

КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ В ГИПОТАЛАМУСЕ И СТРИАТУМЕ КРЫС ПРИ ПРЕРЫВИСТОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Гуца В. К.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Длительное потребление алкоголя приводит к изменениям в головном мозге посредством взаимодействия этанола с рядом нейромедиаторных систем. Прерывистая алкогольная интоксикация представляет собой новое экспериментальное состояние в наркологии, а ее коррекция имеет важное практическое значение.

Цель исследования. Изучение влияния хронической и прерывистой алкогольной интоксикации на содержание компонентов дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем, а также уровень нейроактивных аминокислот в гипоталамусе и стриатуме крыс, коррекция выявленных нарушений.

Материал и методы. В эксперименте использовано 76 белых беспородных крыс массой 180-220 г. Содержание свободных аминокислот и биогенных аминов в головном мозге определяли методом ВЭЖХ. Коррекцию нейромедиаторных нарушений выполняли с использованием аминокислотных композиций «Тритарг» и «Титацин».

Результаты. В гипоталамусе при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации с 4-дневным интервалом увеличивается концентрация дофамина, триптофана и 5-окситриптофана, а при прерывистой алкогольной интоксикации с однодневным интервалом – тирозина, гомованилиновой кислоты и норадреналина. В стриатуме при хронической алкогольной интоксикации повышается уровень тирозина, дофамина и биохимических показателей серотонинергической системы, при обеих формах прерывистой алкогольной интоксикации – триптофана и 5-окситриптофана. Введение аминокислотной композиции «Тритарг» нормализует показатели серотонинергической нейромедиаторной системы в гипоталамусе, «Титацин» не оказывает корректирующего эффекта.

Выводы. Хроническая и прерывистая с 4-дневным интервалом алкогольная интоксикация в стриатуме и гипоталамусе в целом вызывают схожие изменения, что выражается активацией метаболизма дофамина и серотонина. При прерывистой алкоголизации с однодневным интервалом выраженность нейромедиаторных нарушений в данных отделах головного мозга была несколько ниже.

Ключевые слова: мозг, прерывистая алкогольная интоксикация, гипоталамус, стриатум, дофамин, серотонин, ГАМК

Для цитирования: Гуца, В. К. Коррекция нейромедиаторных нарушений в гипоталамусе и стриатуме крыс при прерывистой и хронической алкогольной интоксикации / В. К. Гуца // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 6. С. 687-692. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-687-692>

Введение

На сегодняшний день алкогольная зависимость остается одной из наиболее актуальных проблем современного общества. Многочисленные литературные данные свидетельствуют о том, что злоупотребление алкоголем – один из важнейших факторов, влияющих на возникновение и течение хронических заболеваний, а также одна из прямых или косвенных причин ранней инвалидизации относительно молодого и работоспособного населения [1].

Согласно данным Национального статистического комитета Республики Беларусь, на начало 2019 г. число пациентов с впервые установленным диагнозом алкоголизма и алкогольных психозов по Республике Беларусь составляло 17632 человека, из них по Гродненской области – 2626 человек [2]. При этом стоит учитывать, что существует значительная группа лиц, употребляющих вредное количество алкоголя, но не страдающих выраженной зависимостью от него.

Длительное потребление алкоголя приводит к изменениям в головном мозге посредством взаимодействия этанола с рядом нейромедиаторных систем, что ведет к формированию толерантности и физической зависимости. Одной из таких

систем является серотонинергическая система, которая играет ключевую роль в регулировании потребления алкоголя, формировании вознаграждения, предпочтений и зависимости [3, 4]. В свою очередь и дофамин играет ведущую роль в процессах подкрепления, представляя собой вещество, обеспечивающее положительные эмоции [5]. Дисфункция дофаминергической системы – одна из ключевых причин развития такого социально-значимого заболевания, как алкоголизм [6].

На сегодняшний день существует большое количество научных публикаций, посвященных проблеме влияния острой и хронической алкогольной интоксикации на функционирование ЦНС и работу нейромедиаторных систем, но достаточно мало сведений о нейромедиаторных нарушениях при прерывистом потреблении алкоголя. В экспериментальной наркологии прерывистая алкогольная интоксикация рассматривается как новая форма алкогольной болезни с учетом того, что именно прерывистое потребление этанола является одним из наиболее часто встречающихся вариантов алкоголизации в обществе [7].

