

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

С. В. Лелевич, И. М. Величко, В. В. Лелевич

**НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ
В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ
ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ВВЕДЕНИИ
ЭТАНОЛА И МОРФИНА**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2025

УДК 616.831-02-099:616.89-008.441.13-008.441.33

ББК 56.127

Л 437

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 11 от 11.06.2025).

Авторы:

зав. каф. клинической лабораторной диагностики и
иммунологии УО «Гродненский государственный
медицинский университет», д-р мед. наук, проф.

С. В. Лелевич;

ассист. каф. нормальной анатомии, канд. биол. наук

И. М. Величко;

зав. каф. биологической химии УО «Гродненский
государственный медицинский университет», д-р мед. наук,
проф. В. В. Лелевич.

Рецензенты: проф. каф. биологической химии УО «Белорусский
государственный медицинский университет»,

д-р мед. наук А. Г. Кадушкин;

проф. каф. патологической физиологии Д. А. Маслакова
УО «Гродненский государственный медицинский
университет», д-р мед. наук М. Н. Ходосовский.

Лелевич, С. В.

Л 437

Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при
комплексном введении этанола и морфина : монография
/ С. В. Лелевич, И. М. Величко, В. В. Лелевич. – Гродно :
ГрГМУ, 2025. –156 с.

ISBN 978-985-36-0008-7.

В монографии отражены результаты собственных научных
исследований комплексного влияния алкогольной и морфиновой
интоксикации, а также синдрома отмены данных соединений на
функциональное состояние дофаминергической и серотонинергической
нейромедиаторной систем в различных структурах головного мозга крыс.

Монография предназначена для научных сотрудников, студентов,
специалистов, работающих в области биохимии и наркологии.

УДК 616.831-02-099:616.89-008.441.13-008.441.33

ББК 56.127

ISBN 978-985-36-0008-7

© Лелевич С. В., Величко И. М.,

Лелевич В. В., 2025

© ГрГМУ, 2025

СОДЕРЖАНИЕ

СОДЕРЖАНИЕ	3
ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	5
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1 НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ (АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
Нейромедиаторные аспекты алкогольной интоксикации	9
Острая алкогольная интоксикация	10
Хроническая алкогольная интоксикация	15
Алкогольный постинтоксикационный синдром	18
Нейромедиаторные аспекты морфиновой интоксикации	21
Острая морфиновая интоксикация	22
Хроническая морфиновая интоксикация	25
Морфиновый постинтоксикационный синдром	28
Патохимические аспекты комплексной интоксикации алкоголем и морфином	32
Заключение	34
ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
Экспериментальные модели	36
Острая комплексная интоксикация алкоголем и морфином	36
Хроническое комплексное введение этанола и морфина	37
Морфин-алкогольной постинтоксикационный синдром	38
Обработка тканей.....	38
Определение содержания нейромедиаторов в головном мозге....	39
Статистическая обработка данных.....	41
ГЛАВА 3 НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ КОМПЛЕКСНОМ ВВЕДЕНИИ ЭТАНОЛА И МОРФИНА.....	43

Содержание показателей дофаминергической системы в головном мозге крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации, а также их совместном введении	43
Содержание показателей серотонинергической системы в головном мозге крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации и совместном введении этанола и морфина	55
Заключение	67

ГЛАВА 4 НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДОФАМИН- И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ КОМПЛЕКСНОМ ВВЕДЕНИИ МОРФИНА И ЭТАНОЛА

Содержание показателей дофаминергической системы в головном мозге крыс при комплексной длительной морфин-алкогольной интоксикации	69
Изменения функционирования серотонинергической системы в головном мозге крыс при совместном длительном введении морфина и алкоголя	91
Заключение	105

ГЛАВА 5 НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ МОРФИН-АЛКОГОЛЬНОМ ПОСТИНТОКСИКАЦИОННОМ СИНДРОМЕ.....

Изменения содержания показателей дофаминергической системы в головном мозге крыс после отмены совместного введения морфина и этанола	107
Изменения содержания параметров серотонинергической системы в головном мозге крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме	118
Заключение	128
Основные научные результаты исследования.....	129
Рекомендации по практическому использованию результатов работы	131

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ.....

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ААС	– алкогольный абстинентный синдром
ГВК	– гомованилиновая кислота
ГАМК	– гамма-аминомасляная кислота
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДА	– дофамин
ДОФА	– диоксифенилаланин
3,4-ДОФУК	– 3,4-диоксифенилуксусная кислота
МАО	– моноаминоксидаза
МАС	– морфиновый абстинентный синдром
НА	– норадреналин
ОАИ	– острая алкогольная интоксикация
5-ОИУК	– 5-оксииндолуксусная кислота
ОМИ	– острая морфиновая интоксикация
ХАИ	– хроническая алкогольная интоксикация
ХМИ	– хроническая морфиновая интоксикация
цАМФ	– циклический аденозин монофосфат
ЦНС	– центральная нервная система
ЦТК	– цикл трикарбоновых кислот
Me	– медиана
NMDA	– N-метил-D-аспартат

ВВЕДЕНИЕ

Распространенность потребления алкоголя и наркотиков, несмотря на положительные тенденции к снижению в последнее время, находится на достаточно высоком уровне [1; 2, с. 81]. Проблема алкоголизма и наркоманий приобретает все большую актуальность в связи с эпидемиологической и социальной опасностью данных патологий, что создает реальную угрозу психическому и соматическому здоровью населения [3, с. 425].

В практическом отношении достаточно важным является изучение токсического действия этанола и морфина на отдельные органы и ткани, анализ метаболических отклонений, возникающих при действии этих психоактивных веществ, а также поиск эффективных способов их диагностики и коррекции.

В настоящее время большое внимание уделяется фундаментальным исследованиям алкоголизма. При абсолютной этиологической ясности проблемы, патогенетическая суть данной патологии до сих пор остается дискуссионным вопросом. В то же время хорошо известно, что только знание патогенеза заболевания может обеспечивать разработку эффективных методов его профилактики и лечения.

Центральная нервная система (ЦНС) наиболее чувствительна к токсическим эффектам алкоголя [4, с. 29; 5]. Причем, это может проявляться как в виде его депрессантного действия, центральный отдел которого локализуется в среднем мозге, и ведущего к стимуляции части коры мозга так и более распространенного угнетения ЦНС, ведущего к общей дезорганизации и нарушениям высокоинтегрированных процессов в головном мозге, что определяется дозами и сроками введения этанола [6, с. 6–8; 7]. Многочисленные психические расстройства при алкоголизме часто являются следствием изменения активности нейромедиаторных систем дофамина (ДА) и серотонина, лежащих в основе развития толерантности и зависимости. Это занимает одно из ведущих мест в формировании признаков алкогольной интоксикации в организме [6, с. 9–15; 8, с. 6842].

В патогенезе морфиновой наркомании много внимания уделяют нарушениям функционирования отдельных нейромедиаторных систем головного мозга и их взаимодействия

[9, с. 338; 344; 10, с. 569]. Это имеет непосредственное отношение к формированию основных симптомокомплексов данного заболевания: мотивации, толерантности, а также абстинентного синдрома. Механизмы развития зависимости от морфина связаны с опиоидными рецепторами, которые локализованы в стволовых и лимбических структурах головного мозга, где располагается так называемая «система подкрепления» [11, с. 19–20; 12, с. 8; 13 с. 101], которая участвует в процессах регуляции эмоционального состояния, формирования мотивационной сферы и поведения в целом. Введение наркотика в организм приводит к интенсивному выбросу катехоламинов из депо, что значительно стимулирует данную систему [14, с. 6]. Дофамин является ее ведущим медиатором и подавление его выброса сопровождается развитием синдрома отмены.

В настоящее время ведется острая дискуссия в отношении толкований феномена опиоидной наркомании, осложненной алкоголизмом [15, с. 1; 16, с. 61–62].

До сих пор остается неясным, является ли «алкогольный этап» опиоидной наркомании простой ее трансформацией или же при этом происходит формирование новой, коморбидной патологии. Необходимо отметить, что данная проблема недостаточно изучена. В частности, отмечаются существенные трудности в толковании клинических проявлений этой патологии. Известно, что опиаты и алкоголь в токсикологическом смысле изначально имеют полную самостоятельность. Если, например, зависимость от кокаина часто сопровождается алкоголизмом, формируя своеобразный «кокаиново-алкогольный» вариант химической зависимости, то для опиатов это не характерно [15, с. 1; 17, с. 81].

Экспериментальных исследований, посвященных изучению комплексного воздействия алкоголя и наркотика на нейромедиаторные структуры ЦНС, практически нет. В этой связи актуален вопрос установления особенностей функционирования дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем в головном мозге крыс при комплексной интоксикации этанолом и морфином.

В экспериментальной наркологии известно несколько способов моделирования острой и хронической алкогольной,

а также морфиновой интоксикации, алкогольного и морфинового синдрома отмены [6, с. 46; 62; 70; 159; 18, с. 3–5]. Вместе с тем ранее не проводилось экспериментальных исследований по изучению нейромедиаторных нарушений при совместном введении этанола и наркотика в организм.

Длительное потребление алкоголя и морфина приводит к изменениям на нейрональном уровне, это сопровождается нейромедиаторными сдвигами в головном мозге [19, с. 35]. При хроническом потреблении этанола и морфина происходит поражение нервной системы и утяжеление алкогольной болезни [20].

Таким образом, при длительном потреблении алкоголя и морфина развивается комплекс биохимических изменений в ЦНС. Большинство данных при этом получены на моделях с отдельным введением данных психоактивных веществ, которые не позволяют исследовать комплекс нейрхимических нарушений при их совместном введении.

ГЛАВА 1

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ И МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

(АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Злоупотребление этанолом и наркотиками уже много лет является проблемой как социально-экономического, так и медицинского характера [1]. При этом происходит нарушение функционирования разных физиологических и биохимических процессов, что может приводит к формированию алкогольной и наркотической зависимости, толерантности и абстинентного синдрома [11, с. 19; 12, с. 5]. Нейробиологические исследования затрагивают поведенческие, клеточные и молекулярные аспекты действия опиатов и алкоголя на ЦНС. Изменение функциональной активности нейромедиаторных систем мозга можно рассматривать как первичные патогенетические факторы развития заболевания [21, с. 19]. В формировании признаков интоксикации участвуют дофамин-, ГАМК-, глутамат- и опиоидергическая системы. Нейромедиаторная система дофамина является важным элементом «системы подкрепления» [22, с. 62, 63]. Таким образом, этанол и опиаты обладают схожими звеньями формирования зависимости, при которой важную роль играет нарушение нейрхимической медиации.

Нейромедиаторные аспекты алкогольной интоксикации

Чрезмерное употребление алкоголя относится к одной из ведущих причин ухудшения здоровья и уменьшения продолжительности жизни населения многих стран. Злоупотребление алкоголем является причиной не менее 2,5 млн ежегодных смертей во всем мире, что составляет около 4% общей смертности [1].

Этанол – одно из наиболее широко используемых и часто употребляемых психоактивных веществ [5]. Его эффекты различаются в зависимости от дозы, а также времени воздействия [6, с. 6–8, 46, 62, 70, 159; 23, с. 7]. Хотя однократное употребление этанола не приводит непосредственно к алкоголизму, оно вызывает изменения в поведении, связанное с определенными отклонениями в функциях головного мозга, что

может привести к последующим приемам ПАВ и повышать риск привыкания [24, с. 1223; 25, с. 175]. Известно, что головной мозг – один из главных органов-мишеней для алкоголя.

К настоящему времени накопилось большое количество сведений о механизмах токсического действия алкоголя [4, с. 29; 5; 26, с. 1–3]. Оно основано на способности оказывать мембранотропное действие, а также непосредственно взаимодействовать с некоторыми компонентами тканей. Этанол влияет на липидный компонент нейрональной мембраны, его негативное влияние связано также с взаимодействием со специфическими белками, ионными каналами и рецепторами, что ведет к изменению их функции. Опосредованное действие алкоголя определяется каскадом метаболических расстройств, возникающих при окислении, а также эффектами ацетальдегида и продуктов его метаболизма.

Среди многочисленных эффектов этанола следует выделить его действие на нервную систему, поскольку именно нарушение ее функции лежит в основе формирования влечения и развития алкогольной зависимости [8, с. 6843; 27; 28, с. 46]. Ключевым в понимании механизмов действия этанола на головной мозг являются его эффекты на нейромедиаторные системы. В литературе детально описаны изменения дофамин- и серотонинергической систем при разных формах алкогольной интоксикации [6, с. 6, 62, 70; 8, с. 6843; 29, с. 5834; 30].

С учетом целей и задач настоящей работы в последующих разделах данной главы обобщены и представлены данные о нейрохимических отклонениях в головном мозге при острой и хронической алкогольной интоксикации, а также алкогольном постинтоксикационном синдроме.

Острая алкогольная интоксикация

Однократное введение этанола называют острой алкогольной интоксикацией (ОАИ), клинические проявления которой сопровождаются снижением темпа мышления, нарушениями двигательной активности, эйфорическими эффектами, а также нарушениями когнитивных функций [12, с. 5; 27; 31, с. 243] и метаболическими нарушениями [24, с. 1223–1230; 28; 29, с. 5834; 32, с. 168–173].

Дофаминергическая система играет важную роль в формировании признаков алкогольной интоксикации. Результаты многочисленных ранее проведенных исследований подчеркивают изменения в этой системе как ключевой фактор острых эффектов этанола, как важную причину возможных долгосрочных нарушений нейроадаптации, которые могут способствовать развитию алкоголизма [25, с. 175; 33, с. 29; 34, с. 25; 35, с. 68–69].

Дофамин является важной частью «системы подкрепления» головного мозга [14, с. 6; 21, с. 19]. Предшественником ДА является тирозин, который гидроксилируется тирозингидроксилазой с образованием диоксифенилаланина (ДОФА), он, в свою очередь, декарбоксилируется с помощью ДОФА-декарбоксилазы и превращается в ДА. В пресинаптическом нейроне «обратно захваченный» дофамин катаболизируется с участием ферментов – катехол-орто-метилтрансферазы (КОМТ) и моноаминооксидазы (МАО).

В одних структурах головного мозга, входящих в дофаминовую систему, расположены тела нейронов, в других – оканчиваются терминали нервных клеток и происходит синаптический выброс нейромедиаторов [14, с. 6].

Выделяют 3 основные дофаминовые подсистемы:

1. нигростриатную;
2. мезокортикальную;
3. мезолимбическую.

Тела их нейронов расположены на уровне среднего мозга и образуют комплекс нейронов черной субстанции и вентральной области покрышки. Миндалевидное тело (*corpus amygdaloideum*), вентральная тегментальная область среднего мозга, прилежащее ядро (*nucleus accumbens*) стриатума и префронтальная кора – основные участки мозга, которые опосредуют усиление эффектов алкоголя [7; 35, с. 70].

Ключевую роль в свойствах этанола играют дофаминергические нейроны вентральной тегментальной области среднего мозга [26, с. 2–3]. Известно, что алкоголь (40-160 мМ) увеличивает скорость возбуждения дофаминергических нейронов в данной области [36, с. 696; 37, с. 236]. Повышенная активность этих нейронов приводит к высвобождению нейромедиатора в терминальных областях мезолимбического и нигростриатного

путей, при этом доказано участие μ -опиоидных рецепторов в функциональной модификации дофаминергических нейронов при однократном воздействии этанола [18, с. 1; 38].

Использование метода быстрой сканирующей циклической вольтамперометрии позволило *in vivo* обнаружить изменения концентрации моноаминов у свободноподвижных животных. Так, однократная инъекция низкой дозы этанола (0,5 г/кг) сопровождалась достоверно значимым снижением содержания ДА в прилежащем ядре стриатума [39, с. 853]. Введение умеренных доз алкоголя приводило к повышению внеклеточного содержания дофамина и отсутствию, либо снижению его эффекта в более высоких количествах в прилежащем ядре [40]. Отмечается отсутствие изменений содержания ДА и продуктов его метаболизма в мозжечке при однократном введении 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг [41].

При судебно-гистологическом и патологоанатомическом исследовании лиц, умерших от острого отравления этанолом (содержание алкоголя в крови в пределах 4,1-6,22‰), была выявлена уязвимость клеток головного мозга мезокортиколимбической дофаминергической системы. Предполагается, что диффузное воздействие этанола на мозговые клетки усугубляется локальным влиянием на нейроны избыточного количества ДА и норадреналина (НА), высвобождаемого из аксональных терминалей, находящихся в вентральной части лобной доли [19, с. 31]. Острая реакция нервных клеток при токсическом воздействии этанола выражается отеком и набуханием нейронов, при этом была выявлена гиперпродукция катехоламинов [42, с. 66]. Уменьшение острой токсичности алкоголя было обнаружено при сниженной температуре тела мышей (34,5 °С и 32,85 °С), которые ранее получали высокие дозы этанола (6,5-10,5 г/кг) [43, с. 308].

Нейрохимические эффекты алкоголя могут быть опосредованы образованием специфических продуктов метаболизма ДА [44]. После однократного введения этанола обнаружено увеличение оборота нейромедиатора, определяемого по повышению содержания 3,4-ДОФУК в стриатуме крыс. Утверждается, что ацетальдегид (продукт распада этанола) вызывает изменения содержания 3,4-ДОФУК в стриатуме,

которые становятся значительными после более короткого латентного периода по сравнению с однократной инъекцией этанола [45]. При проведении сравнения соотношения ДА к 3,4-ДОФУК и ГВК в ткани головного мозга выявлено, что высокие количества дофамина по сравнению с его метаболитами являются маркерами снижения активности дофаминергической системы [46].

Использование метода циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием в срезах головного мозга показало влияние однократного введения этанола на высвобождение и поглощение ДА. Описано изменение скорости синтеза дофамина, которую оценивали по накоплению предшественника нейромедиатора – ДОФА – в прилежащем ядре мозга мышей при воздействии этанола [47]. Обнаружена увеличенная чувствительность дофаминовых рецепторов D2-типа в вентральном полосатом теле при воздействии этанола [34, с. 25]. Доказано, что уменьшение возбуждения ДА-нейронов среднего мозга, а также синтез и высвобождение нейромедиатора в основном регулируется действием через D2-рецепторы. Известно, что D1-рецепторы активируют аденилатциклазу, в то время как D2- – ингибируют ее активность.

Активация κ-опиоидных рецепторов снижает синаптический выброс ДА в полосатом теле [48, с. 1]. Воздействие однократно введенного алкоголя на опиоидную систему связывают с передачей опиоидных сигналов в мезолимбической системе, в большей степени в μ-опиоидных рецепторах, при этом наблюдается ингибирование связывания с δ-опиоидными рецепторами [49, с. 19].

Известно, что серотонин является медиатором, контролирующим агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений на фоне меняющихся условий внешней среды [50]. Показано, что алкоголь усиливает эффекты серотонина через 5-HT₃ рецепторы [51, с. 1567]. Предполагается, что врожденная дофамин- и/или серотонинергическая дисфункция может иметь значение для первоначального предпочтения алкоголя [52, с. 339].

Серотонин синтезируется из аминокислоты триптофан при участии ферментов 5-триптофангидроксилазы и трипто-

фандекарбоксилазы. Для передачи нервного импульса серотонин из везикул, в которых он хранится, выделяется из пресинаптического окончания в синаптическую щель и передает нервный импульс, воздействуя на специфические серотониновые рецепторы (5-НTR2, 5-НTR3, 5-НTR5A, 5-НTR4/6/7) на постсинаптической мембране. Эти рецепторы, в свою очередь, передают сигнал дальше. Из синаптической щели серотонин перемещается обратно в пресинаптический нейрон посредством серотониновых ауторецепторов (5-НTR1A, 5-НTR1B), находящихся на пресинаптической мембране, а также через обратный захват нейромедиатора из синаптической щели белком-переносчиком, возвращающим серотонин обратно в пресинаптический нейрон, где он катаболизируется ферментом MAO-A до 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК).

Серотонинергические нейроны, в основном, локализируются в ядрах шва продолговатого мозга, моста и среднего мозга, а их отростки достигают практически всех отделов промежуточного и переднего мозга, где и происходит синаптический выброс нейромедиатора [53, с. 91; 54, с. 178].

Передача серотонинергических сигналов изменяется после введения алкоголя. Так введение этанола в дозе 2,5 г/кг массы тела экспериментальным животным приводило к повышению содержания серотонина и его метаболитов в стриатуме и не влияло на его уровень в гипоталамусе головного мозга [44].

Использование метода микродиализа у грызунов показало, что однократные инъекции этанола повышают внеклеточные уровни серотонина и/или его метаболита – 5-ОИУК – в прилежащем ядре, вентральной области покрышки среднего мозга и префронтальной коре [54, с. 190]. Существуют предположения о вовлечении серотонинергической системы в раннюю нейрохимическую адаптацию [55, с. 415].

В синапсах ЦНС взаимодействие возбуждения и секреции включает активацию ионных каналов с последующим слиянием везикул и высвобождением нейротрансмиттера. Исследования, проведенные в последние десятилетия, показали, что острое воздействие этанола изменяет секрецию ряда нейромедиаторов. Предполагается, что внутриклеточные сигнальные пути с участием вторичных мессенджеров, таких как циклический

аденозин монофосфат (цАМФ) и кальций, участвуют в опосредовании эффектов алкоголя [4, с. 29].

Известно, что этанол способен вызывать синдром зависимости, воздействуя на нейромедиацию катехоламинов в стволовых структурах мозга, то есть в «системе подкрепления». Введение алкоголя приводит к выбросу из депо нейромедиаторов в первую очередь ДА, что сопровождается возбуждением данной системы. При острой интоксикации наблюдаются определенные отклонения параметров нейромедиаторных систем в головном мозге, выраженность и направленность которых зависит от дозы, времени после его введения и региона головного мозга.

Хроническая алкогольная интоксикация

Хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) сопровождается более выраженными, чем однократное введение этанола, отклонениями метаболизма в головном мозге, что во многом зависит от длительности приема и дозы алкоголя. Важно отметить непосредственное действие этанола на гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и усиление окислительного стресса [56, с. 346], изменение транспорта веществ [57, с. 2–11; 20, с. 95–96], повреждение клеточных мембран [58, с. 3], выраженные отклонения углеводно-энергетического обмена в нервной ткани [6, с. 98], витаминную недостаточность [20, с. 96], усиление сигнала между астроцитами и нейронами [57, с. 1], а также изменение гистоструктуры головного мозга [19, с. 30; 42, с. 66] и др.

Предполагают, что воздействие этанола на нейротрансмиттерные системы головного мозга объясняет его эйфорические/подкрепляющие эффекты, а также приводит к развитию зависимости [59, с. 51]. Длительное употребление алкоголя приводит к стойкому нарушению регуляции «системы подкрепления» мозга. Это прогрессирующее дисфункциональное состояние характеризуется проявлением тревоги, депрессии, импульсивности, нарушением когнитивных функций, а также повышенной мотивации к повторному употреблению алкоголя [60, с. 6413; 61, с. 115; 62, с. 52; 63; 64, с. 43; 65]. Исследования на экспериментальных животных, длительное время употребляющих

этанол, согласуются с вышеуказанными клиническими данными [66, с. 1518; 67, с. 1; 68, с. 85; 69].

Доказано, что большие полушария, гипоталамус, стриатум и средний мозг играют важную роль в формировании нейроадаптаций у крыс при длительном воздействии этанолом [7; 70, с. 687; 71 с. 803]. Дофаминергическая система участвует в усилении чрезмерного потребления алкоголя, что сопровождается изменениями уровня нейромедиатора в мозге [30]. Высвобождение ДА в стриатуме связано с воздействием этанола на «систему подкрепления» [72, с. 7510; 73, с. 1389]. У крыс, предпочитающих алкоголь, обнаружено более низкое содержание дофамина и его метаболитов в прилежащем ядре [74, с. 389; 75, с. 229], а также существенно более низкий базальный уровень нейромедиатора в данном регионе мозга [76]. В условиях дефицита вознаграждения у крыс наблюдается компульсивное поведение, что проявляется тревогой и гиперактивностью [77, с. 2].

Роль мезокортиколимбической системы в опосредовании влияния отдельных веществ на дофаминергическую нейромедиаторную систему была продемонстрирована в опытах при использовании нейротрианта (синаптамина), который усиливал передачу сигналов ДА и приводил к восстановлению его гомеостаза [77, с. 13]. Хроническое потребление этанола связывают с признаками снижения дофаминергической активности в мезолимбической системе [78, с. 12700].

Имеются данные о снижении внеклеточного уровня ДА в прилежащем ядре крыс после 10 месяцев периодического доступа к 20% этанолу в дозе 2,5 г/кг [79, с. 438]. На начальных этапах воздействия алкоголь приводит к интенсивному выбросу из депо катехоламинов, что со временем сопровождается их истощением [76; 78, с. 12703]. Доказано, что влияние этанола и его токсических метаболитов вызывает атрофию нервных клеток [19, с. 31]. ДА и НА в высоких концентрациях обладают нейротоксическим действием. Даже умеренное повышенное высвобождение НА в постсинаптической части нейронов миндалевидного тела приводит к повреждению органелл и набуханию матрикса цитоплазмы.

Изменение процессов передачи серотонинергических сигналов имеет особое клиническое значение из-за нередких

случаев проявления расстройств при употреблении алкоголя и при развитии тревоги, которые часто лечат препаратами селективных ингибиторов обратного захвата серотонина [80, с. 173]. Известно, что серотонинергическая система участвует в предрасположенности к чрезмерному потреблению алкоголя [58, с. 4]. Более низкие уровни серотонина и его метаболитов (20-30%) в лобной коре, прилежащем ядре и стриатуме крыс, предпочитающих алкоголь, подтверждают гипотезу о том, что снижение метаболической активности и/или иннервации серотониновых нейронов связаны с аномально высоким произвольным потреблением этанола [74, с. 389].

Имеются данные о том, что хроническое воздействие алкоголя нарушает регуляцию передачи сигналов серотонина в миндалине и играет ключевую роль в поведении, связанном с алкогольной зависимостью. Данный отдел мозга получает иннервацию от дорсального ядра шва (основного источника серотонина) и экспрессирует подтипы рецепторов серотонина (например, 5-HT_{2C} и 5-HT_{1A}) [8, с. 6842]. Хроническое воздействие 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 активации ДА-нейронов [81, с. 1128]. Доказано участие дофаминовых D₁-, D₂-рецепторов [82, с. 918], D₃-рецепторов [83, с. 1703; 84, с. 355] и D₄-рецепторов [85] стриатума в процессах формирования алкогольной зависимости, а также в усилении пристрастия к алкоголю. Злоупотребление алкоголем приводит к модификации активности рецепторов через трансдукционный сигнал к эпигенетической модификации экспрессии генов, что превращает эту реакцию в зависимость [86, с. 15].

Имеются многочисленные данные о взаимодействии опиоидной системы и этанола. Эндогенная опиоидная система вовлечена в алкогольную зависимость как система антивознаграждения и активируется в ответ на мезолимбическую активность ДА [58, с. 4–5]. Доказано, что алкоголь связывается с одним или несколькими опиоидными рецепторами [48, с. 1]. Хроническое введение этанола снижает чувствительность

μ-опиоидных рецепторов, а также увеличивает уровни экспрессии δ-опиоидных рецепторов в центральной миндалине, гиппокампе и спинном мозге. Длительное употребление алкоголя влияет на эндоцитоз μ-рецепторов.

Предполагают, что повышенный уровень активности фермента алкогольдегидрогеназы играет важную роль в нарушении метаболизма нейромедиаторов, что приводит к устойчивой тяге к алкоголю и последующим долгосрочным изменениям активности их рецепторов [87, с. 388; 88, с. 458; 89, с. 17]. MAO вызывает окислительное дезаминирование и инактивацию моноаминов – основных нейромедиаторов, способствующих передаче нервного возбуждения в центральной нервной системе [69, с. 19]. При алкогольной зависимости активность данного фермента снижается.

Соотношение незаменимых аминокислот триптофана и тирозина в плазме – важная детерминанта синтеза нейротрансмиттеров [90, с. 44]. Их чрезмерное поступление в головной мозг через ГЭБ влияет на скорость синтеза ДА, серотонина и НА. Уровень свободных аминокислот, в том числе и незаменимых, в крови при злоупотреблении алкоголем может снижаться в связи с белковой недостаточностью [91, с. 128].

При алкоголизме происходит формирование особого уровня активности дофаминергической нейромедиаторной системы за счет снижения обратного захвата нейромедиатора, а также повышения расхода его резервного пула в синаптических везикулах. Это приводит к фактическому функциональному истощению данной системы. Суммировав имеющиеся данные, можно заключить о том, что ХАИ является причиной выраженных изменений функционального состояния основных нейромедиаторных систем головного мозга.

Алкогольный постинтоксикационный синдром

Термином «алкогольный постинтоксикационный синдром» обозначают состояния, развивающиеся после завершения алкогольного воздействия, а также возникающего у здоровых индивидов после употребления больших доз этанола (похмельное состояние), его синонимами являются «алкогольный абстинентный синдром» и «синдром отмены» [92; 93, с. 1005; 94; 95].

