г-6-Ф	0,65 (0,58; 0,72)	0,71 (0,66; 0,78)	0,41* (0,39; 0,46)	0,53 (0,49; 0,64)	0,44* (0,32; 0,52)
Пируват	0,23 (0,17; 0,29)	0,25 (0,21; 0,35)	0,23 (0,17; 0,36)	0,31 (0,19; 0,43)	0,28 (0,21; 0,38)
Лактат	6,43 (6,15; 6,66)	9,04 (8,83; 9,16)	9,46* (9,36; 10,03)	6,61 (6,33; 7,00)	6,31 (5,93; 6,60)
Гликоген	36,6 (34,9; 39,2)	23,0* (20,1; 29,3)	18,5* (17,3; 19,7)	33,9 (28,9; 38,4)	32,7* (26,7; 33,5)
Пентозы	0,48 (0,40; 0,54)	0,45 (0,31; 0,53)	0,26* (0,23; 0,32)	0,41 (0,28; 0,64)	0,47 (0,36; 0,54)
Гликемия	5,00 (4,67; 5,30)	4,87 (4,38; 5,64)	7,00* (6,37; 7,18)	5,02 (4,96; 5,41)	5,09 (4,89; 5,28)
Инсулин	86,5 (78,3; 92,7)	69,9* (66,7; 70,4)	67,3* (60,6; 76,9)	80,1 (74,5; 89,6)	83,8 (77,7; 89,3)

Через 7 суток после прекращения алкоголизации были выявлены повторные (после предыдущей нормализации) нарушения углеводного обмена в мышечной ткани экспериментальных животных. Однако необходимо отметить, что выраженность данных нарушений была значительно ниже, чем при суточном ААС. Так, на фоне стабильного функционального состояния ПФП (таблица 4.11) отмечалось ингибирование активности ГК (на 46%) и вследствие этого – падение уровня Г-6-Ф, который составлял 68% от значений в контрольной группе. Уровень гликемии и концентрация инсулина в сыворотке животных 5-й группы не отличался от контроля (таблица 4.12).

Обобщая полученные результаты, необходимо отметить следующее. Нарушения функционирования основных путей метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре при ААС носят стадийный характер с максимумом отклонений через одни сутки и

повторным проявлением через 7 дней после отмены этанола. Это, несомненно, вносит вклад в формирование общей картины патохимических нарушений при алкоголизме. Учитывая распространенность поражений мышечной ткани при алкогольной болезни, данные о нарушениях энергетического метаболизма в ней будут способствовать оптимизации существующих в настоящее время подходов к купированию проявлений ААС и позволят осуществлять целенаправленную коррекцию метаболических нарушений при алкоголизме.

Морфиновый абстинентный синдром

Систематический прием опиатов приводит к формированию патологической системы, трансформация и распад которой при внезапном обрыве наркотизации происходит в определенной последовательности. Это определяет фазовый характер возникновения специфических признаков опиной абстиненции в течение первой недели, подтвержденный клиническими и лабораторными исследованиями [21, 389, 437]. С патогенетических позиций особый интерес представляет установление роли системообразующих факторов гомеостатической функциональной системы, формирующейся в острый и отдаленный периоды МАС. К специфическим клиническим проявлениям опиной абстиненции относятся боли в крупных мышцах ног, рук, спины, что определяет картину «наркотической ломки» [7, 118]. В этой связи обоснованным является интерес к изучению метаболизма глюкозы в мышечной ткани при отмене морфина.

Семисуточная наркотизация (2-я группа) не изменяла активность ферментов гликолиза в мышечной ткани по сравнению с контролем. При этом статистически значимо снижалась концентрация Г-6-Ф. Данные изменения согласовываются с ранее приведенными результатами о снижении профиля гликемии, уменьшении содержания глюкозы и Г-6-Ф в печени в аналогичных экспериментальных условиях. На высоте поведенческих проявлений абстиненции (3-я группа) выявлялось ингибирование ГК и достоверное снижение уровня глюкозы в скелетной мускулатуре. Полученные результаты указывают на угнетение гликолиза в скелетной мускулатуре через сутки после прекращения

морфинизации. Увеличение сроков абстиненции до 3-х суток не приводило к нормализации функционирования гликолиза в мышечной ткани. Активность ГК и содержание Г-6-Ф оставались пониженными в сравнении со значениями в контрольной группе. К концу недельного срока морфиновой абстиненции в мышечной ткани происходила нормализация показателей гликолиза.

Таким образом, выраженность нарушений гликолиза при МАС в скелетной мускулатуре имеет определенную временную динамику после прекращения наркотизации. Наиболее выраженные признаки ингибирования начальных реакций гликолиза наблюдаются к концу первых суток абстиненции и несколько сглаживаются через трое суток. Через 7 дней после отмены морфина функциональное состояние гликолиза в мышечной ткани нормализуется.

Показатели ПФП в мышечной ткани также претерпевают определенные изменения в динамике развития МАС. Активность Г-6-ФДГ снижалась через 7 суток после введения морфина (2-я группа). Данный эффект может быть обусловлен понижением здесь содержания Г-6-Ф. Спустя одни сутки после отмены морфина активность Г-6-ФДГ оставалась пониженной, а через трое суток она нормализовалась. Примечательным в определенной степени является эффект активации ферментов ПФП в мышечной ткани через неделю после прекращения введения морфина. Таким образом, функционирование ПФП в мышечной ткани при МАС несколько отличается от такового для гликолиза.

Сравнительная оценка нарушений метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре при алкогольном и морфиновом абстинентном синдроме

Как отмечалось выше, при алкогольной и морфиновой абстиненции имеется схожее по направленности и сопряженное по времени ингибирование гликолиза в печени.

В мышечной ткани такой синхронности и однонаправленности отклонений метаболизма глюкозы в динамике развития ААС и МАС не установлено. Это в известной степени может быть связано с особенностями метаболизма глюкозы и его регуляции в данной ткани. В скелетной мускулатуре, в отличие от печени,

внутриклеточное содержание глюкозы очень незначительное. Для данной ткани ГК не является регуляторным ферментом, в отличие от ФФК, которая проявляет большую активность при снижении концентрации Фр-6-Ф [381]. То есть, в скелетной мускулатуре происходит разделение функций гликолитического контроля между ФФК и ГК. Вследствие этого глюкоза превращается в гликоген даже тогда, когда гликолиз частично ингибирован на уровне фосфофруктокиназной реакции. Кроме того, на скорость гликолиза в мышечной ткани оказывают влияние пируват, кетоновые тела и жирные кислоты [113, 142], которое несколько отличается от такового в печени [72, 445].

В процессе формирования ААС и МАС схожие нарушения метаболизма глюкозы в мышечной ткани проявляются только в начальный период (1-е сутки). Это выражается в снижении активности ГК, ФФК и содержания Г-6-Ф. Причем на высоте поведенческих проявлений абстиненции более выраженные метаболические отклонения углеводного обмена характерны для ААС. На фоне алкогольной абстиненции, в отличие от морфиновой, в данный период активизируется анаэробный путь окисления глюкозы, а также снижается содержание гликогена.

В более отдаленные сроки отмены алкоголя и морфина (3-и сутки) в мышечной ткани отмечаются различия в метаболизме глюкозы. При ААС через трое суток после прекращения алкоголизации происходит нормализация показателей гликолиза и ПФП. В то же время при МАС сохраняются признаки ингибирования гликолиза.

К концу недельного срока прекращения алкоголизации проявляется повторное, после предыдущей нормализации, ингибирование гликолиза в мышечной ткани. В случае МАС через 7 суток происходит нормализация функционального состояния гликолиза.

Исходя из анализа динамики и направленности нарушений метаболизма глюкозы в мышечной ткани при развитии ААС и МАС, подходы к метаболической коррекции углеводного обмена могут быть схожи на высоте поведенческих проявлений данных состояний (1-е сутки), но должны различаться в их отдаленные сроки (3-и и 7-е сутки).

Таким образом, в механизмах патогенеза алкогольного и морфинового абстинентного синдрома принимают участие как изменения функционального состояния основных нейромедиаторных систем в отдельных регионах головного мозга, так и метаболические нарушения в печени и скелетной мускулатуре. Выраженность выявленных сдвигов при этом определяется сроками абстиненции, а также имеет тканевую специфику. Учитывая многочисленность и серьезность клинических проявлений, свойственных для абстинентного синдрома при алкоголизме и морфиновой наркомании, полученные данные вносят существенный вклад в разработку лечебно-диагностических мероприятий при данных патологиях.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Разводовский, Ю. Е. Оценка пропорции связанной с алкоголем смертности в структуре общей смертности в Беларуси / Ю. Е. Разводовский // Вопросы наркологии. – 2013. - № 1.- С. 81-88.
2. Смертность больных наркоманией. Анализ данных федерального статистического наблюдения / Н. Н. Иванец [и др.] // Вопросы наркологии. – 2008. – № 3. – С. 105- 118.
3. Иванов, В. П. О мобильности и концентрации сил на борьбу с наркопреступностью и обеспечение антинаркотической безопасности России // В.П. Иванов // Наркология. – 2014. - № 2. – С. 11-15.
4. Региональные особенности наркологической ситуации в Республике Беларусь / В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно, ГрГМУ. – 2012. – 168с.
5. Зиматкин, С. М. Окисление алкоголя в мозге / С. М. Зиматкин. – Гродно: ГрГМУ, 2006. – 200 с.
6. Буров, Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю. В. Буров, Н.Н. Ведерникова. – М: 1985. – 240 с.
7. Пятницкая, И.Н. Общая и частная наркология / И. Н. Пятницкая.- М.: Медицина, 2008. – 638 с.
8. Albano, E Oxidative mechanisms in the pathogenesis of alcohol liver disease / E. Albano // Molemlar Aspects of Medicine. – 2008. – V. 19. – P. 9 – 16.
9. Increased circulating products of lipid peroxidation in patients with alcoholic liver disease / S. I. Aleynir [et al] // Alcoholik Clin. Exs. Res. – 1998. – V. 22/ - P. 19 – 26.
10. Dey, A. Alcohol and oxidative liver injury / A. Dey, A. I. Cederbaum // Hepatology. – 2006. - V. 43. – P. 556 – 574.
11. Preedy, V. Alcoholig myopathy: biochemical mechanisms/ Preedy V. [et al] // Drug Alcohol Depent. – 2001, V. 63, № 3. – P. 199-205
12. Vary, T. Restoration of protein synthesis in heart and skeletal muscle after witholrawal of alcohol / T. Vary, A. Nairn, C. Lany // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2004. – V. 28, № 4. – P. 517 – 525.

13. Шабанов, П. Д. Наркология: руководство для врачей / П. Д. Шабанов.- М: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 832 с.
14. Кардамян, Р. А. Обмен катехоламинов при героиновом синдроме отмены: клинико-биологические корреляции / Р. А. Кардамян, А. З. Дроздов, Б. М. Коган // Наркология. – 2005. - № 2. – С. 43-53.
15. Биологические аспекты наркоманий / А. И. Майский [и др.]. – М.: Медицина, 1982. – 256 с.
16. Виницкая, А. Г. Функциональная роль ГАМК-шунта в головном мозге белых крыс при алкогольной интоксикации / А. Г. Виницкая, В. В. Лелевич, Н. П. Канунникова // Весці НАН Беларусі, сер. біял. навук. – 1999. - № 4. – С. 122 – 128.
17. Шоханова, В. А. Взаимодействие холецистокининовой и опиоидной систем в условиях действия морфина / В. А. Шоханова, О. Б. Петриченко, Т. В. Проскуракова // Наркология. – 2007. – № 2. – С. 49-55.
18. Анохина, И. П. Биологические механизмы предрасположенности к зависимости от психоактивных веществ / И. П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2006. – № 1. – С. 21-30.
19. Биохимия и алкоголизм: типовые клинико-биохимические синдромы при хронической алкогольной интоксикации / И. М. Рослый [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. - № 5. – С. 46 – 56.
20. Гофман, А. Г. Клиника алкогольного абстинентного синдрома/ А. Г. Гофман // Вопросы наркологии. – 2012. № 6. – С. 82 – 90.
21. Биохимия и алкоголизм (II): Биохимические показатели при тяжелом алкогольном абстинентном синдроме / И. М. Рослый [и др.] // Вопросы наркологии. – 2004. - № 3. – С. 69 – 78.
22. Гофман, А. Г. Ремиссии у больных алкоголизмом / А. Г. Гофман // Вопросы наркологии. – 2013.- № 4. – С. 110 – 118.
23. Никитин, И. Г. Алкогольная болезнь печени: иммунологические механизмы патогенеза/ И.Г. Никитин // Наркология. – 2007. - № 6. – С. 53-56.
24. Сиволап, Ю. П. Поражение печени у больных алкоголизмом / Ю. П. Сиволап // Наркология. – 2012. - № 3. – С. 76-83.

25. Скворцов, Ю. И. Патогенез алкогольной висцеропатии / Ю. И. Скворцов, Л. Ф. Панченко // Вопросы наркологии. – 1997. - № 3. - С. 85 – 94.

26. Ангельчева, О. И. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме / О.И. Ангельчева, О. Е. Зиновьева, Н. Н. Яхно // М. «МЕД пресс-информ», 2009. – 80 с.

27. Зиновьева, О. Е. Алкогольная миопатия / О. Е. Зиновьева, Б.С. Шенкман // Неврологический журнал. – 2007. - № 5. - С. 4 – 8.

28. Effect of ethanol on function of the rat heart and skeletal muscles/ M. Pagala [et al] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1995. – V. 19. - № 3. – P. 676 – 684.

29. Natural history of alcoholic myopathy: 5-year study / R. Estruch [et al] // Alcoholism: Clin. Exp. Res. – 1998/ - V. 22. - P. 2023 – 2028.

30. Walsh, R Toxic myopathies / R. Walsh, A. Amato // Neurol. Clin. – 2005, № 23, № 2. - P. 397 – 428.

31. Чернобровкина, Т. В. Феноменология наркоманического гомеостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии / Т. В. Чернобровкина // Наркология. – 2004. - № 3. – С. 59-68.