Создание эффективных средств коррекции метаболических нарушений, возникающих при алкоголизме, – одно из перспективных направлений в лечении данного заболевания. В числе перспективных направлений при этом – использование естественных метаболитов человеческого организма, среди которых особое внимание уделяется аминокислотам и витаминам [8]. Существенной предпосылкой для использования аминокислот в качестве корректоров метаболических нарушений, развивающихся в организме при алкогольной интоксикации, выступает их достаточно выраженный дисбаланс в крови и тканях. Это является следствием недостаточного поступления данных компонентов с пищей и патологии печени при алкоголизме.

Цель исследования – изучение влияния хронической и прерывистой алкогольной интоксикации на содержание компонентов дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем, а также уровень нейроактивных аминокислот в гипоталамусе и стриатуме крыс, коррекция выявленных нарушений.

Материал и методы

Эксперимент проведен на 76 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Моделирование хронической алкогольной интоксикации (ХАИ, группа 2) осуществлялось путем внутрижелудочного введения этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки (через 12 часов) в виде 25% раствора в течение 28 суток.

Прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ) моделировалась путем внутрижелудочного введения этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела дважды (через 12 часов) в сутки в виде 25% раствора по следующим схемам: 4 суток алкоголизации – 3 суток внутрижелудочное введение эквивалентного количества воды (ПАИ-4, группа 3) и 1 сутки алкоголизации – 1 сутки внутрижелудочное введение эквивалентного количества воды (ПАИ-1, группа 4). Крысам 5 экспериментальной группы (ПАИ-4+Тритарг) в течение 3 суток внутрижелудочно вводили аминокислотную композицию «Тритарг» (таурин (32,9%), триптофан (5,3%), аргинин (52,6%), аспартат цинка (9,2%)) по 175 мг/кг массы тела в 2% суспензии крахмала 2 раза в сутки, затем – этанол в указанных дозах в течение 4 суток. Цикл повторяли дважды. С такими же интервалами животным группы 7 (ПАИ-4+Титацин) вводили аминокислотную композицию «Титацин» (лейцин (45,6%), изолейцин (11,4%), валин (11,4%), таурин (22,8%), тиамин (1,8%), пантотенат кальция (2,4%), сульфат цинка (4,6%)) по 250 мг/кг массы тела в 2% суспензии крахмала внутрижелудочно 2 раза в сутки (через 12 часов) в промежутках между введением этанола. Данные корректирующие препараты разработаны сотрудниками кафедры биологической химии Гродненского государственного медицинского университета (под руководством профессора Шейбака В. М.). Крысам 6 экспериментальной группы (ПАИ-1+Тритарг) посуточно чередовали смесь «Тритарг» с этанолом в указанных ранее дозах. Растворы вводили дважды в сутки, цикл повторялся 7 раз. Животным груп-

пы 8 (ПАИ-1+Титацин) вводили аминокислотную композицию «Титацин» в дозах, как и в группе 6, с посуточным чередованием с этанолом. Животные контрольной группы внутрижелудочно дважды в сутки (через 12 часов) получали эквивалентные количества воды. Декапитацию проводили через 1 час после последнего введения алкоголя и воды. После декапитации животных на холоде извлекали гипоталамус и стриатум, которые замораживали в жидком азоте. При выполнении исследований придерживались правил и норм гуманного обращения с экспериментальными животными [9].

Содержание свободных аминокислот в пробах определяли после осаждения белков. Для этого образец гомогенизировали в 10 объемах 0,2 М раствора хлорной кислоты, содержащем 0,2 ммоль/л норвалина (nVal), 1 мкмоль/л ванилиновой кислоты, а также 50 мг/л ЭДТА, 50 мг/л метабисульфата натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$). Пробы центрифугировали при 4°C в течение 15 минут при 16000g, после чего супернатант немедленно отсасывали и хранили до исследования при -18°C. Полученные хлорнокислые экстракты использовали для анализа.