Экспериментальные исследования подтверждают негативные эффекты отмены этанола, которые проявляются тревожным поведением, признаками окислительного стресса, а также нейродегенерации в мозге крыс [96, с. 40; 97, с. 205; 98, с. 1417–1418; 99, с. 1813]. Модели, вызывающие физическую зависимость от алкоголя, включают разные способы его воздействия: внутрибрюшинные, внутрижелудочные инъекции и паровые камеры с последующей его отменой [100, с. 3–4; 101; 102, с. 1938]. Разработаны способы формирования алкогольного абстинентного синдрома с разными периодами введения психоактивных веществ. Так, в 1975 году *E. Majchrowicz* и соавт. предложили вводить крысам 23% раствор этанола в течение 4 дней с интервалом в 8 часов [103]. Существует методологический подход моделирования алкогольной абстиненции с форсированным внутрижелудочным введением этанола грызунам в течение 1-2 недель [6, с. 161; 104; 105, с. 43-45].

Доказано, что дофаминергическая нейротрансмиссия имеет решающее значение в аддиктивном поведении [106, с. 1250–1251]. Во время абстиненции в крови выявлено увеличение метилирования дофаминового гена DRD2, что влияет на функцию дофаминергической передачи. Имеются экспериментальные данные о региональных особенностях изменений дофаминовой нейротрансмиссии в ЦНС спустя разные сроки отмены алкоголя. Так через 12 часов после 7-суточного введения этанола в стриатуме отмечается активация ДА-ергической нейромедиации, при этом уровень катехоламина не изменяется в больших полушариях, мозжечке, гипоталамусе и стволе мозга крыс [104]. Спустя сутки после отмены этанола в таламической области и стволе происходит увеличение концентрации ДА, однако через неделю содержание нейромедиатора уменьшается [6, с. 163–165]. Отмечается ускорение оборота дофамина в больших полушариях только спустя 3-е суток. В мозжечке сниженная концентрация ДА и повышенный уровень продуктов его катаболизма выявлены на разных сроках отмены форсированной алкогольной интоксикации (1-7 суток).

Прием алкоголя вызывает избыточное образование катехоламинов и снижение их метаболизма [107]. При

прекращении его употребления, высвобождение данных веществ снижается, но их синтез остается усиленным. Установлено, что алкогольный абстинентный синдром сопровождается подавлением активности дофаминовых нейронов, что приводит к уменьшению уровня ДА в прилежащем ядре [108]. Отмена алкоголя у алкогользависимых животных часто связана со снижением мезолимбической дофаминовой функции [109]. Предполагают, что уменьшение высвобождения ДА при отмене этанола, вызвано снижением электрической активности дофаминовых нейронов в вентральной области покрышки среднего мозга. Клинические и доклинические исследования показывают, что падение нейротрансмиссии ДА может быть общим механизмом как при депрессии, так и при синдроме отмены алкоголя [106, с. 1250-1251; 110].

Большинство нейронов тегментальной части среднего мозга являются ГАМК-ергическими, данный отдел ЦНС считается важным источником тормозящего воздействия на дофаминовые нейроны среднего мозга [110]. Следовательно, повышенная активность ГАМК-ергических нейронов среднего мозга, может быть причиной снижения активности дофаминовых нейронов во время алкогольной абстиненции [111, с. 1473].

Выявлены изменения функционального состояния серотонинергической нейромедиаторной системы головного мозга при алкогольном постинтоксикационном синдроме [112]. Отмена 7-суточного введения этанола (в дозе 3,5 г/кг массы тела, два раза в сутки на протяжении 5 дней) через 12 часов сопровождалась снижением концентрации серотонина и 5-ОИУК в мозжечке, при этом содержание нейромедиатора не изменялось в больших полушариях, стволе мозга, гипоталамусе и стриатуме [104]. Падение уровня серотонина было выявлено спустя сутки в таламической области, которое нормализовалось спустя 3 дня после отмены алкоголя. В больших полушариях выявлено ускорение оборота катехоламина при 3-суточном алкогольном постинтоксикационном синдроме [6, с. 162–163].

Выявлено, что крысы, после отмены хронического употребления алкоголя, демонстрировали устойчивое тревожно-подобное поведение, которое сопровождалось гипервозбудимостью нейронов в таламической области мозга [113;

114], где серотонин стимулирует нейроны через 5-HT_{2C} рецепторы. Предполагают, что серотониновые нейроны могут оказывать угнетающее влияние на активность мезолимбических дофаминовых [115, с. 1]. Показано, что фармакологические манипуляции, увеличивающие внеклеточный уровень серотонина, одновременно ослабляют стимулирующие эффекты, вызываемые высвобождением ДА. Имеются доказательства, подтверждающие существование дефицита дофамина и серотонина при отмене длительно вводимого алкоголя. Функциональное ослабление нейромедиаторных систем в период отмены этанола способствует формированию абстинентного состояния и возникновению психических и неврологических расстройств [117, с. 26, 36; 118; 119, с. 16].

Установлено, что увеличение активности МАО-А – важного фермента, участвующего в метаболизме моноаминов особенно в префронтальной коре, может быть связано с состоянием подавленного настроения, в частности при отказе от алкоголя [120, с. 398; 121].

Таким образом, синдром отмены алкоголя сопровождается нарушением функциональной активности дофамин- и серотонинергической нейромедиаторных систем в стволовых и лимбических структурах мозга. Длительный прием этанола приводит к дефициту катехоламинов, что является причиной истощения их резервного пула в синаптических везикулах нервных окончаний, при прекращении употребления алкоголя высвобождение катехоламинов снижается, но их синтез остается усиленным.

Нейромедиаторные аспекты морфиновой интоксикации

Злоупотребление наркотическими веществами является социально-медицинской проблемой для многих стран мира [122, с. 1]. На наркологическом учете Министерства здравоохранения Республики Беларусь стоит значительное количество лиц, употребляющих опиоидные препараты [123, с. 5]. Опиаты и опиоиды действуют как агонисты опиатных рецепторов [124, с. 1095].

К опиатам относятся естественные алкалоиды опийного мака (морфин, кодеин и т. д.), вызывающие зависимость. Длительное потребление опиоидных препаратов является пусковым механизмом последующего каскада патологических изменений,

которые затрагивают ключевые стороны метаболизма, что приводит к развитию психической и физической зависимости.

Острая морфиновая интоксикация

Опиаты используются в медицинской практике благодаря своим сильным болеутоляющим эффектам, что может сопровождаться эйфорией, изменением настроения, сонливостью и помутнением сознания [2, с. 82; 125; 126, с. 58-59]. Однократное употребление морфина приводит к состоянию удовольствия, и это, как правило, влечет к повторному использованию наркотика. Высокие дозы могут приводить к передозировкам [127, с. 13] и летальным исходам [128; 129, с. 1]. Морфин в медицине обычно используется в качестве анальгетика [130, с. 31; 131, с. 569].

Многочисленные экспериментальные исследования указывают на наличие поведенческих изменений у грызунов при однократном введении разных доз морфина [132, с. 54; 133, с. 45; 134, с. 29; 135]. В индуцированную данным опиатом локомоторную гиперактивность вовлечены прилежащее ядро, дорсальная часть стриатума головного мозга [132, с. 54; 134, с. 29].

Первое воздействие морфина не обходится без выраженной нейрохимической адаптации, что подтверждено экспериментально: однократное введение морфина (10 мг/кг) приводит к снижению синаптического выброса ДА в стриатуме. Введение наркотика приводит к снижению соотношения ГВК/ДА после повторного введения морфина через 7 дней, но не влияет на соотношение 3,4-ДОФУК/ДА в базальных ядрах [137, с. 414]. В стриатуме наиболее значительные сдвиги концентрации дофамина и его метаболитов у мышей-самцов наблюдались при введении морфина в дозе 20 мг/кг, что сопровождалось проявлением гиперлокомоторной активности животных и не влияло на баланс моноаминов в префронтальной коре, гипоталамусе, гиппокампе и миндалевидном теле [132, с. 58]. Установлено, что ускорение скорости утилизации катехоламинов связано с активацией фермента MAO двух подтипов.

С помощью техники микродиализа *in vivo* выявлено, что при введении наркотика в дозе 20 мг/кг значительно увеличивался внеклеточный уровень ДА в прилежащем ядре и не изменялся

в дорсальной части полосатого тела [134]. С помощью циклической вольтамперометрии с быстрым сканированием у крыс при острой морфиновой интоксикации (10 мг/кг, подкожно) отмечено увеличение передачи ДА-ергических сигналов в прилежащем ядре [138, с. 678].

Вентральная тегментальная область дофаминовых нейронов играет первостепенную роль в механизме действия морфина [14, с. 6; 139, с. 1]. Известно, что опиаты могут быстро вызвать активацию дофаминовых нейронов А10 вентральной области покрышки среднего мозга посредством блокирования тормозных ГАМК-интернейронов. При этом повышается уровень ДА в прилежащем ядре [140, с. 3685]. Активация дофаминергической мезолимбической системы связана с μ - и δ 1-опиоидными рецепторами. Следует отметить, что усиленное высвобождение дофамина при введении морфина связано с активацией D1- и D2-рецепторов в префронтальной коре [141, с. 3311] и играет решающую роль в процессах вознаграждения в прилежащем ядре [142, с. 648], гиппокампе [143, с. 2092], среднем мозге [144, с. 426] и зубчатой извилине [145].

Изучены изменения уровней нейромедиаторов при моделировании острой морфиновой интоксикации (10, 20 и 40 мг/кг, внутрибрюшинно) в разных регионах ЦНС [6, с. 53-57; 146, с. 194]. Введение низкой дозы наркотика оказывало на крыс легкое возбуждающее действие. Уровень ДА при этом снижался в мозжечке и таламической области, но не изменялся в больших полушариях и стволе мозга. Увеличение дозы вводимого морфина до 20 мг/кг сопровождалось снижением концентрации дофамина и ростом продуктов его распада в таламической области, мозжечке и стволе головного мозга крыс. Введение морфина в высокой дозе (40 мг/кг) приводило к снижению уровня нейромедиатора в мозжечке, а в таламической области были выявлены признаки повышения активности дофаминергической системы. В гипоталамусе, гиппокампе и среднем мозге при острой морфиновой интоксикации выявлен сниженный уровень ДА на фоне его усиленного обмена [147, с. 267].

Об изменении серотонинергической нейромедиации при однократном воздействии морфина известно намного меньше. Имеются данные о повышении концентрации серотонина

в больших полушариях при внутривенном введении 1% морфина гидрохлорида крысам в дозе 20 мг/кг [6, с. 53], а также увеличении уровней 5-ОИУК и триптофана в переднем мозге и стволе при подкожном введении наркотика (10 мг/кг) [148, с. 291].

Отмечается наличие разной чувствительности серотонинергической системы у двух штаммов мышей (C57BL/6J и DBA/2J) к действию опиатов, что опосредовано различными поведенческими и биохимическими реакциями на острую морфиную интоксикацию (20 мг/кг) [134]. Морфин значительно стимулировал увеличение уровня серотонина и 5-ОИУК как в прилежащем ядре, так и в дорсальном полосатом теле мышей C57BL/6J и уменьшал концентрацию катехоламина без изменения уровня 5-ОИУК у мышей DBA/2J. Доказано участие серотониновых рецепторов при модуляции антиноцицепции [149, с. 1] и ноцицепции [150, с. 100].

Известно, что этанол действует на несколько молекулярных мишеней на нейрональном и синаптическом уровнях в разных областях мозга, тогда как опиаты воздействуют на ограниченные молекулярные мишени [136, с. 96]. Это специфические рецепторы на мембранах нейронов (μ -, κ - и δ -опиоидных рецепторы). Они обнаруживаются преимущественно в ЦНС. Опиоидные рецепторы в головном мозге обладают некоторыми особенностями распределения, их максимальные количества локализованы в областях мозга, относящимися к лимбической системе [151, с. 27; 152]. Вовлечение опиоидных рецепторов, которые связаны с G-белками, генерирует серию внутриклеточных сигналов, включая ингибирование аденилатциклазы, снижение концентрации цАМФ, уменьшение открытия кальциевых каналов, увеличение калиевых токов и активацию протеинкиназы C. Основным эффектом этих изменений – снижение возбудимости клеток и нейротрансмиссии [153; 154, с. 13].

Острая морфинная интоксикация приводит к изменению уровней ряда нейромедиаторов в стволовых и лимбических отделах мозга. В первую очередь эти изменения касаются функциональной активности DA-ергической системы. Однократное введение средних доз этанола сопровождается ростом уровня дофамина [40], а морфинная интоксикация

приводит к снижению его концентрации в мозжечке, таламической области, стволе мозга, гипоталамусе и гиппокампе [6, с. 53-58; 147]. При этом в прилежащем ядре увеличивается передача дофаминергических сигналов и наблюдается рост уровня нейромедиатора [140, с. 3685].

Хроническая морфиновая интоксикация

Длительный прием морфина приводит к развитию толерантности [122, с. 1]. Клиническую значимость это приобретает обычно через 2-3 недели ежедневного приема: снижается анальгетическое действие наркотика и для получения прежнего эффекта необходимо увеличивать его дозу. Привыкание развивается и к некоторым другим эффектам: возникновению эйфории и угнетению дыхания. В этой связи у лиц с морфиновой зависимостью высокие и даже смертельные дозы не вызывают токсических эффектов.

Поведение, связанное с поиском наркотика, продемонстрировано на экспериментальных моделях с использованием парадигмы условного предпочтения места, которая модулировалась инъекцией морфина в дозе 5 и 10 мг/кг [155, с. 556; 156, с.185; 157, с. 279]. Развитие толерантности к морфину оценивали по анальгетическому эффекту в тестах «отдергивание хвоста» и «горячая пластина» (10, 20 мг/кг) [158, с. 1–3; 159]. Дофаминергическая система участвует в опосредовании психологически зависимых эффектов морфина [160; 161, с. 1578].

Считается, что нейрохимическую основу аддиктивного паттерна составляет дофаминергическая система, относящаяся к системе вознаграждения (*reward system*). Дисфункция гомеостаза нейромедиатора, приводящая к высоким или низким его уровням, связана с зависимостью [140, с. 3685-3686; 160]. Если острая морфиновая интоксикация сопровождается изменением активности дофаминергической системы, то хроническое его воздействие вызывает менее выраженные эффекты на данную систему, что может быть связано с развитием толерантности к наркотику [160; 161].

Длительное влияние морфина приводит к увеличению переносчиков ДА, везикулярных моноаминов и количества рецепторов подтипа D2 в вентральной тегментальной области

и прилежащем ядре крыс [13, с. 101; 162, с. 374]. Изменения в прилежащем ядре и хвостатом ядре дофаминовой нейротрансмиссии обуславливают поведенческую сенсibilизацию и усиление побудительной мотивации, что приводит к развитию наркомании [163, с. 71]. Известно, что сенситизация ответственна за повышенный риск рецидива спустя значительный период воздержания. Установлено, что эффекты морфина связаны с усилением дофаминергической нейромедиации в хвостатом ядре и ослаблением в прилежащем ядре.

Мезолимбическая дофаминовая система в вентральной области покрышки среднего мозга является важным элементом опиоидного подкрепления и формирования зависимости [164]. Известно, что хроническое воздействие опиатов приводит к биохимической адаптации в этой области мозга. Их длительное воздействие вызывает нейроадаптацию в мезокортико-лимбической системе, включая дофаминовые нейроны вентральной области покрышки [165, с. 1], что коррелирует с поведенческими изменениями [166, с. 93; 167, с. 961; 168].

Известна важная роль снижения активности дофаминергической системы лимбических структур мозга в развитии депрессивного расстройства и утрате способности получать ощущение удовольствия при наркоманиях [160; 161, с. 1578].

Установлено участие дофаминовых D1- и D2-рецепторов области зубчатой извилины [156, с. 185] и прилежащего ядра [155, с. 556] в приобретении морфин-индуцированного предпочтения места, выявленные после 3-дневной инъекции наркотика (5 мг/кг). В полосатом теле при этом отмечалась повышенная экспрессия D1-рецепторов [169].

Доказано, что мезолимбические и мезокортикальные дофаминергические пути играют важную роль в модуляции когнитивных процессов и изменении метаболизма нейромедиатора, что может рассматриваться в качестве основы развития зависимости [170, с. 1].

Известно, что серотонин может модулировать нейротрансмиссию дофамина, уменьшая эффекты злоупотребления наркотиками. Обнаружено, что эффекты морфина сопровождаются усилением метаболизма ДА в хвостатом ядре и ослаблением в прилежащем ядре, тогда как метаболизм

серотонина при этом усилен в обоих регионах ЦНС [163, с. 71]. Зависимая от серотонинового рецептора 5-HT_{1A} модуляция нейротрансмиссии ДА в данных отделах мозга участвует в модуляции положительных эффектов морфина у экспериментальных животных, что подтверждает роль этих рецепторов в наркозависимости.

Риск повреждения мозжечка возрастает при длительном потреблении морфина [171, с. 165]. Хроническая морфиновая интоксикация (5 мг/кг) в течение 10-30 дней сопровождалась снижением уровня ДА и НА, но повышением содержания серотонина в коре, полосатом теле, таламусе/гипоталамусе и мозжечке.

Количественный анализ показал значительные гистопатологические изменения клеток Пуркинье, толщины молекулярных и гранулярных слоев при действии опиата [171, с. 165; 172, с. 250]. Исследования нейровизуализации подтверждают существование функциональных взаимодействий между лимбическими областями базальных ганглиев, мозжечка и коры головного мозга. Аномальная активность в этих областях связана с симптомами депрессии, шизофрении, а также употребления психоактивных веществ [9, с. 338; 173, с. 50].

Введение морфина гидрохлорида на протяжении 7-ми, 14-ти и 21-х суток сопровождалось изменениями содержания катехоламинов в головном мозге: в таламической области и стволе мозга крыс наблюдалось снижение уровня ДА, НА и серотонина в отдельные сроки введения опиата [6, с. 58–62]. При этом повышался уровень продуктов катаболизма дофамина, что может говорить об усиленной секреции нейромедиатора из депо. Высвобождение ДА в значительной степени связано с действием опиоидов, в том числе и морфина, что обусловлено активацией дофаминовых нейронов среднего мозга [174, с. 1465; 175, с. 1672]. Многократное употребление наркотиков, приводит к возникновению тяги и рецидивов повторного их использования. Описаны разные механизмы взаимодействия глутамата, ДА и опиоидных сигналов при опосредовании эффектов наркотика. Блокирование нейротрансмиссии дофамина в прилежащем ядре значительно снижает привыкание при потреблении наркотиков [176, с. 1672].

Известно, что μ -опиоидные рецепторы участвуют в процессах развития физической зависимости и толерантности к алкоголю, морфину и героину [6]. В последнее время изучается вклад μ -опиоидных рецепторов в морфиновую анальгезию с использованием генетических подходов. Обнаружено, что данные рецепторы играют роль в локомоторных и мотивационных эффектах морфина, а также алкогольной награде [124, с. 1095–1096]. Активация κ -опиоидных рецепторов снижает высвобождение ДА, вызванное злоупотреблением наркотиками, тогда как повторная их активация способствует высвобождению дофамина и сопровождается их компульсивным поиском [49, с. 17].

Таким образом, изменения в процессах взаимодействия опиоидной, дофамин- и серотонинергической систем – важное звено в формировании зависимости от наркотиков. Длительное воздействие психоактивных веществ приводит к дисфункции почти всех нейрхимических систем головного мозга. Общим звеном фармакологического действия этанола и морфина является влияние на катехоламиновую нейромедиацию. Хроническое введение морфина обуславливает изменение уровня дофамина в разных структурах мозга.

Морфиновый постинтоксикационный синдром

Морфиновый постинтоксикационный синдром возникает при полном прекращении употребления наркотика или снижении дозы на фоне сформированной зависимости, а также случае, если на фоне имеющейся наркотической зависимости в организм вводят антагонист (налоксон, налтрексон) либо агонист-антагонист (бупренорфин, буторфанол) опиатных рецепторов. В данный период наблюдается комплекс психических, соматических, неврологических, а также вегетативных нарушений [177; 178].

Оценка физической зависимости от опиоидов/опиатов представлена в экспериментах со спонтанной отменой [140, с. 3687; 179, с. 1–2]. В течение определенного периода времени непрерывно вводили наркотик, после чего введение внезапно прерывалось и у животных наблюдали признаки отмены. В экспериментах с ускоренной отменой морфин вводили в большей дозе с многократными приращениями за короткий

период времени, далее животные получали антагонист опиатов [138, с. 674; 180].

Признаки соматической абстиненции, такие как стук зубов и подергивание глаз, являются отличительным признаком отмены опиатов у крыс. Введение налоксона сопровождается соматическим абстинентным поведением у животных, которым отменен морфин [181], в данный период они выражают устойчивое, обусловленное наркотиком предпочтение места, отмечаются признаки тревожного поведения [179, с. 4; 182, с. 1–2; 183].

Формирование зависимости обусловлено влиянием опиатов на катехоламиновые системы, в частности дофаминовую нейромедиацию в «системе подкрепления» мозга [138, 672]. Возбуждение данной системы при воздействии наркотиков приводит к интенсивному выбросу нейромедиатора, что сопровождается положительно окрашенными эмоциями [14, с. 5; 140, с. 3686]. Катехоламины достаточно быстро разрушаются, что приводит к ухудшению психоэмоционального состояния и поиску повторного потребления наркотика [138, с. 671–672].

Снижение концентрации ДА в мезокортиколимбической системе играет критическую роль в проявлении синдрома отмены морфина [184, с. 10; 185]. Тем не менее нейротрансмиттеры, такие как НА [185; 186 с. 147], глутамат [175, с. 1672] и серотонин [50], также могут быть вовлечены в формирование признаков синдрома отмены. Доказано, что функциональная недостаточность мезолимбической системы мозга генетически обусловлена [187, с. 1781; 184, с. 12].

Описаны нейрохимические нарушения при морфиновом абстинентном синдроме в разные сроки отмены наркотика (через час, 36 часов, 3-е и 7 суток) [6, с. 173]. Наиболее выраженные изменения дофаминергической системы выявлены в таламической области, стволе мозга и мозжечке. Через 36 часов, 3-е и 7 суток после отмены морфина концентрация ДА не изменялась в больших полушариях и стволе мозга, но спустя 36 часов отмечается увеличение концентрации продуктов катаболизма дофамина в последнем регионе мозга. В таламической области через 36 часов уровень ДА повышается, а в отдаленные сроки отмены наркотика (3-7 суток) концентрация

нейромедиатора снижалась. В мозжечке через 36 часов отмены наркотика выявлено ускорение оборота ДА.

Многие данные указывают на то, что катехоламиновые пути переднего мозга нарушаются во время развития зависимости от наркотиков [138, с. 671; 188, с. 187]. При отмене морфина выявлено повышенное содержание в сыворотке крови мышей серотонина и ДА, а также НА и серотонина в лобной доле [140, с. 3685]. Утилизация катехоламинов в головном мозге мышей во время синдрома отмены наркотика может быть связана с отчетливыми изменениями их метаболизма в определенных ядрах мозга [189, с. 149]. Отмена морфина сопровождалась резким снижением НА в продолговатом мозге, тогда как утилизация нейромедиатора в зубчатой извилине резко увеличивалась по сравнению с состоянием толерантности. При этом в черной субстанции и области вентральной покрышки среднего мозга концентрация ДА не изменялась, в то время как в прилежащем ядре изъятие наркотика приводило к снижению уровня дофамина.

Уменьшение концентрации ДА в прилежащем ядре во время приема налоксона согласуется с исследованиями, показывающими снижение базального уровня нейромедиатора во время абстиненции и с активацией дофаминовых рецепторов D2, что ослабляет симптомы абстиненции [138, с. 679]. Изменение содержания ДА может приводить к проявлению поведения, направленного на поиск психоактивных веществ [138, с. 674–675].

Фенотипически различные популяции дофаминовых нейронов стриатума по-разному чувствительны к увеличению или уменьшению концентрации ДА. В дорсальном полосатом теле низкоаффинный рецептор D1 активируется повышением уровня дофамина, что способствует произвольным движениям. Соответственно, рецепторы D2 ингибируются высоким содержанием ДА, но чувствительны и активируются фазовыми паузами его уровня. Как введение морфина, так и абстиненция, сопровождаются последовательными изменениями большинства компонентов, участвующих в метаболизме ДА (переносчики нейромедиатора, везикулярных моноаминов и D2-рецепторов) в вентральной тегментальной области и прилежащем ядре [162].

Отмечается, что изменения в норадренергической системе в большей степени связаны с соматическими последствиями абстиненции, а дофаминергическая нейротрансмиссия модулирует аффективное состояние [185]. У животных, зависимых от морфина, выявлено увеличение уровня 3,4-ДОФУК в миндалевидном теле. С другой стороны, снижение концентрации ДА в миндалевидном теле коррелировало с показателем условного отвращения к месту.

Выявлено угнетение серотонинергической активности в головном мозге экспериментальных животных при синдроме отмены морфина (через час и 7 суток), что проявляется снижением уровней серотонина и 5-ОИУК в стволе и стриатуме [190]. Предполагают, что причиной торможения серотонинергической активности в данных условиях является замедление декарбоксилирования 5-гидрокситриптофана. Морфиновый абстинентный синдром (36 часов) сопровождается увеличением уровня серотонина в таламической области и снижением его концентрации в отдаленные сроки отмены (3-7 суток) в стволе мозга и мозжечке [6, с. 175–176].

Серотонин синтезируется нейронами ядра дорсального шва в среднем мозге, которые широко проецируются на несколько областей мозга, связанных с вознаграждением, и эта структура – основной источник серотонина в переднем мозге [81, с. 1128]. Системное введение антагониста серотониновых 5-НТ2А-рецепторов снижает индуцированную морфином двигательную сенсibilизацию, а налоксон провоцирует симптомы соматической отмены у мышей [181]. Известно, что экспрессия гена триптофангидроксилазы-2, а также скорость-лимитирующего фермента, ответственного за синтез серотонина, снижается на 7-й день отмены морфина [191]. Однако через четыре недели абстиненции оборот серотонина повышается в дорсальном шве наряду с дефицитом социального поведения и повышенной неподвижностью в тесте подвешивания за хвост.

Снижение уровня серотонина в мозге способствует импульсивному поведению, которое обычно следует подавлять в ответ на стрессовые ситуации [50]. Серотонинергическая, как и дофаминергическая, нейротрансмиссия модулирует аффективное состояние, тогда как норадренергическая система

больше связана с соматическими последствиями отмены [50; 185]. Считается, что изменение синаптической пластичности, уровня цАМФ, а также активация ионных каналов приводят к наркотической зависимости при длительном употреблении морфина [192, с. 768].

Из вышесказанного следует, что морфиновый постинтоксикационный синдром характеризуется неврологическими, психическими и вегетативно-соматическими изменениями, а нейрохимические нарушения в различных регионах головного мозга – одна из главных причин этих проявлений. Длительное поступление наркотика и его отмена приводит к угнетению дофаминергической нейромедиации в ряде структур ЦНС.

Патохимические аспекты комплексной интоксикации алкоголем и морфином

Опиоидная наркомания, возникшая на фоне предшествующего алкоголизма (или наоборот), сопровождается ускоренной клинической динамикой. В литературе описаны типологические варианты (викарная алкоголизация, смена формы наркотизма) клинической динамики опиоидной зависимости, осложненной алкоголизмом [15, с. 1; 16, с. 61-62; 17, с. 78]. К числу характерных сочетаний зависимости от разных видов психоактивных веществ относятся комбинации «героин-алкоголь», «кокаин-алкоголь», «метадон-алкоголь» и др. Научный и практический интерес представляет анализ взаимоотношений опиоидной/опиатной и алкогольной зависимости.

При сочетанном употреблении нескольких психоактивных веществ проявляется способность одного вещества подавлять симптомы отмены другого и тем самым поддерживать состояние зависимости. Кроме того, у лиц, имеющих зависимость от одного вида психоактивных веществ, употребление другого для достижения желаемого эффекта требует более высокой его дозы [17, с. 80]. Встречаются случаи употребления алкоголя и опиатов среди лиц молодого возраста [15, с. 62] и взрослого населения [193, с. 41], а также употребление этанол-содержащих напитков людьми с хронической болью, которые используют рецептурные опиаты для ее снятия [131, с. 569].

В клинической практике изучены изменения состава биологических жидкостей лиц, умерших при комплексном отравлении алкоголем и опиоидами [195; 196, с. 106]. Поскольку героин в организме человека быстро превращается в морфин, селективное изменение толерантности к последнему этанолом может быть фактором, способствующим смерти от передозировки данным наркотиком. Посмертный анализ выявил обратную зависимость между содержанием героина и этанола в крови [197, с. 463].

Изучены образцы крови людей, находящихся в нетрезвом виде, с положительными результатами исследований на наличие там морфина [198; 199]. Выявлено, что метаболизм морфина изменяется в присутствии этанола, что приводит к меньшему образованию метаболитов наркотика. Это, в свою очередь, может привести к увеличению конечного периода полувыведения морфина, а также, возможно, к большему накоплению после повторного приема.

Судебно-медицинский анализ указывает, что этанол и опиатные наркотики в комплексе обладают разносистемным агонизмом за счет стимуляции рецепторов опиатной системы, что позволяет рассматривать их низкие концентрации как смертельные [200]. Наступление смерти от острого отравления алкоголем и опиатными наркотическими веществами при их низких концентрациях в биологических тканях возможно при превышении «пороговых» концентраций наркотиков и этанола. Механизм, посредством которого этанол потенцирует передозировку опиоидов, не ясен.

