

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

композиций, планируемых к внедрению в наркологическую практику [2]. К таким композициям аминокислот относится фармакопейный препарат Нейрамин, используемый в клинике при различных состояниях, ассоциированных с алкогольной интоксикацией. В состав Нейрамина входят L-триптофан, глицин, L-аргинина-L-аспартат.

Цель. Оценка состояния дофаминергической системы коры больших полушарий головного мозга крыс, после прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ) и назначения на ее фоне композиции Нейрамин.

Методы исследования. В эксперименте были использованы 30 белых беспородных крыс-самцов массой 180–250 грамм. Животных содержали по 10 особей в клетке при естественном цикле освещения и свободном доступе к воде и пище. Все манипуляции с экспериментальными животными проводились согласно действующим международным биоэтическим нормам.

ПМИ моделировали путем внутрибрюшного введения крысам 1% раствора морфина гидрохлорида в суточных дозах 15 мг/кг (1-й цикл) и 30 мг/кг массы тела (2-й и 3-й циклы), используя схему «4 суток морфин + 3 суток отмены» [4]. В группе «ПМИ + Нейрамин» внутривентрикулярно, в два приема, вводили препарат Нейрамин («Белмедпрепараты», Беларусь, в дозе 200 мг/кг/сут.) в периоды времени, свободные от морфина. Контрольная группа была сформирована из крыс, которым внутрибрюшинно и внутривентрикулярно вводили 0,9% раствор NaCl, используя схему введения, как в группе ПМИ. Забой животных контрольной и подопытных групп проводился на 22-е сутки от начала эксперимента.

После декапитации у крыс извлекали головной мозг, выделяли кору больших полушарий и замораживали в жидком азоте. Определение уровней дофамина, его предшественников (тирозин, диоксифенилаланин (ДОФА)) и метаболитов (диоксифенилуксусная кислота (ДОФУК), гомованилиновая кислота (ГВК)) проводили с помощью ион-парной ВЭЖХ с детекцией по флуоресценции [5]. Концентрации исследуемых показателей выражали в нмоль/грамм ткани. Достоверность различий между группами оценивали с помощью дисперсионного анализа (ANOVA) и измерения t критерия Стьюдента с поправкой Бонферони.

Результаты и их обсуждение.

Префронтальная зона коры является частью физиологической «системы награды» ЦНС, участвующей в формировании мотивации и зависимости от опиоидных наркотиков. В ней и других структурах коры больших полушарий обнаружены высокие концентрации опиоидных рецепторов, дофаминергических и глутаматергических нейронов [1].

Согласно полученным данным, прерывистое введение морфина в режиме трех циклов привело к активации распада дофамина в коре больших полушарий, о чем свидетельствовало повышение содержания ГВК. Однако содержание самого нейромедиатора и его предшественников достоверно не изменились (таблица). В предыдущем исследовании с использованием похожей модели ПМИ мы наблюдали снижение общего пула свободных аминокислот, пулов ароматических и нейротрансмиттерных аминокислот в коре больших

полушарий и среднем мозге. При этом уровни биогенных аминов и их метаболитов существенно не изменились [5].

Таблица – Содержание нейромедиаторов и их метаболитов (нмоль/г) в коре больших полушарий головного мозга крыс при прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ) и ее коррекции композицией Нейрамин ($x \pm SEM$, t test Стьюдента)

Группы Показатели	I. Контроль	II. ПМИ	III. ПМИ + Нейрамин
Тирозин	165.4 ± 6,02	175,9 ± 5,83	137,8 ± 9,85#
ДОФА	0,444± 0,041	0,504± 0,038	0,384 ± 0,031#
Дофамин	25,34± 2,37	30,84 ± 8,88	10,19 ± 0,89*
ДОФУК	2,25± 0,205	2,19 ± 0,21	1,89 ± 0,25
ГВК	0,872± 0,084	1,67 ± 0,24*	0,589 ± 0,036*#°

* — статистически достоверные различия с контролем;

— статистически достоверные различия с ПМИ-3;

Введение композиции Нейрамин на фоне ПМИ привело к снижению уровней тирозина и ДОФА относительно группы ПМИ. Уменьшение концентраций предшественников дофамина сопровождалось значительным падением уровня дофамина в исследуемом отделе ЦНС. Одновременно снизилось содержание метаболита ГВК относительно контроля и группы ПМИ (таблица). Все эти изменения могли указывать на ослабление активности дофаминергических нейронов в коре больших полушарий в ответ на компоненты препарата.