32. Лелевич, В. В. Роль нарушений углеводно-энергетического обмена головного мозга в патогенезе экспериментального алкоголизма / В. В. Лелевич // Автореф. дис. док. мед. наук 14.00.45. Центр наркологии РФ. – М. - 1992. – 39 с.

33. Кирпич, И. А. Причины и клинические эффекты нарушений метаболизма витаминов при хроническом алкоголизме / И. А. Кирпич, П.И. Сидоров, А.Г. Соловьев // Вопросы наркологии. – 1997. - № 4.- С. 89 – 94.

34. Востриков, В. В. Динамика клинико-биохимических показателей крови больных алкоголизмом в период абстиненции и формирования ремиссии / В.В. Востриков, В. П. Павленко, П.Д. Шабанов // Наркология. – 2006. - № 8. – С. 50 – 54.

35. Божко, Г. Х. Перераспределение фракций липопротеинов крови у больных алкоголизмом в динамике интоксикации, отмены алкоголя и ремиссии / Г. Х. Божко, В. В. Соколик, В. С. Чурсина // Наркология. – 2005. - № 8.- С. 56 – 60.

36. Токсикологические проблемы современной наркологии / А. И. Головкин [и др.] // Наркология.- 2010. - № 9. – С. 52-62.

37. Горюмкин, И. И. Алкоголизм: что есть патогенетическое лечение? Системный подход / И. И. Горюмкин // Журнал неврол. и психиатрии. – 2006. – Т. 106, № 4. – С. 90 – 93.

38. Badawy, A. Tryptophan metabolism in alcoholism / A. Badawy // Adv. Exp. Med. Biol. – 1999, Vol.467. – P. 265-272.

39. Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и кофермента А при алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак // Гродно, ГрГМУ. – 1998. - С. 152.

40. Беленичев, И. Ф. Фармакологическая модуляция системы окиси азота при моделировании хронической алкогольной интоксикации у крыс / И.Ф. Беленичев, Е.П. Саколик // Экспер. и клиническая фармакология. – 2011. - Т. 74, № 10. - С. 43-45.

41. Vary, T. Long-term alcohol administration inhibits synthesis of both myofibrillar and sarcoplasmic proteins in heart / T. Vary, Y. Deiter // Metabolism. – 2005. – V. 54. - № 2. – P. 212 – 219.

42. Skeletal muscle ribonuclease activities in chronically ethanol treated rats / M. Reilly [et al] // Clin. Exp. Res. – 1998. – V. 22. – P. 876 – 883.

43. Корякин, А. М. Особенности различных форм развития сердечно-сосудистых заболеваний у больных хроническим алкоголизмом II стадии / А. М. Корякин, Н. Н. Елифанов, А.В. Якимовских // Вопросы наркологии. – 2012. - № 5. - С. 18 – 24.

44. Alcohol effects the skeletal muscle proteins, titin and nebulin in male and female / R. Hunter [et al] // J. Nutr. – 2003. – V. 133- P. 1154 – 1157.

45. Influence of nutritional status on alcoholic myopathy / J. Nicolas [et al] // Am. J. Clin. Nutr. – 2003. – V. 78, № 2. – P. 326 – 333.

46. Dose- and time-dependent expression of anxiety-like behavior in the elevated plus-maze during withdrawal from acute and repeated intermittent ethanol intoxication in rats / Z. Zhang [et al] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2007. – Vol. 31, N 11. – P. 1811-1819.

47. Dyr, W. Struktura spożywania alkoholu w modelach zwierzęcych / W. Dyr // Alkoholizm i Narkomania. – 2004. – Vol 17, N 1-4. – P. 151-157.

48. Ethanol withdrawal hyperexcitability in vivo and in isolated mouse hippocampal slices / T. Ripley [et al] // *Alcohol Alcohol.* – 1996. – Vol. 31, N4. – P. 347-357.

49. Ripley, T. Critical thoughts on current rodent models for evaluating potential treatments of alcohol addiction and withdrawal / T. L. Ripley, D. N. Stephens // *Br. J. Pharmacol.* – 2011. – Vol. 164, N 4. – P. 1335-1356.

50. Assessment of GABA-B, metabotropic glutamate, and opioid receptor involvement in an animal model of binge drinking / M. A. Tanchuck [et al] // *Alcohol.* – 2010. – Vol. 45, N 1. – P. 33-44.

51. Hellevuo, K Effect of ethanol on brain catecholamines in rat lines developed for differential ethanol-induced motor impairment / K. Hellevuo, K. Kiianmaa, C. Kim // *Alcohol.* – 1990. – Vol. 7, N 2. – P. 159-163.

52. Majchrowicz, E. Comparison of ethanol withdrawal syndrome in humans and rats / E. Majchrowicz // *Adv Exp Med Biol.* – 1977. - N 85B. – P. 15-23.

53. Кошкина, Е. Современное состояние наркоситуации в России по данным государственной статистики / Е. А. Кошкина, В.В. Киржанова // *Наркология.* – 2009. - № 8. – С. 41-46.

54. Нейромедиаторные и гормональные механизмы прилежащего ядра в реализации подкрепляющих эффектов наркотиков у крыс / П. Д. Шабанов [и др.] // *Наркология.* – 2012. – № 8. – С. 49-57.

55. Effects of silymarin in alcoholic patients with cirrhosis of the liver: results of a controlled, double-blind, randomized and multi-center trial / A. Parés [et al] // *J Hepatol.* – 1998. - N 28. – P. 615–621.

56. Востриков, В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2004. – № 3. – С. 18-55.

57. Бохан, Н. Окислительный стресс при алкоголизме: возможности метаболической коррекции на этапе формирования ремиссии / Н. А. Бохан, С. А. Иванова // *Наркология.* - 2010. – № 10. – С. 45-49.

58. Зиматкин, С.М. Роль ацетальдегида в патогенезе алкоголизма / С. М. Зиматкин // *Наркология.* – 2007. - № 12. – С. 91 – 103.

59. Панченко, Л.Ф. Аллостерические процессы при наркологической патологии / Л. Ф. Панченко, А. Н. Балашов // Наркология. – 2003. - № 8. – С. 14 – 23.

60. Arteel, G.E. Oxidant and antioxidant in alcohol – induced liver disease / G. E. Arteel // Yastroenterologia. – 2003. – Vol. 124. - P. 778 – 790.

61. Lyon, R. Changes in synaptic membrane order associated with chronic ethanol treatment in mice / R. Lyon, D. Yoldstein // Mol. Pharmacol. – 1983. – V. – 23, N 1. – P. 81 – 86.

62. Rubin, E. Ethanol-induced injury and adaptation in biological membranes / E. Rubin, H. Rottenberg // Fed Proc. – 1982. – Vol. 41, N 8. – P. 2465-2471.

63. Ерышев, О. Ф. Современные тенденции фармакотерапии больных с алкогольной зависимостью / О. Ф. Ерышев, В. В. Аркадьев, К. Эбонг // Наркология. – 2005. - № 6. – С. 16 – 19.

64. Влияние перфторана на свободно радикальный гомеостаз при алкогольном абстинентном синдроме / Д. А. Мискевич [и др.] // Бюлл. exper. биол. и мед. – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 49-51.

65. Морфофункциональные особенности сегментоядерных нейтрофилов крови при алкогольном абстинентном синдроме / Р. Ш. Киримова [и др.] // Вопросы наркологии. – 2013. - № 3. – С. 30 – 40.

66. Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский //– Минск: Наука и техника. - 1995. – 280 с.

67. Sulzer, D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission / D. Sulzer // Neuron. – 2011. – Vol. 69, N 4. – P. 628-649.

68. Bing, R. Cardiac metabolism: its contributions to alcoholic heart disease and myocardial failure / R. Bing // Circulation. - 1978. - Vol. 58, N 6. – P. 965-70.

69. Alcohol, acetaldehyde and salsolinol-induced alterations in functions of cerebral GABA/benzodiazepine receptor complex / K. Kuriyama [et al] // Physiol Behav. - 1987. – Vol. 40, N 3. – P. 393-399.

70. Hunt, W. A. Role of acetaldehyde in the actions of ethanol on the brain – a review / W. A. Hunt // Alcohol. – 1996. – V. 13. – P. 147 – 151.

71. Островский Ю. М. Биологический компонент в генезисе алкоголизма / Ю. М. Островский, В. И. Сатановская, М. Н. Садовник – Минск: Наука и техника, 1986. – 95 с.

72. Косенко, Е. А. Углеводный обмен, печень, алкоголь / Е. А. Косенко, Ю. Г. Каминский // Пушино, 1988. – 158 с.

73. Панченко, Л. Ф. Механизмы действия этанола на углеводно-энергетический обмен в головном мозге / Л. Ф. Панченко, В.В. Лелевич // Пат. физиология и эксперим. терапия. – 1989. - № 3. – С. 83 – 88.

74. Окислительный стресс в патогенезе алкогольной болезни печени /Л. Ф. Панченко [и др.] // Вопросы наркологии. – 2013. - № 2. – С. 82-91.

75. Каминский, Ю. Г. Суточные изменения содержания глюкозы и гликогена в крови и печени крыс при хроническом потреблении и после отмены алкоголя / Ю. Г. Каминский, Е.А. Косенко // Укр. биохим. журн. – 1987. – С. 47 – 51.

76. Сиволап, Ю. П. Алкогольная болезнь мозга: типология, патогенез, подходы к лечению / Ю. П. Сиволап // Наркология. – 2006. - № 1. – С. 69-72.

77. Шабанов, П. Д. Активация этанолом механизмов мозгового подкрепления / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров // Наркология. – 2002. - № 6. – С. 8 – 11.

78. Взаимодействие холецистокининовой и дофаминовой систем мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации и в условиях отмены алкоголя / Т. В. Проскурякова [и др.] // Нейрохимия. – 2000. – Т. 17, № 2. – С. 115 – 122.

79. Окисляющие этанол и ацетальдегид ферменты мозга при отравлении алкоголем / Ю. Е. Морозов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2003. – С. 62-73.

80. Влияние этанола на уровень нейропептидов в организме / В. А. Сметанин [и др.] // Известия Пензенского государственного педагогического университета. – 2008. - № 14. – С. 49-53.

81. Blum, K. Alcoholism: scientific basis of a neuropsychogenetic disease / K. Blum, M. Trachtenberg // *Int. J. Addict.* - 1988. – Vol. 23, N 8. – P. 781-796.

82. Littleton, J. Neurochemical mechanisms underlying alcohol withdrawal / J. Littleton // *Alcohol Health & Research World.* – 1998, Vol. 22. – P. 13-24

83. Kiiianmaa, A. Neurobiological processes in alcohol addiction/ A. Kiiianmaa // *Alcoholism: clinical and experimental research.* – 2001, Vol.25, N 5. – P. 144-151.

84. Zimatkin, S. Distribution and kinetics of ethanol metabolism in rat brain / S. Zimatkin, A. Liopo, R. Deitrich / *Alcohol Clin. Exp/ Res.* - 1998. – Vol. 22, N 8. – P. 1623-1627.

85. Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress / M. Melis [et al] // *Alcohol.* - 2009. – Vol. 43, N 7. – P. 531-539.

86. Striatal and extrastriatal dopamine release measured with PET and [(18)F] fallypride / M. Slifstein [et al] // *Synapse.* - 2010. – Vol. 64, N 5. – P. 350-362.

87. Uhart, M. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research / M. Uhart, G. Wand // *Addict Biol.* - 2009. – Vol. 14, N 1. –P. 43-64.

88. Brodie, M. Ethanol increases the firing rate of dopamine neurons of the rat ventral tegmental area in vitro / M. Brodie, S. Shefner, T. Dunwiddie // *Brain Res.* - 1990. – Vol. 508, N 1. – P. 65-69.

89. Okamoto, T. Hyperpolarization-activated cation current (I_h) is an ethanol target in midbrain dopamine neurons of mice / T. Okamoto, M. Harnett, H. Morikawa // *J. Neurophysiol.* - 2006. – Vol.95, N 2. – P. 619-626.

90. Clapp, P. How adaptation of the brain to alcohol leads to dependence: a pharmacological perspective / P. Clapp, S. Bhave, P. Hoffman // *Alcohol Res. Health.* – 2008. – Vol. 31, N 4. – P. 310-339.

91. Linking GABA (A) receptor subunits to alcohol-induced conditioned taste aversion and recovery from acute alcohol intoxication / U. Blednov [et al] // *Neuropharmacology* – 2012. – Vol. 67. - P. 46-56.

92. Guan, Y. GABAergic actions mediate opposite ethanol effects on dopaminergic neurons in the anterior and posterior ventral

tegmental area / Y. Guan [et al] // Pharmacol. Exp. Ther. - 2010. – Vol. 341, N 1. – P. 33-42.

93. Werner, D. F. Alcohol-induced tolerance and physical dependence in mice with ethanol insensitive alpha-1-GABA_A receptors / D. F. Werner [et al] // Alcohol Clin Exp Res. - 2009. – Vol. 33, N 2. – P. 289-299.

94. Caputo, F., Bernardi M. Medications acting on the GABA system in the treatment of alcoholic patients / F. Caputo, M. Bernardi // Curr. Pharm. Des. – 2010. – Vol. 16, N 19. – P. 2118-2125.

95. Guan, Y. Z., Ethanol blocks long-term potentiation of GABAergic synapses in the ventral tegmental area involving mu-opioid receptors / Y. Z. Guan, J. H. Ye // Neuropsychopharmacology - 2010. – Vol. 35, N 9. – P. 1841-1849.

96. Sanderson, J. L. Modulation of GABAergic and glutamatergic transmission by ethanol in the developing neocortex: an in vitro test of the excessive inhibition hypothesis of fetal alcohol spectrum disorder / J. L. Sanderson, Partridge L. Donald Partridge L., C. F. Valenzuela // Neuropharmacology - 2009. – Vol. 56, N 2. – P. 541-555.

97. Ethanol enhances GABA B-mediated inhibitory postsynaptic transmission on rat midbrain dopaminergic neurons by facilitating GIRK currents / M. Federici [et al] // Eur. J. Neurosci. - 2009. – Vol. 29, N 7. – P. 1369-1377.

98. GABA antagonist and benzodiazepine partial inverse agonist reduce motivated responding for ethanol / S. Rassnick [et al] // Alcohol Clin. Exp. Res. - 1993. – Vol. 17, N 1. – P. 124-130.