В ряде экспериментальных работ изучались механизмы совместного действия алкоголя и опиатов. Имеются данные об изменении толерантности к респираторным депрессантным эффектам морфина у крыс при действии этанола [188, с. 187]. Доказано, что этанол значительно и дозозависимо снижал антиноцицептивную толерантность, вызываемую морфином [201].

Проведены исследования нейробиологических различий между линиями крыс, предпочитающих и избегающих алкоголь при воздействии морфина, вводимого в возрастающих дозах 5-20 мг/кг, в течение 5 дней. Выявлено повышение

синаптического выброса глутамата в вентральной тегментальной области у крыс, предпочитающих алкоголь (в дозе 1,5 г/кг). Это свидетельствует о более высокой восприимчивости данной группы животных к индуцированным морфином поведенческим и нейрохимическим эффектам [202, с. 38].

Имеющиеся в настоящее время данные доказывают, что этанол увеличивает опиатную нейротрансмиссию и эта активация является частью механизма, ответственного за его усиливающие эффекты [203, с. 339]. Результаты доклинических исследований показывают, что как потребление этанола, так и вызванное этанолом высвобождение ДА снижается опиатными антагонистами.

Острое и хроническое воздействие этанола оказывает противоположное влияние на функцию μ -опиоидных рецепторов и толерантность к морфину [204, с. 259]. У крыс острое воздействие этанола изменяет толерантность к морфину, восстанавливая чувствительность μ -опиоидных рецепторов, тогда как хроническое – снижает антиноцицептивный эффект морфина и связывание μ -опиоидных рецепторов с G-белками.

Предварительное воздействие алкоголя дозозависимо предотвращало восстановление приема наркотиков у крыс, нарушая реконсолидацию памяти, что объясняют ингибирующим действием этанола на ДА- и глутаматергическую нейротрансмиссию [205, с. 1043].

Таким образом, учитывая спектр нейрохимических нарушений при алкоголизме и наркомании и отсутствие полноценных данных о совместном влиянии данных психоактивных веществ на состояние нейромедиаторных систем головного мозга, актуальным является изучение нарушений в разных регионах ЦНС при комплексной интоксикации этанолом и морфином.

Заключение

1. В связи с тем, что влияние этанола и морфина на организм достаточно обширно и все аспекты данного воздействия охватить в одной работе не представляется возможным, нами была поставлена цель изучить наиболее, на наш взгляд, актуальные из них. Среди многочисленных

эффектов обоих психоактивных веществ выделяют их действие на нейромедиаторные системы мозга.

2. В научной литературе широко представлены данные о нейромедиаторных изменениях в головном мозге при острой алкогольной и морфиновой интоксикации, однако их совместное воздействие на дофамин- и серотонинергическую системы изучены недостаточно. Эти результаты могут быть полезны для выяснения причин передозировок и смертей при совместном использовании «пороговых» доз этанола и морфина.

3. Имеются разрозненные данные о нейрохимических нарушениях в разных регионах ЦНС при длительном введении этанола и морфина. Однако практически нет информации о комплексном введении данных психоактивных веществ. Вместе с тем, она необходима для выяснения причин изменения толерантности и зависимости от морфина в присутствии алкоголя.

4. Актуальным является изучение направленности изменений дофамин- и серотонинергической систем в разные сроки морфин-алкогольного постинтоксикационного синдрома. Это позволит более полно раскрыть картину нейромедиаторных нарушений и предположить о сроках нормализации активности нейромедиаторных систем в головном мозге при данных экспериментальных условиях.

ГЛАВА 2 МЕТОДОЛОГИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Экспериментальные модели

Исследования проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, находящиеся на полноценном рационе (со свободным доступом к воде) вивария УО «Гродненский государственный медицинский университет». В работе было использовано 154 животных (таблица 2.1), в каждой экспериментальной модели из них были сформированы соответствующие подгруппы.

Таблица 2.1 – Экспериментальные модели

Экспериментальная модель	Количество животных
Острая комплексная интоксикация алкоголем и морфином	42
Хроническое комплексное введение этанола и морфина	69
Морфин-алкогольный постинтоксикационный синдром	43
Всего	154

Все экспериментальные исследования проводились с учетом «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований» протокол №1 от 30.01.2018 г. УО «Гродненский государственный медицинский университет», утвержденных на заседании комитета по биомедицинской этике, требований Европейской конвенции по защите экспериментальных животных и Всемирного общества защиты животных (WSPA).

Острая комплексная интоксикация алкоголем и морфином

С учетом хорошо известных представлений о малых, средних и высоких экспериментальных дозах этанола [38; 41] и морфина [134, с. 29; 135], нами был реализован подход, при котором использовались средние дозы обоих ПАВ. Морфина гидрохлорид вводили однократно внутривентриально (в/вр)

в виде 1% раствора в дозе 10 мг/кг массы тела, 25% раствор этанола – внутривенно (в/в) в дозе 3,5 г/кг.

Эксперименты выполнены на 42 крысах (таблица 2.1), которые были разделены на 5 групп (таблица 2.2). Крысы 1-й группы (контроль) получали физиологический раствор. Крысам 2-й группы в/ж вводили этанол (ОАИ). Животные 3-й группы в/бр получали 1% раствор морфин гидрохлорида (ОМИ), 4-й группе сначала в/бр вводили морфин, а через 12 часов в/ж этанол (морфин+этанол), а крысам 5-й группы сначала в/ж вводили этанол, через 12 часов в/бр морфин (этанол+морфин).

Таблица 2.2 – Экспериментальные группы

Группа	Очередность введения, интервал	
1 группа (контроль) n=6	NaCl в/ж+в/бр 12 часов	NaCl в/ж+в/бр
2 группа (ОАИ) n=9	NaCl в/ж+в/бр 12 часов	Этанол в/ж+NaCl в/бр
3 группа (ОМИ) n=9	NaCl в/ж+в/бр 12 часов	NaCl в/ж+Морфин в/бр
4 группа (морфин+этанол) n=9	NaCl в/ж+морфин в/бр 12 часов	Этанол в/ж+NaCl в/бр
5 группа (этанол+морфин) n=9	Этанол в/ж+NaCl в/бр 12 часов	NaCl в/ж+морфин в/бр

Так как способы введения морфина и алкоголя в работе различались (в/бр и в/ж), экспериментальным животным контрольной группы проводили аналогичные манипуляции, путем введения физиологического раствора (в/бр, в/ж). Декапитация осуществлялась через 1 час после последнего введения веществ с последующим забором тканей головного мозга.

Хроническое комплексное введение этанола и морфина

При моделировании хронической интоксикации алкоголем и морфином нами были использованы наиболее распространенные сроки введения психоактивных веществ [13, с. 101; 70, с. 688; 133, с. 45]. Эксперименты выполнены на 69 крысах-самцах

(таблица 2.1), которые были разделены на 7 групп. При ХАИ животным в/ж вводили 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг два раза в сутки в течение 7-ми, 14-ти и 21-х суток.

Комплексную морфин-алкогольную интоксикацию (ХМИ+ХАИ) моделировали следующим образом: в/б вводили 1% раствор морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг, а через 12 часов – в/ж этанол в дозе 3,5 г/кг на протяжении 7-ми, 14-ти и 21-х суток. Особи контрольной группы получали эквиобъемные количества изотонического раствора хлористого натрия (в/б и в/ж с интервалом в 12 часов) в течение 7-21 суток. Декапитацию проводили через час после последнего введения этанола или физиологического раствора.

Морфин-алкогольной постинтоксикационный синдром

Морфиновый и алкогольный постинтоксикационный синдром моделируются в разных вариантах [97, с. 204-206; 102, с. 1938; 103; 140, с. 3687]. Нами применен один из достаточно распространенных методологических подходов [104; 105, с. 45]. В эксперименте использовались 43 белых беспородных крыс-самцов (таблица 2.1).

Моделирование форсированной 5-суточной морфин-алкогольной интоксикации осуществлялось путем в/бр введения 1% раствора морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг и через 12 часов в/ж 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг на протяжении 5-ти суток.

Животных декапитировали через 3 часа (2-я группа), одни, трое и семь суток (3-я, 4-я и 5-я группы соответственно) после последнего введения этанола. Особи контрольной группы (1-я группа) получали эквиобъемные количества изотонического раствора хлористого натрия в/бр и через 12 часов в/ж на протяжении 5-ти суток. Животные контрольной группы были разделены на равные подгруппы и декатированы через 3 часа, одни, трое и семь суток после последнего введения физиологического раствора.

Обработка тканей

У крыс после декапитации выделяли большие полушария (вентральную часть лобной доли), стриатум, гипоталамус, средний мозг (верхний и нижний холмики, покрывку, черную

субстанцию), а также мозжечок, которые замораживали в жидком азоте. Затем образцы тканей (20-80 мг) взвешивали и гомогенизировали в 10 объемах 0,2 М HClO₄, содержащей норвалин (nVal, 0,2 мМ), ванилиновую кислоту (VA, 10 мкМ), а также 50 мг/л этилендиаминтетрауксусную кислоту (ЭДТА) и 50 мг/л Na₂S₂O₅ в качестве антиоксиданта, со скоростью 400-600 об/мин, затем центрифугировали при 4 °С 15 мин (16000 g), супернатант немедленно отделяли от осадка. Хлорнокислые экстракты использовали для анализа.

Определение содержания нейромедиаторов в головном мозге

Метод определения основан на ион-парной ВЭЖХ хлорнокислых экстрактов тканей с детектированием по природной флуоресценции и представляет собой модификацию [206; 207]. Применение детектирования по природной флуоресценции позволяет достичь приемлемой чувствительности [208].

Определение тирозина, триптофана, биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в ткани головного мозга проводили с помощью ион-парной ВЭЖХ. Колонку Zorbax Plus C18 (Agilent Technologies) 2,1x150 мм термостатировали при 28° С. Подвижная фаза: 0,1 М NaH₂PO₄, 0,033 М CH₃COOH, рН=3,45; 110 мг/л октансульфоната натрия, 50 мг/л ЭДТА, 4,4% (об.) ацетонитрила. Скорость потока 0,2 мл/мин. Детектирование по флуоресценции при длине волн: возбуждения – 280 нм, излучения – 340 нм. Объем ввода проб (хлорнокислых экстрактов) 5-10 мкл. Идентификацию определяемых соединений и количественную обработку хроматограмм проводили с использованием метода внутреннего стандарта. Смесь стандартов включала 3,4-диоксифенилаланин (DOPA), тирозин (Tyr), норадреналин (NE), 3-метокси-4-оксифенилэтиленгликоль (MHPG), адреналин (E), 5-окситриптофан (5-HTP), норметанефрин (NM), 3,4-диоксифенилуксусную кислоту (DOPAC), дофамин (DA), сальсолинол (Sal), 5-оксииндолуксусную кислоту (5-HIAA), триптофан (Trp), гомованилиновую кислоту (HVA), 3-метокситирамин (3-MT) и серотонин (5-HT) в концентрациях 1 мкмоль/л. Типичная хроматограммы приведена на рисунках 2.1 (стандарты) и 2.2 (хлорнокислый экстракт мозжечка крысы).

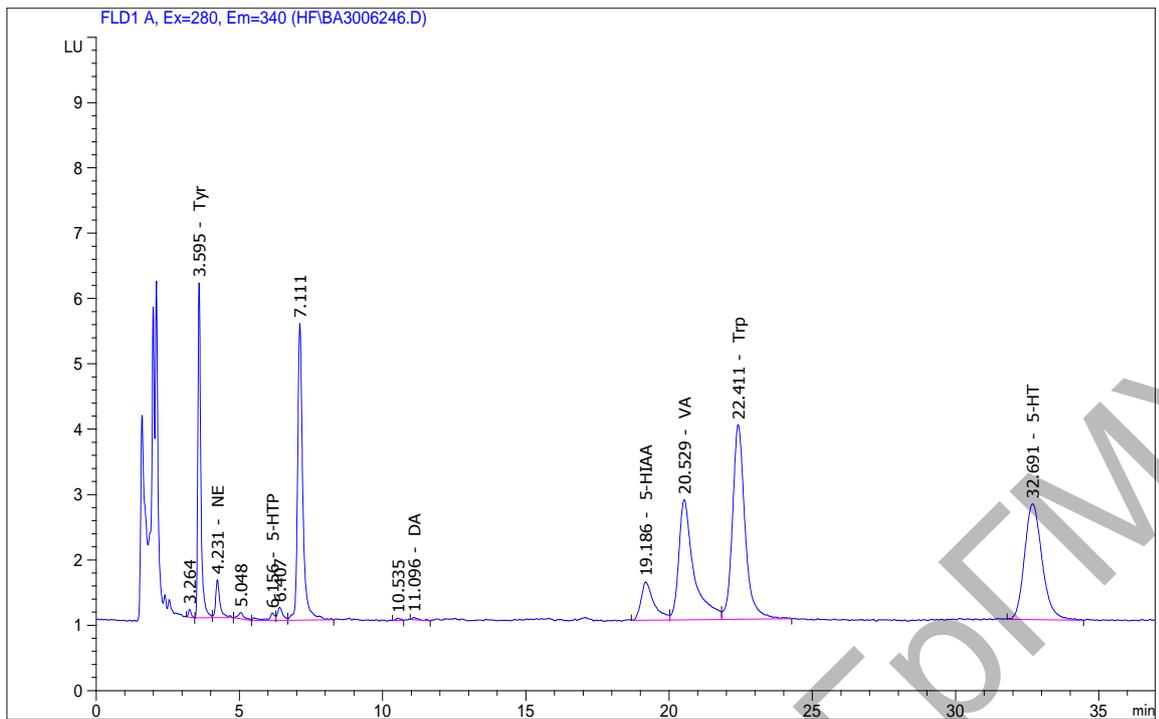


Рисунок 2.1 – Хроматограмма стандартов тирозина, триптофана, биогенных аминов, их предшественников и метаболитов (по 1 мкМ каждого вещества)

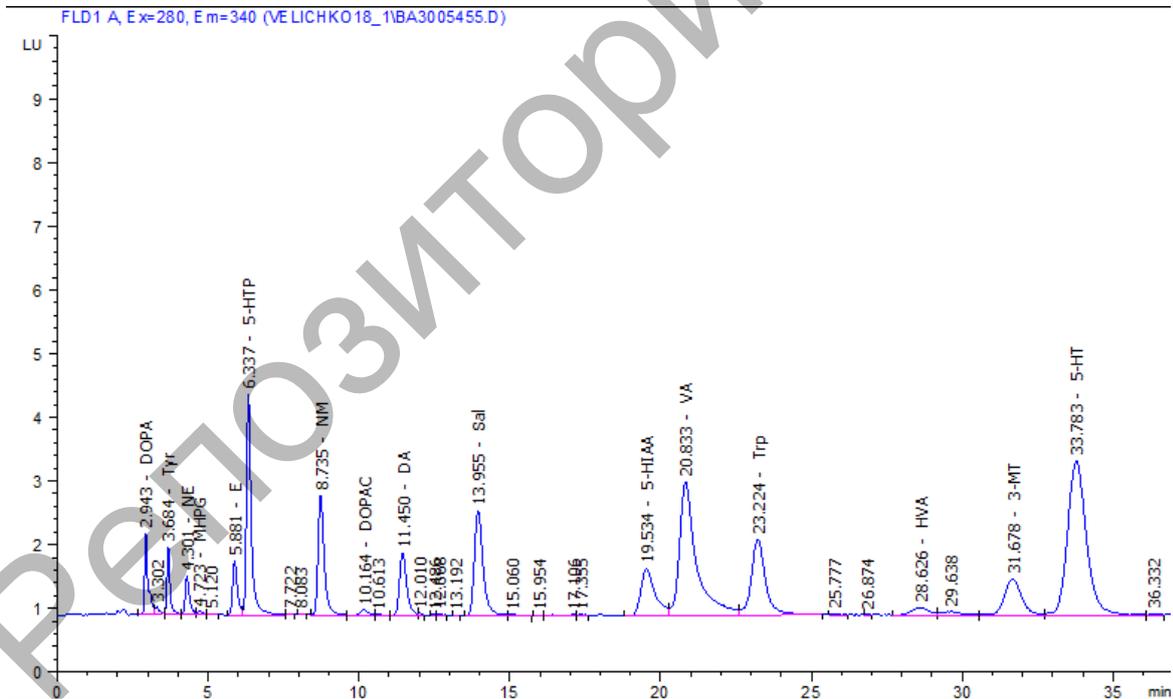


Рисунок 2.2 – Хроматограмма биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в ткани головного мозга крыс (мозжечок)

Детектирование проводилось по флуоресценции (231/445 нм), а обработка хроматограмм – по методу внутреннего стандарта.

Идентификация соединений и количественная обработка производилась с помощью программы Agilent ChemStation V.04.02 путем сравнения результатов анализа исследуемых биологических объектов со стандартной калибровочной кривой искусственной смеси аминокислот. Последняя содержала равные количества определяемых соединений по 500 нмоль/мл каждого и обрабатывалась так же, как соответствующие пробы. Использовался концентрат стандартной смеси физиологических аминокислот (кислых, нейтральных и основных) фирмы «Aldrich» (США), в которую дополнительно вносили компоненты, представляющие интерес и не содержащиеся в данной композиции: цистеиновая кислота (СА), цистеинсульфиновая кислота (CSA), L-глутамин, L-аспарагин и O-фосфоэтаноламин.

Весь цикл аналитического процесса (включая регенерацию колонки 70% раствором ацетонитрила и ее стабилизацию стартовым составом) подвижной фазы составил 91 минуту. Воспроизводимость метода (ОСКО) \pm 2%, а чувствительность – 5 x 10⁻¹² моль в пробе.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью программы Microsoft Excel for Windows (1997-2010), Statistica 10.0 (SN: AXAR207F394425FA-Q). Данные обрабатывались с использованием непараметрических методов. Значимость различий при множественном сравнении определялась по критерию Краскела-Уоллиса с критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез равном 0,05, который позволяет проверить гипотезы о различии более двух независимых выборок по уровню выраженности изучаемого признака. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами был применен U-критерий Манна-Уитни [209, с. 157, 161; 210, с. 175, 181]. Данные представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартиля (25, 75%). Различия между экспериментальными группами считались достоверными при $p < 0,05$. Наличие

корреляционных связей определяли при помощи метода ранговой корреляции Спирмена.

Для выявления различий двух и более групп объектов по нескольким переменным одновременно использовали пошаговый дискриминантный анализ. С помощью данного метода оценивалось качество разделения экспериментальных групп, а также определялись показатели, играющие наибольшую роль в межгрупповых различиях. Для наглядного представления результатов разделения совокупностей изучаемых показателей на классы были построены диаграммы рассеяния канонических значений в пространстве первой (корень 1 – ОХ) и второй дискриминантной функции (корень 2 – ОУ). Коэффициенты стандартизированной канонической дискриминантной функции позволили определить соотношение вкладов переменных в каждую из канонических функций [210, с. 282].

ГЛАВА 3

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ОДНОКРАТНОМ КОМПЛЕКСНОМ ВВЕДЕНИИ ЭТАНОЛА И МОРФИНА

Однократное введение этанола и морфина приводит к стимулированию «системы подкрепления» головного мозга, что проявляется выбросом нейромедиаторов в ЦНС. Дофаминергическая система играет важную роль вощерении и подкреплении алкоголя и морфина [34; 35]. Многие исследования обозначили изменения в этой системе как ключевые факторы острых эффектов этанола и морфина, а также долгосрочные нейроадаптации.

Однократное введение средних доз этанола сопровождается ростом уровня ДА [40], тогда как острая морфиновая интоксикация приводит к снижению его концентрации в мозжечке, гиппокампе, гипоталамусе, таламической области и стволе головного мозга крыс [147, с. 267].

Содержание показателей дофаминергической системы в головном мозге крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации, а также их совместном введении

Однократное введение этанола в дозе (2-я группа) не приводило к существенным изменениям изученных параметров дофаминергической системы в больших полушариях головного мозга крыс (таблица 3.1). Выявлено только повышение концентрации НА в сравнении с контрольными значениями и положительная корреляционная связь в паре тирозин/ГВК ($r_s=0,89$). Это согласуется с литературными данными об изменении метаболизма НА в головном мозге при действии алкоголя [211, с. 24].

Главным источником норадреналина является голубое пятно в стволе головного мозга, норадреналиновые нейроны проецируются практически во все отделы неокортекса, чем и объясняется его высокая концентрация в больших полушариях [54, с. 57].

Таблица 3.1 – Содержание катехоламинов и продуктов их обмена (нмоль/г ткани) в больших полушариях головного мозга крыс при острой алкогольной (3,5 г/кг, в/ж) и морфиновой (10 мг/кг, в/бр) интоксикации, а также при комплексном введении этанола и морфина

Показатель	Контроль (1-я группа) n=6	ОАИ (2-я группа) n=9	ОМИ (3-я группа) n=9	Морфин+ этанол (4-я группа) n=9	Этанол+ морфин (5-я группа) n=9
Тирозин	73,9 (61,4; 107,6)	96,2 (87,5; 109,2)	130,4* (120,8; 199,5)	115,8* (99,8; 136,5)	131,9* (121,7; 152,8)
ДОФА	0,312 (0,248; 0,486)	0,401 (0,336; 0,513)	0,407 (0,369; 0,505)	0,431 (0,414; 0,744)	0,405 (0,314; 0,531)
ДА	0,637 (0,626; 0,994)	0,804 (0,556; 1,090)	0,683 (0,504; 0,987)	0,612 (0,546; 0,879)	0,522 (0,475; 0,597)
3,4-ДОФУК	0,834 (0,799; 0,997)	0,980 (0,754; 1,273)	0,885 (0,716; 1,467)	0,833 (0,704; 0,958)	1,035 (0,562; 1,470)
ГВК	0,574 (0,439; 0,649)	0,530 (0,453; 0,694)	0,527 (0,325; 0,636)	0,679 (0,449; 0,773)	0,655 (0,585; 0,738)
НА	7,61 (6,66; 7,78)	9,34* (8,29; 10,27)	10,01* (9,45; 10,79)	9,60* (9,26; 10,93)	9,01* (8,82; 9,91)

Примечание (здесь и в таблицах 3.2-3.6) – * – достоверно значимые различия с 1-й группой.

После однократного введения морфина (10 мг/кг) (3-я группа) выявлено статистически значимое увеличение уровня тирозина и НА в данном регионе мозга на фоне неизменного содержания ДА. Независимо от очередности введения психоактивных веществ (4-я и 5-я группы) здесь обнаружено статистически значимое увеличение концентрации НА и тирозина, что во многом схоже с изменениями при ОАИ и ОМИ. В 4-й экспериментальной группе выявлена положительная корреляционная взаимосвязь в парах тирозин/ДА ($r_s=0,70$) и ДА/НА ($r_s=0,78$).

Отсутствие изменений большинства изученных показателей дофаминергической нейромедиаторной системы в больших полушариях головного мозга, возможно, объясняется тем, что большая часть ДА (80%) головного мозга выделяется аксонами нигростриатного, а не мезокортикального пути [212].

Увеличение уровня норадреналина в больших полушариях при неизменном содержании метаболитов ДА может указывать на усиление его секреции, причем эта закономерность одинаково выражена как при ОАИ и ОМИ, так и при совместном введении обоих психоактивных веществ.

Результаты пошагового дискриминантного анализа (коэффициент лямбда Уилкса $\lambda=0,24$; критерий Фишера $F(24,81)=1,7134$, $p<0,05$) указывают на наличие достоверных отклонений изученных показателей обмена катехоламинов в больших полушариях при однократном введении ПАВ. Наиболее информативным параметром при этом является тирозин, что подтверждается данными об увеличении его уровня при однократном воздействии морфина и комплексном введении обоих психоактивных веществ.

В стриатуме головного мозга крыс однократное введение этанола (2-я группа) приводило к увеличению содержания ДА и продукта его распада – ГВК – по сравнению с контрольными значениями (таблица 3.2), что может свидетельствовать об ускорении оборота дофамина в данных условиях. Показано, что прилежащее ядро стриатума играет важную роль в опосредовании усиливающих эффектов алкоголя [7], а при проведении сравнения соотношений уровня ДА к 3,4-ДОФУК и ГВК при введении этанола были установлены их высокие значения в данном регионе [46]. На основании полученных данных можно предполагать о повышении активности данной системы при ОАИ в стриатуме. Учитывая уровни продуктов распада дофамина – 3,4-ДОФУК и ГВК – а также низкое содержание НА в данном регионе головного мозга, можно сделать вывод о преобладающих эффектах дофаминергической нейромедиаторной системы в данном регионе мозга, что подтверждается данными других авторов [212].

Доказано, что однократное введение этанола усиливает действие морфина, ингибируя процессы, лежащие в основе клеточной толерантности к морфину. Толерантность является результатом потери функции μ -опиоидных рецепторов, то есть десенсibilизации. Острое воздействие этанола меняет толерантность к морфину в нейронах голубого пятна ствола мозга крыс, влияя на десенсibilизацию μ -опиоидных рецепторов

главным образом посредством протеинкиназа С-зависимого механизма [204, с. 359].

Таблица 3.2 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в стриатуме головного мозга крыс при острой алкогольной (3,5 г/кг, в/ж) и морфиновой (10 мг/кг, в/бр) интоксикации, а также при комплексном введении этанола и морфина

Показатель	Контроль (1-я группа) n=6	ОАИ (2-я группа) n=9	ОМИ (3-я группа) n=9	Морфин+ этанол (4-я группа) n=9	Этанол+ морфин (5-я группа) n=9
Тирозин	81,4 (62,2; 93,0)	94,7 (80,5; 111,1)	105,4* (100,1; 150,0)	95,2• (85,7; 97,9)	132,9* (104,4;136,9)
ДОФА	0,230 (0,207; 0,236)	0,120 (0,096; 0,152)	0,147 (0,064; 0,198)	0,096 (0,054;0,113)	0,167 (0,065;0,200)
ДА	59,4 (58,3; 68,7)	72,6* (63,3; 75,0)	44,4* (26,0; 56,9)	66,9 (60,0; 69,1)	57,3 (55,4; 58,0)
3,4-ДОФУК	8,15 (7,76; 9,36)	10,11 (8,98; 10,54)	9,34 (8,05; 9,64)	8,41 (5,93; 9,33)	10,50 (9,24; 12,58)
ГВК	2,97 (2,51; 3,64)	7,23* (4,74; 8,26)	3,83 (2,34; 5,71)	6,78* (6,10; 7,64)	5,16* (4,68; 5,99)
НА	1,08 (0,78; 1,15)	1,41 (1,22; 1,42)	0,96 (0,80; 1,26)	1,57 (1,13; 1,95)	1,12 (0,85; 1,28)

Острая морфиновая интоксикация (3-я группа) сопровождалась достоверно значимым снижением концентрации ДА в стриатуме по сравнению с 1-й группой и появлением положительной корреляционной связи в паре тирозин/ГВК ($r_s=0,67$) (таблица 3.2). Это согласуется с литературными данными о препятствовании нигростриатного высвобождения ДА и экстранейронального метаболизма, опосредованного μ -опиоидными рецепторами, после однократного введения (10 мг/кг) морфина [137, с. 414]. Отмечается важная роль гипоактивности дофаминергической системы лимбических структур мозга в проявлении депрессивного состояния [161, с. 1578].

Комплексная интоксикация морфином и этанолом (4-я группа) приводила к росту концентрации ГВК в стриатуме по сравнению с контрольными значениями (таблица 3.2) на фоне стабильного уровня остальных исследованных показателей

дофаминергической системы. Это сопровождалось наличием положительной корреляционной связи в парах тирозин/ДА ($r_s=0,68$), ДА/3,4-ДОФУК ($r_s=0,72$) и ДА/ГВК ($r_s=0,78$), а также отрицательной – в паре ДОФА/ДА ($r_s=-0,80$) в данном регионе ЦНС. Такой характер нейромедиаторных изменений при комплексной интоксикации обоими ПАВ может свидетельствовать, с одной стороны, о росте синаптического выброса ДА, а с другой – о повышении активности дофаминовой системы при введении этанола с предшествующей морфинизацией (4-я группа).

Достоверно значимый рост концентрации ГВК и тирозина выявлен при комплексном введении этанола и морфина (5-я группа) в стриатуме по сравнению с контролем, при этом обнаружена положительная корреляционная связь в парах тирозин/3,4-ДОФУК ($r_s=0,68$) и ДОФА/ДА ($r_s=0,73$). При ОАИ в данном регионе мозга происходило увеличение уровня дофамина, а при ОМИ – его снижение. Вместе с тем, комплексное введение обоих ПАВ независимо от очередности сопровождалось ростом уровня ГВК, но не самого нейромедиатора. Имеющиеся в настоящее время литературные данные позволяют предполагать, что этанол увеличивает опиоидную нейротрансмиссию и, что эта активация является частью механизма, ответственного за его усиливающие эффекты. Результаты доклинических исследований показывают, что вызванное потреблением алкоголя высвобождение ДА, снижается при введении опиоидных антагонистов [203, с. 339].

Таким образом, в стриатуме ОАИ и ОМИ обладают противоположными эффектами в отношении содержания ДА. Повышение уровня ГВК при однократном введении этанола указывает на вероятную активацию дофаминергической системы, что не прослеживается при ОМИ. Острая комплексная интоксикация вне зависимости от очередности введения психоактивных веществ не изменяет содержание ДА в стриатуме при повышенном уровне ГВК.