Содержание свободных аминокислот и их производных проводили в тех же хлорнокислых экстрактах с помощью обращеннофазной ВЭЖХ с предколоночной дериватизацией с о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой и детектированием по флуоресценции (231/445 нм) [10].

Для всех исследованных показателей определяли базовые параметры описательной статистики. Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов. Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 перцентилей). Значения в группах сравнивали с помощью теста Манна-Уитни (при сравнении трех групп – тест Краскелла-Уоллиса), различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. При этом использовали пакет статистических программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

Результаты и обсуждение

Непрерывная (хроническая) алкоголизация в течение 28 суток (группа 2) привела к существенным изменениям концентраций исследованных показателей в гипоталамусе у животных (табл. 1). Отмечался статистически значимый рост концентраций тирозина (на 121%, $p < 0,05$), дофамина (на 49%, $p < 0,05$) и норадреналина (на 37%, $p < 0,05$) в сравнении с контролем. Согласно литературным данным, при длительном употреблении алкоголя может развиваться дефицит нейромедиаторов. В качестве механизма компенсации этого явления выступает усиленный синтез катехоламинов и подавление активности ферментов их метаболизма, в первую очередь моноаминоксидазы и дофамин-β-гидроксилазы, контролирующей превращение дофамина в норадреналин. Происходит формирование ускоренного кругооборота катехоламинов [11].

На фоне неизмененного содержания серотонина при ХАИ в гипоталамусе наблюдалось по-

вышение уровней триптофана (на 22%, $p<0,05$) и 5-окситриптофана (на 66%, $p<0,05$). Наряду с указанными изменениями при данной форме алкоголизации увеличилась концентрация возбуждающей нейроактивной аминокислоты аспартата (на 15%, $p<0,05$).

При ПАИ-4 в гипоталамусе установлено увеличение содержания тирозина (на 43%, $p<0,05$) и дофамина (на 33%, $p<0,05$). Со стороны серотонинергической системы при этом отмечался рост концентраций триптофана (на 16%, $p<0,05$) и серотонина (на 63%, $p<0,05$). ПАИ-1 вызвала повышение уровней тирозина (57%, $p<0,05$),

гомованилиновой кислоты (на 124%, $p<0,05$) и норадреналина (на 20%, $p<0,05$). Достоверных изменений со стороны нейромедиаторных показателей серотонинергической системы гипоталамуса и содержания нейротрансмиттерных аминокислот в данном отделе мозга не наблюдалось.

Прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ-4 и ПАИ-1) в гипоталамусе крыс не вызвала значительных изменений в содержании нейроактивных аминокислот, за исключением аспартата, уровень которого достоверно увеличивался – на 15 ($p<0,05$) и 10% ($p<0,05$), соответственно.

Таблица 1. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г) в гипоталамусе крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации

Table 1. – The content of neurotransmitters, their precursors, metabolites and neurotransmitter amino acids (nmol/g) in the rat hypothalamus in chronic and intermittent alcohol intoxication