99. Ariwodola, O. J. Ethanol potentiation of GABAergic synaptic transmission may be self-limiting: role of presynaptic GABA (B) receptors / O. J. Ariwodola , J. L. Weiner // J. Neurosci. - 2004. – Vol. 24, N 47. – P. 10679-10686.

100. Ho, I.K. Effects of barbiturates on GABA system: comparison to alcohol and benzodiazepines / I. K. Ho, S. Yu // Keio J. Med. - 1991. – Vol. 40, N 4. – P. 183-186.

101. Ethanol stimulates gamma-aminobutyric acid receptor-mediated chloride transport in rat brain synaptoneurosomes / P. D. Suzdak [et al] // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 1986. – Vol. 83, N 11. – P. 4071-4075.

102. Характерные метаболические нарушения в тканях крыс, вызванные длительным приемом алкоголя / Е. П. Пархоменко [и др.] // Укр. биох. журнал. - 2007. – Т. 79, N 3. – С. 61-69.

103. French, S. W. The pathogenesis and significance of the urinary alcohol cycle in rats fed ethanol intragastrically / S. W. French // Alcohol Clin. Exp. Res. - 2005. – Vol. 29, N 11 Suppl. – P. 158S-161S.

104. Hellerstein M. K. The inhibition of gluconeogenesis following alcohol in humans / S. Q. Siler [et al] // Am. J. Physiol. - 1998. – Vol. 275, N 5. – P. 897-907.

105. Kubota, M. Ethanol stimulates glycogenolysis in livers from fed rats / M. Kubota , A. Virkamaki, H. Yki-Jarvinen // Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1992. – Vol. 201, N 1. – P. 114-118.

106. Duruibe, V. The effect of ethanol on the activities of the key gluconeogenic and glycolytic enzymes of rat liver / V. Duruibe, G. A. Tejwani // Mol. Pharmacol. - 1981. – Vol. 20, N 3. – P. 621-630.

107. The acute effects of a single dose of ethanol on biochemical indices of skeletal muscle composition: time course changes and comparison with the effects of endotoxin / M. E. Reilly [et al] // Biochem. Soc. Trans. - 1994. – Vol. 22, N 4. – P. 447S.

108. Preedy V. R., Siddiq T., Why H.J., Richardson P. J. Ethanol toxicity and cardiac protein synthesis in vivo // Am. Heart. J. - 1994. – Vol. 127, N 5. – P. 1432-1439.

109. Preedy, V. R. Ethanol induced cardiovascular disease / V. R. Preedy , P. J. Richardson // Br. Med. Bull. - 1994. – Vol. 50, N 1. – P. 152-163.

110. Ethanol oxidation into acetaldehyde by 16 recombinant human cytochrome P450 isoforms: role of CYP2C isoforms in human liver microsomes / S. Hamitouche [et al] // Toxicol. Lett. 2006. – Vol. 167, N 3. – P. 221-230.

111. Skrzydlewski, Z. Release of acid proteolytic activity from lysosomes and degradation of protein in organs of rats intoxicated with ethanol and acetaldehyde / Z. Skrzydlewski , K. Worowski , E. Skrzydlewska // Acta Biochim. Pol. - 1985. – Vol. 32, N 3. – P. 271-277.

112. Effect of chronic alcohol intake on energy metabolism in human muscle/ K. Yazaki [et al] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 1996. – V. 20. - N 9. – P. 360 – 362.

113. Alcohol end glucose metabolism in skeletal muscles in the rat / D. Xu [et al] // Addict. Biol. – 1996. – N 1. – P. 71 – 83.

114. Karinch, A. M. Acute and chronic ethanol consumption differentially impact pathways limiting hepatic protein synthesis / A. M. Karinch , J. H. Martin , T. C. Vary // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. - 2008. – Vol. 295, N 1. – P. 3-9.

115. The diabetogenic effects of excessive ethanol: reducing beta-cell mass, decreasing phosphatidylinositol 3-kinase activity and GLUT-4 expression in rats / L. N. Zhao [et al] // Br. J. Nutr. - 2009. – Vol. 101, N 10. – P. 1467-1473.

116. Ibim, S. E. The effects of oral and intraperitoneal administration of ethanol on the activities of hepatic glucose-6-phosphate and 6-phosphogluconate dehydrogenases in rats / S. E. Ibim // Alcohol. - 1988. – Vol. 5, N 2. – P. 117-119.

117. Kelley, D. S. Ethanol modulation of the hormonal and nutritional regulation of glucose 6-phosphate dehydrogenase activity in primary cultures of rat hepatocytes / D. S. Kelley, R. F. Kletzien // Biochem J. - 1984. – Vol. 217, N 2. – P. 543-549.

118. Иванец, Н. Н. Наркология: национальное руководство / Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.

119. Современные проблемы генетики зависимости от психоактивных веществ / И. П. Анохина [и др.] // Наркология. – 2004. - № 6. – С. 71-77.

120. Гендерные различия в динамике соматической патологии у больных алкоголизмом в абстинентном периоде / Л. Ф. Панченко [и др.] // Вопросы наркологии. – 2008. - № 6. – С. 42 – 47.

121. Биохимия и алкоголизм: роль биохимических показателей плазмы крови в оценке метаболического статуса больных алкоголизмом / И. М. Рослый [и др.] // Вопросы наркологии. – 2005. - № 1. – С. 59 – 67.

122. Pacher, P. Nitric oxide and proxynitrite: in health and disease// Pacher P., Beckman J., Liaudet L. // Physiological Review. – 2007, Vol. 87, N 1. – P. 315-324.

123. Ашмарин И. П. Нейрохимия: / И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. – Москва: Изд. института биомедицинской химии РАМН, 1996. – 470 с.

124. Пивоварчик, М. Н. Изменение дофаминовой, серотониновой и опиоидной нейромедиаторных систем при адаптации мозга крыс к длительному действию этанола / М. Н. Пивоварчик // Укр. биохим. журнал – 2004. – Т.76, № 2. – С. 93-97.

125. Бородкина, Л. Е. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система / Л. Е. Бородкина, И. Н. Тюренков, В. В. Ковтун // Эксперим. и клинич. фармакология – 2002, Т.65, № 3. – С. 75-79.

126. Влияние этанола на функциональное состояние ГАМК-А рецепторов /А. И. Головки [и др.] // Биохимия – 2002. – Т. 67, № 7. – С. 869 – 881.

127. Тюренков, И. Н. Роль ГАМК-рецепторов в развитии патологических процессов / И. Н. Тюренков, В. Н. Перфилова // Экспер. и клинич. фармакология – 2011. – Т. 74, № 2. – С. 47 – 52.

128. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами / И. П. Анохина [и др.] // Физиология человека – 2000. – Т. 26, № 6. – С.74 – 83.

129. Rojas, M. Neurobiologia del abuso y dependencia del alcohol. Conceptos clinicos, funcionales y moleculares / M. Rojas, C. Julio // Arch. Neurociens. – 2003. – V. 8, N 3. – P. 128 – 138.

130. Генетические и эпигенетические механизмы алкоголизма / И. П. Анохина [и др.] // Вопросы наркологии – 2010. - № 6. – С. 63 – 82.

131. Наследственный алкоголизм: некоторые нейрохимические механизмы / И. П. Анохина [и др.] // Вестник РАМН. – 1999. – Т. 6. – С. 43 – 47.

132. Судаков, К. В. Гипоталамические нейсмекеры биологических мотиваций как основа формирования алкогольного влечения / К. В. Судаков // Наркология. – 2002. - № 2. – С. 15 – 30.

133. Ward, R. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol-induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse / R. Ward, F. Lallemand, Ph. De Witt // Alcohol. Alcoholism. – 2009. – V. 44. - N 2. – P. 128 – 135.

134. Сравнительная характеристика обмена гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге и печени крыс при синдроме отмены этанола / А. Г. Виницкая [и др.] // Весці НАН Беларусі. – Сер. мед. навук. – 2009. - № 3. – С. 27 – 30.
135. Проскуракова, Т. В. Функциональная активность α_2 -аренорецепторов у животных с алкогольной зависимостью в период отмены алкоголя / Т. В. Проскуракова, В. А. Шоханова, И. П. Анохина // Вопросы наркологии. – 2009. - № 3. – С. 60 – 69.
136. Анохина, И. П. Структура и функция α_2 -адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости / И. П. Анохина, Н. Л. Векшина, В. А. Томилин // Наркология. – 2008. - № 1. – С. 22 – 28.
137. Полиморфизм генов дофаминовых рецепторов у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией / А. О. Кибитов [и др.] // Наркология. – 2007. - № 4.- С. 31 – 38.
138. Функциональное состояние рецепторов глутамата при воздействии этанола / С. И. Головкин [и др.] // Вопросы мед. химии. – 1999. - № 5. – С. 368 – 374.
139. Davis, K. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism / K. Davis, I.Y. Wu // I. Biomed. Sci. – 2001. – V. 8, N 1. – P. 7 – 19.
140. Bano, S. Tryptophan metabolism in male Sarelinian alcohol – preferring and non – preferring rats / S. Bano // Alcohol Alcohol. – 1998, Vol.33, N 3. – P. 220-225.
141. Ward, R. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol – induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse // Ward R., Lallemand F, Witte P. // Alcohol Alcohol. – 2009, Vol.44, N 2. – P. 128-135.
142. Северин, Е.С. Биохимия / Е.С. Северин : под. ред. Е.С. Северина. – М., «ГЭОТАР-МЕДиа», 2009. – 768 с.
143. Charlton, M. Branched – chain amino acid enriched supplements as therapy for liver disease / M. Charlton // J. Nutr. – 2006, Vol. 136. – P. 295- 298
144. Лелевич, В. В. Состояние пула свободных аминокислот крови и печени при хронической алкогольной интоксикации / В.В. Лелевич, О.В. Артемова // Журнал ГрГМУ. – 2010. - № 2. – С. 16-19.

145. Применение таурина в комплексном лечении алкоголизма / Ю. Е. Разводовский [и др.] // Актуальные вопросы современной медицины» - мат. научно-практ. конф. – Гродно. – 2002. - С. 327 – 330.

146. Griffith, C. The role of nutritional therapy in alcoholic liver disease/ C. Griffith, S. Schenker // Alcohol Res. Health. – 2006, Vol. 29. – N 4. – P. 296-306.

147. Alcoholic myopathy: lack of effect of zink supplementation / C. Durgyn [et al] // Food Chem. Toxicol. – 2005. – V. 43. - N 9. – P. 1333 – 1343.

148. Yip, W.W. Alcoholic liver disease / W. W. Yip, A. D. Burt // Semin. Diagn. Pathol. – 2006. – Vol. 23. – P. 149 – 160.

149. Moseby, R. H. Liver and biliary tract / R. H. Moseby // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2003. – V. 19. – P. 181 – 184.

150. Микросомальное окисление в физиологических и патологических процессах / Э. Э. Горохов [и др.] // Бюлл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. - № 4. – С. 170 – 180.

151. Cytochrom P-450 mediated differential oxidative modification of proteins: albumin, apolipoprotein e and CYPE 1 as targets / D. W. Choi [et al.] // J. Toxicol. Environ. Health A. – 2004. – V. 67. – P. 2061 – 2071.

152. Feldman, M Yastrointestinal and liver disease / M. Feldman, L. S. Friedman, M.N. Sleisenger // Saunders. – 2002. – P. 1375 – 1391.

153. Sequential acetaldehyde production, lipid peroxidation and fibrogenesis in micropig model of alcohol – induced liver disease / D. Niemela [et al] // Hepatology. – 1995. – Vol. 22. – P. 1208 – 1214.

154. Kono, H CYP2F 1 is not involved in early alcohol – induced liver injury / H. Kono, B. U. Bradford, M. Yin // Am. J. Physiol. – 1999. – Vol. 277. – P. 1259.

155. Pessayre, D NASH a mitochondrial disease / D. Pessayre, B. Fromentay // J. Hepatol. – 2005. – Vol. 42. – P. 928 – 940.

156. Donohue, Jr. T. The ubiquitin – proteasome system and its role in ethanol – induced disorders / Jr. T. Donohue // Addict. Biol. – 2002. – Vol. 7. – P. 15 -28.

157. Study of energy metabolism of skeletal muscles in alcoholic liver disease – expired gas analysis during exercise / K. Shiraishi [et al] // Alcohol Clin. Exp. Res. – 2005. – N 12. – P. 282 – 284.

158. Ethanol inhibits mitogen activated protein kinase activity and growth of vascular smooth muscle cells in vitro / R. Hendrickson [et al] // *Eur. J. Pharmacol.* – 1998. – V. 362. - N 2-3. – P. 251 – 259.

159. Ethanol feeding impairs insulin – stimulated glucose uptake in isolated rat skeletal muscle role of Gs alpha and cAMP / Q. Wan [et al] // *Clin. Exp. Res.* – 2005. – V. 29. - N 8. – P. 1450 – 1456.

160. Ca²⁺-regulatory muscle proteins in the alcohol – Fed rat / K. Ohlendieck [et al] // *Metabolism.* – 2003. – V. 52. – N 9. - P. 1102 – 1112.

161. Ременник, А. Г. Прогрессирующая токсемия ацетальдегидом при реактивной форме алкогольного абстинентного синдрома / А. Г. Ременник, Л. М. Непомнящих, В. И. Ременник // *Бюлл. exper. биол. и мед.* – 2005. – Т. 139, № 6. – С. 704 – 706.

162. Alterations in oxidative stress status during early alcohol withdrawal in alcoholic patients / M. Huang [et al] // *J. Formos. Med. Assoc.* – 2009. – V. 108 (7). – P. 560 – 569.

163. Федоров, А. В. Алкогольный абстинентный синдром: методы коррекции метаболических нарушений на ранних и поздних этапах развития / А. В. Федоров // Автореф. канд. мед. наук. – Новосибирск.- 2005. – 24 с.

164. Sonnenwald, U. // *Neurochem. Res.* – 2002. – V. 27, N 1-2. – P. 43 – 50.

165. Nutt, D Neuropharmacological and clinical aspects of alcohol withdrawal / D. Nutt, P. Jluе // *Ann. Med.* – 1990. – V. 22, N 4. – P. 274 – 281.