По данным пошагового дискриминантного анализа ($\lambda=0,11$, $F(24,98)=3,58$, $p<0,00001$) наиболее значимыми показателями, определяющими характер изменений при однократном введении этанола и морфина, являются тирозин, ДА и ГВК (рисунок 3.1).

Эффекты этанола и морфина приводят к отклонению областей расположения на плоскости точек координат показателей в группах «этанол+морфин» от таковых в группе «контроль». Обращает на себя внимание однонаправленное смещение облаков данных дофаминовой системы в группах «ОАИ» и «морфин и этанол», а также «ОМИ» и «этанол+морфин».

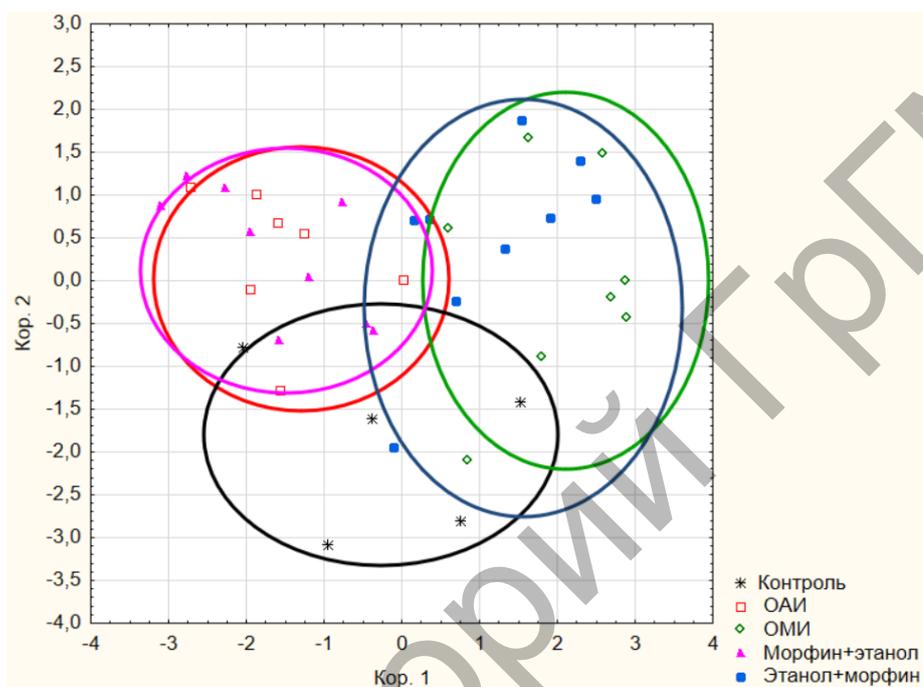


Рисунок 3.1 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в стриатуме головного мозга крыс при остром воздействии этанола, морфина и комплексном их введении

В гипоталамусе содержание дофамина было ниже концентрации норадреналина (таблица 3.3), что в совокупности с высоким уровнем продуктов распада ДА может, в определенной степени, указывать на более высокую скорость оборота НА в данной структуре мозга. Дофамин вообще неоднородно распределен по всему мозгу: так вентральная часть лобной доли и ствол мозга – области с умеренным содержанием нейромедиатора, мозжечок – с низким, а стриатум – с высоким [53].

При ОМИ в данном регионе головного мозга наблюдался рост уровня тирозина и 3,4-ДОФУК по сравнению с контролем. Концентрация самого нейромедиатора при этом не изменялась,

но была выявлена положительная корреляционная связь в парах тирозин/3,4-ДОФУК ($r_s=0,86$) и ДА/НА ($r_s=0,68$). Это согласуется с литературными данными о наличии наиболее значительных сдвигов параметров дофаминергической системы в стриатуме у мышей-самцов линии C57Bl при введении морфина (20 мг/кг), который не влиял на баланс моноаминов в префронтальной коре, гипоталамусе, гиппокампе и миндалевидном теле, что сопровождалось проявлением гиперлокомоторной активности животных [134, с. 29].

Таблица 3.3 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в гипоталамусе головного мозга крыс при острой алкогольной (3,5 г/кг, в/ж) и морфиновой (10 мг/кг, в/бр) интоксикации, а также при комплексном введении этанола и морфина

Показатель	Контроль (1-я группа) n=6	ОАИ (2-я группа) n=9	ОМИ (3-я группа) n=9	Морфин+ этанол (4-я группа) n=9	Этанол+ морфин (5-я группа) n=9
Тирозин	80,7 (59,2; 97,7)	99,1 (85,0; 113,9)	124,0* (120,2; 176,3)	94,2 (88,3; 105,8)	131,7* (120,7; 137,5)
ДОФА	0,065 (0,042; 0,073)	0,066 (0,050; 0,079)	0,049 (0,037; 0,068)	0,100 (0,075; 0,135)	0,051 (0,049; 0,053)
ДА	3,08 (2,51; 3,10)	2,75 (2,17; 3,59)	2,15 (1,99; 2,58)	2,02*° (1,64; 2,32)	2,03* (1,86; 2,18)
3,4- ДОФУК	2,44 (1,38; 3,60)	1,31 (1,21; 3,07)	4,21* (3,89; 4,39)	4,25*° (3,19; 6,18)	3,85* (3,57; 4,61)
ГВК	0,858 (0,630; 0,956)	1,038 (0,966; 1,371)	0,568 (0,479; 0,622)	0,802° (0,504; 1,047)	0,552 (0,504; 0,677)
НА	45,4 (41,2; 50,6)	48,2 (44,0; 49,7)	40,1 (38,2; 42,9)	40,9° (37,6; 46,3)	34,7*• (31,1; 37,0)

Комплексная интоксикация ПАВ в очередности морфин+этанол (4-я группа) в гипоталамусе сопровождалась снижением концентрации ДА и ростом продукта его распада – 3,4-ДОФУК – по сравнению с контролем и наличием сильной положительной корреляционной связи в паре тирозин/ГВК ($r_s=0,9$) (таблица 3.3.). Это может свидетельствовать об определенном ускорении процессов распада медиатора при совместном действии психоактивных веществ. В 4-й экспериментальной группе выявлено статистически

значимое снижение содержания ДА, НА, ГВК и увеличение уровня

3,4-ДОФУК в данном регионе мозга по сравнению со 2-й группой. Таким образом, однократное комплексное введение психоактивных веществ в режиме морфин+этанол в гипоталамусе приводит либо к усилению процессов распада ДА, либо к снижению его синтеза.

Однократное введение психоактивных веществ в очередности этанол+морфин в гипоталамусе экспериментальных животных 5-й группы сопровождалось статистически значимым повышением содержания тирозина, 3,4-ДОФУК и снижением уровня ДА, а также НА по сравнению с контрольной группой (таблица 3.3). Учитывая, что основной пул ДА локализуется в стриатуме (нигростриатная и мезолимбическая проекции), префронтальной коре (мезокортикальная) и гипофизе, при определении содержания ДА в гипоталамусе, по-видимому, преобладает его сомато-дендритное высвобождение, играющее важную роль в ауторегуляции ДА-синтезирующих нейронов гипоталамуса [213, с. 385].

У животных 5-й экспериментальной группы выявлено уменьшение концентрации НА по сравнению с группой, которой вводили только морфин (3-я группа), значения остальных исследованных показателей дофаминергической системы в гипоталамусе не отличались от таковых при ОМИ (таблица 3.3).

Из представленных результатов следует, что острая комплексная интоксикация морфином и этанолом (вне зависимости от очередности их введения) снижает содержание ДА в гипоталамусе и повышает уровень 3,4-ДОФУК. Это свидетельствует о вероятном снижении секреции нейромедиатора и активации дофаминергической системы в данных экспериментальных условиях. При ОМИ и ОАИ в гипоталамусе данный эффект не проявляется, что, вероятнее всего, является следствием потенцирования действия этанола и морфина.

Известно, что дофаминергические нейроны локализованы в черной субстанции и вентральной тегментальной зоне среднего мозга, а их аксоны достигают разных ядер стриатума (вентральных, дорсальных, промежуточных), гипоталамуса, вентральной части коры больших полушарий и др. [35].

Отмечается участие определенных путей вентральной тегментальной области и дорсального ядра шва в регуляции поведения, связанного с употреблением алкоголя [7].

При ОМИ наблюдается падение уровней продуктов катаболизма ДА – 3,4-ДОФУК, ГВК – в среднем мозге крыс по сравнению с контрольной группой (таблица 3.4) и наличие сильной отрицательной корреляционной связи в паре ДА/3,4-ДОФУК ($r_s = -0,72$), что может быть признаком снижения активности дофаминергической системы в данных экспериментальных условиях.

При комплексной интоксикации морфином и этанолом (4-я группа) не наблюдалось существенных изменений исследованных показателей дофаминергической системы в среднем мозге экспериментальных животных в сравнении с особями 1-й и 2-й группы (таблица 3.4). Следует отметить только увеличение концентрации тирозина по сравнению с контрольными значениями в данных условиях, что также наблюдалось при обособленном введении алкоголя и наркотика. Это увеличение в данных условиях может быть следствием трансформации пула свободных аминокислот или снижения активности фермента тирозин-3-гидроксилазы, который лимитирует скорость метаболизма тирозина в мозге [89, с. 17].

В среднем мозге при острой алкогольно-морфиновой интоксикации (5-я группа) наблюдался статистически значимый рост концентрации тирозина, а также снижение уровня ГВК в сравнении с контролем (таблица 3.4). При этом установлена сильная положительная корреляционная связь в паре ДА/3,4-ДОФУК ($r_s = 0,82$). Падение концентрации ГВК, отмечалось также при ОАИ и ОМИ, но отсутствовало при комплексном введении психоактивных веществ в режиме морфин+этанол (4-я группа).

Необходимо отметить, что общей закономерностью в динамике изменения исследованных показателей дофаминергической нейромедиаторной системы в среднем мозге при обособленном введении психоактивных веществ и острой комплексной алкогольно-морфиновой интоксикации является снижение уровней продуктов катаболизма ДА, на фоне неизменного содержания самого нейромедиатора.

Таблица 3.4 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в среднем мозге крыс при острой алкогольной (3,5 г/кг, в/ж) и морфиновой (10 мг/кг, в/бр) интоксикации, а также при комплексном введении этанола и морфина

Показатель	Контроль (1-я группа) n=6	ОАИ (2-я группа) n=9	ОМИ (3-я группа) n=9	Морфин+ этанол (4-я группа) n=9	Этанол+ морфин (5-я группа) n=9
Тирозин	65,3 (53,5; 84,5)	85,0* (80,0; 103,9)	147,0* (108,7; 154,9)	88,2* (84,1; 90,7)	128,4* (108,8; 138,6)
ДОФА	0,054 (0,042; 0,055)	0,060 (0,055; 0,069)	0,046 (0,031; 0,053)	0,045 (0,031; 0,060)	0,052 (0,042; 0,061)
ДА	0,562 (0,487; 0,903)	0,720 (0,663; 0,781)	0,750 (0,619; 0,838)	0,612 (0,584; 0,903)	0,629 (0,569; 0,841)
3,4- ДОФУК	3,58 (3,26; 4,71)	4,15 (3,96; 4,57)	2,21* (1,44; 2,69)	3,85 (3,47; 4,16)	2,06 (1,85; 3,29)
ГВК	1,253 (1,102; 1,308)	0,712* (0,496; 0,950)	0,641* (0,549; 0,676)	1,064 (0,827; 1,162)	0,755* (0,590; 0,894)
НА	7,97 (6,48; 10,36)	9,79 (9,68; 10,69)	8,64 (7,81; 9,38)	10,11 (9,40; 10,65)	8,87 (8,47; 9,54)

По данным пошагового дискриминантного анализа ($\lambda=0,22$, $F(24,11)=2,59$, $p<0,00004$), наиболее значимыми показателями, определяющими характер изменений при действии этанола и морфина, являются тирозин и ГВК. Области расположения точек координат основных показателей дофаминергической системы групп «ОАИ» и «ОМИ» на плоскости двух главных компонент несколько отстоят от области расположения «облаков» данных группы «контроль». При комплексном введении этанола и морфина, а также морфина и этанола области расположения показателей приближается к области расположения точек координат при ОМИ и ОАИ соответственно, образуя небольшие зоны перекрытия с контрольной группой (рисунок 3.2).

Хорошо известна связь мозжечка со многими отделами головного мозга. Он является не только центром координации движений и равновесия, но и принимает непосредственное участие в регуляции ряда других важных функций организма.

Прямые гипоталамо-церебеллярные проекции мозжечка берут начало от нейронов ядер гипоталамуса и заканчиваются на нейронах мозжечковых ядер, а в его кору поступают в качестве многослойных волокон. Прямые мозжечково-гипоталамические пути выхода из ядер мозжечка могут достигать нейронов ядер гипоталамуса [9, с. 338; 10, с. 569; 173, с. 50].

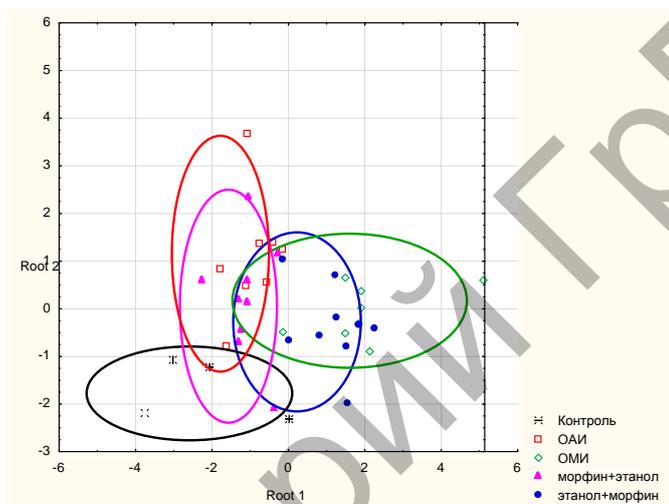


Рисунок 3.2 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в среднем мозге крыс при остром воздействии этанола, морфина и комплексном их введении

При ОМИ (3-я группа) в мозжечке уровни изученных показателей дофаминергической системы не отличались от контроля (таблица 3.5). Изменения при комплексной морфин-алкогольной интоксикации (4-я группа) соответствовали таковым при действии только этанола (2-я группа), что проявлялось ростом уровня НА по сравнению с контролем и наличием отрицательной корреляционной связи в парах тирозин/ДОФА ($r_s=-0,8$), тирозин/3,4-ДОФУК ($r_s=-0,8$), ДОФА/ДА ($r_s=-0,73$) и ДА/3,4-ДОФУК ($r_s=-0,73$), а также положительной – в парах тирозин/ДОФА ($r_s=0,8$), и ДА/ГВК ($r_s=0,73$).

Известно, что мозжечок относится к регионам головного мозга с низким содержанием дофамина [53], что согласуется

с результатами наших экспериментов (таблица 3.5). Однократное введение этанола крысам (2-я группа) сопровождалось статистически значимым ростом концентрации НА и тирозина, а также появлением сильной отрицательной корреляционной связи в парах тирозин/ДОФА ($r_s=-0,82$) и тирозин/3,4-ДОФУК ($r_s=-0,82$), тогда как остальные исследованные показатели дофаминергической системы статистически значимо не отличались от контроля. Изменение изученных параметров дофаминергической системы при введении психоактивных веществ в очередности этанол+морфин (5-я группа) схожи с таковыми при действии только опиата (3-я группа) (таблица 3.5). Следует отметить выявленное повышение концентрации тирозина в мозжечке во всех экспериментальных группах, что наблюдалось и в среднем мозге. Подобные изменения отмечались в больших полушариях при ОМИ и комплексном введении обоих психоактивных веществ.

Таблица 3.5 – Содержание катехоламинов и продуктов их обмена (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс при острой алкогольной (3,5 г/кг, в/ж) и морфиновой (10 мг/кг, в/бр) интоксикации, а также при комплексном введении этанола и морфина

Показатель	Контроль (1-я группа) n=6	ОАИ (2-я группа) n=9	ОМИ (3-я группа) n=9	Морфин+ этанол (4-я группа) n=9	Этанол+ морфин (5-я группа) n=9
Тирозин	77,1 (64,0;90,0)	104,5* (90,1;118,5)	131,5* (105,0;174,3)	98,7*• (89,3;103,5)	125,0*°# (116,8;146,3)
ДОФА	0,396 (0,299;0,400)	0,386 (0,348;0,482)	0,376 (0,319;0,468)	0,315 (0,245;0,388)	0,403 (0,301;0,485)
ДА	0,133 (0,120;0,346)	0,198 (0,179;0,244)	0,208 (0,189;0,279)	0,214 (0,191;0,294)	0,246 (0,126;0,324)
3,4- ДОФУК	0,98 (0,77;1,13)	0,87 (0,65;0,99)	0,74 (0,639;0,969)	0,85 (0,65;1,00)	0,75 (0,60;0,86)
ГВК	0,55 (0,41;0,84)	0,67 (0,53;0,74)	0,65 (0,48;0,71)	0,57 (0,52;0,67)	0,65 (0,49;0,97)
НА	5,307 (4,284;5,371)	7,436* (6,664;7,576)	6,527 (5,795;7,533)	6,906* (6,486;7,316)	5,981 (5,114;6,329)

Известно, что норадреналин – это нейромедиатор, который действует локально, в непосредственной близости от мест его высвобождения. Увеличение концентрации НА в ответ на различные раздражители оказывает комплексное физиологическое действие в значительной степени из-за большого разнообразия норадренергических рецепторов. Его основное влияние на функцию ЦНС заключается в усилении состояния возбуждения [214, с. 2048; 215, с. 1-2].

По данным пошагового дискриминантного анализа ($\lambda=0,33$, $F(24,11)=1,72$, $p<0,05$) наиболее значимым показателем, оказывающим влияние на изменение расположения точек координат основных показателей отдельных групп на плоскости двух главных компонент в мозжечке, является тирозин. Области расположения точек координат показателей экспериментальных групп в значительной мере перекрываются и мало различаются между собой.

Таким образом, ОАИ сопровождается незначительными изменениями изученных показателей дофаминергической системы в исследованных отделах мозга, при этом отмечается рост уровня ДА только в стриатуме. Однократное введение морфина приводит к противоположному алкогольной интоксикации изменению уровня ДА в стриатуме, а в среднем мозге происходит снижение уровней продуктов его катаболизма. При комплексном введении этанола и морфина наблюдается снижение содержания ДА только в гипоталамусе, что не зависит от очередности введения психоактивных веществ. Нейромедиаторные изменения при комплексной интоксикации алкоголем и наркотиком отличаются от таковых при введении одного психоактивного вещества в стриатуме, среднем мозге, гипоталамусе и во многом соответствуют эффектам последнего вводимого вещества в больших полушариях и мозжечке.

Содержание показателей серотонинергической системы в головном мозге крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации и совместном введении этанола и морфина

Нарушения функционального состояния серотонинергической нейромедиаторной системы имеют

отношение к формированию депрессии, что является распространенным состоянием при употреблении различных психоактивных веществ. Изменение уровня серотонина в головном мозге, а также нарушения со стороны его рецепторов приводит к формированию стресса [80, с. 14]. Сниженная концентрация нейромедиатора в ликворе сопровождается повышенной агрессивностью и тревожностью [50]. Показано участие серотонинергических нейронов в регуляции поведения, связанного с употреблением алкоголя [7]. Предполагают, что этанол может активировать серотонинергическую систему в регионах мозга, включающих «систему подкрепления».

В больших полушариях при острой алкогольной интоксикации не выявлено изменений уровней исследованных показателей серотонинергической системы (2-я группа) (таблица 3.6). При ОМИ (3-я группа) здесь наблюдалось повышение уровня триптофана, 5-окситриптофана, 5-ОИУК по сравнению с контролем, это согласуется с выявлением положительной корреляционной связи в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,8$), триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,7$) и может быть признаком ускорения оборота серотонина в данных экспериментальных условиях. Это согласуется с литературными данными о повышении концентрации 5-ОИУК и триптофана в переднем мозге и стволе крыс без какой-либо модификации самого медиатора при подкожном введении наркотика в дозе 10 мг/кг [148, с. 291]. Имеются данные о повышении концентрации серотонина в больших полушариях при однократном внутрибрюшинном введении 1% морфина гидрохлорида крысам в дозе 20 мг/кг [6, с. 53].

Таблица 3.6 – Содержание параметров серотонинергической системы (нмоль/г ткани) в головном мозге крыс при острой алкогольной (3,5 г/кг, в/ж) и морфиновой (10 мг/кг, в/бр) интоксикации, а также комплексном введении этанола и морфина

Показатель	Контроль (1-я группа) n=6	ОАИ (2-я группа) n=9	ОМИ (3-я группа) n=9	Морфин + этанол (4-я группа) n=9	Этанол + морфин (5-я группа) n=9
	1	2	3	4	5
Большие полушария					
Триптофан	34,9 (24,1; 49,2)	31,6 (27,2; 39,8)	69,0* (64,5; 91,3)	42,6° (36,7; 46,3)	68,1* (64,8; 72,3)
5-окситриптофан	0,100 (0,049; 0,160)	0,094 (0,081; 0,120)	0,303* (0,249; 0,400)	0,114 (0,099; 0,142)	0,259* (0,210; 0,311)
Серотонин	2,62 (2,06; 3,12)	2,52 (2,31; 2,84)	2,48 (2,06; 2,71)	2,80 (2,06; 4,19)	2,10 (1,51; 2,52)
5-ОИУК	1,59 (1,10; 2,38)	1,56 (1,20; 1,65)	2,48* (2,22; 3,89)	1,69 (1,02; 1,97)	2,05 (1,71; 2,80)
Стриатум					
Триптофан	37,7 (26,5; 54,4)	35,6 (32,9; 42,2)	67,9* (63,6; 76,5)	37,3 (35,3; 41,6)	75,0* (68,5; 86,6)
5-окситриптофан	0,086 (0,055; 0,12)	0,178* (0,116; 0,191)	0,106 (0,096; 0,118)	0,175 (0,130; 0,186)	0,132 (0,111; 0,162)
Серотонин	3,54 (2,60; 4,56)	3,42 (3,03; 3,86)	3,84 (3,49; 4,39)	3,98 (3,49; 4,64)	3,83 (3,51; 4,23)
5-ОИУК	3,12 (2,67; 3,94)	4,00 (3,73; 4,64)	5,58* (5,18; 7,10)	4,71* (4,61; 5,88)	6,22* (5,99; 6,30)
Гипоталамус					
Триптофан	39,3 (25,2; 57,2)	35,9 (33,1; 41,2)	75,0* (68,7; 91,1)	38,4 (33,8; 41,4)	73,9* (72,1; 76,6)

Продолжение таблицы 3.6

	1	2	3	4	5
5-окситриптофан	0,449 (0,283; 0,781)	0,346 (0,285; 0,552)	0,903* (0,796; 1,140)	0,655 (0,360; 0,684)	0,959* (0,894; 0,986)
Серотонин	9,72 (8,21; 10,17)	11,33* (10,53; 12,14)	9,73 (9,35; 10,18)	10,72 (9,97; 11,97)	9,15* (8,70; 9,52)
5-ОИУК	2,83 (1,91; 3,10)	2,75 (2,17; 3,59)	2,15 (1,99; 2,58)	2,04 (1,66; 2,38)	2,06 (1,88; 2,26)
Средний мозг					
Триптофан	37,4 (20,6; 50,6)	32,5 (30,0; 39,5)	75,7* (61,3; 89,8)	35,8 (32,7; 41,4)	70,1* (69,1; 85,6)
5-окситриптофан	0,210 (0,157; 0,275)	0,242 (0,216; 0,278)	0,400* (0,280; 0,509)	0,284 (0,259; 0,376)	0,413* (0,358; 0,503)
Серотонин	8,62 (6,20; 9,24)	9,51* (9,41; 10,64)	8,44 (7,41; 8,84)	10,43* (9,77; 11,32)	7,93 (7,62; 8,97)
5-ОИУК	7,77 (6,17; 10,90)	8,28 (7,55; 8,53)	15,48* (12,85; 15,96)	8,82 (8,08; 9,50)	13,75* (11,91; 14,53)
Мозжечок					
Триптофан	35,1 (22,3; 44,6)	36,4 (31,5; 39,8)	76,6* (61,1; 103,6)	37,9 (36,5; 41,9)	68,1* (62,4; 76,3)
5-окситриптофан	0,024 (0,018; 0,024)	0,027 (0,023; 0,031)	0,039 (0,027; 0,056)	0,040 (0,021; 0,045)	0,026 (0,021; 0,039)
Серотонин	0,193 (0,110; 0,200)	0,245 (0,185; 0,297)	0,307* (0,259; 0,358)	0,195 (0,188; 0,244)	0,221* (0,210; 0,256)
5-ОИУК	0,327 (0,320; 0,380)	0,269 (0,201; 0,281)	0,581* (0,457; 0,663)	0,338 (0,269; 0,432)	0,481* (0,359; 0,590)

В больших полушариях поочередное введение морфина и этанола (4-я группа) не приводило к изменению показателей серотонинергической системы в сравнении с контролем. При этом выявлена сильная положительная корреляционная связь в паре серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,85$). Этанол-морфиновая интоксикация (5-я группа) сопровождалась повышением уровня триптофана и 5-окситриптофана по сравнению с контрольной группой в данном регионе мозга и наличием положительной корреляционной связи в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,75$), а также серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,85$).

Известно, что при однократном введении морфина увеличивается содержание 5-окситриптофана и серотонина в разных областях мозга (15-35%) [221]. При этом отмечается, что эффекты морфина связаны со сверхчувствительностью 5-НТ1А серотониновых рецепторов и альфа-2-адренорецепторов (ауторецепторов и гетерорецепторов), модулирующих синтез моноаминов в головном мозге, что может быть причиной формирования зависимости от наркотика.

Результаты пошагового дискриминантного анализа ($\lambda=0,19$, $F(16,98)=4,42$, $p<0,00001$) в больших полушариях мозга отражают значительные отклонения области расположения на плоскости главных координат показателей обмена серотонина в группах «ОМИ» и «этанол+морфин» от области расположения показателей контрольной группы, причем наибольший вклад в эти изменения вносят показатели серотонин и 5-ОИУК (рисунок 3.3).

При острой алкогольной интоксикации (ОАИ) и совместном введении психоактивных веществ (морфин+этанол) область расположения данных серотонинергической системы практически перекрывается с областью таковых у контрольной группы. Это подтверждает предположение об активации оборота серотонина при однократном введении морфина и комплексном введении веществ в очередности этанол+морфин, но ослаблении этих изменений при острой алкогольной интоксикации (ОАИ) и совместном введении психоактивных веществ (морфин+этанол).

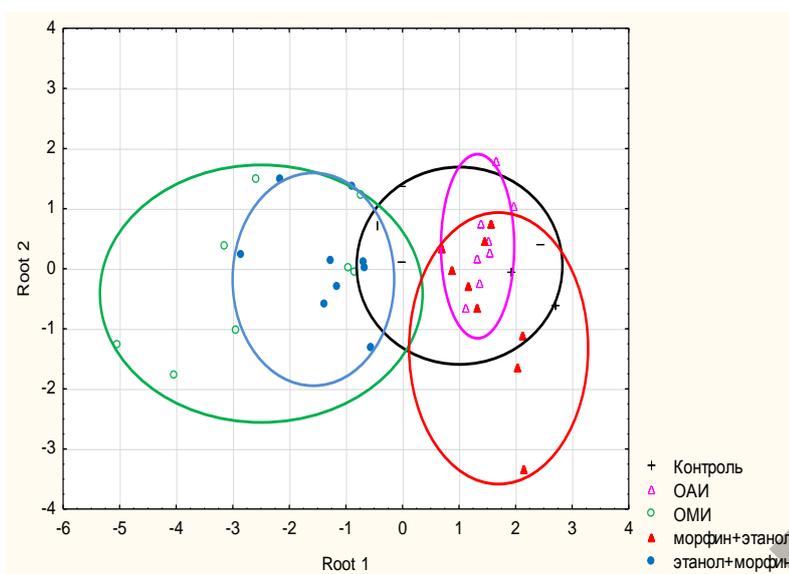


Рисунок 3.3 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей серотонинергической системы в больших полушариях головного мозга крыс при остром воздействии этанола, морфина и комплексном их введении

В стриатуме было выявлено некоторое изменение функциональной активности серотонинергической нейромедиаторной системы при ОАИ, что проявлялось ростом уровня 5-окситриптофана (таблица 3.6). Однократное введение наркотика (3-я группа) сопровождалось повышением уровня триптофана и 5-ОИУК в данном регионе мозга и наличием положительной корреляционной связи в парах 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,67$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,77$).

При комплексной морфин-алкогольной интоксикации (4-я группа) в стриатуме наблюдался достоверно значимый рост уровня продукта катаболизма серотонина – 5-ОИУК – в сравнении с контролем (таблица 3.6), а также наличие положительной корреляционной связи в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,73$), триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,71$), 5-окситриптофан/серотонин ($r_s=0,68$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,83$).

Изменение очередности введения ПАВ на этанол+морфин (5-я группа) сопровождалось аналогичными изменениями показателей серотонинергической системы в стриатуме, как и при ОМИ, а также исчезновением всех выявленных ранее корреляционных связей. Таким образом можно отметить, что изменения, выявленные при данной периодичности введения

психоактивных веществ, соответствуют эффекту последнего вводимого вещества, чего не отмечалось при морфин-алкогольной интоксикации (4-я группа).