Показатель	Контроль (n=11)	ХАИ (n=9)	ПАИ-4 (n=10)	ПАИ-1 (n=10)	ПАИ-4+ Тритарг (n=8)	ПАИ-1+ Тритарг (n=8)	ПАИ-4+ Титанин (n=10)	ПАИ-1+ Титанин (n=10)
Группы	1	2	3	4	5	6	7	8
Тирозин	82,379 (82,52; 127,17)	182,134* (152,14; 248,50)	118,399* (110,05; 181,76)	128,918* (125,65; 141,76)	180,347 (152,09; 225,51)	150,746* (129,58; 176,71)	184,447* (455,17; 218,91)	144,349* (129,71; 155,59)
Дофамин	3,035 (2,84; 3,42)	4,507* (3,50; 5,31)	4,017* (3,31; 5,26)	3,666 (2,99; 5,15)	3,533 (2,72; 4,25)	3,137 (2,60; 4,13)	3,556 (2,99; 4,26)	4,482* (3,51; 5,66)
3,4-ДОФУК	0,759 (0,46; 0,93)	0,523 (0,41; 0,72)	0,679 (0,47; 0,93)	0,819 (0,57; 1,59)	0,605 (0,55; 0,64)	0,685 (0,45; 0,78)	0,815 (0,70; 1,05)	0,705 (0,61; 1,05)
ГВК	1,021 (0,72; 1,93)	0,965 (0,62; 1,07)	0,821 (0,36; 1,27)	2,290* (1,96; 2,76)	1,904• (1,34; 2,60)	2,027 (1,18; 2,28)	2,098• (0,84; 12,80)	2,017 (1,15; 2,30)
НА	13,512 (11,55; 14,46)	18,527* (17,93; 19,63)	14,062 (13,15; 17,33)	16,155* (13,30; 16,70)	14,381 (13,66; 14,92)	14,022 (11,03; 16,09)	12,398 (11,45; 14,32)	17,911* (16,05; 19,69)
Триптофан	30,854 (25,9; 32,48)	37,746* (34,02; 40,81)	35,869* (33,66; 43,01)	32,828 (29,99; 36,14)	29,925*• (28,30; 34,06)	38,236* (30,99; 38,76)	40,481* (36,74; 43,78)	29,502 (27,57; 34,49)
5-окси триптофан	0,181 (0,14; 0,23)	0,3* (0,26; 0,35)	0,242 (0,16; 0,26)	0,165 (0,14; 0,20)	0,144• (0,13; 0,16)	0,267♦ (0,22; 0,30)	0,251 (0,19; 0,32)	0,126*♦ (0,12; 0,14)
Серотонин	2,987 (2,40; 4,05)	3,998 (3,64; 4,32)	4,882* (4,19; 5,49)	4,023 (3,74; 4,44)	4,13* (3,571; 4,93)	3,588 (2,87; 3,86)	3,586 (3,07; 4,58)	5,08*♦ (4,36; 6,18)
5-ОИУК	4,595 (3,30; 6,10)	5,725 (5,43; 6,80)	5,483 (4,18; 5,90)	5,383 (4,54; 6,33)	4,872 (3,83; 5,64)	6,221 (4,46; 7,43)	5,731 (5,13; 6,27)	5,018 (4,30; 5,68)
ГАМК	6856,448 (5919,3; 7924,3)	7113,138 (6683,8; 7401,3)	7454,06 (6839,7; 7756,0)	6967,14 (6395,4; 7404,5)	6478,92• (6218,8; 6912,93)	7634,444 (6811,9; 7896,35)	7744,905 (6832,87; 7861,81)	7044,333 (6614,97; 7494,24)
Глицин	1839,786 (1727,1; 2102,9)	1780,844 (1695,2; 1927,6)	1862,91 (1695,8; 1950,5)	1943,54 (1802,8; 2056,9)	1695,027 (1588,66; 1820,55)	1972,707 (1904,43; 2167,07)	2044,004 (1998,88; 2150,82)	1811,375 (1742,56; 1900,42)
Аспартат	1561,918 (1520,0; 1662,8)	1802,362* (1630,3; 1865,3)	1724,25* (1665,3; 1765,2)	1608,667 (1495,1; 1738,0)	1672,925 (1466,71; 1777,52)	1565,93 (1489,01; 1759,98)	1739,603 (1481,80; 1812,14)	1561,452 (1395,18; 1612,96)
Глутамат	5379,303 (4819,2; 5424,6)	5375,317 (5301,7; 6060,4)	5764,70 (5368,9; 6114,8)	5263,40 (4963,3; 5978,6)	5720,162 (5207,84; 6270,64)	5153,48 (4874,51; 5542,46)	5298,03 (5026,90; 5703,98)	6054,75* (5834,09; 6342,75)

Примечание: здесь и в табл. 2: * – статистически значимые различия с контролем; • – с группой ПАИ-4, ♦ – с группой ПАИ-1, $p<0,05$

Таблица 2. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г) в стриатуме крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации

Table 2. – The content of neurotransmitters, their precursors, metabolites and neurotransmitter amino acids (nmol/g) in the striatum of rats with chronic and intermittent alcohol intoxication