166. Дорошенко, Е. М. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Е. М. Дорошенко, Ю. Е. Разводовский // *Эксперим. и клинич. фармакология.* – 2007. – Т. 70, № 5. – С. 38 – 43.

167. Derr, R. Suppression of an ethanol withdrawal syndrome in rats by 3-hydroxybutyrate / R. Derr, M. Derr // *Life Sci.* – 1985. – V. 36. - N 8. – P. 763 – 767.

168. Pathogenic mechanism of alcohol withdrawal syndrome in CNS / A. Sklenovsky [et al] // *Activ. Nerv. Super.* – 1989. – V. 31, N 2. – P. 129 – 131.

169. Забродина, Е. С. Клинико-биохимические соотношения при алкогольном абстинентном синдроме, острых алкогольных психозах и на этапе формирования терапевтической ремис-

сии / Е. С. Забродина // Автореф. дис. канд. мед. наук – М. –2007. –26 с.

170. Иммуноклеточный статус и выраженность эндотоксинемии у больных алкоголизмом с различной степенью алкогольного поражения печени / Л. Ф. Панченко [и др.] // Наркология. – 2008. - № 10. - С. 42 – 48.

171. Гамалея, Н. Б. Иммунотерапия при наркологических заболеваниях (часть I) / Н. Б. Гамалея // Вопросы наркологии. – 2011. - № 3. – С. 79-103.

172. Ульянова, Л. И. Функциональная характеристика клеток иммунной системы при алкогольном абстинентном синдроме средней степени тяжести в ранней постинтоксикационной фазе / Л. И. Ульянова, Н. Б. Гамалея, М. А. Ульянова // Вопросы наркологии. – 2010. - № 4. - С. 44 – 55.

173. Leevi, C. Immunology of alcoholic liver disease / C. Leevi, H. Elbeshbeshy // Clin. Liver Dis. – 2005. – V. 9, N 1. – P. 55 – 56.

174. Панегин, Б. В. Современные представления о физиологии фагоцитарного процесса / Б. В. Панегин // Аллергия, астма и клиническая иммунология. – 2000. - № 8. – С. 55-63.

175. Хаитов, Р. М. Иммунология. Норма и патология / Р. М. Хаитов, Г. А. Игнатьева, И. Г. Сидорович. – М: Медицина, 2010. – 748 с.

176. Нейрохимия опиатной наркомании / А. И. Головкин [и др.] // Нейрохимия. – 2000. – Т 17, № 1. – С. 3 – 12.

177. Анохина, И. П. Биологические механизмы зависимости от психоактивных веществ (патогенез). Лекции по наркологии / Под. общ. ред. Н. Н. Иванца. – М.: Наука, 2000. – С. 16-40.

178. Головкин, А. И. Нейрохимические основы ультрабыстрой опиатной детоксикации / А. И. Головкин, Л. В. Леонтьева, С. И. Головкин // Вопросы мед. химии. – 2002. – Т. 48, № 2. – С. 154-173.

179. Курбат М. Н., Лелевич В. В. Состояние пула свободных аминокислот в различных регионах головного мозга крыс при действии морфина гидрохлорида // Нейрохимия. – 2001. – Т. 18, № 3. – С. 222-226.

180. Курбат М. Н., Лелевич В. В. Особенности обмена нейрорактивных аминокислот в коре большого мозга крыс при инток-

сикации морфином // Эксперим. и клинич. фармакология. – 2002. – Т. 65, № 5. – С. 27-28.

181. Jordan, B. A. Opioids and their complicated receptor complexes / B.A. Jordan, S. Cvejic, L.A. Devi // Neuropsychopharmacology. – 2000. – Vol. 23. - Suppl 4. – P. 5-18.

182. Sadee, W. Basal opioid receptor activity, neutral antagonists, and therapeutic opportunities / W. Sadee, D. Wang, E. J. Bilsky // Life Sci. – 2005. – Vol. 76. – N 13. – P. 1427-1437.

183. Mollereau, C. Opioid-modulating peptides: mechanism and action / C. Mollereau, M. Roumy, J.M. Zajac // Curr. Top. Med. Chem. – 2005. – Vol. 5. – P. 341–345.

184. Панченко Л. Ф., Теретимена Н. Н., Гуревич К. Г. Опиоидные рецепторы в патогенезе наркоманий // Нейрохимия. – 2002. – Т. 19, № 1. – С. 26-32.

185. Маслов, Л. Н. Опиоидные рецепторы. Состояние проблемы и перспективы / Л. Н. Маслов, Ю. Б. Лишманов, Г. Н. Смагин // Экпер. и клин фармакол. - 2002. – Т. 65. - № 2. - С.70-75.

186. Delta-opioid receptor-mediated actions on rostral ventromedial medulla neurons / S. Marinelli, M. Connor, S. A. Schnell [et al] // Neuroscience. – 2005. – Vol. 132. – N 2. – P. 239-244.

187. The delta-opioid receptor: molecular pharmacology, signal transduction, and the determination of drug efficacy / R. M. Quock, T. H. Burkey, E. Varga [et al] // Pharmacol. Rev. – 1999. - Vol. 51. – N 3. – P. 503-532.

188. Hirose, N. Interactions among mu- and delta2-opioid receptors, especially putative delta1- and delta2-opioid receptors, promote dopamine release in the nucleus accumbens / N. Hirose, K. Murakawa, K. Takada // Neuroscience. – 2005. – Vol. 135, N 1. – P. 213–225.

189. A novel kappa-opioid receptor agonist, TRK-820, blocks the development of physical dependence on morphine in mice / M. Tsuji, H. Takeda, T. Matsumiya [et al] // Life Sci. – 2000. – Vol. 66. – N 25. – P. 353-358.

190. Del Rosario, C. N. Motivation effect mu and kappa-opioid agonists following acute and chronic restrain stress: involvement of dopamine D1 and D2 receptors / C. N. del Rosario,

L. M. Cancela // *Behav. Brain. Res.* – 2002. – Vol. 14-132, N 2. – P. 159–169.

191. Cadet, P. Mu-opiate receptor subtypes / P. Cadet // *Med. Sci. Monit.* – 2004. – Vol. 10, N 6. – P. 28–32.

192. Chen, F. Chronic antidepressant treatment causes a selective reduction of mu-opioid receptor binding and functional coupling to G Proteins in the amygdala of fawn-hooded rats / F. Chen, A. J. Lawrence // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2004. – Vol. 310, N 3. – P. 1020–1026.

193. Churrua, I. Fluoxetine alters mu opioid receptor expression in obese Zucker rat extrahypothalamic regions / I. Churrua, M. P. Portillo, J. M. Zumalabe // *Intern. J. Neurosci.* – 2006. – Vol. 116. – P. 289–298.

194. Endogenous morphine / G. B. Stefano, Y. Goumon, . Casares [et al] // *Trends. Neurosci.* – 2000. – Vol. 23. – N 9. – P. 436-442.

195. Gianoulakis, C. Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse / C. Gianoulakis // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2004. – Vol. 4. - №1. – P. 39-50.

196. Чейдо, М. А. μ -опиоидергическая иммуномодуляция: нейрорхимические основы / М. А. Чейдо, Г. В. Идова // *Успехи физиол. наук.* – 2009. – Т. 40, № 2. – С. 12–25.

197. Sharp, B. M. Multiple opioid receptors on immune cell modulate intracellular signaling / B. M. Sharp // *Brain Behav. Immun.* 2006. – Vol. 20, N 1. – P. 9–14.

198. Sharp, B. M. Evidence for opioid receptors on cells involved in host defense and the immune system / B. M. Sharp, S. Roy, J. M. Bidlack // *J. Neuroimmunol.* – 1998. – Vol. 83. – N 1-2. – P. 45-56.

199. Singhal, P. C, Morphine enhances macrophage apoptosis / P. C. Singhal, P. Sharma , A. A. Kapas [et al] // *J. Immunol.* - 1998. - Vol. 15, N 4. - P. 1886-1893.

200. Гейн, С. В. Роль опиоидных пептидов в регуляции пролиферации лимфоцитов и изменении Th1/Th2 цитокинового профиля / С. В. Гейн, Т. А. Баева // *Проблемы эндокринологии.* – 2005. – № 5. – С. 49–51.

201. Nestler, E. J. Molecular mechanisms of drug addiction / E. J. Nestler // *Neuropharmacology*. – 2004. - Vol. 47. - Suppl 1. – P. 24-32.
202. Cami, J. Drug addiction / J. Cami , M. Farre // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349. – N 10. – P. 975-86.
203. Capuron, L. Psychoneuroimmunology of depressive disorder: mechanisms and clinical implications / L. Capuron, A. Miller, M.R. Irwin // *Psychoimmunology*. – 2007. – Vol. 1. – P. 509–530.
204. Saurer, T. B. Suppression of natural killer cell activity by morphine is mediated by the nucleus accumbens shell / T. B. Saurer, K. A. Carrigan, S. G. Ijames et al. // *J. Neuroimmunol.* – 2006. – Vol. 173. – P. 3–11.
205. Sorokina, V. Genetic markers in forensic medical examination of acute and chronic opioid intoxication / V. Sorokina // *Sud. Med. Eks.* – 2010. Vol. 53, N 1. – P. 19-21.
206. Oswald, L. M. Opioids and alcoholism. / L. M. Oswald, G. S. Wand // *Physiol. Behav.* – 2004. – Vol. 81. – N 2. – P. 339-358.
207. Чейдо, М. А. Дифференцированный вклад дофаминовых D1- и D2-рецепторов в μ -опиоидергическую иммуномодуляцию / М. А. Чейдо, Г. В. Идова // *Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова*. – 2006. – Т. 92, № 5. – С. 546–551.
208. Fadda, P. Dopamine and serotonin release in dorsal striatum and nucleus accumbens is differentially modulated by morphine in DBA/2J and C57bl/6J mice / P. Fadda, M. Scherma, A. Fresu // *Synapse*. – 2005. – Vol. 56, N 1. – P. 29–38.
209. Sandrini, M. Effect of acute and repeated administration of paracetamol on opioidergic and serotonergic systems in rats / M. Sandrini, G. Vitale, V. Ruggieri // *Inflamm. Res.* – 2007. – Vol. 56, N 4. – P. 139–142.
210. Berger, B. Presynaptic opioid receptors on noradrenergic and serotonergic neurons in the human as compared to the rat neocortex // B. Berger, A. K. Rothmaier, F. Wedekind // *J. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 148, N 6. – P. 795–806.
211. Molecular structure and physiological functions of GABA (B) receptors. / B. Bettler, K. Kaupmann, J. Mosbacher [et al] // *Physiol. Rev.* – 2004. – Vol. 84. - N 3. – P. 835-867.

212. Гулый, Н. М. Влияние хронической морфиновой интоксикации на состав эссенциальных липидов мозга / Н. М. Гулый, В. М. Синицкий, В. М. Мартинич // Журнал Академии мед. наук Украины. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 741-749.

213. Оленко, Е. С. Особенности висцеропатий у больных опийной наркоманией / Е. С. Оленко, Ю. И. Скворцов, Л. Ф. Панченко // Вопросы наркологии. – 2001. – № 2. – С. 65-75.

214. Сиволап, Ю. П. Множественные поражения внутренних органов при опийной наркомании / Ю. П. Сиволап, В. А. Саеченков, А. Л. Мишнаевский // Журнал неврологии и психиатрии. – 2000. – Т. 100, № 6. – С. 64-65.

215. Головки, А. И. Участие нейромедиаторных систем в развитии абстинентного синдрома при опийной наркомании / А. И. Головки, С. М. Тихомиров, С. И. Головки и др. // Наркология. – 2004. – № 11. – С. 13–24.

216. Богомолов, Д. В. Судебно-медицинская диагностика наркотической интоксикации по морфологическим данным / Д. В. Богомолов // Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2001. — С. 32.

217. Кригер, О.В. Судебно-медицинская экспертиза смертельных отравлений наркотическими веществами / О. В. Кригер, С. В. Могутов, Д. И. Бутовский // Суд.-мед. эксперт. - 2001. - Т. 44, № 2. - С. 9-14.

218. Zimina, L. N. Morphological aspects of diagnosis of acute opiate poisoning / L. N. Zimina, I. E. Galankina, I. E. Pavlenko // Anesteziol Reanimatol. – 2002. Vol. 2. – P. 38-42.

219. Skrabalova, J. Morphine as a Potential Oxidative Stress-Causing Agent / J. Skrabalova, Z. Drastichova, J. Novotny // Mini Rev Org Chem. – 2013. – Vol.10, N 4. – P. 367-372.

220. De Gregori, Simona Morphine metabolism, transport and brain disposition / Simona De Gregori, Manuela De Gregori, Guglielmina Nadia Ranzani // Metab Brain Dis. – 2012. Vol. 27, N 1. – P. 1–5.

221. Fox, A. W. Modern opioids: uses defined by chronopharmacology, not receptor selectivity / A. W. Fox // J. R. Soc. Med. – 1995. – Vol. 88. – N 9. – P. 502-504.

222. Bourasset, F. Evidence for an active transport of morphine-6- β -D-glucuronide but not P-glycoprotein-mediated at the blood-brain

barrier / F. Bourasset, S. Cisternino, J. Temsamani // J. Neurochem. – 2003. – Vol. 86. – P. 1564–1567.

223. Lötsch, J. Increased CNS uptake and enhanced antinociception of morphine-6-glucuronide in rats after inhibition of P-glycoprotein / J. Lötsch, R. Schmidt, G. Vetter // J. Neurochem. - 2002. – Vol. 83. – P. 241–248.

224. Xie, R. Modelling of the blood-brain barrier transport of morphine-3-glucuronide studied using microdialysis in the rat: involvement of probenecid-sensitive transport / R. Xie, M. Bouw, M. Hammarlund-Udenaes // Br. J. Pharmacol. – 2000. – Vol. 131. – P. 1784–1792.

225. Smith, M.T. Neuroexcitatory effects of morphine and hydromorphone: evidence implicating the 3-glucuronide metabolites / M. T. Smith // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2000. – Vol. 27. – P.524–528.