Результаты пошагового дискриминантного анализа ($\lambda=0,13$, $F(16,98)=5,91$, $p<0,00001$) в целом подтверждают выявленные отклонения параметров серотонинергической системы при различных вариантах воздействия этанола и морфина в стриатуме. На графике канонических значений в пространстве 1-й и 2-й дискриминантных функций «облака» данных серотониновой системы при действии этанола (ОАИ) и комплексном введении обоих психоактивных веществ в очередности морфин+этанол образуют общий конгломерат с данными группы «контроль», что также наблюдалось и в больших полушариях (рисунок 3.3 и 3.4).

Расположение параметров групп «ОМИ» и «этанол+морфин» смещены относительно 1-й дискриминантной функции от контрольных значений с небольшими зонами перекрытий (рисунок 3.4).

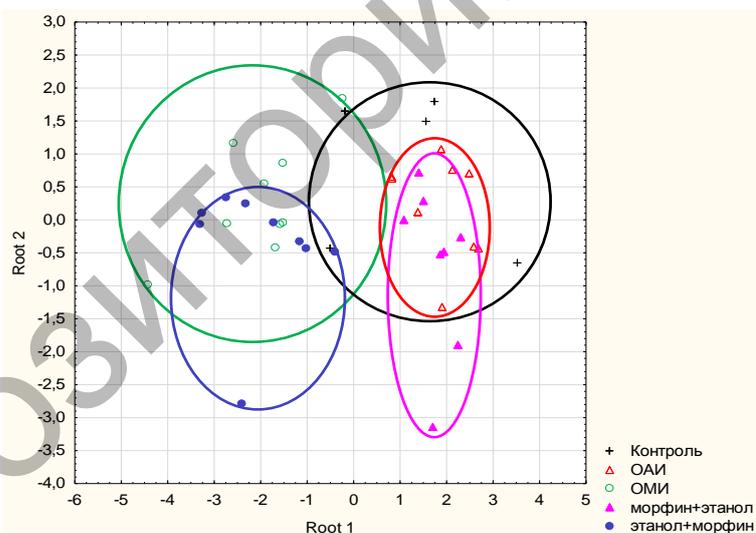


Рисунок 3.4 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей серотонинергической системы в стриатуме головного мозга крыс при остром воздействии этанола, морфина и комплексном их введении

В гипоталамусе, по нашим данным, роль системы серотонина представляется еще более значимой, так как содержание нейромедиатора и 5-ОИУК контрольной группе достаточно высоко (таблица 3.6).

Острая алкогольная интоксикация (2-я группа) сопровождалась статистически значимым ростом концентрации серотонина по сравнению с контролем на фоне неизменного содержания остальных показателей. Это согласуется с литературными данными об увеличении уровня данного нейромедиатора в таламической области и стволе головного мозга крыс при ОАИ [6, с. 54-57]. Высказывается предположение, что алкоголь регулирует уровень серотонина в синапсах клеток мозга и изменяет деятельность серотонин-специфических рецепторных белков в постсинаптической мембране [51, с. 1567].

Однократное введение морфина (3-я группа) в гипоталамусе приводило к повышению уровня предшественника серотонина – 5-окситриптофана (таблица 3.5). Комплексное воздействие наркотика и алкоголя (4-я группа) в данном регионе мозга не сопровождалось существенными изменениями в содержании изученных параметров серотонинергической системы по сравнению с 1-й и 2-й группами. При этом обнаружено наличие сильной положительной корреляционной связи в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,87$) и триптофан/серотонин ($r_s=0,81$).

При алкогольно-морфиновой интоксикации (5-я группа) изменения в гипоталамусе были схожи с таковыми при введении только морфина (повышен уровень триптофана и 5-окситриптофана). Триптофан – незаменимая аминокислота, проходящая через ГЭБ. Соотношение незаменимых аминокислот триптофана и тирозина в плазме является важной детерминантой синтеза нейротрансмиттеров. Их чрезмерное поступление в головной мозг через ГЭБ влияет на скорость синтеза катехоламинов [90, с. 90]. Доказано, что введение морфина приводит к поглощению триптофана из большого круга кровообращения в мозг [173, с. 50].

Результаты пошагового дискриминантного анализа ($\lambda=0,14$, $F(16,95)=5,45$, $p<0,00001$) подтверждают достоверно значимые изменения показателей серотонинергической системы в гипоталамусе, где основной вклад в межгрупповые различия вносят серотонин и триптофан. Области расположения на плоскости двух главных компонент показателей обмена серотонина в группах «ОАИ» и «морфин+этанол» располагаются

рядом либо перекрывают область расположения показателей контрольной группы (рисунок 3.5).

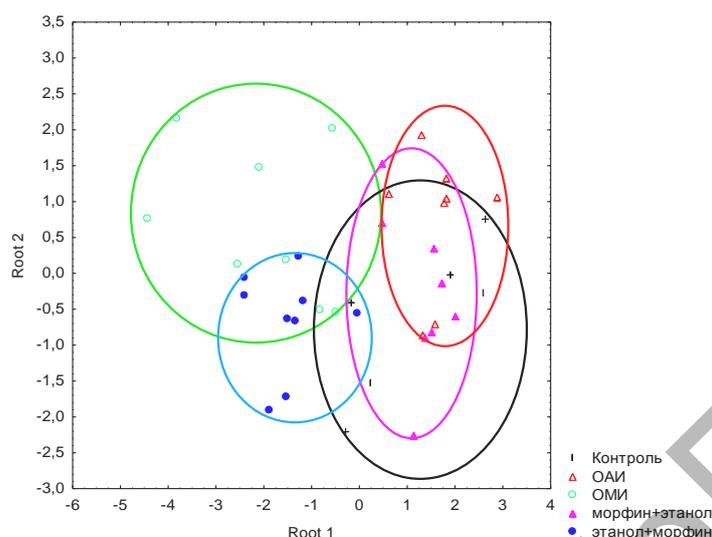


Рисунок 3.5 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей серотонинергической системы в гипоталамусе головного мозга крыс при остром воздействии этанола, морфина и комплексном их введении

В среднем мозге ОАИ (2-я группа) сопровождалась достоверно значимым ростом уровня серотонина по сравнению с контролем (таблица 3.6) и наличием положительной корреляционной связи в паре триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,85$), что также наблюдалось и в гипоталамусе в данных экспериментальных условиях. Серотонин – медиатор, контролирующий агрессивное поведение и выраженность тревожных проявлений на фоне меняющихся условий внешней среды [50]. Показано, что алкоголь усиливает действие нейромедиатора через рецептор 5-НТ3R [51, с. 1567].

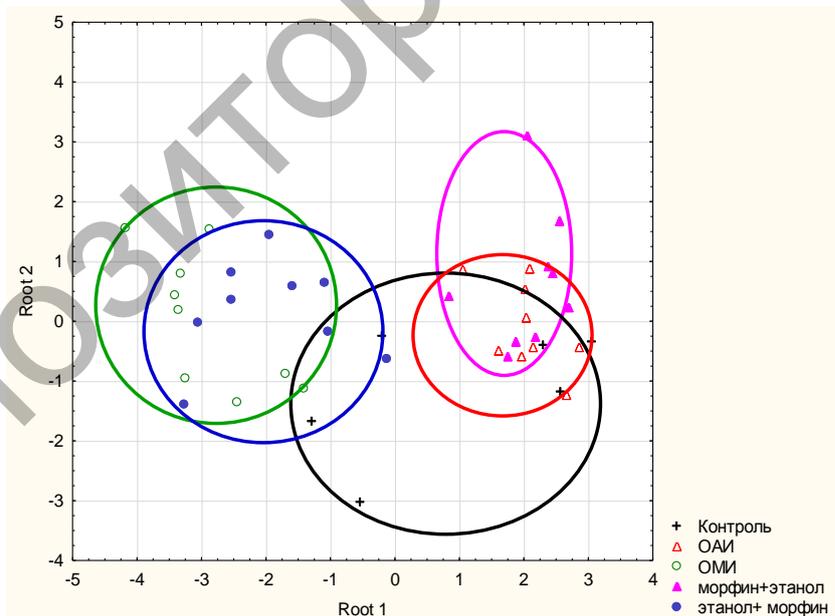
При однократном введении морфина (3-я группа) в среднем мозге выявлено повышение концентрации триптофана, 5-окситриптофана и 5-ОИУК в сравнении с 1-й группой (таблица 3.6), а также наличие положительной корреляционной связи в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,92$), триптофан/серотонин ($r_s=0,68$) и 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,7$), что может указывать на активацию серотонинергической системы в данных экспериментальных условиях.

Комплексное введение обоих психоактивных веществ в очередности морфин+этанол (4-я группа) приводило

к повышению уровня серотонина в данном регионе ЦНС, схожие изменения наблюдались здесь и при ОАИ (таблица 3.6). В 4-й группе была выявлена положительная корреляционная связь в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,77$), триптофан/серотонин ($r_s=0,73$), триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,92$) и 5-окситриптофан/серотонин ($r_s=0,9$), а также 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,82$) в среднем мозге.

Комплексная алкогольно-морфиновая интоксикация (5-я группа) сопровождалась увеличением концентрации триптофана, 5-окситриптофана и 5-ОИУК по сравнению с контролем и положительной корреляционной связью в паре 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,87$), что может указывать на активацию серотонинергической системы в данных экспериментальных условиях и в большей степени соответствует эффекту последнего вводимого вещества (морфина).

Результаты пошагового дискриминантного анализа ($\lambda=0,10$, $F(16,1)=7,21$, $p<0,00001$) подтверждают, значимые отклонения показателей серотонинергической нейромедиаторной системы в экспериментальных группах в среднем мозге от таковых у контроля (рисунок 3.6).



Наиболее значимыми показателями межгрупповых различий при этом являются серотонин и 5-ОИУК. «Облака» расположения параметров серотонинергической системы на плоскости двух главных компонент у групп «ОМИ» и «этанол+морфин», а также «ОАИ» и «морфин+этанол» смещены разнонаправленно и имеют небольшие зоны перекрытий с группой «контроль».

Исследовательский интерес к изучению регуляции внеклеточного компартмента серотонина-трансммиттера в ядрах шва среднего мозга, обусловлен тем, что он может контролировать активность восходящих серотонинергических систем и высвобождение серотонина в переднем мозге. Показано, что выброс нейромедиатора в ядрах шва среднего мозга критически зависит от активации ауторецепторов в них [216, с. 114-118]. Предполагается, что они нетонически ингибируют высвобождение медиатора в ядрах шва, а скорее играют роль сенсоров, реагирующих на избыток эндогенного медиатора.

Изучение показателей серотонинергической системы в мозжечке показывает низкое содержание нейромедиатора и конечного продукта его распада (5-ОИУК), что говорит о меньшей значимости здесь данной системы (таблица 3.6).

Исследованные показатели серотонинергической системы не изменялись в мозжечке при ОАИ (2-я группа). Тогда как на фоне ОМИ отмечалось повышение уровней серотонина и 5-ОИУК по сравнению с контрольной группой и появлением сильной отрицательной корреляционной связи в паре 5-окситриптофан/серотонин ($rs=-0,8$).

Эффекты комплексной интоксикации обоими психоактивными веществами на серотонинергическую систему зависели от очередности их введения. При морфин-алкогольной интоксикации изменений не было выявлено, тогда как введение психоактивных веществ в очередности этанол+морфин приводило к увеличению в мозжечке содержания серотонина, 5-ОИУК и появлению сильной положительной корреляционной связи в паре триптофан/5-окситриптофан ($rs=0,93$).

Известно, что морфин, в отличие от этанола, существенно меняет функциональное состояние серотонинергической системы в мозжечке и способствует ускорению оборота серотонина, что

не наблюдалось при действии только алкоголя. Избыток серотонина может быть вреден для организма. Симптомами серотонинового синдрома являются возбуждение, галлюцинации, повышение температуры тела, тахикардия, потливость, потеря координации, судороги, тошнота, рвота, диарея и изменения кровяного давления [216, с. 119].

Результаты пошагового дискриминантного анализа ($\lambda=0,14$, $F(16,95)=5,33$, $p<0,00001$) показывают, что введение этанола и морфина влияет на отклонение данных серотонинергической системы в мозжечке от контрольных значений, что проявляется изменениями содержания триптофана, 5-окситриптофана и серотонина (рисунок 3.7).

Следует подчеркнуть интересную закономерность в изменении уровня триптофана на фоне однократного введения этанола и морфина, которая прослеживается во всех изученных отделах мозга. Однократное введение алкоголя и комплексная интоксикация в режиме морфин+этанол не сопровождалась изменением содержания данной аминокислоты в головном мозге. В то же время при ОМИ и алкоголь-морфиновой интоксикации происходило повышение уровня триптофана во всех исследованных регионах головного мозга. Такой метаболический эффект морфина может быть обусловлен несколькими механизмами: либо ускорением катаболизма белков нервной ткани, изменением функционального состояния транспортных систем в ЦНС для данной аминокислоты, либо торможением путей метаболизма триптофана [88, с. 458].

Анализируя изменения функционального состояния серотонинергической системы головного мозга при однократном введении этанола и морфина следует отметить, что ОАИ сопровождается повышением уровня серотонина в гипоталамусе и среднем мозге, а при однократном введении наркотика содержание нейромедиатора возросло в мозжечке на фоне признаков его ускоренного оборота в других исследованных регионах головного мозга.

При комплексной интоксикации этанолом и морфином региональные отклонения содержания изученных параметров серотонинергической системы определяются очередностью введения данных психоактивных веществ. Морфин-алкогольная

интоксикация сопровождается повышением содержания серотонина в среднем мозге, что отмечалось и при ОАИ. При алкогольно-морфиновой интоксикации уровень серотонина увеличивается в мозжечке, что также схоже с изменениями при острой алкогольной интоксикации. Выявленные особенности нейромедиаторных отклонений при различных вариантах острой комплексной интоксикации указывает на превалирование эффектов последнего вводимого вещества.

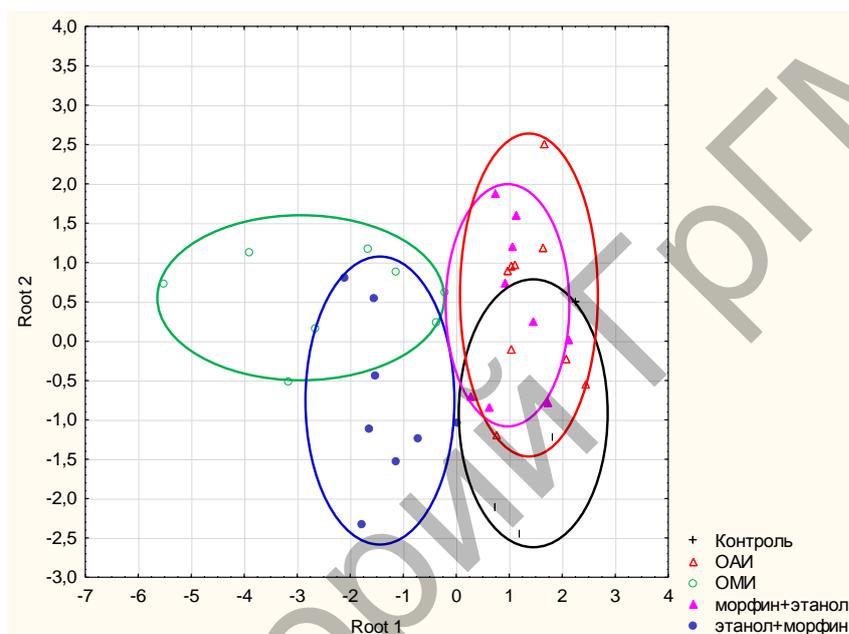


Рисунок 3.7 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей серотонинергической системы в мозжечке головного мозга крыс при остром воздействии этанола, морфина и комплексном их введении

Таким образом, острая алкогольная и морфиновая, а также комплексная интоксикация обоими ПАВ обладают схожими эффектами активации функционального состояния серотонинергической системы головного мозга, которая имеет региональную специфику. Действие этанола в большей степени проявляется в гипоталамусе и среднем мозге, а морфина – в больших полушариях, мозжечке и среднем мозге.

Заключение

1. Острая алкогольная интоксикация сопровождается признаками усиления оборота дофамина в стриатуме, увеличением содержания НА в больших полушариях и мозжечке,

а также ростом уровня серотонина в гипоталамусе и среднем мозге. При однократном введении морфина отмечается снижение уровня ДА в стриатуме и признаки замедления активности дофаминергической системы в среднем мозге. В большинстве исследуемых отделов головного мозга при этом отмечается ускорение оборота серотонина.

2. Комплексная интоксикация психоактивными веществами в последовательности морфин+этанол сопровождается ускорением метаболизма ДА в гипоталамусе на фоне сниженной концентрации самого нейромедиатора, а также накоплением НА в коре и мозжечке. Изменения исследованных параметров серотонинергической системы головного мозга в данных экспериментальных условиях в большей степени схожи с таковыми при однократном введении этанола и выражаются увеличением уровня серотонина в среднем мозге.

3. Введение психоактивных веществ в очередности этанол+морфин приводит к расходованию ДА в гипоталамусе и повышению содержания НА в больших полушариях. При этом отмечаются признаки активации серотонинергической системы в среднем мозге и мозжечке.

4. Изменения параметров дофамин- и серотонинергической нейромедиаторных систем в исследованных структурах головного мозга при комплексном однократном введении этанола и морфина независимо от очередности в большей степени соответствуют эффектам последнего вводимого вещества.

ГЛАВА 4

НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ДОФАМИН- И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОМ КОМПЛЕКСНОМ ВВЕДЕНИИ МОРФИНА И ЭТАНОЛА

Длительное потребление этанола сопровождается более выраженными отклонениями метаболизма в ЦНС чем его однократное введение и приводит к развитию зависимости. При этом отмечаются признаки снижения активности и в последующем истощение дофаминергической нейромедиации в мезолимбической системе мозга [78, с. 12700]. Серотонинергическая система также участвует в предрасположенности к чрезмерному потреблению алкоголя [58, с. 3; 74, с. 389].

Острая морфиновая интоксикация сопровождается комплексом изменений функционирования дофаминергической нейромедиаторной системы головного мозга, тогда как хроническое воздействие опиата приводит к менее выраженным отклонениям, согласно некоторым данным, что может быть связано с развитием толерантности [13, с. 101; 160; 162, с. 374]. Имеется информация о снижении уровня дофамина и норадреналина в разных структурах мозга при хроническом введении морфина [161, с. 1578; 171, с. 165]. Общим звеном фармакологического действия этанола и морфина при этом является влияние на катехоламиную нейромедиацию. Взаимодействия опиоидной, дофаминовой и серотониновой систем – важное звено в формировании зависимости от алкоголя и наркотиков [163, с. 71]. Нейрохимическая картина изменений в головном мозге при совместном длительном воздействии этанола и морфина изучена недостаточно и требует более детального рассмотрения.

Содержание показателей дофаминергической системы в головном мозге крыс при комплексной длительной морфин-алкогольной интоксикации

Введение алкоголя на протяжении недели (2-я группа) приводило к статистически значимому уменьшению концентрации 3,4-ДОФУК в больших полушариях по сравнению с контрольными параметрами (таблица 4.1).

Таблица 4.1 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в больших полушариях и стриатуме головного мозга крыс при длительной комплексной интоксикации морфином (10 мг/кг, в/бр) и алкоголем (3,5 г/кг, в/ж)

Показатель	Контроль (1-я группа) n=12	ХАИ-7 (2-я группа) n=8	ХМИ+ХАИ-7 (3-я группа) n=9	ХАИ-14 (4-я группа) n=9	ХМИ+ХАИ-14 (5-я группа) n=9	ХАИ-21 (6-я группа) n=9	ХМИ+ХАИ-21 (7-я группа) n=13
	1	2	3	4	5	6	7
Большие полушария							
Тирозин	50,92 (43,46; 60,39)	59,06 (53,61; 65,41)	83,14* ^о (66,58; 86,94)	53,21 (50,34; 64,95)	78,22* (71,83; 81,13)	64,43 (61,79; 66,01)	89,97* [▲] # (81,84; 100,86)
ДОФА	0,22 (0,11; 0,36)	0,18 (0,13; 0,29)	0,07* ^о (0,06; 0,10)	0,29 (0,19; 0,34)	0,27 [◆] (0,16; 0,40)	0,08* ^о _a (0,08; 0,15)	0,14 [▲] (0,07; 0,15)
ДА	0,48 (0,37; 0,55)	0,34 (0,24; 0,40)	0,38 (0,30; 0,41)	0,35 (0,21; 0,38)	0,31 (0,29; 0,46)	0,42 (0,35; 0,62)	0,39 (0,26; 0,51)
3,4-ДОФУК	4,08 (3,50; 4,92)	2,83* (2,49; 3,17)	2,94* (2,66; 3,09)	3,49 (3,11; 4,24)	3,88 [◆] (3,72; 4,95)	2,72 (2,12; 4,14)	2,89* [▲] (2,06; 3,67)
ГВК	0,96 (0,74; 1,16)	0,86 (0,81; 0,94)	0,64* ^о (0,50; 0,71)	0,94 (0,87; 0,96)	1,12 [◆] (0,79; 1,42)	0,71 (0,62; 1,15)	0,86 [◆] (0,80; 1,07)
НА	5,55 (5,01; 6,54)	5,89 (5,07; 6,44)	6,31 (5,64; 7,19)	5,04 (4,37; 6,18)	6,00 (5,25; 6,52)	5,86 (5,42; 6,08)	5,86 (5,48; 6,40)
Стриатум							
Тирозин	55,86 (47,02; 62,88)	55,69 (50,58; 62,60)	79,88* ^о (74,40; 89,72)	57 (54,38; 65,32)	69,70* ^о _a (69,29; 80,10)	61,03 (55,36; 66,55)	86,59* [▲] # (79,91; 93,97)

Продолжение таблицы 4.1

	1	2	3	4	5	6	7
ДОФА	0,20 (0,14; 0,29)	0,17 (0,13; 0,24)	0,28 (0,17; 0,32)	0,36 (0,29; 0,57)	0,26 (0,20; 0,34)	0,17 (0,10; 0,25)	0,24 (0,14; 0,31)
ДА	36,37 (34,32; 40,35)	26,72* (23,77; 31,90)	44,47° (40,50; 46,80)	34,60° (28,69; 39,36)	34,43◆ (32,48; 40,10)	35,18° (31,88; 38,80)	34,54◆ (31,28; 38,97)
3,4-ДОФУК	7,47 (6,63; 8,12)	4,71* (4,30; 5,71)	10,25*° (9,57; 11,99)	7,20° (5,51; 10,94)	8,61 (7,26; 11,12)	6,75° (6,23; 8,42)	8,98 (7,39; 10,48)
ГВК	2,03 (1,73; 2,58)	2,02 (1,26; 2,18)	3,24*° (3,00; 4,85)	1,85 (1,63; 3,14)	3,05* (2,80; 3,47)	2,10 (1,98; 2,52)	3,36*# (2,97; 3,99)
НА	1,09 (0,84; 1,23)	0,97 (0,86; 1,14)	1,19 (1,01; 1,52)	1,03 (0,85; 1,13)	1,02 (0,86; 1,24)	0,78 (0,75; 0,87)	1,01 (0,82; 1,12)

Примечание (здесь и в таблицах 4.2-4.4): * – достоверно значимые отличия с 1-й группой; ° – со 2-й группой; ◆ – с 3-й группой; – с 4-й группой; ▲ – с 5-й группой; # – с 6-й группой, p<0,05.

Увеличение сроков алкоголизации до 14 суток (4-я группа) приводило к нормализации исследованных показателей дофаминергической системы и выявлением положительной корреляционной взаимосвязи в паре ДОФА/ДА ($r_s=0,65$). При 21-дневном введении этанола (5-я группа) выявлено значительное снижение уровня предшественника дофамина – ДОФА – в данном регионе мозга по сравнению с 1-й, 2-й и 4-й группами. Возможной причиной этих изменений в данных экспериментальных условиях является снижение активности тирозингидроксилазы, которая катализирует гидроксилирование тирозина, либо нарушение транспорта ДОФА через ГЭБ [47].

При комплексном введении морфина и этанола на протяжении 7-ми суток (3-я группа) в больших полушариях головного мозга было выявлено снижение концентрации ДОФА, 3,4-ДОФУК и ГВК по сравнению с контролем, а также тенденция к уменьшению уровня ДА (таблица 4.1). Следует отметить выявление при этом отрицательной корреляционной взаимосвязи в паре ДА/3,4-ДОФУК ($r_s=-0,74$) и положительной – тирозин/НА ($r_s=0,67$). Содержание ДОФА и ГВК здесь было ниже, чем при 7-суточном введении алкоголя (2-я группа). Данные изменения могут свидетельствовать об уменьшении оборота ДА при совместном введении этанола и морфина на протяжении недели, чего не наблюдалось при хронической алкогольной интоксикации.

Более длительная морфин-алкогольная интоксикация (14 суток, 5-я группа) сопровождалась нормализацией изученных показателей дофаминергической нейромедиаторной системы в больших полушариях в сравнении с контролем и не отличалась от таковых в 4-й группе (таблица 4.1). Концентрация ДОФА, 3,4-ДОФУК и ГВК были достоверно значимо выше при двухнедельном введении обоих психоактивных веществ (5-я группа), чем при семидневном комплексном их воздействии (3-я группа). В паре ДА/НА выявлена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь ($r_s=0,7$) и отрицательная – в паре тирозин/ГВК ($r_s=-0,79$), чего не наблюдалось в других экспериментальных группах. Нормализацию показателей дофаминергической системы в больших полушариях головного мозга крыс при двухнедельной интоксикации морфином

и этанолом можно рассматривать как определенную компенсаторную реакцию.

В больших полушариях при 21-суточной интоксикации обоими психоактивными веществами (7-я группа) было выявлено только статистически значимое уменьшение содержания 3,4-ДОФУК. При этом следует отметить тенденцию к падению уровня ДА по сравнению с контролем (таблица 4.1). Данный факт в определенной степени может свидетельствовать о снижении функциональной активности дофаминергической нейромедиации, что согласуется с изменениями содержания изученных показателей при 7-дневном комплексном воздействии психоактивных веществ. Исследованные показатели системы ДА в данном регионе мозга в 7-й группе не отличались от таковых в 6-й.

Следует отметить определенную закономерность между повышением концентрации тирозина в больших полушариях на фоне совместной интоксикации наркотиком и алкоголем на протяжении 7-21 суток и его стабильным уровнем при введении только этанола. Такой метаболический эффект наблюдался также при острой морфиновой и алкогольно-морфиновой интоксикации и, возможно, является следствием воздействия наркотика на катаболизм белков в головном мозге, а также торможения путей метаболизма тирозина.

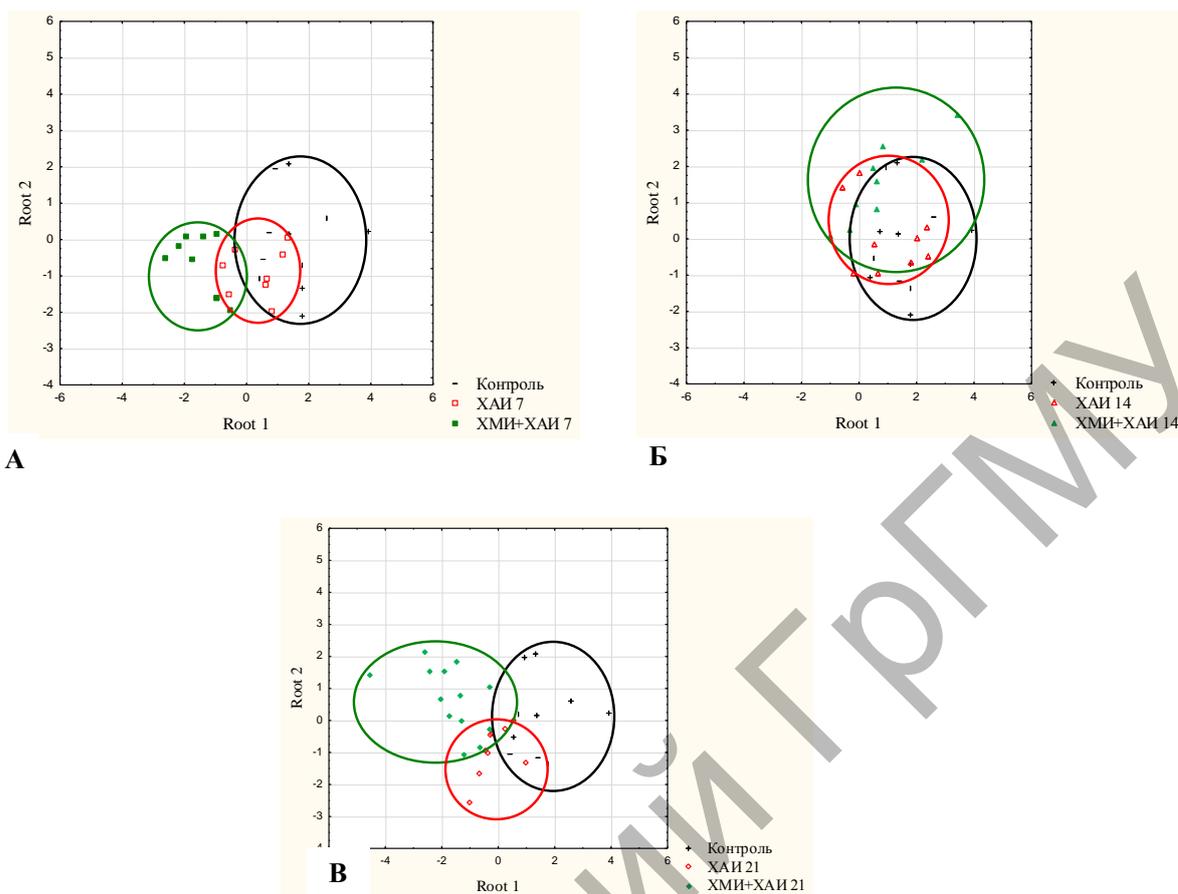
Результаты пошагового дискриминантного анализа подтверждают наличие изменений исследованных показателей дофаминергической системы в больших полушариях в данных экспериментальных условиях. Обнаруженные различия между экспериментальными группами статистически значимы (критерий Фишера $F(24,21)=5,32$; коэффициент лямбда Уилкса $\lambda=0,19$, $p<0,00001$). Наиболее информативными показателями при этом были: тирозин, ДОФА и 3,4-ДОФУК. Наибольший вклад в дискриминантную (разделительную) способность 1-й функции (кор. 1) вносят показатели тирозин, ГВК и 3,4-ДОФУК. Ими в 64% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции соответствует тесной связи дискриминантной функции с группами $r=0,79$, что отражает зависимость высокой степени между экспериментальными группами и 1-й дискриминантной функцией). В 19,6% случаев

разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями ДОФА, 3,4-ДОФУК, ГВК (коэффициент канонической корреляции $r=0,66$) что отражает зависимость средней степени между экспериментальными группами и 2-й дискриминантной функцией).

