

Выводы. Установлено, что N-метилцитизин обладает слабым антигипоксическим действием, сопоставимым с действием мексибела в дозе 25 мг/кг, тогда как N-бензилцитизин проявляет более выраженное дозозависимое антигипоксическое действие, которое превышает эффекты мексибела в дозе 25 мг/кг, сопоставимо с действием мексибела 50 мг/кг и несколько усиливается при совместном введении этих препаратов. Эти данные свидетельствуют о перспективности дальнейшего изучения действия N-бензилцитизина как антигипоксанта.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян, Н. А. Классификация гипоксии, гипо- и гиперкапнии / Н. А. Агаджанян, А. Я. Чижов // Физиологический журнал. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 11–16.
2. Гипоксия тканей, вызванная нитропруссидом натрия, и ее коррекция растительными препаратами / С. Г. Аксиненко [и др.] // Вестник экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – № 143. – С. 42–45.
3. Оковитый, С. В. Антигипоксанта в современной клинической практике / С. В. Оковитый [и др.] // Клиническая медицина. – 2012. – № 9. – С. 63–68.
4. Salyha, N. Hypoxia modeling techniques: a review / N. Salyha, I. Oliynyk // Heliyon. – 2023. – Vol. 9, Iss. 2 – Article. e13238. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e13238.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛОМ И МОРФИНОМ

Величко И.М.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Актуальность. Функционирование серотонинергической системы головного мозга играет важную роль в формировании толерантности, зависимости и предрасположенности к употреблению этанола и опиатов [4, 3]. Имеются данные как о снижении, так и повышении уровня серотонина при длительном воздействии морфина, что обусловлено сроком воздействия наркотика и отделом ЦНС [6].

Авторами доказано, что хроническое воздействие алкоголя нарушает регуляцию передачи сигналов серотонина в головном мозге, играет ключевую роль в поведении, связанном с алкогольной зависимостью. Хроническое потребление алкоголя изменяет серотонинергическую модуляцию синаптической передачи и вызывает потенциальные нейроадаптации в ее рецепторной системе. Серотонинергические нейроны дорсального шва достигают вентральной тегментальной области среднего мозга и способствуют вознаграждению за счет высвобождения глутамата и активации дофаминовых нейронов [5].

Опиоидная наркомания, возникшая на фоне предшествующего алкоголизма (или наоборот), сопровождается ускоренной клинической динамикой и тенденцией к интенсивному течению. В литературе описаны типологические варианты (викарная алкоголизация, смена формы наркотизма) клинической динамики опиоидной зависимости, осложненной алкоголизмом у населения [1]. При сочетанном употреблении нескольких ПАВ характерна способность одного вещества подавлять симптомы отмены другого и тем самым поддерживать состояние зависимости. Кроме того, у лиц, имеющих зависимость от одного вида ПАВ, употребление другого для достижения желаемого эффекта требует более высокой его дозы.

В литературе широко представлены данные о нейромедиаторных изменениях в головном мозге при острой алкогольной и морфиновой интоксикации, однако их совместное воздействие на активность серотонинергической системы не ясны. Эти результаты могут быть полезны при выяснении причин передозировок и смертей при совместном использовании «пороговых» доз этанола и морфина, а также изменения толерантности и зависимости от опиата в присутствии алкоголя.

Цель исследования: изучить вовлеченность серотонинергической системы на длительное комплексное воздействие этанола и морфина в стриатуме, гипоталамусе и среднем мозге крыс.

Методы исследования. Комплексную морфин-алкогольную интоксикацию (ХМИ+ХАИ) моделировали на 69 крысах-самцах путем введения 1% раствора морфина гидрохлорида (10 мг/кг), а через 12 часов этанола (3,5 г/кг) на протяжении 7, 14 и 21 суток. Определение триптофана, 5-окситриптофана, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в ткани головного мозга крыс проводили с помощью ион-парной ВЭЖХ. Статистическая обработка проведена методом пошагового дискриминантного анализа.

Результаты и их обсуждения.

Выраженные отклонения показателей серотонинергической системы в стриатуме при 7-суточной комплексной интоксикации подтверждаются пошаговым дискриминантным анализом, демонстрирующим разграничения экспериментальных групп изученных показателей. Данная модель статистически значима ($F(24,2)=8,5$, $\lambda=0,09$, при $p<0,00001$, что свидетельствует о сильной дискриминации в этом отделе мозга). Наиболее информативными показателями при этом являлись триптофан, серотонин и 5-ОИУК. В 61% случаев различия между экспериментальными группами относительно 1-й дискриминантной функции (кор. 1) обеспечивалась показателями 5-ОИУК, 5-окситриптофана и триптофана ($r=0,84$). В 4,3% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась 5-окситриптофаном, серотонином и 5-ОИУК ($r=0,76$).

Наибольшая отдаленность относительно 1-й дискриминантной функции регистрировалась для изучаемых показателей между группами ХМИ+ХАИ-7 и ХАИ-7. Группа ХАИ-7 образует общий конгломерат с группой контроля, а при морфин-алкогольной интоксикации происходит смещение данных и частичное их перекрытие с данными серотонинергической системы группы контроля.