226. Stone, A. Isoform selectivity and kinetics of morphine 3- and 6-glucuronidation by human UDP-glucuronosyltransferases: evidence for atypical glucuronidation kinetics by UGT2B7 / A. Stone, P. Mackenzie, A. Galetin // Drug Metab. Dispos. – 2003. – Vol 31. – P. 1086–1089.

227. Fujita, K. Association of UGT2B7 and ABCB1 genotypes with morphine-induced adverse drug reactions in Japanese patients with cancer / K. Fujita, Y. Ando, W. Yamamoto // Cancer Chemother. Pharmacol. – 2010. – Vol. 65, N 2. – P.251–8.

228. Holthe, M. Morphine glucuronide-to-morphine plasma ratios are unaffected by the UGT2B7 H268Y and UGT1A1 28 polymorphisms in cancer patients on chronic morphine therapy / M. Holthe, P. Klepstad, K. Zahlsen / Eur. J. Clin. Pharmacol. - 2002. – Vol. 58. – P. 353–356.

229. Yamada, H. Formation of highly analgesic morphine-6-glucuronide following physiologic concentration of morphine in human brain / H. Yamada, K. Ishii, Y. Ishii // J. Toxicol. Sci. -2003. – Vol. 28. – P. 395–401.

230. Lötsch, J. Antinociceptive effects of morphine-6-glucuronide in homozygous MDR1a P-glycoprotein knockout and in wildtype mice in the hotplate test / J. Lötsch, I. Tegeder, M. S. Angst // Life Sci. -2001. – Vol. 66. – P. 2393–2403.

231. Osborne, R. Morphine and metabolite behavior after different routes of morphine administration: demonstration of the importance of the active metabolite morphine-6-glucuronide / R. Osborne, S. Joel, D. Trew // *Clin. Pharmacol. Ther.* – 1990. – Vol. 47. – P. 12.

232. Ulens, C. Morphine-6beta-glucuronide and morphine-3-glucuronide, opioid receptor agonists with different potencies / C. Ulens, L. Baker, A. Ratka // *Biochem. Pharmacol.* - 2001. – Vol. 62, N. 9. – P.1273–1282.

233. Horid'ko, T. M. Effect of N-stearoylethanolamine on the lipid peroxidation process and lipid composition of the rat liver in acute morphine intoxication / T. M. Horid'ko, N. M. Hula, N. A. Stohnii // *Ukr. Biokhim. Zh.* – 2007. – Vol. 79, N. 5. – P. 175-85.

234. Чиркин, А. А. Молекулярные механизмы повреждения печени / А. А. Чиркин // *Иммунопатология, аллергология, инфектология.* - 2000. - № 1. - С. 26-33.

235. Seidl, S. Higher detection rate of hepatitis G and C virus RNA in liver tissue than in serum of deceased injection drug users / S. Seidl, B. Koenig, G. Reinhardt // *Int. J. Legal. Med.* - 1999. - Vol. 112. - P. 35-38.

236. Гулый, М. Ф. Особенности метаболических нарушений в печени при морфиновой интоксикации различной длительности / М. Ф. Гулый, Н. А. Синицкий, В. В. Стогний // *Вопросы мед. химии.* – 1992. – Т. 38, № 3. – С. 48-50.

237. Ohno, Y. Comparative evaluation of different pathways for the liver toxicity of morphine using freshly isolated hepatocytes / Y. Ohno, K. Nagamatsu, T. Kawaniski // *Biochem. Pharmacol.* – 1998. – Vol. 37. – P. 2862-2863.

238. Luo, F. Zhao L, Deng J. // *Mol. Med. Res.* - 2013 – Vol. 7, n 2. – P. 694-700.

239. Пиголкин, Ю. И. Сравнительная морфологическая характеристика иммунной недостаточности при опиатной наркомании и хронической алкогольной интоксикации / Ю. И. Пиголкин, А. Б. Гасанов // *Суд-мед. эксперт.* – 2010. – № 1. –С. 26-29.

240. Кононов, А. В. Висцеропатология и непосредственные причины смерти при интоксикации опиийными наркотиками и ге-

нетический полиморфизм СYP и система цитокинов / А. В. Кононов, В. В. Сорокина, Е. Г. Поморгайло // Сиб. мед. журнал. – 2011. – Т. 26, № 1. – С. 49–53.

241. Kubat, B. Drugs, muscle pallor, and ryoomyositis / B. Kubat // Forensic. Sci. Med. Pathol. – 2013. – Vol. 9, N 4. P. 564-7.

242. Шигеев, С. В. Судебно-медицинская диагностика смертельных отравлений препаратами опия (комплексное морфологическое, лабораторное и медико-статистическое исследование) / С. В. Шигеев // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - М., 2002. - 24 с.

243. Feldman, R. Rhabdomyolysis with life threatening hyperkalemia masquerading as myocardial infarction in acute intentional poisoning with oral morphine / R. Feldman // Pol. Arch. Med. Wewn. – 2001. – Vol. 105, N 3. – P. 235-9.

244. Iwata, H. Morphine leads to contraction of the ileal circular muscle via inhibition of the nitreergic pathway in mice / H. Iwata, S. Tsuchiya, T. Nakamura // Eur. J. Pharmacol. 2007. –

245. Vol. 574, N 1. – P. 66-70.

246. Bakalska, M. Denkova R., Nikitov B. Effect of morphine on the thyroid gland morfology / M. Bakalska, R. Denkova, B. Nikitov // Tes. Bulg. Sci. – 1994. – Vol. 47, N 8 – P.109-112.

247. Retz, K. Steele M. Mechanism of inhibition of protein syntheses by morphine in rat brain and liver / K. Retz, M. Steele // J. Mol. Pharmacol. – 1982. – Vol. 22, N 3. – P. 706-714.

248. Анохина, И.П. Влияние аналога тетрапептида холецистокинина на опиоидную рецепцию в условиях острого и хронического введения морфина / И. П. Анохина, Т. В. Проскурякова, Ж. Д. Беспалова и др. // Биомед. химия. – 2006. – Т. 32, № 3. – С. 285–292.

249. Шабанов П. Д. Основы наркологии. – С.- Птб: Лань, 2002. – 555 с.

250. Herz, A. Opioid reward mechanisms: a key role in drug abuse? / A. Herz // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1998. – Vol. 76. – N 3. – P. 252-258.

251. Adinoff, B. Neurobiologic processes in drug reward and addiction / B. Adinoff // Harv. Rev. Psychiatry. – 2004. – Vol. 12. - N 6. – P. 305-320.

252. Ernst, M. Neuroimaging and mechanisms of drug abuse: interface of molecular imaging and molecular genetics / M. Ernst, A.S.Kimes, S. Jazbec // Neuroimaging Clin. N. Am. – 2003. – Vol. 13. – N 4. – P. 833-849.

253. Bailey, K. P. The brain's rewarding system & addiction / K. P. Bailey // J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv. – 2004. – Vol. 42. – N 6. – P. 14-18.

254. Судаков, С. К. Выделение моноаминов в передней поясничной коре мозга крыс при введении морфина. Связь с предрасположенностью к формированию зависимости / С. К. Судаков, И.В. Русакова, М.М. Тригуб и др. // Наркология. – 2006. – № 9. – С. 32–36.

255. Tomkins, D.M. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence / D. M. Tomkins, E. M. Sellers // CMA j. – 2001. – Vol. 164. – N 6. – P. 817-821.

256. Коломиец, В. Ф. Нарушения функционального состояния головного мозга у больных опийной наркоманией. / В. Ф. Коломиец, Э. Т. Григорьянц, М. Н. Витвицкий // Здоровоохранение Таджикистана. – 1998. – № 6. – С. 25-28.

257. Наркотики: социальные, медицинские и правовые аспекты: Справочник: авт.-сост.: И. Н. Кузнецов, С. К. Купрейчик.- Мн.: Новое знание, 2001. – 400 с.

258. Веселовская Н. В., Коваленко А. Е. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. Пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химикотоксикологических и судебно-химических лабораторий.- М.: "Триада-Х", 2000.- 206 с.

259. Головкин, А. И. Ультрабыстрая опиатная детоксикация: нейрхимические механизмы / А.И. Головкин, С.И. Головкин // Нейрохимия. – 2001. – Т. 18, № 2. – С. 96-103.

260. Одинак, М. М. неврологические нарушения при хронической интоксикации опиоидными наркотиками / М. М. Одинак, В. К. Шамрей, О. Н. Гайкова и др. // Наркология. – 2003. – № 4. – С. 36–40.

261. Bolanos, C.A. Neurotrophic mechanisms in drug addiction / C. A.Bolanos, E. J. Nestler // Neuromolecular. Med. – 2004. – Vol. 5.- N 1. – P. 69-83.

262. Идова, Г.В. Влияние активации и блокады дофаминовых D2-рецепторов на иммунный ответ у мышей с различными типами поведения / Г.В. Идова, М.А. Чейдо, Е.Н. Жукова // Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2006. – Т. 92, № 5. – С. 552–559.

263. Девойно, Л. В. Взаимодействие D-1и D-2 дофаминовых рецепторов в модуляции иммунного ответа / Л.В. Девойно, Е. Л. Альперина, М. М. Геворгян, М. А. Чейно // Бюлл. exper. биологии и медицины. – 2006. – № 5. С. 488– 490.

264. Девойно, Л. В. Участие в иммуностимуляции дофаминовых D1- и D2-рецепторов прилежащего ядра у крыс / Л. В. Девойно, Е. Л. Альперина, М. М. Гороргян и др. // Росс. физиол. журнал им. И. М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 11. – С. 1281–1287.

265. Проскуракова, Т. В. Холецистокининовые и опиоидные рецепторы мозга при длительном введении морфина и в условиях его отмены / Т. В. Проскуракова, О. Б. петриченко, В.А. Шохорова // Нейрохимия. – 2005. – Т. 22, № 3. – С. 221–225.

266. Psychiatric emergencies in drug addiction / A. Benyamina, J. Bouchez, H. Rahioui [et al] // Rev. Prat. – 2003. – Vol. 53. – N 11. – P. 1201-1088.

267. Weiss, F. Drug addiction: functional neurotoxicity of the brain reward systems / F. Weiss, G. F. Koob // Neurotox. Res. – 2001. – Vol. 3. – N 1. - P. 145-156.

268. Park, Y. Region specific increase of dopamine receptor D1/D2 m RNA expression in the brain of mu-opioid receptor knock-out mice / Y. Park, I. K. Ho, L. W. Fan // Brain. Res. – 2001. – Vol. 894, N 2. – P. 311–315.

269. Le Merrer, J. Morphine self-administration into the lateral septum depends on dopaminergic mechanisms: Evidence from pharmacology and Fos neuroimaging / J. Le Merrer, S. Gavello-Baudy,

270. D. Galey et al. // Behav. Brain Res. – 2007. – Vol. 180, N 2. – P. 203–217.

271. Narita, M. Molecular evidence for the functional role of dopamine D₃ receptor in the morphine-induced rewarding effect and

hyperlocomotion / M. Narita, K. Mizuo, H. Mizoguchi // J. Neurosci. – 2003. – Vol. 23, N 3. – P. 1006.

272. Saurer, T. B. Morphine-induced alterations of immune status are blocked by the dopamine D-2-like receptor agonist 7-OH-DPAT / T.B. Saurer, K.A. Carrigan, S.G. Ijames et al. // J. Neuroimmunol. – 2004. – Vol. 148, N 1–2. – P. 54–62.

273. Tao, R. Opioid receptor subtypes differentially modulate serotonin afflux in the rat central nervous system / R. Tao, S. B. Auerbach // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2002. – Vol. 303, N 2. – P. 549–556.

274. Калуев, А. В. О роли ГАМК в патогенезе тревоги и депрессии / А. В. Калуев, Д. Дж. Натт // Эксп. и клин. фармакология. – 2004. – Т. 67, № 4. – С. 71–76.

275. Zarrindast, M. R. effect of GABA-receptor agonists or antagonists on morphine-induced straub tail in mice / M.R. Zarrindast, M. Ghadimi, B. Ramezani-Tehrani et al. // Intern. J. Neurosci. – 2006. – Vol. 116, N 8. – P. 963–973.

276. Zilles, K. Transmitter receptors and functional anatomy of the cerebral cortex / K. Zilles, N. Palomero-Gallagher, A. Schleicher // J. Anat. – 2004. – Vol. 205. – №6. – P. 417–432.

277. Шабанов П. Д., Лебедев А. А., Мещеров Ш. К. Дофамин и подкрепляющие системы мозга. – СПб: Лань, 2002. – 208 с.

278. Olson, V. G. Role of noradrenergic signaling by nucleus tractus solitarius in mediating opiate reward / V. G. Olson, C. L. Heusner, R. J. Bland // Science. – 2006. – Vol. 311, N 5763. – P. 1017–1020.

279. Идова, Г. В. Иммунная реакция у мышей при психоэмоциональном напряжении в условиях снижения синтеза серотонина в мозге / Г. В. Идова, М. А. Чейно, Л. В. Девойно // Докл. РАН. – 2004. – Т. 398, № 1. – С. 132–134.

280. Sastre-Coll, A. Supersensitivity of 5HT_{1A} autoreceptors and alfa 2-adrenoreceptors regulating monoamine synthesis in the brain of morphine-dependent rats / A. Sastre-Coll, S. Esteban, J. A. Garcia-Sevilla // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2002. – Vol. 365, N 3. – P. 210–219.

281. Nemmani, K. V. Serotonin-GABA interaction in the modulation of mu- and kappa-opioid analgesia / K. V. Nemmani, J. S. Mogil // Neuropharmacology. – 2003. – Vol. 44, N 3. – P. 304–310.

282. Meldrum, B. S. Glutamate as a neurotransmitter in the brain: review of physiology and pathology. / B. S. Meldrum // *J. Nutr.* 2000. - Vol. 130. - Suppl. 4. – P. 1007-1015.

283. Colquhoun, D. Function and structure in glycine receptors and some of their relatives. / D. Colquhoun, L. G. Sivilotti // *Trends Neurosci.* – 2004. - Vol. 27. - N 6. – P. 337-344.