Наглядное представление результатов разделения совокупностей изучаемых показателей на классы представлены в виде диаграмм рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций на рисунке 4.1. Наблюдения, принадлежащие соответствующим группам, локализованы в определенных областях плоскости в виде «облаков» точек, так группы «контроль» и «ХМИ+ХАИ-7» отдалены друг от друга относительно 1-й дискриминантной функции, а «облака» значений групп «контроль» и «ХАИ-7» перекрываются (рисунок 4.1А). Увеличение сроков интоксикации до 14 суток приводит к перекрытию «облаков» данных (рисунок 4.1Б). Введение этанола и морфина на протяжении 21 суток сопровождается смещением показателей при комплексной интоксикации ХМИ+ХАИ-21 относительно 1-й дискриминантной функции (кор. 1) (рисунок 4.1В).

Семисуточная алкоголизация (2-я группа) сопровождалась уменьшением уровня ДА и 3,4-ДОФУК по сравнению с контрольными значениями и наличием положительной корреляционной взаимосвязи в парах тирозин/НА ($r_s=0,79$) и ДА/3,4-ДОФУК ($r_s=0,88$) в стриатуме крыс, что может свидетельствовать о снижении оборота дофамина в данных экспериментальных условиях (таблица 4.1).

Известно, что на начальных этапах воздействия на ЦНС как алкоголь, так и морфин приводит к интенсивному выбросу из депо катехоламинов, что со временем сопровождается их истощением [218, с. 5–6; 76; 78, с. 12703–12704]. Хроническое потребление этанола связано с признаками снижения дофаминергической активности в мезолимбической системе. Известно о снижении внеклеточных уровней ДА в прилежащем ядре крыс после 10 месяцев их периодического доступа к этанолу [79, с. 438].



А – 7 суток; Б – 14 суток; В – 21 сутки

Рисунок 4.1 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в больших полушариях головного мозга крыс при длительном воздействии этанола и морфина

Увеличение сроков введения алкоголя до 14-ти и 21-х суток (4-я и 6-я группы, соответственно) приводило к нормализации изученных показателей дофаминергической системы в стриатуме по сравнению с контролем (таблица 4.1). Следует отметить достоверно значимое повышение концентрации ДА и 3,4-ДОФУК при длительных сроках алкоголизации (14-21 сутки) в сравнении со 2-й группой. Выявлена положительная корреляционная взаимосвязь в парах тирозин/НА ($r_s=0,76$), ДОФА/ДА ($r_s=0,66$) и ДА/3,4-ДОФУК ($r_s=0,9$) спустя две недели введения этанола, а на 21 сутки – положительная корреляционная связь в парах тирозин/ДА ($r_s=0,67$) и ДОФА/НА ($r_s=0,79$), а также отрицательная – в паре ДОФА/3,4-ДОФУК ($r_s=-0,7$).

При комплексной 7-дневной морфин-алкогольной интоксикации (3-я группа) в стриатуме головного мозга крыс отмечались признаки ускорения оборота ДА, что подтверждалось достоверно значимым ростом концентрации 3,4-ДОФУК и ГВК по сравнению с 1-й и 2-й группой, а уровень самого нейромедиатора в 3-й экспериментальной группе превышал таковой во 2-й (таблица 4.1). Это согласуется с наличием сильной положительной корреляционной взаимосвязи в парах тирозин/3,4-ДОФУК ($r_s=0,88$) и тирозин/ГВК ($r_s=0,8$).

Известно, что метаболизм морфина изменяется в присутствии этанола и приводит к меньшему образованию продуктов распада наркотика. Это в свою очередь может сопровождаться увеличением конечного периода полувыведения морфина [199].

При совместной интоксикации морфином и этанолом на протяжении 7 суток здесь выявлены признаки ускорения оборота ДА, тогда как при введении только этанола обнаружено снижение активности дофаминергической системы, что может свидетельствовать об изменении метаболизма морфина в присутствии алкоголя.

Нормализация большинства исследованных параметров дофаминергической системы в стриатуме наблюдалась при 14-суточном введении этанола и морфина (5-я группа), следует отметить только достоверно значимый рост уровня ГВК в сравнении с контролем (таблица 4.1). Сильная положительная корреляционная взаимосвязь в паре ДА/ГВК ($r_s=0,77$) может отражать высокую способность к активации системы ДА в данных экспериментальных условиях. Содержание самого нейромедиатора при комплексной 14-суточной интоксикации (5-я группа) было ниже, чем при совместном введении обоих психоактивных веществ на протяжении 7-ми дней (3-я группа). Трехнедельная комплексная интоксикация психоактивными веществами сопровождалась повышением уровня ГВК в стриатуме экспериментальных животных 7-й группы по сравнению с 1-й и 6-й, а также наличием умеренной положительной корреляционной взаимосвязи в паре ДА/3,4-ДОФУК ($r_s=0,53$).

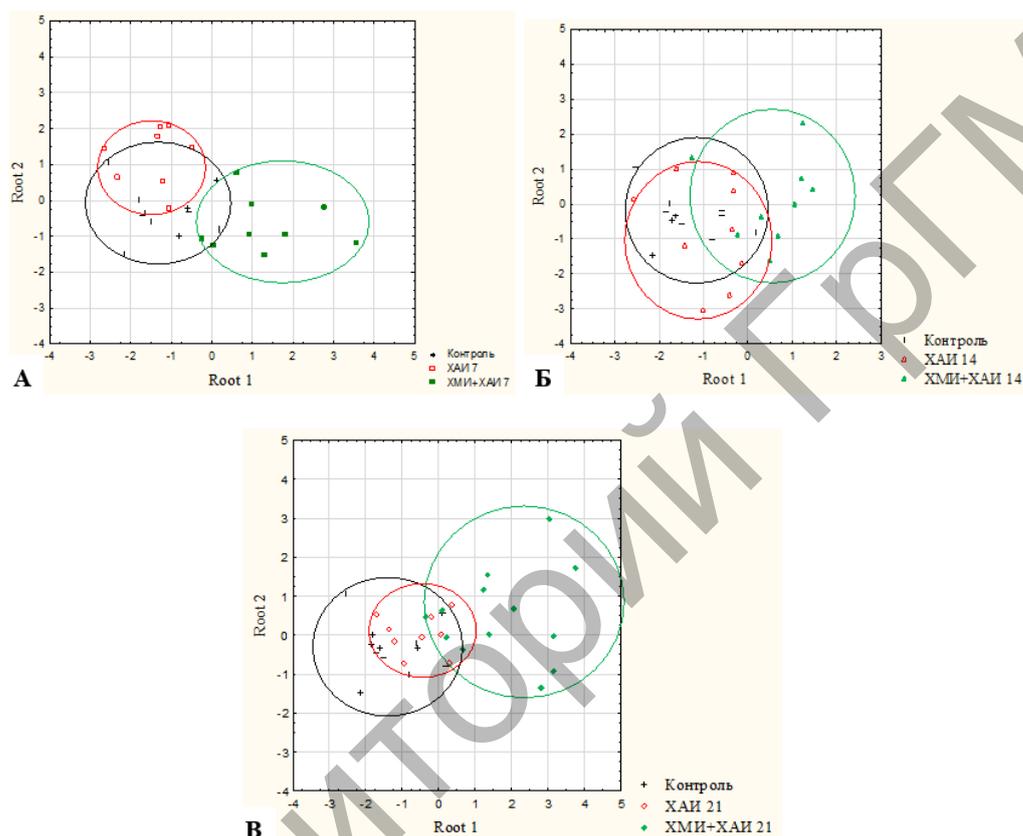
Результаты пошагового дискриминантного анализа указывают на наличие определенных отклонений дофаминергической нейромедиации в стриатуме при хронической алкогольной и комплексной интоксикации морфином и этанолом ($\lambda=0,18$, $F(36,3)=3,37$ при $p<0,00001$). В 1-ю дискриминантную функцию (кор. 1) наибольший вклад вносили переменные НА, ДА и ДОФА. Функция 1 ответственна за 66% объясненной дисперсии ($r=0,79$). Наибольший вклад во 2-ю дискриминантную функцию (кор. 2) вносили переменные ДОФА, 3,4-ДОФУК и ДА. Функция 2 ответственна за 5,1% объясненной дисперсии ($r=0,55$).

На диаграммах рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций видно (рисунок 4.2), что в стриатуме данные групп «контроль» и «ХМИ+ХАИ-7» отдалены друг от друга относительно 1-й дискриминантной функции, как и группа «ХАИ-7» от «ХМИ+ХАИ-7», в которых «облака» значений не перекрываются (рисунок 4.2А). Увеличение сроков интоксикаций до 14-ти суток приводило к перекрытию «облаков» данных (рисунок 4.2Б). Введение психоактивных веществ на протяжении 21-х суток сопровождалось нормализацией исследованных показателей дофаминергической системы в группе «ХАИ-21» относительно 1-й дискриминантной функции (кор. 1), при этом выявлено смещение данных групп «контроль» и «ХМИ+ХАИ-21» (рисунок 4.2В).

В стриатуме, как и в больших полушариях, выявлена интересная закономерность по изменению содержания тирозина. Уровень данной аминокислоты не изменялся в обоих отделах мозга на всем протяжении хронической алкоголизации, но возрастал на всех сроках комплексной интоксикации.

Введение этанола на протяжении 7-ми и 14-ти суток (2-я и 4-я группы, соответственно) в гипоталамусе сопровождалось достоверно значимым ростом уровня ДОФА, 3,4-ДОФУК и НА по отношению к контролю (таблица 4.2). Это согласуется с выявлением сильной положительной корреляционной связи в паре ДА/ГВК ($r_s=0,9$), что может являться признаком ускорения оборота ДА при воздействии этанола и подтверждает факт вовлечения катехоламинов в формирование патохимической картины, характерной для алкогольной интоксикации [219; 220,

с. 80; 221]. Повышенная активность дофаминергической системы приводит к нарушению обработки сенсорной информации [130, с. 3-7]. Предполагают, что воздействие этанола на нее обуславливает его подкрепляющие эффекты, а также является важным звеном в развитии зависимости [59, с. 51-52]. В 4-й группе выявлена сильная положительная корреляционная связь в паре ДА/НА ($r_s=0,77$).



А – 7 суток; Б – 14 суток; В – 21 сутки

Рисунок 4.2 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в стриатуме головного мозга крыс при длительном воздействии этанола и морфина

Трехнедельная алкогольная интоксикация (6-я группа) сопровождалась повышением содержания ДА и наличием положительной корреляционной связи в паре ДОФА/НА ($r_s=0,67$) в гипоталамусе (таблица 4.2). Известно, что повышение уровня ДА вызывает антиноцицептивный эффект [130, с. 26; 145].

Анализируя изменения изученных показателей нейромедиации при алкогольной интоксикации в гипоталамусе,

следует отметить, что содержание ДОФА и 3,4-ДОФУК было снижено при 21-дневной алкоголизации (6-я группа) в сравнении с 7-ми и 14-суточным воздействием (таблица 4.2). Данные изменения могут свидетельствовать об ускорении оборота НА на ранних сроках алкоголизации и накоплении ДА при 21-дневной алкогольной интоксикации. Известно о способности НА взаимодействовать с D₂-рецепторами и адренергическими рецепторами [222, с. 107].

При 7-дневной комплексной интоксикации этанолом и морфином (3-я группа) в гипоталамусе отмечался достоверно значимый рост концентрации ДА и снижение уровня ДОФА по сравнению с контролем (таблица 4.2). Содержание ДОФА, 3,4-ДОФУК и НА было достоверно значимо ниже, чем при действии только этанола в такие же сроки (2-я группа). Данные изменения свидетельствуют о накоплении ДА и повышении его секреции при совместном 7-суточном введении этанола и морфина.

Комплексная интоксикация в течении 14 суток (5-я группа) не изменяла содержание исследованных показателей дофаминергической системы в гипоталамусе в сравнении с контролем, но сопровождалась повышением уровня НА (таблица 4.2). Сильная положительная корреляционная связь в парах тирозин/НА ($r_s=0,78$), ДОФА/НА ($r_s=0,7$) и ДА/НА ($r_s=0,78$) может служить подтверждением активного образования НА в данных экспериментальных условиях. Известно, что ДА и НА в высоких концентрациях обладают нейротоксическим действием [19, с. 35]. Даже умеренное повышение высвобождения НА из пресинаптических окончаний приводит к повреждению органелл и набуханию матрикса цитоплазмы.

Сравнение изменений содержания изученных показателей дофаминергической системы в гипоталамусе при 2-недельной комплексной интоксикации (5-я группа) с аналогичными значениями при 14-дневной алкоголизации (4-я группа) выявило достоверно значимое снижение концентрации ДОФА и 3,4-ДОФУК в 5-й группе, которое согласуется с повышенными уровнями данных веществ при введении только этанола (4-я группа) (таблица 4.2).

Комплексная интоксикация морфином и этанолом на протяжении 21 суток (7-я группа) не приводила к достоверно

значимым изменениям большинства изученных показателей дофаминергической системы в гипоталамусе в сравнении с контролем, кроме увеличения уровня самого нейромедиатора (таблица 4.2). Также следует отметить достоверно значимый рост концентрации 3,4-ДОФУК в 7-й группе по сравнению с 6-й и наличие умеренной положительной корреляционной взаимосвязи в паре тирозин/НА ($r_s=0,57$).

Анализируя изменения показателей дофаминергической нейромедиаторной системы в гипоталамусе в динамике комплексной морфин-алкогольной интоксикации с разными сроками введения, необходимо подчеркнуть, что они во многом схожи (таблица 4.2). В данных экспериментальных условиях наиболее выраженные отклонения содержания исследованных показателей дофаминергической системы отмечались на 7 и 21 сутки и выражались в накоплении нейромедиатора.

Результаты пошагового дискриминантного анализа подтверждают наличие нарушений функционирования дофаминергической системы в гипоталамусе крыс при воздействии этанола и совместном влиянии морфина и алкоголя в разные сроки интоксикации. По данным дискриминантного анализа ($\lambda=0,09$, $F(30,23)=6,62$, $p<0,00001$) обнаружена сильная дискриминация. Наиболее информативными показателями при этом являлись ДОФА, тирозин, 3,4-ДОФУК и ДА. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные ДА, тирозин и НА. Этими показателями в 72% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции $r=0,87$). В 11,23% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась такими показателями как ДА, ДОФА и НА (коэффициент канонической корреляции $r=0,65$).

Таблица 4.2 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в гипоталамусе головного мозга крыс при комплексной длительной интоксикации морфином (10 мг/кг, в/бр) и алкоголем (3,5 г/кг, в/ж) интоксикации

Показатель	Контроль (1-я группа) n=12	ХАИ-7 (2-я группа) n=8	ХМИ+ХАИ-7 (3-я группа) n=9	ХАИ-14 (4-я группа) n=9	ХМИ+ХАИ-14 (5-я группа) n=9	ХАИ-21 (6-я группа) n=9	ХМИ+ХАИ-21 (7-я группа) n=13
Тирозин	48,65 (43,86; 53,30)	62,27* (57,32; 66,70)	76,66* ^о (73,00; 78,66)	51,91 (47,83; 58,11)	66,54* ^о (64,86; 76,56)	56,03* (54,48; 57,41)	69,96* [#] (65,53; 79,88)
ДОФА	0,09 (0,07; 0,10)	0,23* (0,17; 0,29)	0,04* ^о (0,03; 0,05)	0,32* (0,17; 0,35)	0,12 [♦] (0,09; 0,12)	0,10 ^о (0,05; 0,11)	0,08 [♦] (0,07; 0,13)
ДА	0,83 (0,69; 1,16)	1,15 (0,87; 1,29)	1,39* (1,28; 1,41)	1,18 (1,00; 1,39)	0,81 [♦] (0,72; 1,07)	1,31* (1,02; 1,51)	1,17* (1,02; 1,29)
3,4-ДОФУК	1,15 (1,00; 2,10)	2,72* (2,19; 3,55)	1,76 ^о (1,19; 2,18)	2,82* (2,28; 2,99)	1,10 ^о (0,79; 1,55)	1,16 ^о (1,01; 1,20)	1,36 [#] (1,17; 1,68)
ГВК	0,92 (0,74; 1,12)	0,74 (0,49; 1,10)	1,01 (0,72; 1,12)	0,77 (0,69; 0,85)	0,83 (0,72; 1,00)	1,07 (0,90; 1,13)	1,00 (0,71; 1,22)
НА	48,65 (43,86; 53,30)	62,27* (57,32; 66,70)	76,66* ^о (73,00; 78,66)	51,91 (47,83; 58,11)	66,54* ^о (64,86; 76,56)	56,03* (54,48; 57,41)	69,96* [#] (65,53; 79,88)

Наибольшая отдаленность по 1-й и 2-й дискриминантным функциям в сравнении с контрольной группой регистрировалась при 7-суточном введении обоих психоактивных веществ (рисунок 4.3).

Изменения исследованных показателей при 7-суточной алкогольной и комплексной алкогольно-морфиновой интоксикации на том же сроке были разнонаправленными и отдаленными от группы «контроль» (рисунок 4.3А). Наслоение «облаков» данных групп «ХАИ» и «ХМИ+ХАИ» с контрольной А – 7 суток; Б – 14 суток; В – 21 сутки хорошо выражены и при 14- и 21-суточной интоксикации, что может говорить о некоторой нормализации функционирования дофаминергической системы при удлинении сроков интоксикации в данном регионе головного мозга (рисунок 4.3Б, В).

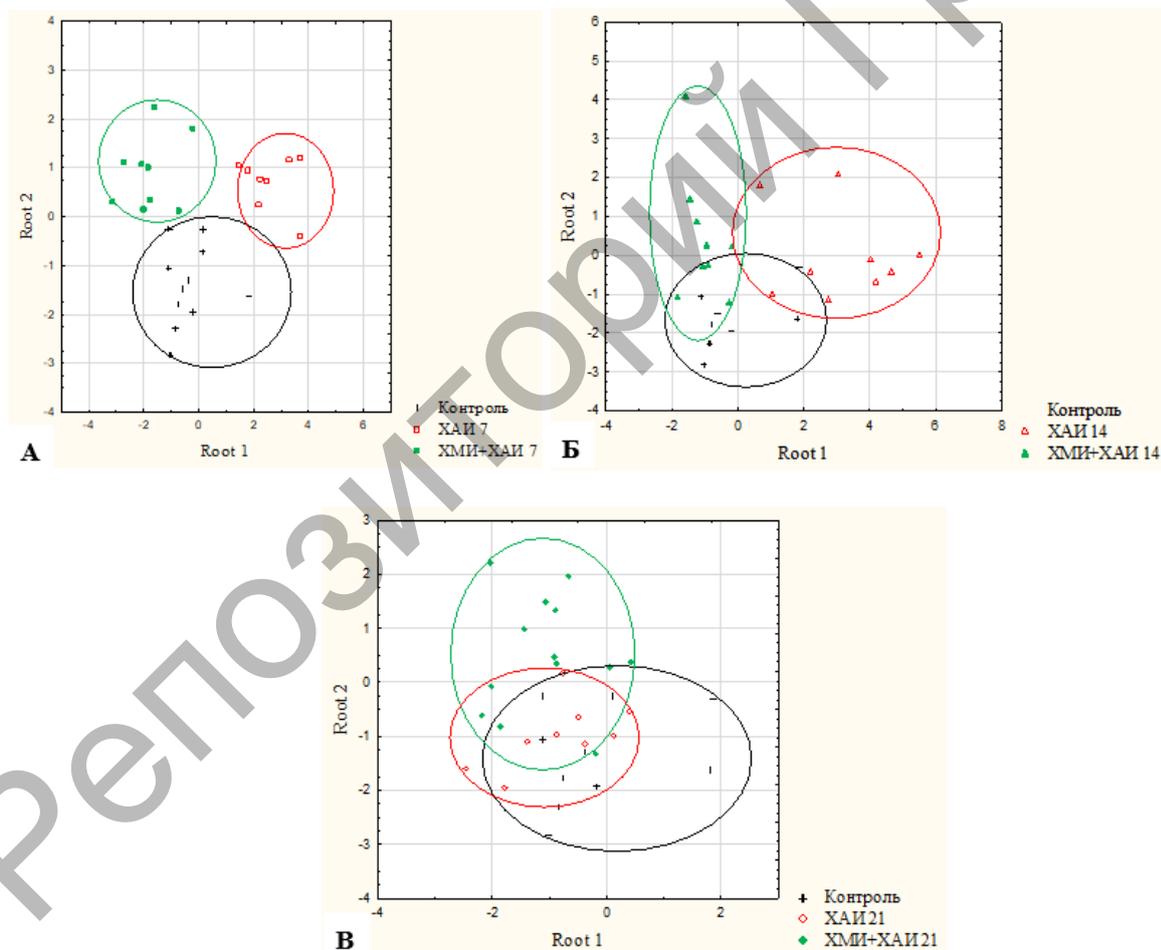


Рисунок 4.3 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в гипоталамусе головного мозга крыс при длительном воздействии этанола и морфина

Существует предположение, что в изменения нейромедиаторных процессов при действии алкоголя и морфина вовлечен средний мозг, в котором находятся тела дофаминовых нейронов в вентральной области покрышки и черной субстанции [6, с. 56-57, 52].

Семисуточная алкогольная интоксикация сопровождалась статистически значимым снижением содержания ДА и НА, а также ростом уровня 3,4-ДОФУК по сравнению с контрольными значениями в среднем мозге крыс (таблица 4.3). Схожие изменения концентрации нейромедиатора наблюдались в стриатуме при аналогичных экспериментальных условиях (таблица 4.1)

Увеличение сроков алкоголизации до двух недель (4-я группа) не приводило к достоверно значимым изменениям изученных нейромедиаторных показателей в среднем мозге в сравнении с контролем (таблица 4.3). Однако концентрация 3,4-ДОФУК при этом была достоверно значимо ниже, а ДА – выше чем при 7-суточном введении этанола (2-я группа). Следует отметить выявление здесь положительной корреляционной связи в паре ДОФА/ДА ($r_s=0,67$).

Длительная алкоголизация на протяжении 21 суток (6-й группа) приводила к существенному повышению содержания НА в среднем мозге по сравнению с контрольной группой (таблица 4.3). При этом уровни ДА и НА были выше, а концентрация 3,4-ДОФУК – ниже таковых при 7-дневной алкоголизации (2-я группа). Концентрация НА в короткие сроки алкоголизации снижалась в среднем мозге, а через три недели наблюдался рост уровня данного катехоламина, тогда как в гипоталамусе выявлена противоположная картина: рост при 7-ми и 14-суточной интоксикации и нормализация в отдаленный период (таблица 4.2).

Комплексное введение этанола и морфина на протяжении 7-ми суток (3-я группа) в среднем мозге сопровождалось статистически значимым снижением содержания ДОФА на фоне повышенного уровня тирозина по сравнению с контрольной группой (таблица 4.3). При этом концентрация ДА в 3-й группе статистически значимо превышала таковую во 2-й.

Совместное введение обоих психоактивных веществ на протяжении 14-ти суток (5-я группа) в среднем мозге приводило

к снижению концентрации ДОФА, ДА и 3,4-ДОФУК по сравнению с контролем (таблица 4.3). Показатели дофаминергической системы при совместном введении этанола и морфина на протяжении 14-ти суток не отличались от таковых при 2-недельной алкоголизации (4-я группа) и комплексной 7-суточной интоксикации (3-я группа), следует отметить только сниженную концентрацию ДА в 5-й группе по сравнению с 3-й и 4-й.

Полученные результаты в определенной степени указывают на то, что при 2-недельной комплексной интоксикации этанолом и морфином отмечается снижение функциональной активности дофаминергической системы в среднем мозге. Эти изменения схожи с таковыми в больших полушариях при 7-дневном введении обоих психоактивных веществ (таблица 4.1).

При комплексной 21-суточной интоксикации (7-я группа) в среднем мозге сохранялись признаки угнетения активности дофаминергической системы (таблица 4.3). В то же время концентрация ДА и НА в среднем мозге при комплексной 3-недельной интоксикации (7-я группа) была статистически значимо ниже чем при алкогольной интоксикации такой же длительности (6-я группа).

Результаты пошагового дискриминантного анализа подтверждают изменения содержания показателей катехоламинов в среднем мозге крыс при длительной алкогольной интоксикации и комплексном введении этанола и морфина (рисунок 4.4). Наиболее информативными показателями при этом были НА, тирозин, ДОФА и ДА (коэффициент лямбда Уилкса $\lambda=0,13$, критерий Фишера $F(36,24)=4,1$, $p<0,00001$). В разделительную способность 1-й дискриминантной функции наибольший вклад вносили переменные НА, ДОФА и ДА, в 35% случаев именно ими объяснились различия между экспериментальными группами ($r=0,7$). В 33% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями ДА, 3,4-ДОФУК и ДОФА ($r=0,7$).

На рисунке 4.4А продемонстрировано, что при 7-суточной интоксикации этанолом и комплексной морфин-алкогольной интоксикации «облака» точек однонаправленно смещаются относительно группы «контроль» и попадают в ее область

распределения. С увеличением сроков введения психоактивных веществ до 14-ти суток наблюдалось четкое разделение групп «ХМИ+ХАИ-14» и «контроль» с небольшой областью их перекрытия (рисунок 4.4Б) по значениям 1-й дискриминантной функции (кор. 1). Такое распределение групп позволяет сделать вывод об изменении нейротрансмиссии катехоламинов в среднем мозге при совместном действии морфина и этанола на протяжении двух недель. 21-суточное введение психоактивных веществ сопровождалось перекрытием «облаков» данных экспериментальных групп, что свидетельствует о некоторой нормализации изученных показателей в отдаленные сроки интоксикации.

Хорошо известна связь мозжечка со многими отделами головного мозга. Он является не только центром координации движений и равновесия, но и принимает непосредственное участие в регуляции многих других функций организма [218]. Прямые гипоталамо-церебеллярные проекции мозжечка берут начало от нейронов ядер гипоталамуса и заканчиваются на нейронах мозжечковых ядер, а в его кору поступают в качестве многослойных волокон. Прямые мозжечково-гипоталамические пути, выхода из ядер мозжечка, могут достигать нейронов ядер гипоталамуса.

При 7-ми, 14-ти и 21-суточной алкоголизации (2-я, 4-я и 6-я группы, соответственно) в мозжечке не выявлено изменений содержания исследованных параметров обмена катехоламинов, следует отметить только рост уровня ДОФА в 6-й группе в сравнении с 4-й (таблица 4.4). Известно, что ДОФА является ключевым субстратом для образования ДА и НА, а также обладает важным свойством, в отличие от них: проникает через ГЭБ из крови к нейронам, что позволяет использовать его для синтеза катехоламинов [130, с. 17]. Длительное воздействие этанола сопровождалось появлением сильной положительной корреляционной взаимосвязи во 2-й группе в парах тирозин/3,4-ДОФУК ($r_s=0,82$) и тирозин/НА ($r_s=0,93$), в 4-й – в паре ДА/НА ($r_s=0,88$), а 6-й группе – в парах тирозин/НА ($r_s=0,73$) и ДА/ГВК ($r_s=0,71$), что может свидетельствовать об усилении обмена НА в данных условиях.