Показатель	Контроль (n=11)	ХАИ (n=9)	ПАИ-4 (n=10)	ПАИ-1 (n=10)	ПАИ-4+ Тритарг (n=8)	ПАИ-1+ Тритарг (n=8)	ПАИ-4+ Титацин (n=10)	ПАИ-1+ Титацин (n=10)
Группы	1	2	3	4	5	6	7	8
Тирозин	55,109 (40,38; 59,96)	119,694* (95,92; 121,91)	75,119* (66,77; 123,68)	86,533* (73,15; 99,81)	118,493* (97,57; 158,93)	86,343* (80,11; 98,72)	134,774* (89,154; 167,918)	86,464* (83,70; 90,49)
Дофамин	72,654 (62,28; 80,41)	86,339* (83,52; 90,43)	81,003 (77,21; 87,78)	75,282 (72,37; 81,48)	85,397* (76,08; 97,00)	67,062 (54,45; 70,67)	75,132 (55,10; 79,90)	87,711* (73,95; 98,57)
3,4-ДОФУК	5,036 (3,35; 6,22)	5,419 (4,67; 5,86)	5,068 (4,76; 5,94)	5,319 (3,70; 5,80)	5,983 (4,30; 7,57)	5,759 (5,11; 6,59)	6,126 (3,79; 7,75)	5,169 (4,57; 6,22)
ГВК	7,264 (6,64; 8,45)	9,238 (7,58; 10,49)	7,999 (7,646; 8,52)	7,321 (6,35; 9,19)	7,846 (6,14; 8,12)	8,159 (7,05; 8,74)	8,163 (7,44; 9,46)	9,042 (7,17; 11,31)
НА	0,325 (0,29; 0,44)	0,616* (0,48; 0,65)	0,703* (0,64; 0,93)	0,491* (0,38; 0,57)	0,535 (0,48; 0,63)	0,424 (0,36; 0,52)	0,597* (0,50; 0,88)	0,462 (0,37; 0,52)
Триптофан	18,496 (15,10; 22,28)	20,599 (17,96; 23,35)	23,051* (18,82; 26,88)	23,408* (22,76; 26,13)	21,372 (19,40; 23,06)	22,114* (20,54; 23,96)	27,622*• (25,18; 33,17)	20,346 (18,05; 21,45)
5-окси триптофан	0,045 (0,03; 0,06)	0,066* (0,06; 0,07)	0,055* (0,05; 0,07)	0,057* (0,05; 0,07)	0,053 (0,04; 0,06)	0,046 (0,04; 0,05)	0,055 (0,05; 0,06)	0,045 (0,04; 0,05)
Серотонин	1,06 (0,96; 1,73)	1,536 (1,42; 1,72)	1,734 (1,43; 1,91)	1,438 (1,23; 1,74)	1,343 (1,21; 1,54)	1,017 (0,80; 1,29)	1,029 (0,87; 1,47)	1,586 (1,11; 1,815)
5-ОИУК	1,876 (1,56; 2,58)	2,706* (2,51; 2,81)	3,081* (2,51; 3,22)	2,773 (2,410; 2,97)	1,985• (1,77; 2,52)	2,369 (1,90; 2,50)	2,946* (2,163; 4,186)	2,751 (1,63; 3,12)
ГАМК	2338,176 (2190,8; 2999,0)	2282,825 (2161,54; 2465,51)	2632,300 (2535,38; 2740,24)	2915,331 (2344,43; 3095,24)	2457,714 (2034,75; 2885,74)	2957,46 (2591,79; 3044,73)	3225,1*• (2811,91; 3664,35)	2406,032 (2099,25; 2750,87)
Глицин	920,83 (770,023; 1143,61)	899,873 (853,22; 938,64)	951,227 (920,635; 1019,92)	1143,87 (956,62; 1256,21)	982,338 (802,443; 1122,99)	1241,54* (1100,06; 1310,19)	1330,4*• (1195,25; 1510,70)	990,115 (930,33; 1109,53)
Аспартат	712,018 (609,07; 780,68)	755,031 (731,56; 856,20)	890,750* (792,594; 914,755)	780,0,14 (700,59; 1062,75)	808,999 (732,31; 855,15)	742,091 (663,53; 804,55)	878,495* (791,01; 921,71)	668,387 (644,083; 757,21)
Глутамат	4640,699 (4216,32; 4878,68)	4921,214 (4643,08; 5461,16)	5324,81* (5054,33; 5398,98)	4851,145 (4467,8; 5428,79)	4979,062 (4839,71; 5123,96)	4354,937 (4102,37; 4867,62)	4887,358 (4437,17; 5207,51)	4905,27* (4785,27; 5251,9)