284. Pasternak, G. W. Perspectives on the N-methyl-D-aspartate/nitric oxide cascade and opioid tolerance / G.W. Pasternak, Y. A. Kolesnikov, A. M. Babey // *Neuropsychopharmacology.* - 1995. – Vol. 13. - N 4. - P. 309-313.

285. Состояние обмена ГАМК и ее предшественников в головном мозге крыс при хронической морфиновой интоксикации и коррекции аминокислотами / В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, Е. М. Дорошенко и др. // *Нейрохимия* – 2000. - Т. 17. - № 3. - С. 202-206.

286. Del Rosario, C. N. Influence of acute or repeated restraint stress on morphine-induced locomotion: involvement of dopamine, opioid and glutamate receptors / C. N. Del Rosario, A. M. Pacchioni, L. M. Cancela // *Behav. Brain. Res.* – 2002. – Vol. 134, № 1-2. – P. 229–238.

287. Борискин, И. В. Поражение печени у наркоманов / И. В. Борискин // *Мед. новости.* – 2002. – № 11. – С. 72-74.

288. Непомнящих, Г. И. Гистопатология и ультраструктура печени при действии наркотических веществ в сочетании с вирусами гепатита С и В / Г. И. Непомнящих, Н. И. Толоконская, Е. Г. Сахарова // *Бюл. exper. биол.* - 1999. — Т. 128, № 9. - С. 351-355.

289. Matsunaga, Y. Peribiliary capillary plexus around interlobular bile ducts in various chronic liver diseases: An immunohistochemical and morphometric study / Y. Matsunaga, T. Terada // *Pathol. Int.* - 1999. - Vol. 49, N 10. - P. 869-873.

290. Yagura, M. Changes of liver fibrosis in chronic hepatitis C patients with no response to interferon-alpha therapy: including quantitative assessment by a morphometric method / M. Yagura, S. Murai, H. Kojima // *J. Gastroenterol.* - 2000. - Vol. 35, N 2. - P. 105-111.

291. Diamantis, L. High prevalence and coinfection rate of hepatitis G and C infections in intravenous drug addicts / L. Diamantis, S. Bassetti, P. Erb // *J. Hepatol.* - 1997. - Vol. 26, N 4. - P. 794-797.

292. Сорокина, В. В. Генетические маркеры в судебно-медицинской оценке случаев острой и хронической интоксикации опийными наркотиками / В. В. Сорокина // Суд-мед. эксперт. – 2010. – №1. – С. 19-21.

293. Ilic, G. Chronic intravenous heroin abuse: Impact on the liver / G. Ilic, R. Karadzic, L. Kostic-Banovi et al. // Facta Univ. Ser. Med. and Bid. Univ. Nis. – 2005. – Vol. 12, N 3. – P. 150–153.

294. Ильющенко, Л. Ю. Царегородова Т. М. Течение хронических гепатитов у наркоманов в период ремиссии / Л. Ю. Ильющенко, Т. М. Царегородова // Наркология. – 2003. – № 9. – С. 38-41.

295. Пиголкин, Ю. И. Судебно-медицинская диагностика хронической наркотической интоксикации по морфологическим данным / Ю. И. Пиголкин, Д. В. Богомолов, Б. В. Шерстюк // Суд.-мед. эксперт. - 2000. - Т. 43, № 6. - С. 41-45. 1999. - С. 173-177.

296. Пиголкин, Ю. И. Морфологическая диагностика наркотических интоксикаций в судебной медицине. – М: Медицина 2004. – 304 с.

297. Révész, K. Luminal accumulation of newly synthesized morphine-3-glucuronide in rat liver microsomal vesicles / K. Révész, B. Tóth, A. Staines // M. Biofactors. - 2013. – Vol. 39, N 3. – P. 271-8.

298. Москаленко, В. Д. Медицинские последствия алкоголизма и наркомании / В. Д. Москаленко // Наркология. – 2007. – № 7. – С. 52–57.

299. Бородин, С. А. Патоморфология и судебно-медицинская оценка изменений миокарда при острой и хронической комбинированной интоксикации опиатами и этанолом / С. А. Бородин // Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Новосибирск, 2006. – 21 с.

300. Чипигина, Н.С. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов / Н. С. Чипигина, Н. А. Шостак, Т. Л. Виноградова // Вестник Российского гос. мед. университета. – 2009. – № 7. – С. 97–101.

301. Барыкина, Н. В. Соматическая и инфекционная патология у больных наркоманией в современных условиях / Н. В. Барыкина // Наркология. – 2007. – № 11. – С. 49–53.

302. Вельтер, О. Ю. Инфекционный эндокардит у инъекционных наркоманов / О. Ю. Вельтер // Антибиотики и химиотерапия. – 2001. – Т. 46, № 11. – С. 39-44.
303. Мишнаевский, А. Л. Поражение сердца при опийной наркомании / А. Л. Мишнаевский // Профилактика и реабилитация в наркологии. – 2002. – № 1. – С. 36-38.
304. Lun'kova, L. Morphological alterations of the rat myocardium in chronic morphine intoxication / L. Lun'kova, O. Makarova, L. Kakturskiĭ // Arkh. Patol. – 2004. – Vol. 66, N 5. – P. 17-21.
305. Вельтер, О. Ю. Патология у инъекционных наркоманов / О. Ю. Вельтер // Антибиотики и химиотерапия. – 2000. – Т. 46, № 10. – С. 3-14.
306. O'Carra, K. Mulcany P. Tissue distribution of mammalian lactate dehydrogenase isoenzymes / K. O'Carra, P. Mulcany // Biochem. Soc. Trans. – 1990. – Vol. 18, N 2. – P. 272-274.
307. Вербицкая, Е. В. Влияние ритансерина на формирование и экспрессию опиатного абстинентного синдрома / Е. В. Вербицкая, М. Ф. Кудрашова // Эксперим. и клинич. фармакология. – 1997. – Т. 60, № 1. – С. 19-21.
308. Жогина, Т. В. Ультразвуковые признаки поражения комплекса паренхиматозных органов у больных опийной наркоманией, страдающих вирусным гепатитом / Т. В. Жогина // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.45 / НИИ кардиолог. Томского науч. центра СО РАМН. – Томск, 2003. – 22 с.
309. Лучшев, В. И. Особенности клиники и патогенеза парентеральных гепатитов и их лечение у героиновых наркоманов / В. И. Лучшев, С. Н. Жаров, Т. Я. Чернобровкина // Наркология. – 2003. – № 3. – С. 32–36.
310. Ceriello A., Giugliano D., Passariello N. et al. Impaired glucose metabolism in heroin and methadone users // Hormone and Metab. Res. – 1987. – Vol. 19, N 9. – P. 430-433.
311. Благов, Л. Н. О проблемах реабилитации больных с опиоидной зависимостью / Л. Н. Благов, Н. Г. Найдёнова, И. Б. Власов // Наркология. – 2004. – № 4. – С. 38-41.
312. Гехт, А.Б. Неврологические нарушения у больных героиновой наркоманией при острой абстиненции и в раннем постабстинентном периоде / А. Б. Гехт, А. Г. Полунина,

Е. А. Брюн // Журнал неврологии и психиатрии. – 2003. – Т. 103, № 2. – С. 9-15.

313. Лабунька, Н. В. Психоневрологические расстройства в абстинентный период опийной наркомании / Н. В. Лабунька // Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: 14.00.45 / НИИ псих. здоровья Томского науч. центра СО РАМН. – Томск, 2003. – 23 с.

314. Головки, А. И. Нейрохимические механизмы формирования абстинентного синдрома при опийной наркомании / А. И. Головки, Л. В. Леонтьева, С. И. Головки // Нейрохимия. 2003. – Т. 20, № 4. – С. 245-258.

315. Курбат, М.Н. Аминокислотный пул коры больших полушарий головного мозга крыс в динамике развития морфинового абстинентного синдрома / М. Н. Курбат, В. В. Лелевич // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: Материалы межд. симпозиума. – Гродно, 2004. – С. 77-81.

316. Ivanov, A. Local opiate withdrawal in locus coeruleus neurons in vitro / A. Ivanov, G. Aston-Jones // J. Neurophysiol. – 2001. – Vol. 85. – N 6. – P. 2388-2397.

317. Fan, L. W. Withdrawal from dependence upon butorphanol uniquely increases kappa(1)-opioid receptor binding in the rat brain / L. W. Fan, S. Tanaka, L. T. Tien // Brain Res. Bull. – 2002. – Vol. 58. – N 2. – P. 149-160.

318. Солодун, Ю. В. Опиная наркомания и некоторые клиничко-морфологические аспекты связанной с ней патологии / Ю. В. Солодун, Ю. В. Зобнин, Т. Д. Лелюх // Интенсивная терапия неотложных состояний: Мат. науч.-практ. конф., посв. 70-летию Урал.гос.мед.акад. /Под ред. В. Г. Сенцова - Екатеринбург: Изд-во Урал.ун-та.- 2000.- С. 88-92.

319. Дроздов, А. З. Особенности экскреции свободных и конъюгированных форм катехоламинов в динамике опийного абстинентного синдрома / А. З. Дроздов. Е. А. Казутина, И. В. Маньковская и др. // Российский психиатр. Журнал. – 2006. – № 6. – С. 15–18.

320. Кардашян, Р. А. обмен катехоаминов при героиновом синдроме отмены: клиничко-биологические корреляции / Р. А. Кардашян, А. З. Дроздов, Б. М. Коган // Наркология. – 2005. – № 2. – С. 43–53.

321. Глаговский, П. Б. Диагностическая значимость метаболитов адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина в лабораторной диагностике наркоманий / П. Б. Глаговский, И. С. Мамедов, Р. Т. Тогузов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. – № 8. – С. 17–22.

322. Devoto, P. Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal / P. Devoto, G. Flore, L. Pira // Psychopharmacology. – 2002. – Vol. 160. – P. 220–224.

323. Анохина, И. П. Функциональные особенности дофаминовой нейромедиаторной системы у инбредных мышей с высокой и низкой алкогольной и наркотической мотивацией / И. П. Анохина, А. Г. Веретинская, Н. Л. Векшина // Вопросы наркологии. – 2003. – № 6. – С. 62–69.

324. Никифоров, И. А. Сомато-неврологические расстройства при злоупотреблении психоактивными веществами / И. А. Никифоров // Актуальные вопросы восстановительной медицины. – 2005. – № 3. – С. 41–47.

325. Mayer, P. Mild stress sensitizes the brain's response to morphine / P. Mayer, M. Erdmann-Vourliotis, U. Riechert // Mol. Brain Res. – 2002. – Vol. 104, N 2. – P. 143–147.

326. Ventura, R. Prefrontal cortical norepinephrine release is critical for morphine-induced reward, reinstatement and dopamine release in the nucleus accumbens / R. Ventura, A. Alcaro, S. Puglisi-Allegra // Cerebral cortex. – 2005. Vol. 15, N 12. – P. 1877–1886.

327. Sadee, W. Basal opioid receptor activity, neutral antagonists, and therapeutic opportunities / W. Sadee, D. Wang, E. J. Bilsky // Life Sci. – 2005. – Vol. 76. – N 13. – P. 1427–1437.

328. Мирзоян, Р. С. Нейропротекторные и цереброваскулярные эффекты ГАМК-миметиков. / Р. С. Мирзоян // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2003. – Т. 66. – № 2. – С. 53–56.

329. Enna, S. J. A GABA(B) mystery: the search for pharmacologically distinct GABA(B) receptors. / S. J. Enna // Mol. Interv. – 2001. – Vol. 1. – N 4. – P. 208–218.

330. GABA and GABA receptors in the central nervous system and other organs. / M. Watanabe, K. Maemura, K. Kanbara [et al] // Int. Rev. Cytol. – 2002. – Vol. 213. – P. 1–47.

331. Белозерцева, И. В. Влияние ГАМК-позитивных средств на формирование зависимости от морфина и проявления синдрома отмены / И. В. Белозерцева, Б. В. Андреев // Эксперим. и клиническая фармакология. – 2000. – Т. 63, № 1. – С. 19-23.

332. Акопян, В. П. Участие системы ГАМК в адаптационной перестройке мозгового кровообращения в условиях гипоксии. / В. П. Акопян // Экспер. и клин. фармакология. - 2003. - Т. 66. - №3. - С. 4-8.

333. Finnegan, T.F. opioid receptor activation inhibits GABAergic inputs to basolateral amygdala neurons through Kv 1.1/1.2 channels / T.F. Finnegan, S.R. Chen, H.L. Pan // J. Neurophysiol. – 2005. – Vol. 95, № 4. – P. 2032–2041.

334. Панченко, Л.Ф. Влияние синдрома отмены морфина на систему оксида азота в печени и тимусе крыс / Л. Ф. Панченко, Д. И. Перегуд, А. А. Яковлев // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, вып. 5. – С. 460-470.

335. Мазурчик, Н. В. Естественная динамика аминотрансфераз в начальные сроки героиновой абстиненции / Н. В. Мазурчик, П. П. Огурцов, В. С. Моисеев // Клин. фармакология и терапия. – 2002. – Т. 11, № 1. – С. 59–61.

336. Серебров, В. Ю. Перекисное окисление и спектр липидов плазматических мембран лимфоцитов при абстинентном синдроме у больных опийной наркоманией / В. Ю. Серебров, П. П. Балашов, Н. Г. Шарыпова // Сиб. вестник психиатрии и наркологии. – 2004. – № 2. – С. 43–45.

337. Серебров, В. Ю. спектр липидов плазматических мембран лимфоцитов при абстинентном синдроме у больных опийной наркоманией / В. Ю. Серебров, П. П. Балашов, Н. Г. Шарыпова // Клин. лаб. диагностика. – 2004. – № 4. – С. 10-12.

338. Sendi, P. Intravenous opiate maintenance in a cohort of injecting drug addicts / P. Sendi, M. Hoffmann, H.C. Bucher // Drugs Alcohol Depend. – 2003. – Vol. 69, №2. – P. 183-188.

339. Ветлугина, Т. П. Сравнительная оценка показателей иммунной системы больных опийной наркоманией в абстинентном и постабстинентном состояниях / Т. П. Ветлугина, Н. А. Бохан, Е. В. матафанова и др. // Сиб. вестник психиатрии и наркологии. – 2005. – Т. 37, № 3. – С. 37–40.