Таблица 4.3 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в среднем мозге крыс при длительной комплексной интоксикации морфином (10 мг/кг, в/бр) и алкоголем (3,5 г/кг, в/ж)

Показатель	Контроль (1-я группа) n=12	ХАИ-7 (2-я группа) n=8	ХМИ+ХАИ-7 (3-я группа) n=9	ХАИ-14 (4-я группа) n=9	ХМИ+ХАИ-14 (5-я группа) n=9	ХАИ-21 (6-я группа) n=9	ХМИ+ХАИ-21 (7-я группа) n=13
Тирозин	52,40 (45,09; 55,75)	49,46 (40,62; 56,51)	68,37* (58,69; 74,29)	53,31 (43,74; 55,49)	61,71* (55,15; 70,75)	55,84* (53,06; 60,34)	68,78*# (55,12; 78,34)
ДОФА	0,07 (0,06; 0,08)	0,06 (0,05; 0,07)	0,04* (0,03; 0,05)	0,056 (0,05; 0,09)	0,05* (0,04; 0,07)	0,05 (0,05; 0,07)	0,07◆▲ (0,06; 0,09)
ДА	0,46 (0,36; 0,53)	0,27* (0,22; 0,34)	0,43° (0,29; 0,55)	0,43° (0,42; 0,52)	0,30 *□◆ (0,26; 0,35)	0,49° (0,40; 0,57)	0,30◆# (0,27; 0,33)
3,4-ДОФУК	1,37 (0,99; 1,75)	1,93 * (1,71; 2,26)	1,19 (0,90; 1,95)	0,94° (0,71; 1,39)	0,78* (0,64; 1,17)	1,16° (1,04; 1,38)	1,06* (0,76; 1,20)
ГВК	0,79 (0,64; 0,90)	1,0 (0,78; 1,13)	0,82 (0,65; 1,18)	0,67 (0,60; 0,74)	0,71 (0,54; 0,83)	0,87 (0,65; 0,98)	0,72 (0,62; 0,78)
НА	8,64 (6,68; 11,46)	6,29* (5,64; 7,01)	7,74 (5,98; 8,28)	6,59 (5,11; 8,07)	6,71 (6,50; 8,67)	14,06*□ (11,58; 17,06)	9,15# (6,55; 9,78)

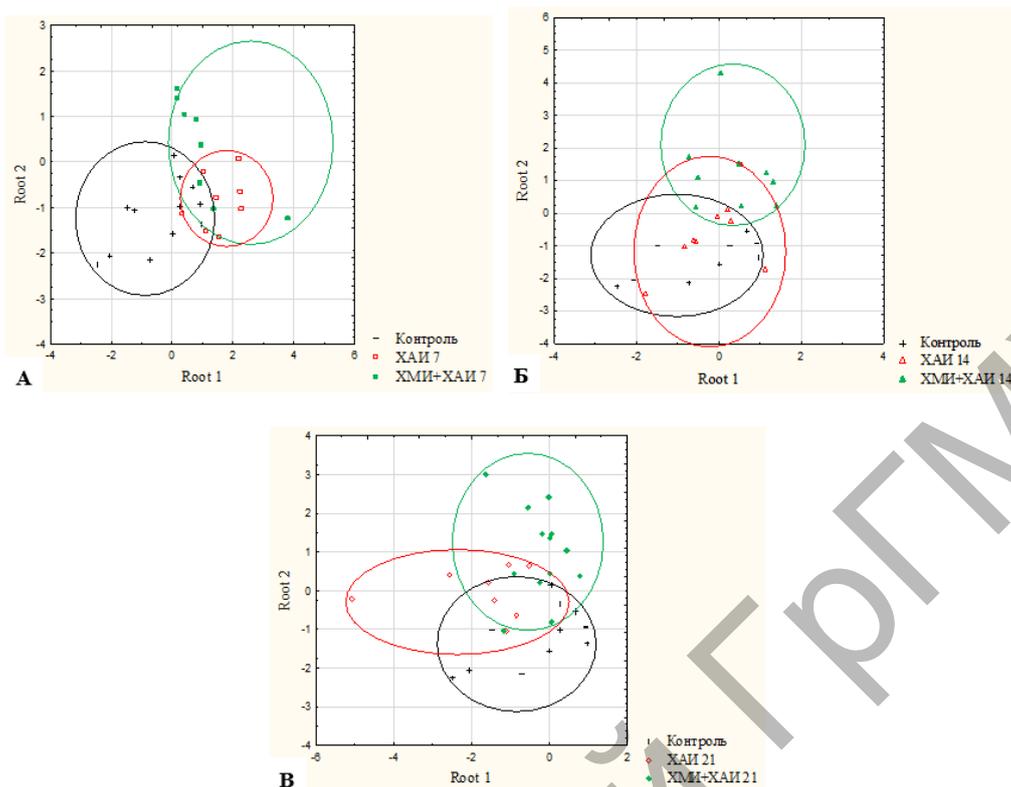


Рисунок 4.4 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в среднем мозге крыс при длительном воздействии этанола и морфина

Совместное 7-суточное введение этанола и морфина (3-я группа) сопровождалось достоверно значимым ростом концентрации ДОФА по сравнению с контролем и 7-суточной алкогольной интоксикацией (2-я группа) (таблица 4.4). Необходимо отметить тенденцию к росту уровня 3,4-ДОФУК в 3-й группе.

Таблица 4.4 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс при длительной комплексной интоксикации морфином (10 мг/кг, в/бр) и алкоголем (3,5 г/кг, в/ж)

Показатель	Контроль (1-я группа) n=12	ХАИ-7 (2-я группа) n=8	ХМИ+ ХАИ-7 (3-я группа) n=9	ХАИ-14 (4-я группа) n=9	ХМИ+ ХАИ-14 (5-я группа) n=9	ХАИ-21 (6-я группа) n=9	ХМИ+ ХАИ-21 (7-я группа) n=13
Тирозин	48,14 (43,94; 54,53)	56,09 (48,09; 62,10)	81,55* ^о (70,24; 86,46)	51,59 (42,99; 58,32)	63,89* [♦] (62,74; 75,10)	56,92 (51,60; 60,73)	48,14 (43,94; 54,53)
ДОФА	0,10 (0,04; 0,20)	0,08 (0,06; 0,09)	0,20* ^о (0,19; 0,23)	0,06 (0,06; 0,07)	0,05 [♦] (0,03; 0,08)	0,10 [□] (0,09; 0,16)	0,10 (0,04; 0,20)
ДА	0,39 (0,29; 0,48)	0,38 (0,35; 0,48)	0,38 (0,22; 0,39)	0,26 (0,13; 0,37)	0,30 (0,27; 0,37)	0,28 (0,18; 0,38)	0,39 (0,29; 0,48)
3,4-ДОФУК	1,27 (1,08; 1,67)	1,00 (0,67; 1,28)	2,18 (0,93; 2,28)	1,12 (1,04; 1,30)	1,68 (1,19; 1,68)	1,50 (1,15; 1,93)	1,27 (1,08; 1,67)
ГВК	0,73 (0,60; 0,79)	0,66 (0,49; 0,73)	0,75 (0,72; 0,97)	0,70 (0,64; 0,78)	0,63 (0,50; 0,68)	0,66 (0,50; 0,78)	0,73 (0,60; 0,79)
НА	4,24 (4,06; 5,00)	3,80 (3,44; 4,45)	4,66 (4,42; 4,87)	4,42 (3,97; 4,64)	3,70 (3,67; 4,33)	4,23 (3,69; 4,47)	4,24 (4,06; 5,00)

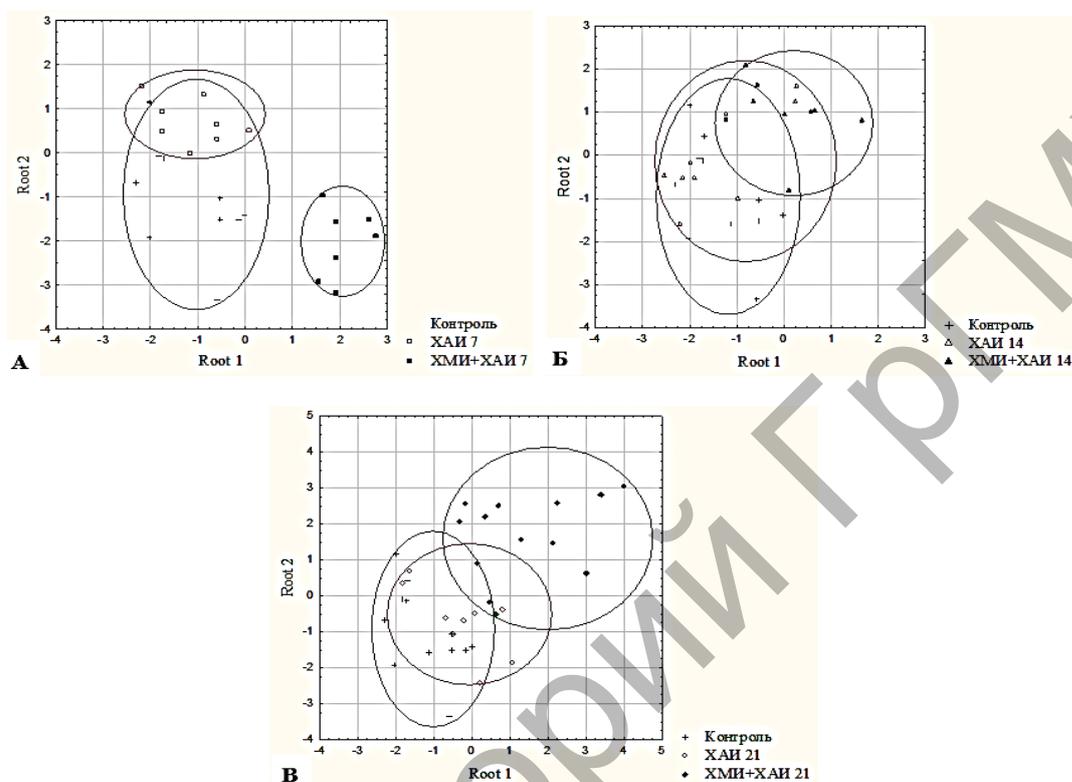
При комплексной интоксикации обоими психоактивными веществами на протяжении двух и трех недель (5-я и 7-я группы, соответственно) наблюдалось статистически значимое снижение уровня ДОФА по сравнению с 3-й группой, а также наличие сильной положительной корреляционной связи в паре ДОФА/ГВК ($r_s=0,75$) в данном регионе мозга при совместном введении морфина и этанола на протяжении 21 суток.

Следует отметить увеличение концентрации тирозина при совместном введении обоих психоактивных веществ независимо от срока интоксикации и стабильный ее уровень при хронической алкоголизации в больших полушариях, стриатуме и мозжечке (таблицы 4.1 и 4.4), тогда как в гипоталамусе и среднем мозге концентрация данной аминокислоты повышалась также и при длительном введении этанола (таблицы 4.2 и 4.3).

Результаты пошагового дискриминантного анализа указывают на изменения функционирования дофаминергической нейромедиаторной системы в мозжечке при длительном введении этанола и комплексном воздействии обоими психоактивными веществами, о чем свидетельствует сильная дискриминация ($\lambda=0,09$, $F(36,25)=5,07$, $p<0,00001$) (рисунок 4.5).

Разделение относительно 1-й дискриминантной функции в основном обеспечивается показателями НА, ГВК и ДА. Коэффициент канонической корреляции соответствует тесной связи дискриминантной функции с экспериментальными группами ($r=0,8$), что отражает зависимость высокой степени между экспериментальными группами и 1-й дискриминантной функцией). На рисунке 4.5А продемонстрировано, что при 7-суточной интоксикации этанолом и комплексном воздействии алкоголем и морфином «облака» точек групп «ХМИ+ХАИ-7» и «контроль» четко разделены относительно 1-й дискриминантной функции, располагаясь далеко друг от друга. С увеличением сроков введения данных психоактивных веществ до 14-ти суток наблюдается значительные области перекрытия групп «ХМИ+ХАИ-14» и «контроль» (рисунок 4.5Б) относительно 1-й дискриминантной функции (кор. 1). Через 21 сутки совместного введения морфина и этанола наблюдалось смещение «облаков» данных групп «ХМИ+ХАИ-21» и «контроль» относительно 1-й и 2-й дискриминантной функций

(рисунок 4.5В). Такое распределение групп позволяет говорить об изменении дофаминовой нейромедиации в мозжечке при совместном действии морфина и этанола на протяжении 7-ми и 21-х суток с некоторой ее нормализацией спустя две недели интоксикации.



А – 7 суток; Б – 14 суток; В – 21 сутки

Рисунок 4.5 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в мозжечке головного мозга крыс при длительном воздействии этанолом и морфином

Таким образом, длительная алкогольная и комплексная морфин-алкогольная интоксикация оказывают дифференцированное влияние на состояние дофаминергической нейромедиаторной системы в разных отделах головного мозга. На начальных сроках алкоголизации (7 суток) отмечаются признаки угнетения ее активности в стриатуме, снижение уровней ДА и НА в среднем мозге и увеличение уровней метаболитов ДА в гипоталамусе. Спустя 14 суток введения алкоголя сохраняется повышенная концентрация ДОФА, 3,4-ДОФУК и НА в гипоталамусе и нормализация уровней

катехоламинов в других исследованных регионах головного мозга. Через три недели алкоголизации (21 сутки) выявлено накопление НА в среднем мозге и ДА в гипоталамусе.

Комплексная морфин-алкогольная интоксикация характеризуется накоплением продуктов катаболизма ДА в стриатуме, наиболее выраженным на 7-е сутки. В других исследованных регионах головного мозга при этом отмечаются признаки снижения функциональной активности дофаминергической системы, которые в большей степени проявляются в больших полушариях на 7-е и 21-е сутки, в среднем мозге – на 14-е и 21-е, а в гипоталамусе наблюдается накопление НА спустя 14 суток от начала введения морфина и этанола.

Изменения функционирования серотонинергической системы в головном мозге крыс при совместном длительном введении морфина и алкоголя

Изменение функционирования серотонинергической нейромедиаторной системы играет важную роль в формировании толерантности, зависимости и предрасположенности к этанолу и опиатам [223, с. 1427]. Имеются данные как о снижении, так и повышении уровня серотонина при длительном воздействии морфина, что обусловлено сроками воздействия наркотика и отделом ЦНС [6, с. 112; 163, с. 71].

Введение этанола экспериментальным животным на протяжении 7-ми суток (2-я группа) сопровождалось снижением уровня серотонина в больших полушариях по сравнению с контролем (таблица 4.5). При увеличении сроков алкоголизации до двух недель (4-я группа) была выявлена нормализация уровня серотонина, остальные исследованные показатели при этом не отличались от контрольных, что может быть следствием возникновения определенных адаптивных механизмов в головном мозге. При хронической 21-суточной интоксикации этанолом (6-я группа) наблюдалось снижение концентрации предшественника серотонина – 5-окситриптофана – при неизменном содержании самого нейромедиатора по сравнению с контролем в данном регионе мозга. Во 2-й экспериментальной группе установлена положительная корреляционная взаимосвязь в паре триптофан/5-окситриптофан

($r_s=0,71$), в 4-й – в парах 5-окситриптофан/ серотонин ($r_s=0,84$) и 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,67$), а в 6-й группе – в паре серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,7$), что может указывать на определенное снижение оборота серотонина при длительном введении этанола.

Комплексное 7- и 14-суточное введение морфина, а также этанола (3-я и 5-я группы, соответственно) не сопровождалось существенными изменениями в содержании показателей серотонинергической системы в больших полушариях по сравнению с контролем (таблица 4.5). Следует отметить только достоверно значимый рост при этом уровня серотонина в 3-й группе по сравнению со 2-й и 5-окситриптофана в 5-й группе по сравнению с 4-й.

Комплексная 21-суточная интоксикация (7-я группа) сопровождалась накоплением предшественника 5-окситриптофана по сравнению с контролем и 6-й группой в данном регионе мозга, а содержание самого серотонина было схоже с контрольными значениями.

Выявленная в 3-й экспериментальной группе положительная корреляционная взаимосвязь в паре 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,73$), в 5-й – в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,95$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,75$), а в 7-й группе – в паре 5-окситриптофан/серотонин ($r_s=0,6$) может говорить об определенном росте функциональной активности серотонинергической системы при комплексном воздействии этанола и морфина.

Таблица 4.5 – Содержание показателей серотонинергической системы (нмоль/г ткани) в больших полушариях головного мозга крыс при длительной комплексной интоксикации морфином (10 мг/кг, в/бр) и алкоголем (3,5 г/кг, в/ж)

Показатель	1-я группа n=12	2-я группа n=8	3-я группа n=9	4-я группа n=9	5-я группа n=9	6-я группа n=9	7-я группа n=13
	7 суток			14 суток			
Триптофан	36,96 (33,61; 39,83)	41,75 (34,74; 44,54)	48,09* (40,07; 54,14)	34,20* (29,73; 34,45)	44,61* [□] (43,17; 45,76)	31,56* (30,72; 35,73)	53,12* [#] (47,73; 60,93)
5-окси-триптофан	0,34 (0,30; 0,39)	0,39 (0,35; 0,43)	0,40 (0,37; 0,44)	0,25 (0,22; 0,33)	0,42 (0,33; 0,47)	0,24* (0,23; 0,26)	0,43* [#] (0,38; 0,46)
Серотонин	5,90 (4,95; 6,44)	4,84* (4,51; 5,09)	6,84° (5,97; 7,80)	4,89 (4,09; 5,78)	4,61 (4,02; 5,65)	5,30 (4,47; 6,02)	5,32 (4,80; 5,82)
5-ОИУК	3,63 (3,27; 4,30)	4,24 (3,69; 4,75)	4,19 (3,98; 4,92)	3,35 (3,09; 4,15)	4,07 (3,18; 4,20)	3,03 (2,63; 3,72)	3,51 (3,35; 4,56)

Примечания (здесь и на таблицах 4.6-4.9):

1:* – достоверно значимые различия с контролем; ° – со 2-й группой; □ – с 4-й группой; # – с 6-й группой, p<0,05.

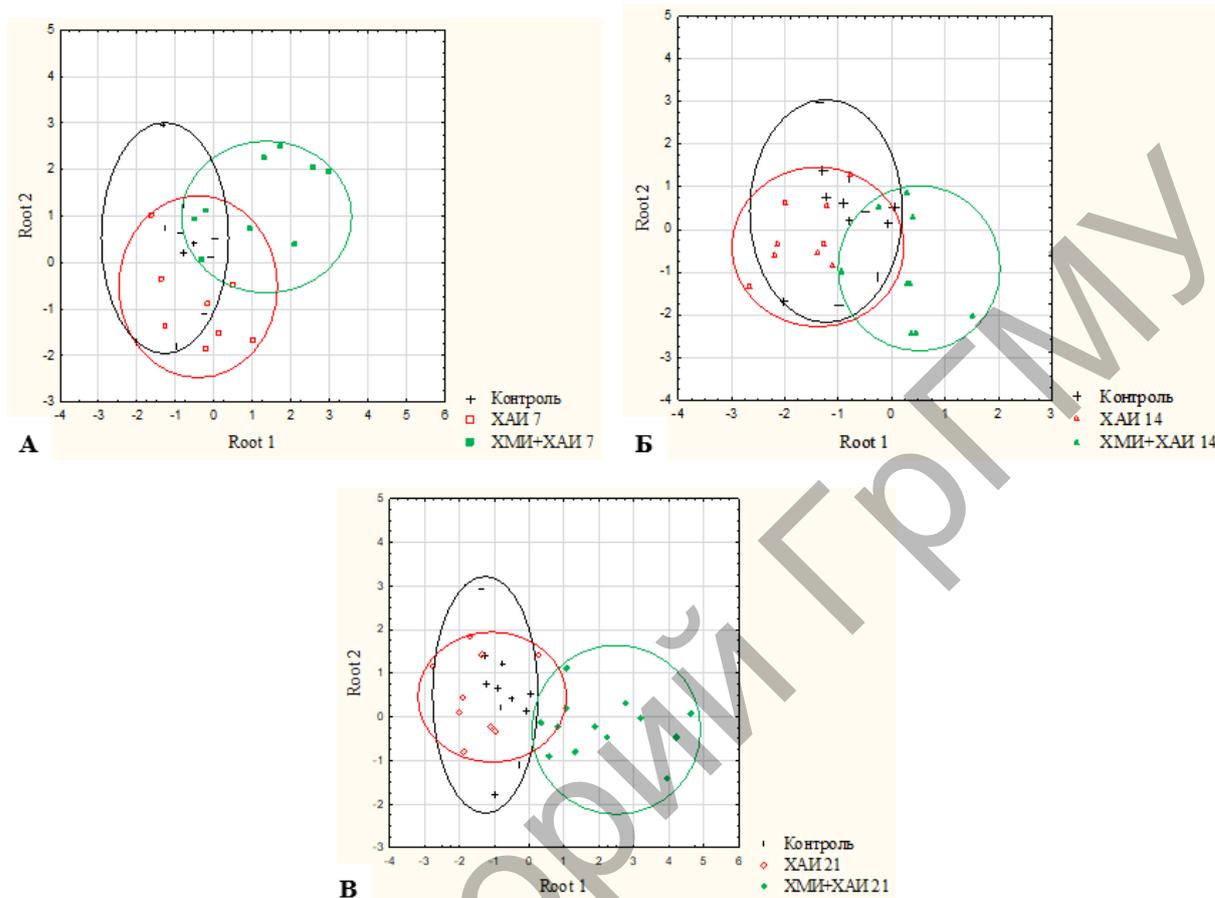
2: 1-я группа – контроль; 2-я группа – ХАИ-7; 3-я группа – ХМИ+ХАИ-7; 4-я группа – ХАИ-14; 5-я группа – ХМИ+ХАИ-14; 6-я группа – ХАИ-21; 7-я группа – ХМИ+ХАИ-21

Результаты пошагового дискриминантного анализа подтверждают достаточно выраженные нейромедиаторные нарушения серотонинергической системы в больших полушариях при длительном комплексном воздействии этанола и морфина. Данная модель статистически значима ($F(18,2)=8,2$, $\lambda=0,17$ при $p<0,00001$). Наиболее информативными показателями при этом являлись триптофан, серотонин и 5-окситриптофан. Они же вносили наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1). Данными показателями в 72% случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции соответствует тесной связи дискриминантной функции с группами, $r=0,82$). В 11% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями 5-окситриптофан и триптофан (коэффициент канонической корреляции $r=0,6$ отражает зависимость средней степени между экспериментальными группами и 2-й дискриминантной функцией).

Наглядное представление результатов разделения совокупностей изучаемых показателей на классы представлено в виде диаграмм рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций (рисунок 4.6). Введение этанола и морфина на протяжении 7-ми суток сопровождалось перекрытием данных всех изучаемых групп, тогда как при 14-суточной интоксикации наиболее выраженное смещение относительно 1-й дискриминантной функции выявлено при комплексном введении морфина и этанола в группе «ХМИ+ХАИ-14» и частичным перекрытием ее с группами «контроль» и «ХАИ-14».

Наибольшая отдаленность относительно 1-й дискриминантной функции в сравнении с контрольной группой регистрировалась для изучаемых показателей при 21-суточном совместном введении морфина и этанола. В изучаемом регионе мозга «облака» данных группы «ХМИ+ХАИ-21» располагаются удаленно от групп «контроль» и «ХАИ-21». Разрыв между группами «ХМИ+ХАИ-21» и «контроль» определяется исключительно первым корнем (кор. 1). По 1-й и 2-й функциям координаты групп «контроль» и «ХАИ-21» фактически совпадают,

образуя единый конгломерат, расположенный отдельно от группы с комплексным введением этанола и морфина.



А – 7 суток; Б – 14 суток; В – 21 сутки

Рисунок 4.6 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей серотонинергической системы в больших полушариях головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при длительном введении этанола и морфина

Введение этанола на протяжении 7-ми, 14-ти и 21-х суток (2-я, 4-я и 6-я группы, соответственно) не приводило к изменению содержания изученных показателей серотонинергической системы в стриатуме в сравнении с контролем (таблица 4.6). Вместе с тем, выявленная сильная положительная корреляционная взаимосвязь в парах триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,88$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,75$) спустя 14 суток от начала введения этанола и в паре 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,67$) через 21 сутки позволяет

предположить о формировании признаков усиленного оборота серотонина в данных экспериментальных условиях.

Признаки ускорения оборота серотонина были выявлены в стриатуме при 7-суточном введении морфина и этанола (3-я группа), что подтверждается ростом уровня самого нейромедиатора, а также 5-окситриптофана и 5-ОИУК по сравнению с контролем и 2-й группой (таблица 4.6) и наличием положительной корреляционной взаимосвязи в парах триптофан/серотонин ($r_s=0,67$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,87$).

В более длительные сроки морфин-алкогольной интоксикации (14-21 сутки) была выявлена нормализация изученных показателей серотонинергической нейромедиаторной системы в данном регионе мозга. На этом фоне сохранялась сильная положительная корреляционная взаимосвязь в паре серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,9$) и появилась в паре 5-окситриптофан/серотонин ($r_s=0,87$), а также 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,83$) в 4-й группе и в парах триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,67$), серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,82$) в 7-й. Известно, что серотонин вовлекается в регуляцию подкрепления при длительном действии как морфина, так и этанола, что вызывает развитие толерантности и зависимости, при этом перестраиваются рецепторы и изменяется метаболизм нервных клеток [8, с. 6842; 58, с. 5; 163, с. 71]. Нормализация показателей серотонинергической системы при 2-х и 3-х недельном комплексном воздействии морфина и этанола в стриатуме может быть следствием возникновения толерантности к действию данных психоактивных веществ.

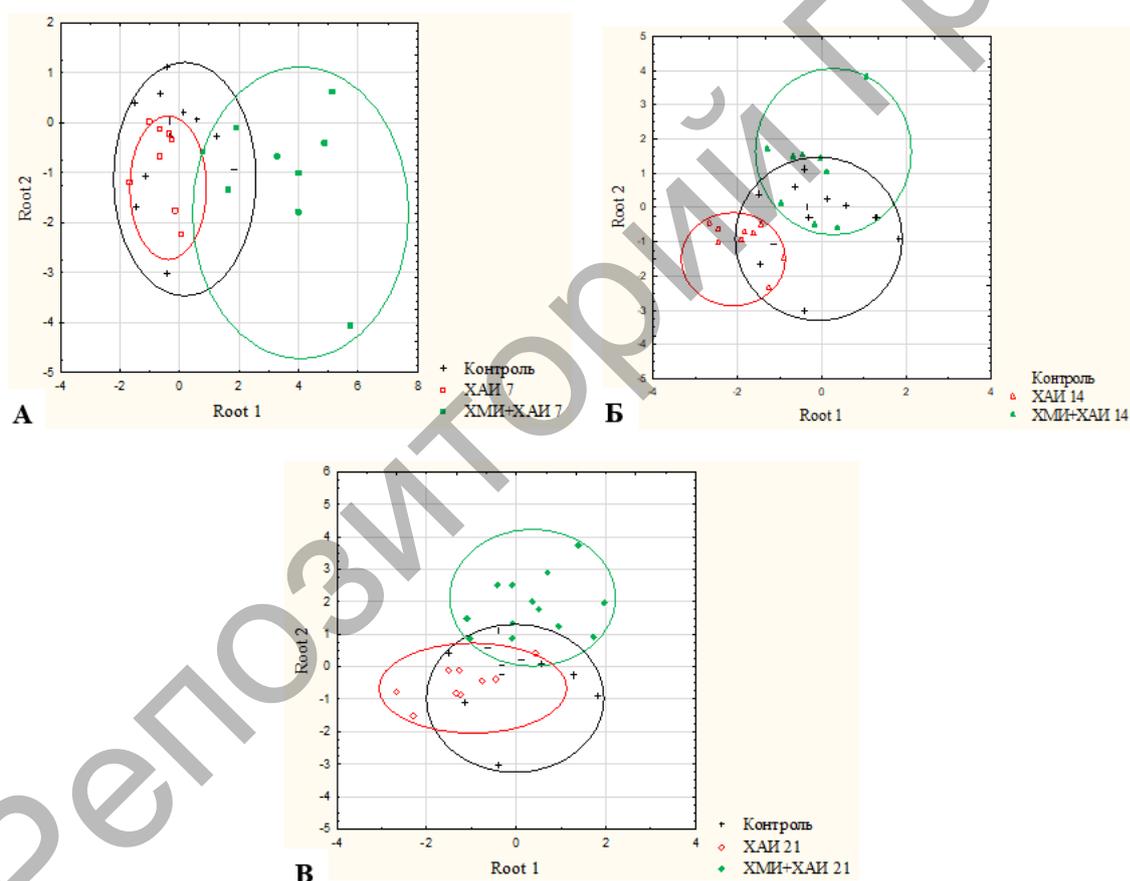
Выраженность отклонения содержания исследованных показателей серотонинергической системы в стриатуме при 7-суточной комплексной интоксикации этанолом и морфином подтверждается результатами пошагового дискриминантного анализа, демонстрирующим разграничения экспериментальных групп по всему кругу изученных показателей. Данная модель статистически значима ($F(24,2)=8,5$, $\lambda=0,09$, при $p<0,00001$, что свидетельствует о сильной дискриминации в этом регионе мозга).