Выводы

1. Прерывистая морфиновая интоксикация в режиме трех циклов сопровождается усилением катаболизма дофамина в коре больших полушарий крыс на фоне отсутствия сдвигов в концентрации самого нейромедиатора

2. Назначение Нейрамина на фоне ПМИ способствовало снижению интенсивности метаболизма дофамина, о чем свидетельствовало уменьшение концентраций как дофамина, так и его предшественников и метаболитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Нейромедиаторные и гормональные механизмы прилежащего ядра в реализации подкрепляющих эффектов наркотиков у крыс/ П. Д. Шабанов, [и соавт.] // Наркология. – 2012. – Т. 11, № 8. – С. 49—57.

2. Müller C. P. Animal models of psychoactive drug use and addiction - Present problems and future needs for translational approaches / C. P. Müller // Behav Brain Res. – 2018. – Vol. 352. – P. 109—115. doi: 10.1016/j.bbr.2017.06.028.

3. Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации : монография / С. В. Лелевич, [и соавт.]. – Гродно : ГрГМУ, 2013. – 176 с.

4. Коррекция пула свободных аминокислот в тканях крыс при прерывистой морфиновой интоксикации монография / А. Г. Виницкая, [и соавт.] // Вопросы наркологии. – 2017, № 10. – С. 64-75.

5. Влияние прерывистой морфиновой интоксикации на состояние пула нейроактивных аминокислот и биогенных аминов в отделах головного мозга / В. В. Лелевич, [и соавт.] // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 3. – С. 252-258.

ИЗМЕНЕНИЕ АКТИВНОСТИ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В УСЛОВИЯХ СОЧЕТАННОГО ВВЕДЕНИЯ L-АРГИНИНА И АМИНОГУАНИДИНА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПЕРИТОНИТЕ

**Гусаковская Э.В., Максимович Н.Е., Ковалева В.А.,
Тивунчик А.Ю.**

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

Актуальность. Высокая летальность при распространенном перитоните обуславливает необходимость детализации его патогенеза и улучшения терапии [1]. Известно, что в патогенезе воспаления важная роль принадлежит монооксиду азота (NO), обладающему множеством противоречивых эффектов – про- и антиоксидантных, про- и противовоспалительных, про- и антиадгезивных, что может быть обусловлено активацией определенной изоформы NO-синтазы: нейрональной, индуцируемой, эндотелиальной [2]. Важная роль при воспалении принадлежит макрофагальной (индуцируемой) изоформе NO-синтазы, активация которой приводит к образованию значительных количеств NO, который, наряду с реализацией бактерицидного эффекта, оказывает губительное воздействие на ткани организма [3]. Однако немаловажной представляется роль эндотелиальной изоформы NO-синтазы, принимающей участие в регуляции кровотока [4]. В свою очередь, недостаточность сведений о механизмах развития окислительного стресса при воспалительном процессе в брюшной полости в условиях модуляции активности NO-синтазы обуславливает актуальность проведения исследований в данном направлении.

Цель – изучить изменение активности окислительного стресса в условиях сочетанного введения L-аргинина и амингуанидина при экспериментальном перитоните.

Материалы и методы. Исследуемые животные разделены на 5 серий, которым внутрибрюшинно, 0,6 мл/100 г массы тела, вводили: 1-й серии (контроль) – 0,85 %-й раствор NaCl, 2-5-й серии – 15 % каловую взвесь (ЭП), после чего внутримышечно вводили: 1-2-й серии – 0,85 % раствор NaCl, 3-й серии (ЭП+L-Arg) – субстрат NO-синтазы – L-аргинин (L-Arg), 300 мг/кг («Sigma», США), 4-й серии (ЭП+AG) – ингибитор индуцируемой изоформы NO-синтазы – амингуанидин (AG), 15 мг/кг («Sigma», США), 5-й серии (ЭП+L-Arg+AG) – L-Arg («Sigma», США) и AG («Sigma», США) в аналогичной