340. Казутина, Е. А. Изменение биохимических показателей крови и печени при опиоидном абстинентном синдроме у больных вирусным гепатитом С / Е. А. Казутина, Б. М. Коган, Т. В. Клименко и др. // Российский психиатр. журнал. – 2003. – № 6. – С. 52–54.

341. Park, S. H. Characterization of blood glucose level regulation in mouse opioid withdrawal models / S. H. Park, Y. B. Sim, Y. J. Kang // *Neurosci Lett.* – 2010. – Vol. 476, N. 3. – P. 119-22.

342. Pinelli, A. Effects of alpha-lipoic acid administration on plasma glucose levels, total malondialdehyde values and withdrawal signs in rats treated with morphine or morphine plus naloxone / A. Pinelli, G. Cighetti, S. Trivulzio // *Arzneimittelforschung.* – 2009. – Vol. 59, N. 2. – P. 72-78.

343. Альтшулер, В. Б. Ингибиторы протеаз как средства лечения опиоидного абстинентного синдрома / В. Б. Альтшулер, Т. Е. Галактионова, С. Л. Кравченко // *Современные проблемы наркологии: Материалы науч. – практ. конф. – Астрахань, 21-22 окт. 1999.* – С. 3-9.

344. Панченко, Л. Ф., Теретимена Н. Н., Гуревич К. Г. Опиоидные рецепторы в патогенезе наркоманий / Л. Ф. Панченко, Н.Н. Теретимена, К.Г. Гуревич // *Нейрохимия.* – 2002. – Т. 19, № 1. – С. 26-32.

345. Майский, А. И. Биологические аспекты наркоманий / А. И. Майский, Н. Н. Ведерникова, В. В. Чистяков. – М.: Медицина, 1982. – 256 с.

346. *Neuropharmacology of alcohol addiction* / V. Vengeliene [et al] // *Br. J. Pharmacol.* – 2008. – V. 154, N 2. – P. 259 – 260.

347. Иванов, В. П. / В. П. Иванов. – *Наркология.* – 2009. – № 4. – С. 15-16.

348. Винницкая, А. Г. Курбат М. Н. // *Биомедицинская химия.* – 2005. - Т. 51, № 1. – С. 81–87.

349. Лелевич, В. В., Абазид Х., Винницкая А. Г. // *Нейрохимия.* – 2005. –Т. 22, № 1. – С. 38–43.

350. Лелевич, В. В. *Нейрохимия.* Гродно: ГрГМУ, 2008. 231 с.

351. Балаклиевский, А. И., Маслова И. В., Старцева Е. В., и др. *Алкогольная интоксикация и зависимость.* Мн.: Беларусь, 1988. 175 с.

352. Калюжный, А. Л. Участие моноаминергических систем мозга в компенсаторных механизмах воздействия экспериментального стресса у крыс различных генетических линий, различающихся по чувствительности к действию морфина / А. Л. Калюжный, С. В. Литвинова, В. В. Шульговский // Наркология. – 2006. – № 7. – С. 47–54.

353. Кибитов, А. О. Молекулярно-генетический анализ наследственной отягощенности по алкоголизму у наркологических больных: полиморфизм гена дофаминового рецептора типа 4 (DRD4) / А. О. Кибитов, Е. Ю. Вскобоева, В. М. Бродянский, Н. А. Чупрова, Е. В. Смирнова // Вопросы наркологии. - 2009. - № 4. - С. 13-31.

354. Бычков, Е. Р., Востриков В. В., Крупицкий Е. М. Исследование уровня аутоантител к опиатным рецепторам в крови больных опийной наркоманией / Е. Р. Бычков, В. В. Востриков, Е. М. Крупицкий // Вопр. мед. химии. - 2001. - № 5. - С. 547–553.

355. Черепкова, Е. В. Исследование полиморфизмов ряда генов нейромедиаторной системы головного мозга и опиоидной рецепции у наркотизирующихся // Е. В. Черепкова, И. А. Грибачева / Бюллетень сибирской медицины. – 2009. – № 3 (2). – С. 49-54.

356. Лужников, Е. А. Особенности лабораторной диагностики эндотоксикоза в токсикогенной стадии острых отравлений наркотиками / Е. А. Лужников, К. К. Ильяшенко, Ю. С. Гольдфарб // Интенсивная терапия неотложных состояний: Мат. науч.-практ. конф., посв. 70-летию Урал.гос.мед.акад. / Под ред. В. Г. Сенцова - Екатеринбург: Изд-во Урал.ун-та. - 2000. - С.48-52.

357. Баришполец, В. В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга // В. В. Баришполец, Ю. О. Федотова, Н.С. Сапронов / Экспериментальная и клин. фармакология. – 2009. – № 3. – С. 44-49.

358. Кибитов, А. О. Полиморфизм генов дофаминовых рецепторов у больных алкоголизмом и героиновой наркоманией / А. О. Кибитов, Е. Ю. Воскобоева, И. А. Моисеев, И. Ю. Шамакина, И.П. Анохина // Наркология. 2007. - № 4. - С. 31-38.

359. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Дж. Теппермен, Х. Теппермен: Москва, 1989.

360. Meera, P. Alcohol-and alcohol antagonist-sensitive human GABAA receptors: tracking subunit incorporation into functional receptors / P. Meera, R. W. Olsen, T. S. Otis // *Molecular Pharmacology*. 2010. - Vol. 78. – N. 5. – P. 918–924.

361. Yevenes, G. E. Molecular requirements for ethanol differential allosteric modulation of glycinereceptorsbasedonselective G $\beta\gamma$ modulation / G. E. Yevenes, G. Moraga-Cid, A. Avila // *The Journal of Biological Chemistry*. – 2010. - Vol. 285, N. 39. – P. 30203–30213.

362. Aryal, P. A discrete alcohol pocket involved in GIRK channel activation / P. Aryal, H. Dvir, S. Choe // *Nature Neuroscience*. – 2009. - Vol. 12, N. 8. – P. 988–995.

363. Kruse, S. W. Structure of a specific alcohol-binding site defined by the odorant binding protein LUSH from *Drosophila melanogaster* / S. W. Kruse, R. Zhao, D. P. Smith // *Nature Structural Biology*. – 2003. - Vol.10, N. 9. – P. 694–700.

364. Hode, A. B. The role of multiple hydrogen-bonding groups in specific alcohol binding sites in proteins: insights from structural studies of LUSH / A. B. Hode, S. W. Kruse, J. C. Nix // *Journal of Molecular Biology*. – 2008. - Vol.376, N. 5. – P. 1360–1376.

365. Kiefer, F. The SWISS-MODEL Repository and associated resources / F. Kiefer, K. Arnold, M. K. Unzli // *Nucleic Acids Research*. – 2009. - Vol.37, N 1. – P. 387–392.

366. Huey, R. Software news and update a semiempirical free energy force field with charge-based desolvation / R. Huey, G. M. Morris, A. J. Olson // *Journal of Computational Chemistry*. – 2007. - Vol. 28, N 6. – P. 1145–1152.

367. Bikadi, Z. Application of the PM6 semi-empirical method to modeling proteins enhances docking accuracy of Auto Dock / Z. Bikadi, E. Hazai // *Journal of Cheminformatics*. – 2009. - Vol.1, N 1, article 15.

368. Banaszak, K. The crystal structures of eukaryotic phosphofructokinases from Baker's yeast and rabbit skeletal muscle / K. Banaszak, I. Mechin, G. Obmolova // *Journal of Molecular Biology*. – 2011. - Vol . 407, N 2. – P. 284–297.

369. Уайт А., Хендлер Ф., Смит Э. и др. Основы биохимии: В 3 т. – М. Мир, 1983. – Т. 3. – С. 1672-1678.

370. Devane, C. Disposition of morphine in tissues of the pregnant rat and foetus following single and continuous intraperitoneal ad-

ministration of the mother / C. Devane, J. Simpkins, D. Boulton // *J. Pharm. and Pharmacol.* – 1999. – Vol. 51, N 11. – P. 1283-1287.

371. Востриков В. В., Павленко В. Л., Шабанов П. Д. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. - № 3. – С. 18-55

372. Михайлов, В. Н. Влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на секрецию гормонов и регуляцию углеводного обмена / В. Н. Михайлов, В. Н. Ревенко, Г. Ф. Ракицкий // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии.* – 2009. – № 4. – С. 61-64.

373. Ляликов, С. А. Влияние острой алкогольной интоксикации на гормональный статус здоровых людей / С. А. Ляликов, С. Д. Орехов, П. П. Воронов, А. М. Хоха // *Вопросы наркологии.* – 1989. – № 4. – С. 3-7.

374. Sun, H. Ультразвуковое исследование щитовидной железы и оценка ее функции у больных героиновой наркоманией / H. Sun, J. Wang // *J. Med. Imag. Technol.* – 2003. – Vol. 19, N 11. – P. 1494-1495.

375. Чучкова, Н. Н. Взаимоотношения морфологических параметров в системе нейроэндокринной регуляции при воздействии морфина / Н. Н. Чучкова, В. А. Глумова, И. А. Черенков, Н.А. Юминова // *Морфология.* – 2004. – Вып. 125, № 3. – С. 81-85.

376. Александров, С. Г. Состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем у наркозависимых в период отмены / С. Г. Александров // *Сибирь-Восток.* – 2004. – № 11. – С. 20-33.

377. Скударнова, И. М. Гормоны щитовидной железы / И. М. Скударнова, Н. В. Соболева, Н. В. Мычка. – Кольцово: ЗАО «Вектор-Бест», 2006.

378. Сидоров П.И. и др. (2003) Соматогенез алкоголизма, МЕДпресс-информ, М.

379. Imamura K., Tanaka T. Pyruvate kinase izozymes from rat // *Methodes in Enzymology.* – N. Y.: Academic Press., 1982. – Vol. 90. – P. 150-165.

380. Miller, B. Hormonal regulation of L- type pyruvate kinase in rat liver cells in culture / B. Miller, G. Cottan // *Arch. Biochem. and Biophys.* – 1987. – Vol. 259, N 1. – P. 66-78.

381. Jumes de Asua, L. Some kinetic differences between the M isoenzymes of pyruvate kinase from liver and muscle / L. Jumes de Asua, E. Rozengurt, J. Devalle // *Biochem. Et. Biophys. Acta.* – 1971. – Vol. 235, № 2. – P. 326-334.
382. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. – М.: Мир, 1977. – 407 с.
383. Пентозофосфатный путь обмена углеводов и его регуляция / В. А. Бароненко: Свердловск, изд-во Уральского университета, 1988. – 179 с.
384. Регуляция углеводного обмена / И. Н. Кендыш. – М.: Медицина, 1985. – 271 с.
385. Востриков, В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости/ В. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2004. – Т.3, № 3. – С. 18-55.
386. Шабанов, П. Д. Биология алкоголизма / П. Д. Шабанов, С. Ю. Калишевич.- СПб: Лань, 1998. – 272с.
387. Distribution of opioid peptide gene expression in the limbic system of Fawn-Hooded (alcohol-preferring) rats/ M. Gowen [et al] // *Brain. Res.* – 1998. – V. 796. – N 1-2. - P. 323 – 326.
388. Проскуракова, Т. В. Зависимость от алкоголя и морфина и один из подходов к ее лечению / Т. В. Проскуракова // *Актуальные вопросы современного естествознания.*- 2004. - вып. 2. – С. 72 – 82.
389. Анохина, И. П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами / И. П. Анохина // *Психиатрия и психофармакотерапия.* – 2001. – Т. 3. -№ 3. – С. 59-65.
390. Оленко, Е. С. Особенности висцеропатий у больных опишной наркоманией / Е. С. Оленко, Ю. И. Скворцов, Л. Ф. Панченко // *Вопросы наркологии.* – 2001. - № 2. – С. 65-75.
391. Огулов, А. С. Особенности взаимодействия функциональных систем гомеостатического и метаболического уровней организации в динамике синдрома отмены опиоидов / А. С. Огулов // *Наркология.* – 2012. – № 6. – С. 48 – 54.
392. Участие нейромедиаторных систем в развитии абстинентного синдрома при опиатной наркомании / А. И. Головки [и др.] // *Наркология.* – 2004. – № 11. – С. 13 – 24.

393. Судаков, С. К. Церебральные механизмы опиатной зависимости / С. К. Судаков, К. В. Судаков // Наркология. – 2003. - № 1. – С. 38-43.

394. Генетические факторы в этиологии и патогенезе наркомании / Н. П. Бочков [и др.] // Наркология. – 2003. - № 1. – С. 7-14.

395. Метаболические факторы формирования органной и полиорганной патологии у лиц с наркотической зависимостью / М. А. Хасина [и др.] // Наркология. – 2010. - № 5. – С. 87-93.

396. Нейромеханические механизмы формирования абстинентного синдрома при опиатной наркомании: роль опиоидергических нейромедиаторных систем / А. И. Головкин [и др.] // Нейрохимия. – 2003. – Т. 20. - № 4. – С. 245- 258.

397. Морозов, Г. В. Морфинизм / Г. В. Морозов, Н. Н. Боголетов.- М.: Медицина, 1984. – 156с.

398. Taylor, D. Unifying perspectives of the mechanism underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids / D. Taylor, W. Fleming // Pharmacol. and Exp. Ther. – 2001. – V. 297. – N 1. - P. 11 – 18.

399. Раевский, К. С. Медиаторные аминокислоты: нейрофармакологические и нейрохимические аспекты / К. С.Раевский, В. П. Георгиев– М.: Медицина, 1986. – 240 с.

400. Schmahmann, I. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought and the cerebellar cognitive affective syndrome / I. Schmahmann // I. Neuropsychiatry clin. Neurosci. – 2004. – V. 16. – N 3. - P. 367 – 378.

401. Hassel, B. Carboxylation and anaplerosis in neurons and glia / B. Hassel // Mol. Neurobiol. – 2000. – V. 22. – N 1. - P. 21 – 40.

402. Исследование уровня антител к опиатным рецепторам в крови больных опиоидной наркоманией / Е. Р. Бычков [и др.] // Вопросы мед. химии. – 2001. – Т. 47. - № 5. – С. 547- 553.