Оценивая корректирующий эффект использованных в работе аминокислотных композиций в гипоталамусе головного мозга крыс, необходимо отметить ряд особенностей. Во-первых, это преимущественное нормализующее влияние препарата «Тритарг» на нейромедиаторные нарушения в данном регионе ЦНС при алкогольной интоксикации. Во-вторых, их проявления при использовании режима введения этанола ПАИ-4. Учитывая большую выраженность нейромедиаторных сдвигов именно при данном способе моделирования прерывистой алкогольной интоксикации, эффективность проведенной коррекции можно рассматривать как положительную.

В ранее проведенных экспериментах установлена корректирующая способность «Тритарга» на метаболические нарушения в печени крыс при алкогольной интоксикации [8]. Таким обра-

зом, можно говорить об определенной универсальности данного аминокислотного препарата в этих экспериментальных условиях, что имеет важное практическое значение.

Введение аминокислотной композиции «Тритарг» статистически значимо снижало содержание триптофана и 5-окситриптофана, увеличенное при ПАИ-4 в гипоталамусе крыс (табл. 1). Препарат «Титацин» при этом не оказывал существенного эффекта на определяемые показатели.

В стриатуме повышение концентрации аминокислоты-предшественника тирозина наблюдалось во всех исследуемых группах (табл. 2). Факт роста уровня данного показателя как в гипоталамусе, так и в стриатуме головного мозга может свидетельствовать либо об активации транспорта этой аминокислоты, либо об усиленном превращении фенилаланина в тирозин под действием фенила-

ланин-гидроксилазы при данных формах алкоголизации. Уровень дофамина достоверно повышался лишь в группе ХАИ (на 19%, $p < 0,05$) при неизменном содержании его основных метаболитов – 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислот. Однако содержание норадреналина при этом значительно увеличилось как в группе ХАИ (на 90%, $p < 0,05$), так и в группах ПАИ-4 (на 116%, $p < 0,05$) и ПАИ-1 (на 51%, $p < 0,05$).

Концентрация триптофана в стриатуме увеличилась в экспериментальных группах ПАИ-4 (на 25%, $p < 0,05$) и ПАИ-1 (на 27%, $p < 0,05$). Повышенное содержание одного из промежуточных продуктов синтеза серотонина – 5-окситриптофана – отмечено во всех исследуемых группах, при неизменном содержании самого нейромедиатора. Концентрация основного метаболита серотонина – 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК) – повышалась по отношению к контролю в группах ХАИ (на 44%, $p < 0,05$) и ПАИ-4 (на 64%, $p < 0,05$), что может свидетельствовать об усиленном метаболизме серотонина в исследуемом отделе головного мозга при данных формах алкоголизации.

Со стороны нейромедиаторных аминокислот в стриатуме при прерывистом введении этанола с 4-суточным интервалом регистрировалось повышение уровней аспартата (на 25%, $p < 0,05$) и глутамата (на 15%, $p < 0,05$), что говорит о прева-

лировании возбуждающих процессов в данном регионе мозга при ПАИ-4.

При введении «Тритарга» на фоне ПАИ-4 в стриатуме отмечена нормализация уровня 5-индолилуксусной кислоты. «Титацин» при ПАИ-4 вызывал рост концентраций триптофана, ГАМК и глицина. Корректирующего эффекта «Тритарга» и «Титацина» на фоне ПАИ-1 в данном отделе головного мозга не отмечено.

Выводы

1. Хроническая и прерывистая (ПАИ-4) алкогольная интоксикация в исследуемых отделах головного мозга крыс в целом вызывают схожие изменения, что выражается активацией метаболизма дофамина и серотонина.

2. При прерывистой алкоголизации в режиме ПАИ-1 выраженность нейромедиаторных нарушений в гипоталамусе и стриатуме была несколько ниже, чем при других формах алкоголизации, использованных в работе.

