

5. Киров, Р.Н. Коморбидность алкогольной зависимости и аффективных расстройств биполярного спектра: гендерный аспект (предварительные результаты) / Р.Н. Киров // Наркология. – 2015. – № 7. – С. 73–79.

## **СОВМЕСТНОЕ ДЛИТЕЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛА И МОРФИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС**

**Величко И. М.**

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Нейрохимической основой зависимости от этанола и опиоидов является дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы мозга, затрагивающая в основном лимбические структуры мозга. Многочисленные данные свидетельствуют о важной роли дофаминовой системы в формировании пристрастия при использовании психоактивных веществ (ПАВ) [1, 2].

Совместное действие алкоголя и опиоидов является актуальной проблемой настоящего времени. По мнению ряда авторов, сочетанное употребление наркотиков и алкоголя (осложненная наркомания) значительно меняет клинику заболеваний, приводит к более тяжелым медицинским и социальным последствиям [3].

Имеются сведения об обособленном влиянии алкоголя и морфина на функционирование катехоламиновых нейромедиаторов [4]. Однако, все эти данные не позволяют исследовать комплекс метаболических и нейрохимических нарушений при совместном введении ПАВ. Выяснение особенностей синтеза и обмена дофамина, возникающих при совместном введении алкоголя и опиоида, может послужить основой для разработки принципов целенаправленного терапевтического воздействия при осложненной наркомании.

**Цель.** Изучить изменения дофаминергической системы в коре больших полушарий, стриатуме и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации, а также комплексном введении морфина и этанола.

**Методы исследования.** Эксперименты были выполнены на крысах-самцах массой 180-220 г. При моделировании хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) животным внутрижелудочно вводили 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг два раза в сутки в течение 7-ми, 14-ти и 21 суток. Комплексную морфиново-алкогольную интоксикацию (ХМИ+ХАИ) моделировали следующим образом: крысам внутрибрюшинно вводили 1% раствор морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг, а через 12 часов внутрижелудочно – этанол в дозе 3,5 г/кг на протяжении 7-ми, 14-ти и 21 суток. Особи контрольной группы получали эквивалентные количества изотонического раствора хлористого натрия. Декапитацию проводили через 1 час после последнего введения этанола или физиологического раствора. Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1-я – контрольная; 2-я, 4-я

и 6-я – хроническая алкогольная интоксикация на протяжении 7-ми, 14-ти и 21 суток, соответственно; 3-я, 5-я и 7-я – хроническая комплексная морфин-алкогольная интоксикация на протяжении 7-ми, 14-ти и 21 суток, соответственно. Уровни дофамина, его предшественников (тирозин, ДОФА) и метаболитов (3,4-ДОФУК, ГВК, норадреналин) определяли методом ВЭЖХ.

Значения в группах сравнивали с помощью ANOVA-теста Краскела-Уоллиса. Парные сравнения между двумя независимыми группами проводились с использованием U-критерия Манна-Уитни. Представление признака в работе – в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 процентиля).

**Результаты и их обсуждение.** Ведение алкоголя на протяжении недели (2-я гр.) привело к уменьшению только уровня 3,4-ДОФУК (на 31%) по сравнению с контролем в коре больших полушарий. Увеличение срока алкоголизации до 14-ти суток (4-я гр.) сопровождалось нормализацией уровней показателей дофаминергической системы. Хроническая 21-дневная алкогольная интоксикация (5-я гр.) сопровождалась значительным снижением (на 64%) концентрации предшественника дофамина – ДОФА – в данном отделе мозга по сравнению с 1-й, 2-й и 4-й группой. Известно, что ДОФА является ключевым субстратом для образования дофамина, норадреналина и обладает чрезвычайно важным свойством – в отличие от них, ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из крови к нейронам мозга, что позволяет нейронам использовать его для синтеза катехоламинов.

При комплексном введении этанола и морфина на протяжении 7-ми суток (3-я гр.) было выявлено снижение концентрации ДОФА, 3,4-ДОФУК, ГВК и рост уровня тирозина по сравнению с контролем в коре больших полушарий. Содержание тирозина было выше, а ДОФА и ГВК ниже в 3-й группе, чем во 2-й группе. Данные изменения могут свидетельствовать об уменьшении оборота дофаминергической системы при совместном введении ПАВ на протяжении недели, чего не наблюдалось при действии только алкоголя.

Хроническая 14-суточная морфиново-алкогольная интоксикация (5-я гр.) сопровождалась нормализацией показателей дофаминергической системы, что подтверждается достоверно значимым ростом только тирозина в сравнении с контролем в коре больших полушарий. Концентрация ДОФА, 3,4-ДОФУК, а также ГВК была достоверно значимо выше в 5-й группе, чем в 3-й.

Уменьшение содержания 3,4-ДОФУК и рост уровня тирозина был выявлен при комплексной 21-суточной интоксикации этанолом и морфином (7-я гр.) в коре больших полушарий по сравнению с контролем. В 7-й группе концентрация ГВК была выше, чем в 3-й в данном отделе мозга. При комплексном 21-суточном введении ПАВ содержание ДОФА и 3,4-ДОФУК было ниже, а тирозина выше, чем в 5-й группе.