403. Кибитов, А. О. Героиновая наркомания у сыновей больных алкоголизмом: возрастные и динамические параметры / А. О. Кибитов, И. А. Моисеев, Н. А. Чупрова // Наркология. – 2007. - № 11. – С. 21-28.

404. Менделевич, В.Д. Связь алкогольной и наркотической зависимости у подростков с характером их отношений с родите-

лями / В. Д. Менделевич, О. П. Матушина // Журнал неврологии и психиатрии. – 2013. - № 6, вып. 2. – С. 72-74.

405. Uhart, M. Stress, alcohol and drug interaction: an update of human research / M. Uhart , G. Wand // *Addict Biol.* - 2009. – Vol. 14, N 1. –P. 43-64.

406. Королева, С. В. Взаимодействие дофамина, серотонина и других факторов внутреннего подкрепления / С. В. Королева, А. А. Николаева, И. П. Ашмарин // *Известия РАН. Сер. биол.* – 2006. – № 4. – С. 457- 469.

407. Attentional activation on the cerebellum independent of motor involvement / G. Allen [et al] // *Science.* – 1997. – V. 275. – P. 1940 – 1943.

408. Conditional associative learning is impaired in cerebellar disease in humans /A. Canavan [et al] // *Behav. Neurosci.* – 1994. – V. 108. – № 3. - P. 475 – 485.

409. Belcher, S.M. time course and manner of Purkinje neuron death following a single ethanol exposure on postnatal day 4 in the developing rat / S.M. Belcher, K.E. Light, D.R. Pierce // *Neuroscience.* – 2002. – V. 114. – № 2. - P. 327 – 337.

410. Thomas, J. Alcohol induced Purkinje cell loss depend on development timiny of alcohol exposure and correlated with motor performance / J. Thomas, C. Goodlett, J. West // *Dev. Brain Res.* – 1998. – V. 105. – № 2. - P. 159 – 166.

411. Исаев, Н.К. Клеточные механизмы гипогликемии головного мозга / Н.К. Исаев, Е.В. Стельмашук, Д.Б. Зоров // *Биохимия.* – 2007. – Т. 72. - № 5. – С. 586- 595.

412. Кеттайл, В. Патофизиология эндокринной системы / В. Кеттайл, Р. Арки. – Москва: БИНОМ, 2007. – 336 с.

413. The inhibition of gluconeogenesis followiny alcohol in human / S. Siler [et al] // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – V. 275. – N 5. - P. 987 – 997.

414. Diminished pentose cycle flux in perfused livers of ethanol – fed rats / L. Reinke [et al] // *Mol. Pharmacol.* – 1987. – V. 31. – N 6. - P. 631 – 637.

415. Jung, E. H. Effect of chronic alcohol administration on transketolase in the brain and the liver of rats / E.H. Jung, Y. Itokawa, K. Nishino // *Amer. F. Clin. Nutr.* – 1991. – V. 53. – N 1. - P. 100 – 105.

416. Behavioral impairment during thiamine deficiency and ethanol intoxication in rats without detectable neuropathological changes / J. Ulrichsen [et al] // *Neurosci. Res. Commun.* – 1991. – N 2. – P. 99 – 108.

417. Афендикова, А. П. Влияние алкоголя на возникновение и развитие эндокринных нарушений / А.П. Афендикова, П. Н. Боднар // *Врачебное дело.* – 1987. – № 6. – С. 16-20.

418. Лакоза, Г. Н. Изучение гормонального статуса больных алкоголизмом мужчин / Г. Н. Лакоза // *Вопросы наркологии.* – 1991. – № 4. – С. 29- 33.

419. Зими́на, Л. Н. Патологическая анатомия острых отравлений опиатами в условиях современных методов лечения / Л. Н. Зими́на, И. Е. Галанкина, Г. В. Михайлова // *Интенсивная терапия неотложных состояний: Мат. науч.-практ. конф., посв. 70-летию Урал.гос.мед.акад.: Екатеринбург, изд-во Урал.ун-та.- 2000.- С.31-34.*

420. Мишнев, О. Д. Печень при эндотоксикозах / О. Д. Мишнев, А. И. Щеголев – М, Из-во РАМН. – 2001. – С. 178 – 185.

421. Калинина, Н.Ю. Методология доказательной биохимической оценки развития эндотоксикоза / Н. Ю. Калинина, В. Г. Васильков, Н. В. Безручко // *Вестник интенсивной терапии.* – 2002. - № 4. – С. 13 – 17.

422. Марунов, А. М. Эндотоксикоз при острых эндогенных отравлениях / А. М. Марунов, Е. А. Лужников, Ю. С. Гольдфарб // *Токсикологический вестник.* – 2004. - № 5. – С. 13 – 17.

423. Ройтберг, Г. Е. Метаболический синдром / Г. Е. Ройтберг – М., Изд-во Медпресс – Информ. – 2007 – 233 с.

424. Изменение уровня нейромедиаторов и среднемoleкулярных пептидов у больных с острыми отравлениями опиоидными наркотиками / Е. Д. Сыромятникова [и др.] // *Клинич. лаб. диагностика.* – 2000. - № 10. – С. 16 – 17.

425. Перекисное окисление липидов и состояние системы антипероксильной защиты плазмы крови у подростков, злоупотребляющих психоактивными веществами / Л. Ф. Панченко [и др.] // *Вопросы наркологии.* – 1998. - № 1. – С. 50 – 53.

426. Серебров, В. Ю. Перекисное окисление и спектр липидов плазматических мембран лимфоцитов при абстинентном

синдроме у больных опишной наркоманией / В.Ю. Серебров, П.П. Балашов, Н.Г. Шарыпова // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. – 2004. - № 2. – С. 43 – 45.

427. Tennant, F. Abnormal adrenal gland metabolism in opioid addicts: implications for clinical treatment / F. Tennant, J. Shannon, J. Nork // J. Psychoact Drugs. – 1991. – Vol. 23, N 2. – P. 135 – 143.

428. Влияние острой и хронической алкогольной интоксикации на секрецию гормонов и регуляцию углеводного обмена / В. И. Михайлов [и др.] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. – 2009. - № 4. – С. 61 – 64.

429. Мари, Р. Биохимия человека / Р. Марри, Д. Греннер, П. Мейес – М.: Мир. – 1993. – Т 1. – С. 181 – 188.

430. Spence, J. Role of insulin glucose and YMP in the regulation of glucokinase in cultured hepatocytes / J. Biol. Chem. – 1981. – Vol. 256, № 4. – P. 1598 – 1603.

431. Zahner, D. Kinetic behaviour of liver glucokinase in insulinopenic situations: effect of fructose-1-phosphat in fed and starved rats / D. Zahner, W. Malaisse // Biochemic/ - 1990.- Vol. 72, N 10. – P. 715 – 718.

432. Hewlett, R. Regulation of skeletal muscle glycogen phosphorylase and PDH at varying exercise power outputs / R. Hewlett, M. Parolin, J. Dyck // Amer. J. Physiol. – 1998. – Vol. 275, N 2. – P. 418 – 425.

433. Metabolic effects on primary cell cultures of rats skeletal muscle / J. Yarriga, [et al] // Alcohol. – 2005. – Vol. 35, N 1. – P. 75 – 82.

434. Гегенава, Г. П. Влияние морфина in vitro на окислительное фосфорилирование в митохондриях печени крыс / Г. П. Гегенава, В. В. Чистяков // Бюллетень экспер. биол. – 1975. - № 10. – С. 77 – 79.

435. Сидоров, П. И. Наркологическая превентология / П.И. Сидоров. – М.: МЕДпресс-информ. – 2006. – 720 с.

436. Винникова, М. А. Ремиссии при опиоидной зависимости: клиника, этапы течения, профилактика рецидивов / М. А. Винникова // Вопросы наркологии. – 2013. - № 4. – С. 99 – 109.

437. Кошкина, Е. А. Сравнительное изучение моделей наркотического поведения и показателей социального функциониро-

вания среди потребителей опиоидов и каннабиоидов / Е. А. Кошкина, Е. Н. Бобков, В. В. Киржанова // Наркология. – 2013. - № 7. – С. 41 – 49.

438. Востриков, В. В. Динамика клинико-биохимических показателей крови больных опишной наркоманией в период абстиненции и формирования ремиссии / В. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов // Наркология. – 2007. - № 4. – С. 44 – 49.

439. Огуднов, А. С. Биологическое и клиническое значение неспецифических ответных реакций клеточного и тканевого уровней системной регуляции у больных в состоянии отмены опиоидов / А. С. Огуднов // Наркология. – 2011. - № 3. – С. 51 – 57.

440. Общность патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий и пути поиска средств для лечения этих заболеваний / И. П. Анохина [и др.] // Фармакология и токсикология. – 1990. – Т 53, № 4. – С. 4 – 9.

441. Курбат, М. Н. Фонд свободных аминокислот головного мозга крыс при морфиновой интоксикации / М. Н. Курбат // Дисс. канд. мед. наук. – Минск. – 2006. – 116 с.

442. Селевич, М. И. О возможности коррекции аминокислотами нарушений фосфолипидного состава различных структур головного мозга крыс при морфиновом абстинентном синдроме / М. И. Селевич, В. В. Лелевич, Ю. Е. Разводовский // Нейрохимия. – 1999. – Т 16, № 1. – С. 62 – 65.

443. Винникова, М. А. Фармакотерапия алкогольного абстинентного синдрома / М. А. Винникова, Е. Б. Яхонтова, М. В. Захаров // Вопросы наркологии. – 2004. - № 6. – С. 3 – 10.

444. Лелевич, С. В. Активность ферментов гликолиза в печени, состояние эндокринной функции щитовидной и поджелудочной желез крыс при морфиновом абстинентном синдроме / С. В. Лелевич, Ю. В. Киселевский // Журнал ГГМУ. – 2005. - № 1. – С. 28 – 30.

445. Metabolic effects of ethanol on primary cell cultures of rat skeletal muscle / J. Yarriga [et al] // Alcohol. – 2005. – Vol. 35, N 1. – P. 75 – 82.

446. Trounce, J. Biochemical and morphological studies muscle in experimental chronic alcoholic myopathy / J. Trounce, E. Byrne, X. Dennett // *Acta Neurol. Scand.* – 1990. – Vol. 82, N 6. – P. 386 – 391.

447. Панин, Л. Е. Особенности регуляции ключевых ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути в тканях с различной функциональной специализацией / Л. Е. Панин, Т. А. Третьякова, Г. С. Русских // *Вопросы медицинской химии.* – 1982. – Т. 28. - № 2. – С. 26- 30.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ АВТОРА

1-А. Lelevich, S. V. Neurotransmitter Changes in Rat Brain Following Acute Alcohol Intoxication / S. V. Lelevich, V. V. Lelevich, E. M. Doroshenko // *Neurochemical Journal* – 2010. - Vol. 4, N. 2. - P. 137–141.

2-А. Lelevich, V. V. Neuromediator Changes in Different Rat Brain Regions after Acute Morphine Intoxication / V. V. Lelevich, S. V. Lelevich, E. M. Doroshenko // *Neurochemical Journal* – 2009. - Vol. 3, N. 1. - P. 49-53.

3-А. Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем в мозжечке и стволе головного мозга крыс при однократном введении морфина / С. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // *Экспер. и клиническая фармакология.* - 2009. - Т. 72, № 5. - С. 11-14.

4-А. Лелевич, С. В. Метаболизм глюкозы в печени и его гормональная регуляция при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // *Журнал ГрГМУ.*– 2007. - № 1. – С. 125-128.

5-А. Lelevich, S. V. Inhibition of Rat Muscle and Liver Phosphofructokinases by High Doses of Ethanol / S. V. Lelevich, V. V. Khrustalev, E. V. Barkovsky // *Biochemistry Research International.* 2013. – Vol. 2013. – N. 495135. P. 1-8.

6-А. Лелевич, С. В. Особенности гликолиза в печени и скелетной мускулатуре крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // *Биомед. химия.* – 2009. – Т. 55, вып. 1. – С. 106-113.

7-А. Лелевич, С. В. Особенности нейромедиации в головном мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Вопросы наркологии - 2010 - № 3 - С. 56-66.

8-А. Lelevich, S. V. Neurotransmitter Systems of Some Brain Regions of Rats Subjected to Chronic Morphine Intoxication / S. V. Lelevich, A. A. Novokshonov // Biomedical Chemistry – 2011 - Vol. 5, N 2 - P. 175-179.

9-А. Лелевич, С. В. Функциональное состояние некоторых путей метаболизма глюкозы в печени крыс при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Биомедицинская химия – 2009 - Т. 55, вып. 6 - С. 727-733.

10-А. Лелевич, С. В. Влияние хронической алкогольной интоксикации на гликолиз и пентозофосфатный путь в мышечной ткани крыс / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Журнал ГрГМУ – 2007 - № 4 - С. 34-36.

11-А. Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс в динамике алкогольного постинтоксикационного синдрома / С. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Экспер. и клин. фармакология – 2011 - № 2 - С. 29-33.

12-А. Lelevich, S. V. Neurotransmitter Mechanisms of Morphine Withdrawal Syndrome / S. V. Lelevich, V. V. Lelevich, A. A. Novokshonov // Bulletin of Experimental Biology and Medicine – 2009 - Vol. 148, N. 2. – P. 184-187.

13-А. Лелевич, С. В. Метаболизм глюкозы в печени крыс при алкогольном абстинентном синдроме / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии – 2008 - № 4 - С. 101-107.

14-А. Лелевич, С. В. Нарушения метаболизма глюкозы в скелетной мускулатуре крыс в динамике алкогольного абстинентного синдрома / С. В. Лелевич, А. Н. Бородинский // Вопросы наркологии – 2008 - № 5 - С. 87-92.

Для заметок

Для заметок

Для заметок

Научное издание

Лелевич Сергей Владимирович

**ЦЕНТРАЛЬНЫЕ И ПЕРИФЕРИЧЕСКИЕ
МЕХАНИЗМЫ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ
ИНТОКСИКАЦИИ**

Монография

Ответственный за выпуск: С.Б. Вольф

Компьютерная верстка С.В. Петрушиной
Корректор Л.С. Засельская

Подписано в печать 26.03.2015
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 15,27. Уч.-изд. л. 11,25. Тираж 100 экз. Заказ 18.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, Гродно