3. Применение в качестве корректирующей композиции препарата «Тритарг» приводило к нормализации содержания в гипоталамусе показателей серотонинергической нейромедиаторной системы – триптофана и 5-окситриптофана, увеличенных при алкогольной интоксикации.

4. Аминокислотная смесь «Титацин» не оказывала корректирующего эффекта при всех трех формах алкоголизации.

Литература

1. Никифоров, И. А. Алкогольная болезнь и коморбидные церебральные расстройства (обзор литературы) / И. А. Никифоров, И. И. Никифоров, П. В. Аронов // Профилактическая медицина. – 2015. – Т. 18, № 3. – С. 47-54. – doi: 10.17116/profmed201518347-54.
2. Национальный статистический комитет Республики Беларусь [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://grodno.belstat.gov.by/>. – Дата доступа: 05.12.2019.
3. Banerjee, N. Neurotransmitters in alcoholism: A review of neurobiological and genetic studies / N. Banerjee // Indian J. Hum. Genet. – 2014. – Vol. 20, № 1. – P. 20-31. – doi: 10.4103/0971-6866.132750.
4. Sari, Y. Role of the serotonergic system in alcohol dependence: from animal models to clinics / Y. Sari, V. R. Johnson, J. M. Weedman // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. – 2011. – Vol. 98. – P. 401-443. – doi: 10.1016/B978-0-12-385506-0.00010-7.
5. Баришполец, В. В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В. В. Баришполец, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 3. – С. 44-49.
6. Hui, M. A. The dopamine system and alcohol dependence / M. A. Hui, Z. H. U. Gang // Shanghai Arch. Psychiatry. – 2014. – Vol. 26, № 2. – P. 61-68. – doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.002.
7. Гуша, В. К. Состояние нейромедиации в некоторых отделах головного мозга крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации / В. К. Гуша, С. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 521-526. – doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-521-526.

8. Лелевич, С. В. Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич // Медицинские новости. – 2016. – № 9. – С. 10-12.
9. Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125-2008(02040) : введ. 28.03.08 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2008. – 35 с.
10. Смирнов, В. Ю. Пулы свободных аминокислот крови, периферических тканей и головного мозга при хронической интоксикации у крыс / В. Ю. Смирнов, Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4. – С. 70-74.
11. О единстве биологических механизмов индивидуальной предрасположенности к злоупотреблению различными психоактивными веществами / И. П. Анохина, А. Г. Вертинская, Г. Н. Васильева, И. В. Овчинников // Физиология человека. – 2000. – Т. 26, № 6. – С. 74-81.

References

1. Nikiforov IA, Nikiforov II, Aronov PV. Alkogolnaja bolezni i komorbidnye cerebralnye rasstrojstva (obzor literatury) [Alcoholism and comorbid cerebral disorders: A review of literature]. *Profilakticheskaja medicina* [Russian Journal of Preventive Medicine and Public Health]. 2015;18(3):47-54. doi: 10.17116/profmed201518347-54.
2. Nacionalnyj statisticheskiy komitet Respubliki Belarus [National Statistical Committee of the Republic of Belarus]. Available from: <http://grodno.belstat.gov.by/>. (Russian).
3. Banerjee N. Neurotransmitters in alcoholism: A review of neurobiological and genetic studies. *Indian J. Hum. Genet.* 2014;20(1):20-31. doi: 10.4103/0971-6866.132750.
4. Sari Y, Johnson VR, Weedman JM. Role of the serotonergic system in alcohol dependence: from animal models to