При 7-ми, 14-ти и 21-суточной алкоголизации (2-я, 4-я, 6-я группы, соответственно) в мозжечке не было выявлено изменений показателей дофаминергиче-

ской системы, следует отметить только рост содержания ДОФА в 6-й группе в сравнении с 4-й.

Совместное 7-дневное введение этанола и морфина (3-я гр.) сопровождалось ростом концентрации предшественников дофамина – тирозина и ДОФА – в мозжечке по сравнению с контролем и алкогольной 7-суточной интоксикацией (2-я гр.).

При комплексной интоксикации ПАВ на протяжении двух недель (5-я гр.) наблюдался рост содержания тирозина по сравнению с 1-й, 3-й и 4-й группой и снижения концентрации ДОФА по сравнению с 3-й группой в мозжечке. Тогда как при 21-суточном введении этанола и морфина выявлен рост концентрации только тирозина в сравнении с 1-й, 5-й и 6-й группой, а содержание ДОФА в 7-й группе было ниже, чем при совместном введении этанола и морфина на протяжении недели (3-я гр.).

Проведение 7-суточной алкоголизации (2-я гр.) сопровождалось снижением концентрации дофамина и ростом 3,4-ДОФУК в стриатуме по сравнению с контрольными значениями, что может свидетельствовать о распаде нейромедиатора в данных экспериментальных условиях. При увеличении сроков введения алкоголя до 14-ти и 21 суток (4-я и 6-я гр.) привело к нормализации показателей дофаминергической системы, следует отметить только повышенную концентрацию дофамина и 3,4-ДОФУК в 4-й и 6-й группе по сравнению с 7-суточной алкоголизацией (2-я гр.).

При комплексной 7-дневной морфиново-алкогольной интоксикации (3-я гр.) в стриатуме отмечались признаки ускорения оборота дофамина, что подтверждается достоверно значимым ростом продуктов его метаболизма – тирозина, 3,4-ДОФУК, ГВК – по сравнению с 1-й и 2-й группой, а содержание самого нейромедиатора в 3-й группе превышало таковое во 2-й. Указанные изменения говорят об ускорении оборота дофамина при совместном введении этанола и опиоида на протяжении недели, тогда как при поступлении в организм только алкоголя на протяжении этого же срока отмечались признаки распада нейромедиатора.

Нормализация содержания большинства показателей дофаминергической системы наблюдалась при 14-суточном введении этанола и морфина (5-я гр.) в стриатуме, следует отметить при этом только рост концентрации тирозина и ГВК в сравнении с контролем. Уровень тирозина в 5-й группе был выше, чем в 4-й, а содержание самого нейромедиатора при комплексной 14-суточной интоксикации (5-я гр.) ниже, чем при совместном введении двух ПАВ на протяжении 7 дней (3-я гр.).

Хроническое трехнедельное морфиново-алкогольное воздействие (7-я гр.) приводило к росту уровня тирозина и ГВК в стриатуме по сравнению с 1-й и 6-й группой. Также следует отметить снижение концентрации дофамина в 7-й группе по сравнению с 7-суточной комплексной интоксикацией (3-я гр.) и увеличение со-

держания тирозина в сравнении с 14-дневным совместным введением ПАВ (5-я гр.).

#### **Выводы.**

1. Моделирование 7-дневной алкоголизации сопровождалось признаками усиленного распада дофамина в стриатуме.
2. Комплексное введение этанола и морфина на протяжении недели приводило к снижению оборота дофамина в коре больших полушарий и его ускорению в стриатуме головного мозга крыс.
3. При увеличении сроков морфиново-алкогольной интоксикации до 14-ти и 21 суток наблюдалась нормализация содержания большинства изученных показателей дофаминергической системы в изученных отделах мозга.

#### **ЛИТЕРАТУРА**

1. 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.
2. Николишин, А. Е. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности / А. Е. Николишин, А. Г. Гофман, А. О. Кибитов // *Наркология*. – 2016. – № 8. – С. 80–87.
3. Ялтонский, В. М. Сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ подростками как актуальная проблема наркологии / В. М. Ялтонский, Н. А. Сирота, А. В. Ялтонская // *Вопросы наркологии*. – 2017. – № 7. – С. 82-93. – doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556.
4. Влияние этанола на уровень нейропептидов в организме / В. А. Сметанин [и др.] // *Известия Пензенского государственного педагогического университета*. – 2008. – № 14. – С. 49–53.

### **ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ «ГАМК-ГЛУТАМАТ-ГЛУТАМИНОВОГО» ЦИКЛА В СТВОЛЕ ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ РАЗНЫХ РЕЖИМАХ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**Виницкая А. Г.**

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Процесс развития синдрома зависимости от наркогенов связывают с активностью структур «системы награды» ЦНС, основу которой составляют проекции дофаминергических нейронов вентральной области покрышки через стволые и таламические области в миндалину, префронтальную кору и другие отделы переднего мозга [1, 3]. Помимо дофаминергических нейронов в «системе награды» задействованы тормозные ГАМК-ергические интернейроны, которые, в свою очередь, контролируются опиоидными пептидами и обратными проекциями глутаматергических путей из префронтальной коры [5].