Для демонстрации разграничения экспериментальных групп исследованных показателей в гипоталамусе был использован пошаговый дискриминантный анализ. Данная модель высоко статистически значима ($F(18,2)=14,1$, $\lambda=0,09$ при $p<0,00001$), что свидетельствует о сильной дискриминации в данном отделе мозга). Наиболее информативными показателями при этом были серотонин, триптофан и 5-окситриптофан. Именно они в 85% случаев обеспечивали разделительную способность 1-й дискриминантной функции (коэффициент канонической корреляции соответствует тесной связи дискриминантной функции с группами $r=0,92$). В 4,9% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции обеспечивалась 5-окситриптофаном и серотонином (коэффициент канонической корреляции $r=0,67$, отражает зависимость средней степени между экспериментальными группами и 2-й дискриминантной функцией). Наибольшая отдаленность по 1-й дискриминантной функции в сравнении с контрольной группой регистрировалась для изучаемых показателей при 7-суточном совместном введении этанола и морфина. Разрыв между группой ХМИ+ХАИ-7 и остальными определяется исключительно первым корнем. В отделенные сроки морфин-алкогольной интоксикации (14 и 21 сутки) происходит формирование общего конгломерата данных с группой контроля и ХАИ-14, ХАИ-21 и смещение групп ХМИ+ХАИ-14, ХМИ+ХАИ-21 и контроля относительно 1-й и 2-й дискриминантных функций.

Результаты пошагового дискриминантного анализа указывают на то, что в среднем мозге ($F(24,2)=5,63$, $\lambda=0,17$ при $p<0,00001$) и мозжечке ($\lambda=0,24$, $F(24,21)=4,4$, $p<0,00001$) данная модель является статистически значимой. На диаграммах рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций во многом происходит накладывание «облаков» данных, что не позволяет продемонстрировать разделение изучаемых групп относительно дискриминантных функций в данных отделах мозга.

Из вышесказанного следует, что комплексное введение этанола и морфина на протяжении 7, 14 и 21 суток, сопровождается изменением активности серотонинергической нейромедиаторной системы в различных отделах головного мозга крыс. Наиболее выраженные смещения параметров данной системы относительно 1-й и 2-й дискриминантных функций при этом наблюдалось в стриатуме и гипоталамусе спустя 7 суток (ХМИ+ХАИ-7), тогда как введение только этанола (ХАИ-7) схожи с контролем. В гипоталамусе, при комплексном введении этанола и морфина разграничение показателей серотонинергической системы сохраняется через 14 и 21 сутки (ХМИ+ХАИ-14, ХМИ+ХАИ-21), чего не наблюдается при введении только этанола (ХАИ-14, ХАИ-21). Результаты пошагового дискриминантного анализа согласуются с представленными ранее результатами попарного сравнения серотонина и продуктов его метаболизма биосинтеза, что выражалось повышением уровня серотонина в стриатуме, гипоталамусе и мозжечке, увеличением концентрации 5-ОИУК в стриатуме, гипоталамусе и среднем мозге, а также возрастанием содержания 5-окситриптофана в стриатуме [1, 2].

Выводы: Изменения содержания показателей серотонинергической нейромедиаторной системы при 7-суточной комплексной интоксикации

подтверждаются результатами пошагового дискриминантного анализа, которые указывает на высокую статистическую значимость модели в стриатуме ($F(24,2)=8,5$, $\lambda=0,09$, при $p<0,00001$) и гипоталамусе ($F(18,2)=14,1$, $\lambda=0,09$, $p<0,00001$). На диаграммах рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций это проявляется в виде смещения «облаков» данных группы контроля и группы ХМИ+ХАИ-7 в гипоталамусе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величко, И. М. Состояние дофаминергической системы головного мозга крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Журнал «Гродненского государственного медицинского университета». – 2021. – Т. 19, № 3. – С. 311–317.
2. Величко, И. М. Состояние серотонинергической системы в головном мозге крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме / И. М. Величко // Вопросы наркологии. – 2021. – № 6 (201). – С. 77–90.
3. Мамедова, А. Е. Содержание серотонина, его предшественников и метаболитов в головном мозге крыс в условиях острой алкогольной интоксикации и гиподинамии / А. Е. Мамедова, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Вопросы наркологии – 2022. – № 1 (208). – С. 69-82.
4. Центральные нейрхимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности и зависимости (обзор литературы) / В. Б. Долго-Сабуров [и др.] // Токсикология. – 2011. – Т. 12. – С. 1423–1436.
5. Profound decreases in dopamine release in striatum in detoxified alcoholics: possible orbitofrontal involvement / N. D. Volkow [et al.] // J Neurosci. – 2007. – Vol. 27 (46). – P. 12700–12706.
6. Voluntary Ethanol Intake Produces Subregion-Specific Neuroadaptations in Striatal and Cortical Areas of Wistar Rats / O. Lagström [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2019. – Vol. 43 (5). – P. 803–811.

ЭФФЕКТЫ ПРЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА СОДЕРЖАНИЕ ДОФАМИНА И ЕГО МЕТАБОЛИТОВ В КОРЕ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ КРЫС

Виницкая А.Г., Юзафзай Н.А., Болдак Е.А.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность.

Дофаминергическая система ЦНС регулирует множество физиологических функций человека и животных, включая двигательную активность, эмоциональные и мотивационные компоненты поведения, в том числе при наркотической интоксикации [1]. В экспериментальной наркологии используются животные модели морфиновой интоксикации для оценки метаболических последствий потребления опиоидных наркотиков. Другое применение этих моделей – предклиническое тестирование соединений и