- clinics. *Prog. Mol. Boil. Transl. Sci.* 2011;98:401-443. doi: 10.1016/B978-0-12-385506-0.00010-7.
5. Barishpolets VV, Fedotova YuO, Sapronov NS. Strukturno-funkcionalnaja organizacija dofaminergicheskoy sistemy golovnogogo mozga [Structural-functional organization of cerebral dopaminergic system]. *Jekspierimentalnaja i klinicheskaja farmakologija*. 2009;72(3):44-49. (Russian).
 6. Hui MA, Gang ZHU. The dopamine system and alcohol dependence. *Shanghai Arch. Psychiatry*. 2014;26(2):61-68. doi: 10.3969/j.issn.1002-0829.2014.02.002.
 7. Gushcha VK, Lelevich SV. Sostojanie nejromediatsii v nekotoryh otdelah golovnogogo mozga krys pri hronicheskoy i preryvistoj alkoholnoj intoksikatsii [The state of neuromedia in rat brain structures by chronic and interrupted alcohol intoxication]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(5):521-526. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-521-526. (Russian).
 8. Lelevich SV. Metabolicheskaja korrektsija alkoholnoj intoksikatsii [Metabolic correction of alcoholic intoxication]. *Medicinskie novosti*. 2016;9:10-12. (Russian).
 9. Ministerstvo zdravooohranenija Respubliki Belarus. Nadlezhashhaja laboratornaja praktika: TKP 125-2008(02040): vveden 28.03.08. Minsk; 2008. 35 p. (Russian).
 10. Smirnov VYu, Razvodovsky YuYe, Darashenka YaM. Puly svobodnyh aminokislot krovi, perifericheskikh tkanej i golovnogogo mozga pri hronicheskoy intoksikatsii u krys [Chronic ethanol intoxication and pools of free amino acids of blood plasma, peripheral tissues and brain of rats]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2014;4:70-74. (Russian).
 11. Anohina IP, Vertinskaja AG, Vasileva GN, Ovchinnikov IV. O edinstve biologicheskikh mehanizmov individualnoj predispozitsionnosti k zloupotrebleniju razlichnymi psihoaktivnymi veshchestvami. *Fiziologija cheloveka*. [Human Physiology]. 2000;26(6):74-81. (Russian).

CORRECTION OF NEUROTRANSMITTER DISTURBANCES IN HYPOTHALAMUS AND STRIATUM OF RATS IN CHRONIC AND INTERMITTENT ALCOHOL INTOXICATION

Gushcha V. K.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Long-term alcohol consumption leads to changes in the brain through the interaction of ethanol with neurotransmitter systems. The intermittent alcohol intoxication is a new experimental state in narcology and its correction is of a great practical importance.

Purpose. Assessment of the effect of chronic and intermittent alcohol intoxication on the component content of dopaminergic and serotonergic neurotransmitter systems and pool of neuroactive amino acids in the hypothalamus and striatum of rats, as well as the correction of the revealed disturbances.

Material and methods. 76 albino male rats with a weight 180-220 g were used for the experiment. The contents of free amino acids and biogenic amines were determined by HPLC. Correction of neurotransmitter disturbance was performed using «Tritarg» and «Titacin» amino acid composition.

Results. In the hypothalamus in chronic and intermittent alcohol intoxication with 4-day interval concentrations of dopamine, tryptophan and 5-hydroxytryptophan increase, and in intermittent alcohol intoxication with 1-day interval the levels of tyrosine, homovanillic acid and noradrenalin increase. In the striatum in chronic alcohol intoxication the levels of tyrosine, dopamine and biochemical parameters of the serotonergic system increase, and with both forms of intermittent alcohol intoxication concentrations of tryptophan and 5-hydroxytryptophan increase. The introduction of the amino acid composition «Tritarg» normalizes the parameters of the serotonergic neurotransmitter system in the hypothalamus, «Titacin» does not have a corrective effect.

Conclusions. Chronic and intermittent alcohol intoxication with 4-day interval causes the similar changes in striatum and hypothalamus which is expressed by the activation of dopamine and serotonin metabolism. In intermittent alcohol intoxication with 1-day interval the severity of neurotransmitter disturbances in these parts of the brain was slightly lower.

Keywords: brain, intermittent alcohol intoxication, hypothalamus, striatum, dopamine, serotonin, GABA

For citation: Gushcha VK. Correction of neurotransmitter disturbances in hypothalamus and striatum of rats under chronic and intermittent alcohol intoxication. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(6):687-692. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-6-687-692>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Гушча Вероника Казимировна / Gushcha Veronika, e-mail: ya_nika_86@mail.ru, ORCID: 0000-0003-1644-9331

Поступила / Received: 16.10.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 25.11.2019