Таблица 4.6 – Содержание показателей серотонинергической системы (нмоль/г ткани) при длительной комплексной интоксикации морфином (10 мг/кг, в/бр) и алкоголем (3,5 г/кг, в/ж) в стриатуме и гипоталамусе головного мозга крыс

Показатель	1-я группа n=12	2-я группа n=8	3-я группа n=9	4-я группа n=9	5-я группа n=9	6-я группа n=9	7-я группа n=13
	7 суток			14 суток			
	Стриатум						
Триптофан	36,92 (31,78; 40,29)	34,19 (32,08; 37,86)	49,47* ^о (42,45; 57,39)	30,27 (27,33; 33,55)	39,35 ^о (37,61; 44,96)	31,20 (30,25; 31,97)	50,82* [#] (45,63; 51,97)
5-окситриптофан	0,11 (0,10; 0,14)	0,16 (0,08; 0,18)	0,14* (0,12; 0,29)	0,17 (0,12; 0,19)	0,11 (0,06; 0,14)	0,11 (0,05; 0,11)	0,11 (0,07; 0,13)
Серотонин	2,29 (1,93; 2,62)	2,57 (2,25; 2,78)	4,75* ^о (3,99; 4,92)	2,28 (1,75; 2,31)	2,02 (1,73; 2,41)	2,05 (2,00; 2,26)	2,13 (1,78; 2,49)
5-ОИУК	1,97 (1,48; 2,46)	2,64 (1,91; 3,35)	3,81* ^о (3,36; 5,28)	2,26 (1,86; 2,95)	2,00 (1,78; 2,30)	2,32 (1,72; 2,51)	2,58 (2,46; 2,99)
	Гипоталамус						
Триптофан	30,35 (27,54; 32,88)	34,80 (31,00; 41,35)	40,77* (39,85; 42,23)	28,36 (26,90; 30,12)	35,24 ^о (29,59; 39,71)	27,32 (23,80; 29,02)	38,79* [#] (35,17; 40,61)
5-окситриптофан	0,75 (0,68; 0,91)	0,64 (0,62; 0,91)	0,60 (0,44; 0,68)	0,59 (0,58; 0,66)	0,80 (0,52; 0,84)	0,51 (0,46; 0,63)	0,58 (0,56; 0,84)
Серотонин	4,01 (2,92; 4,44)	2,73* (2,21; 3,01)	9,01* ^о (7,06; 9,50)	2,66* (2,22; 3,07)	3,57 (2,33; 3,98)	3,41 (3,17; 4,41)	4,18 (3,71; 4,66)
5-ОИУК	2,58 (2,44; 3,06)	2,11* (1,95; 2,24)	5,29* ^о (4,59; 6,26)	2,53 (2,18; 2,70)	2,31 (1,59; 2,75)	2,59 (2,17; 3,19)	2,75 (2,40; 3,66)

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-окситриптофан и триптофан ($r=0,84$). 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 «контроль» (рисунок 4.7А).



А – 7 суток, Б – 14 суток, В – 21 сутки

Рисунок 4.7 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей серотонинергической системы в стриатуме головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при длительном введении этанола и морфина

Введение обоих психоактивных веществ на протяжении 14 и 21 суток сопровождалось смещением «облаков» групп «ХМИ+ХАИ-14», «ХМИ+ХАИ-21» и «контроль» относительно 2-й дискриминантной функции (кор. 2) с перекрытием их данных.

В гипоталамусе при 7-суточном введении этанола (2-я группа) выявлено уменьшение уровня серотонина и 5-ОИУК по сравнению с контрольными значениями, что сопровождалось наличием сильной отрицательной корреляционной взаимосвязи в паре 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s = -0,83$), что может указывать на некоторое ослабление оборота серотонина в данных экспериментальных условиях (таблица 4.6).

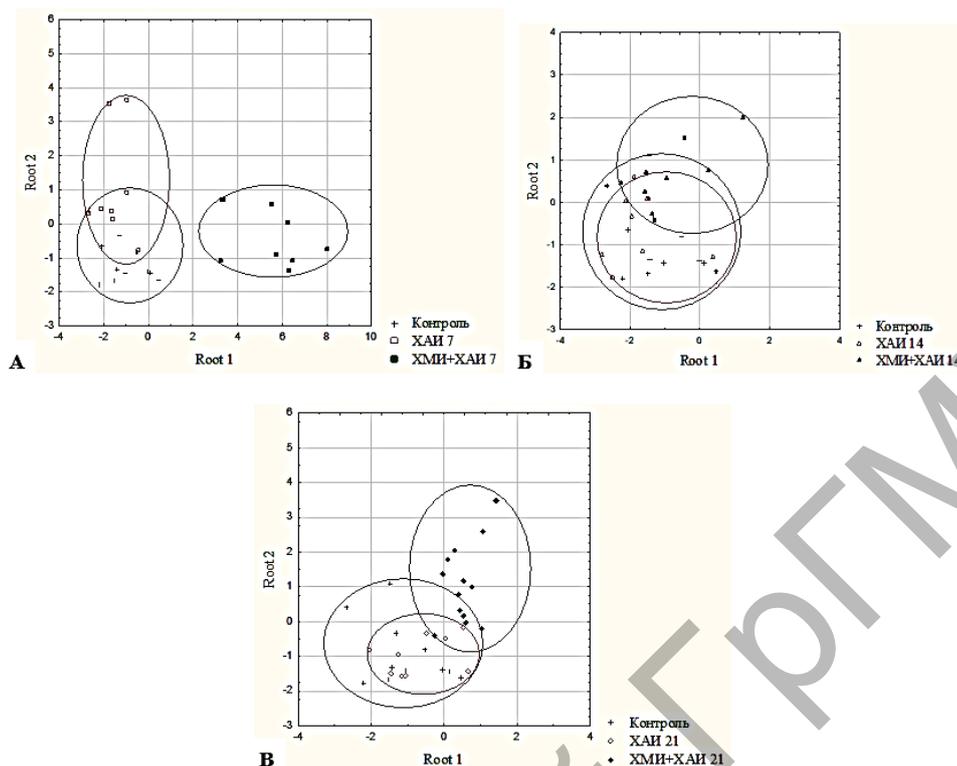
Сниженная концентрация серотонина в данном регионе ЦНС сохранялась и при 14-суточной интоксикации алкоголем (4-я группа) по сравнению с контролем и нормализовалась в отдаленные сроки (7-я группа). В 4-й экспериментальной группе выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь в паре 5-окситриптофан/серотонин ($r_s = 0,78$), а в 6-й – триптофан/серотонин ($r_s = 0,77$). Схожие изменения уровня серотонина наблюдались также в больших полушариях головного мозга крыс на начальных сроках алкоголизации (таблица 4.5).

Комплексное введение морфина и этанола на протяжении недели (3-я группа) сопровождалось противоположными 7-суточной алкоголизации изменениями содержания исследованных показателей серотонинергической системы в гипоталамусе (таблица 4.6). Выявлены определенные признаки ускорения оборота серотонина, что подтверждается повышенной концентрацией самого нейромедиатора и 5-ОИУК по сравнению с контролем и наличием положительной корреляционной связи в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s = 0,79$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s = 0,71$). В 3-й экспериментальной группе уровень серотонина и 5-ОИУК был достоверно значимо выше, чем при введении этанола в те же сроки (2-я группа). Необходимо отметить, что в гипоталамусе при комплексной длительной интоксикации морфином и этанолом изменения содержания исследованных параметров серотонинергической системы схожи с таковыми в стриатуме.

Введение обоих психоактивных веществ на протяжении двух недель (5-я группа) сопровождалось определенной

нормализацией исследованных показателей серотонинергической системы в гипоталамусе (таблица 4.6). При 21-суточной морфин-алкогольной интоксикации (7-я группа) показатели серотонинергической системы не отличались от таковых при 14-дневном их введении (5-я группа) и контрольных. На фоне отсутствия выраженных изменений концентраций показателей обмена серотонина, в 5-й группе выявлена положительная корреляционная взаимосвязь в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,68$), триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,78$), триптофан/серотонин ($r_s=0,87$) и 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,87$), а в 7-й – 5-окситриптофан/серотонин ($r_s=0,55$), 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,72$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,54$), что, в определенной степени, может указывать на способность к активации системы серотонина при длительном воздействии морфина и этанола.

Для демонстрации разграничения экспериментальных групп по всему кругу исследованных показателей в гипоталамусе был использован пошаговый дискриминантный анализ. Данная модель статистически значима ($F(18,2)=14,1$, $\lambda=0,09$ при $p<0,00001$), что свидетельствует о сильной дискриминации в данном регионе мозга. Наиболее информативными показателями при этом были серотонин, триптофан и 5-окситриптофан. Именно они в 85% случаев обеспечивали разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) (коэффициент канонической корреляции соответствует тесной связи дискриминантной функции с группами $r=0,92$). В 4,9% случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) 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 (рисунок 4.8А).



А – 7 суток, Б – 14 суток, В – 21 сутки

Рисунок 4.8 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей серотонинергической системы в гипоталамусе головного мозга крыс на плоскости двух главных компонент при длительном введении этанола и морфина

Разрыв между группой «ХМИ+ХАИ-7» и остальными определяется исключительно первым корнем (кор. 1). Спустя 14 и 21 сутки происходит формирование общего конгломерата данных групп «контроль» и «ХАИ-14», «ХАИ-21», а также смещение групп «ХМИ+ХАИ-14», «ХМИ+ХАИ-21» и «контроль» относительно 1-й и 2-й дискриминантных функций (рисунок 4.8 Б, В).

Введение этанола на протяжении 7-ми суток (2-я группа) приводило к снижению концентрации серотонина в среднем мозге по сравнению с контролем (таблица 4.7), что также наблюдалось в больших полушариях и гипоталамусе экспериментальных животных (таблицы 4.5, 4.6). При этом выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь в паре серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,79$), что может говорить о наличии определенных признаков снижения оборота

нейромедиатора в данном регионе мозга при действии этанола. Это согласуется с литературными данными об уменьшении уровня серотонина и его метаболитов (на 20-30%) в лобной коре, прилежащем ядре и стриатуме головного мозга крыс, предпочитающих алкоголь [74, с. 389].

При 14-ти и 21-суточной алкоголизации (4-я и 6-я группы, соответственно) в среднем мозге крыс выявлено снижение уровня только 5-окситриптофана по сравнению с контролем (таблица 4.7) и наличие положительной корреляционной связи в паре серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,72$) в 6-й экспериментальной группе.

При комплексном введении обоих психоактивных веществ на протяжении недели (3-я группа) в среднем мозге выявлено повышение содержания только 5-ОИУК по сравнению с контролем и 2-й группой (таблица 4.7), а концентрация самого нейромедиатора была выше в 3-й группе, чем при 7-дневной алкоголизации во 2-й группе. Была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,73$), триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,87$) и 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,9$) в данных экспериментальных условиях.

Совместное введение морфина и этанола на протяжении 14-ти и 21-х суток (5-я и 7-я группы соответственно) сопровождалось снижением уровня серотонина по сравнению с контролем. Указанные изменения могут являться признаком расходования серотонина в среднем мозге при комплексном воздействии морфином и этанолом в данных условиях, чего не наблюдалось в других отделах мозга.

В мозжечке не было выявлено существенных изменений исследованных показателей серотонинергической системы на всем протяжении ХАИ (таблица 4.7). На фоне 14-суточного введения этанола была установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь в паре 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=-0,73$) и положительная – в парах триптофан/серотонин ($r_s=0,83$) и триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,85$) при 21-суточном действии этанола.

Таблица 4.7 – Содержание показателей серотонинергической системы (нмоль/г ткани) в среднем мозге и мозжечке головного мозга крыс при длительной комплексной интоксикации морфином (10 мг/кг, в/бр) и алкоголем (3,5 г/кг, в/ж)

Показатель	1-я группа n=12	2-я группа n=8	3-я группа n=9	4-я группа n=9	5-я группа n=9	6-я группа n=9	7-я группа n=13
	7 суток			14 суток			
контроль							
Средний мозг							
Триптофан	36,41 (34,83; 39,81)	35,33 (32,13; 36,98)	39,41 (37,50; 46,13)	31,64* (29,49; 32,21)	36,93 [□] (36,64; 37,56)	29,01* (27,16; 34,01)	39,30# (35,65; 41,94)
5-окситриптофан	0,27 (0,23; 0,302)	0,30 (0,27; 0,37)	0,31 (0,27; 0,34)	0,13* (0,13; 0,16)	0,23 [□] (0,19; 0,26)	0,20* [□] (0,17; 0,23)	0,22 (0,19; 0,28)
Серотонин	8,94 (7,62; 11,28)	6,34* (5,70; 7,06)	10,94 [°] (10,52; 11,46)	7,37 (6,66; 7,74)	6,87* (5,67; 7,83)	9,75 [□] (8,49; 11,05)	6,52*# (6,47; 7,61)
5-ОИУК	8,10 (6,49; 8,57)	7,26 (6,31; 7,88)	9,23* [°] (8,34; 10,12)	6,94 (6,87; 7,46)	7,17 (6,03; 8,14)	8,41 (7,32; 8,77)	7,05# (5,79; 7,92)
Мозжечок							
Триптофан	34,19 (31,70; 37,60)	34,08 (29,72; 41,82)	44,27* [°] (40,76; 47,44)	27,31* (25,56; 28,56)	37,82 [□] (34,13; 42,30)	25,50* (23,77; 31,96)	41,19*# (40,13; 46,57)
5-окситриптофан	0,05 (0,04; 0,08)	0,06 (0,03; 0,07)	0,07 (0,06; 0,09)	0,06 (0,03; 0,08)	0,04 (0,04; 0,06)	0,06 (0,06; 0,08)	0,06 (0,06; 0,07)
Серотонин	0,28 (0,23; 0,35)	0,32 (0,26; 0,36)	0,42* [°] (0,38; 0,47)	0,29 (0,25; 0,32)	0,28 (0,27; 0,33)	0,22 [□] (0,17; 0,24)	0,28 (0,22; 0,30)
5-ОИУК	0,35 (0,30; 0,40)	0,44 (0,38; 0,56)	0,55 (0,40; 0,62)	0,33 (0,31; 0,37)	0,43 (0,28; 0,46)	0,42 (0,35; 0,50)	0,41 (0,36; 0,44)

Комплексная недельная интоксикация морфином и этанолом (2-я группа) сопровождается повышением в исследованном регионе мозга уровня серотонина в сравнении с контрольной и 2-й группами. Также следует отметить тенденцию к увеличению концентрации 5-ОИУК, что может свидетельствовать об ускорении оборота серотонина в данных экспериментальных условиях. Схожие изменения были выявлены в стриатуме, гипоталамусе и среднем мозге, что согласуется с изменениями изучаемых параметров при ОМИ и однократном комплексном алкогольно-морфиновом воздействии.

Увеличение сроков совместного воздействия обоих психоактивных веществ до двух и трех недель (5-я и 7-я группы, соответственно) сопровождалось нормализацией исследованных показателей серотонинергической системы в мозжечке. При этом, следует отметить только достоверно значимое снижение концентрации серотонина по сравнению с 7-суточным введением обоих психоактивных веществ (3-я группа) (таблица 4.7). На фоне стабильного уровня исследованных продуктов обмена серотонина, в 5-й группе была установлена положительная корреляционная взаимосвязь в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,68$) и 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,81$), а в 7-й – отрицательная в паре триптофан/5-окситриптофан ($r_s= -0,54$).

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.

Интересным установленным в работе фактом, являются региональные особенности изменения уровня триптофана в разных структурах головного мозга при длительной алкогольной и комплексной интоксикации. Недельная введение этанола не изменяло содержание этой аминокислоты в изучаемых регионах мозга. Удлинение сроков алкоголизации до 14-ти и 21-х суток приводило к снижению уровня триптофана

в больших полушариях, в среднем мозге и мозжечке. Комплексная недельная интоксикация обоими препаратами сопровождается повышением содержания триптофана в больших полушариях, стриатуме, гипоталамусе и мозжечке, на 14-е сутки этот эффект сохранялся только в коре, а на 21-е – во всех исследованных регионах, кроме среднего мозга. Региональная разнонаправленность эффектов этанола на содержание триптофана в головном мозге может быть обусловлена его дифференцированным влиянием на пул свободных аминокислот или состояние ГЭБ в разных структурах ЦНС.

Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация оказывает незначительное влияние на исследованные показатели серотонинергической системы в различных регионах головного мозга крыс. Семисуточная алкоголизация сопровождается снижением уровня серотонина в больших полушариях и среднем мозге, а в гипоталамусе при этом отмечаются признаки снижения оборота серотонина. В отдаленные сроки алкоголизации (14-21 сутки) происходит нормализация большинства исследованных параметров серотонинергической системы в изученных структурах мозга.

При комплексной морфин-алкогольной интоксикации в течение 7-ми суток отмечается ускорение оборота серотонина в стриатуме и гипоталамусе. В последнем регионе мозга это визуализируется на диаграммах рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций в виде разграничения «облаков» данных групп «контроль» и «ХМИ+ХАИ-7». При увеличении сроков комплексной интоксикации (14-21 сутки) в среднем мозге снижается уровень серотонина, а в больших полушариях отмечается наибольшая отдаленность «облаков» данных на диаграммах рассеивания канонических значений относительно 1-й дискриминантной функции.

Заключение

1. В гипоталамусе хроническая алкогольная интоксикация в течение 7-ми суток сопровождалась увеличением уровней ДОФА, 3,4-ДОФУК и НА, при этом в стриатуме и среднем мозге крыс снижалось содержание дофамина. На 14-е сутки введения

этанол сохранялся усиленный оборот метаболитов ДА в гипоталамусе, а на 21-е – повышалась концентрация нейромедиатора.

2. При 7-суточной комплексной морфин-алкогольной интоксикации снижалось содержание 3,4-ДОФУК и ГВК в больших полушариях, а в стриатуме наблюдалось увеличение их уровней, в сравнении с контролем. Двухнедельное введение морфина и этанола приводило к признакам угнетения функциональной активности дофаминергической системы в среднем мозге, повышению концентрации ГВК в стриатуме и НА в гипоталамусе.

3. Длительная интоксикация обоими психоактивными веществами (21-е сутки) в больших полушариях и среднем мозге сопровождалась снижением уровня 3,4-ДОФУК и повышением концентрации ДА в гипоталамусе, а в стриатуме – ГВК. Во всех изученных регионах ЦНС, кроме среднего мозга, была выражена дискриминация групп «контроль» и «ХМИ+ХАИ-21», выявленная при проведении пошагового дискриминантного анализа, тогда как 2-недельная комплексная интоксикация психоактивными веществами сопровождалась некоторым наложением их показателей, что свидетельствует об определенной нормализации функциональной активности дофаминергической нейромедиаторной системы через 14 дней от начала введения этанола и морфина.

4. При хронической алкогольной интоксикации (7 суток) в больших полушариях и среднем мозге снижался уровень серотонина, а в гипоталамусе и 5-ОИУК. Содержание серотонина в последнем регионе головного мозга крыс сохранялось пониженным на 14-е сутки алкоголизации и не изменялось в изученных отделах мозга на 21-е.

5. Комплексная 7-суточная морфин-алкогольная интоксикация сопровождалась ускорением оборота серотонина во всех изученных отделах головного мозга, кроме коры больших полушарий и мозжечка. В отдаленные сроки комплексной интоксикации (14-21 сутки) уровень нейромедиатора снижался в среднем мозге крыс.

ГЛАВА 5

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ МОРФИН-АЛКОГОЛЬНОМ ПОСТИНТОКСИКАЦИОННОМ СИНДРОМЕ

Прекращение длительного приема алкоголя и опиатов сопровождается формированием абстинентного (постинтоксикационного) синдрома, что проявляется нарушениями психического состояния, а также неврологическими расстройствами [93, с. 1005; 177]. Абстиненция сопровождается нарушениями активности нейромедиаторных систем в стволовых и лимбических структурах головного мозга [68, с. 85; 110]. Описан широкий спектр нейрохимических нарушений при алкогольной болезни [96, с. 39; 97, с. 204; 112] и наркомании [185; 189, с. 149; 190], но отсутствуют полноценные данные о совместном влиянии этанола и морфина на состояние нейромедиаторных систем в разных регионах ЦНС.

Изменения содержания показателей дофаминергической системы в головном мозге крыс после отмены совместного введения морфина и этанола

Нейрохимической основой феномена зависимости от алкоголя и наркотиков считается дисфункция дофаминергической системы головного мозга, затрагивающая «систему подкрепления» [108; 138]. Длительный прием этанола приводит к дефициту катехоламинов, что является причиной истощения их резервного пула в синаптических везикулах нервных окончаний, это сопровождается падением нейротрансмиссии ДА в разных отделах мозга при синдроме отмены алкоголя [110].

Возбуждение дофаминовой системы при воздействии наркотиков приводит к интенсивному выбросу нейромедиатора из депо, что сопровождается положительно окрашенными эмоциями. Катехоламины достаточно быстро разрушаются, что приводит к ухудшению психоэмоционального состояния и поиску повторного потребления наркотика [138, с. 671-672]. В ряде работ охарактеризована направленность нейро-

медиаторных отклонений в отдельных структурах ЦНС при моделировании алкогольного и морфинового абстинентного синдромов [108; 190]. Влияние отмены совместно вводимых этанола и морфина на изменения уровней катехоламинов головного мозга практически не изучено, что не позволяет дать ответ о времени достижения нейрхимической нормализации после окончания комплексной интоксикации.

Спустя три часа после 5-суточной морфин-алкогольной интоксикации (2-я группа) не было выявлено достоверно значимых изменений исследованных показателей дофаминергической системы в больших полушариях (таблица 5.1). При этом выявлена сильная положительная корреляционная взаимосвязь в паре тирозин/ГВК ($r_s=0,87$).

Таблица 5.1 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в больших полушариях головного мозга крыс в разные сроки отмены морфин-алкогольной интоксикации

Показатель	Контроль (1-я группа) n=8	3 часа отмены (2-я группа) n=9	1 сутки отмены (3-я группа) n=8	3 суток отмены (4-я группа) n=9	7 суток отмены (5-я группа) n=9
Тирозин	37,05 (28,04; 41,46)	45,23* (40,44; 47,48)	52,29* (45,83; 58,47)	49,90* (41,68; 51,38)	46,09* (42,14; 52,42)
ДОФА	0,09 (0,05; 0,12)	0,07 (0,05; 0,10)	0,08 (0,07; 0,12)	0,07 (0,04; 0,12)	0,08 (0,05; 0,9)
ДА	0,67 (0,55; 0,88)	0,86 (0,76; 0,97)	0,46* ^o (0,42; 0,53)	0,75• (0,59; 0,81)	0,63• (0,56; 0,73)
3,4- ДОФУК	0,27 (0,24; 0,29)	0,28 (0,26; 0,29)	0,22 (0,18; 0,25)	0,21 (0,15; 0,30)	0,26 (0,23; 0,31)
ГВК	0,82 (0,76; 1,04)	0,98 (0,89; 1,04)	0,92 (0,64; 1,15)	1,03 (0,71; 1,08)	0,67 (0,56; 0,84)
НА	4,78 (4,12; 5,60)	4,83 (4,43; 5,71)	4,44 (3,95; 5,12)	4,32 (4,20; 4,66)	4,63 (4,35; 5,08)

Примечание (здесь и в таблицах 5.2-5.7) – * – достоверно значимые различия с группой контроля.

Через сутки отмены в данном регионе мозга было выявлено снижение уровня дофамина по сравнению с 1-й и 2-й группами, а через 3 суток содержание ДА нормализовалось, превышая аналогичные значения в 3-й группе. При этом установлена отрицательная корреляционная взаимосвязь в парах тирозин/ДОФА ($r_s = -0,81$) и тирозин/3,4-ДОФУК ($r_s = -0,71$), что может свидетельствовать о снижении активности тирозингидроксилазы и, в последствии, нарушении синтеза дофамина через 24 часа отмены воздействия морфина и этанола.

В отдаленные сроки отмены (7 суток) концентрации исследованных метаболитов дофамина не отличались от контрольных значений, при этом следует отметить только достоверно значимое повышение уровня самого нейромедиатора в сравнении со 2-й группой и его снижение в сравнении с 3-й.

Известно, что алкогольный абстинентный синдром (ААС) сопровождается ростом концентрации дофамина в больших полушариях [226]. Доказано, что при морфиновом абстинентном синдроме (МАС) спустя 36 часов отмены наблюдалось увеличение продуктов катаболизма нейромедиатора – 3,4-ДОФУК и ГВК. Таким образом, изменения состояния дофаминергической системы в больших полушариях после отмены морфин-алкогольной интоксикации отличаются от таковых при классической морфиновой и алкогольной абстиненции в данном регионе мозга.

Результаты пошагового дискриминантного анализа подтверждают наличие изменений показателей дофаминергической системы в больших полушариях при отмене комплексного воздействия морфина и этанола ($\lambda = 0,43$; $F(8,74) = 4,78$; $p < 0,0001$). Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) при этом вносили переменные ДА и тирозин. Функция 1 ответственна за 74% объясненной дисперсии. Наибольший вклад во 2-ю дискриминантную функцию (кор. 2) вносили переменные ДА и тирозин. Функция 2 ответственна за 36% объясненной дисперсии ($r = 0,47$).

На диаграмме рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций видно, что наблюдения, принадлежащие соответствующим группам,

локализованы в определенных областях плоскости. Результаты, отраженные на рисунке 5.1, подтверждают изменения уровня ДА в больших полушариях при отмене совместного воздействия алкоголя и опиоида через 1 сутки по отношению к контрольной группе, что сопровождается смещением данных относительно первого корня (кор. 1).

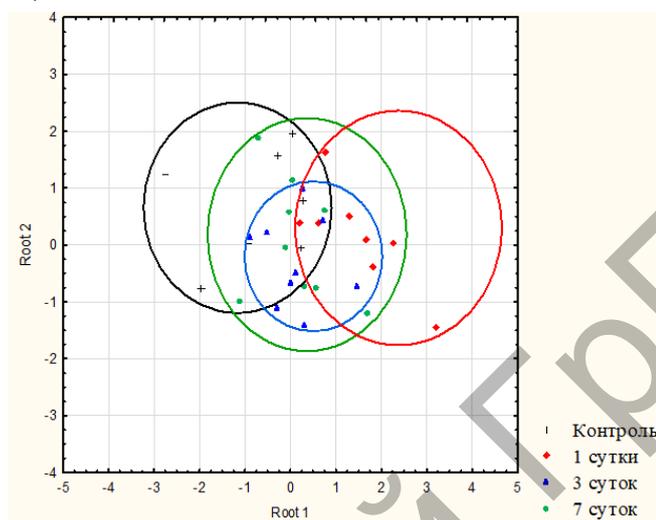


Рисунок 5.1 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей обмена катехоламинов в больших полушариях головного мозга крыс при отмене морфин-алкогольной интоксикации относительно 1-й и 2-й дискриминантных функций

В стриатуме комплексная интоксикация обоими психоактивными веществами (2-я группа) сопровождалась статистически значимым снижением содержания ДА и 3,4-ДОФУК, а также тенденцией к росту уровня ГВК (таблица 5.2). На высоте проявлений абстиненции (1-е сутки) в этом регионе мозга содержание самого нейромедиатора и 3,4-ДОФУК статистически значимо снижалось по сравнению с контролем, при этом была выявлена положительная корреляционная взаимосвязь в паре ДА/ГВК ($r_s=0,81$), что позволяет предположить об уменьшении оборота ДА в данных экспериментальных условиях. Изменения уровня дофамина в стриатуме сохранялись и на 3-и, а также 7-е сутки отмены психоактивных веществ. Возможное снижение функциональной активности дофаминергической нейромедиаторной системы в 5-й экспериментальной группе подтверждается наличием положительной корреляционной взаимосвязи в парах

тирозин/ГВК ($r_s=0,72$), тирозин/НА ($r_s=0,75$) ДА/3,4-ДОФУК ($r_s=0,75$) и ДА/ГВК ($r_s=0,78$).

Таблица 5.2 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в стриатуме головного мозга крыс в разные сроки отмены морфин-алкогольной интоксикации

Показатель	Контроль (1-я группа) n=8	3 часа отмены (2-я группа) n=9	1 сутки отмены (3-я группа) n=8	3 суток отмены (4-я группа) n=9	7 суток отмены (5-я группа) n=9
Тирозин	40,01 (33,02; 41,92)	39,79 (39,10; 40,58)	43,76 (40,23; 48,62)	43,57 (42,86; 47,82)	43,08 (37,99; 48,15)
ДОФА	0,05 (0,04; 0,10)	0,05 (0,02; 0,08)	0,12 (0,05; 0,17)	0,12 (0,07; 0,14)	0,09 (0,05; 0,10)
ДА	49,31 (32,10; 52,42)	28,82* (27,94; 34,42)	30,22* (29,34; 32,89)	38,55* (33,57; 39,73)	35,22* (30,65; 40,06)
3,4- ДОФУК	5,35 (4,14; 5,48)	3,73* (2,47; 4,32)	3,25* (2,62; 4,42)	4,39 (4,03; 4,55)	4,49 (4,00; 5,73)
ГВК	1,49 (1,19; 2,32)	1,96 (1,58; 2,13)	1,79 (1,34; 2,21)	1,64 (1,52; 1,86)	1,82 (1,51; 2,16)
НА	1,05 (0,90; 1,17)	1,06 (0,91; 1,29)	1,01 (0,70; 1,08)	1,02 (0,88; 1,04)	0,80 (0,70; 0,98)

Следует отметить, что это согласуется с ранее полученными данными об уменьшении концентрации дофамина в больших полушариях и таламусе крыс при 7-суточном введении алкоголя [227; 228, с. 53]. Известно, что алкогольная абстиненция подавляет активность дофаминовых нейронов и снижает уровень нейромедиатора в прилежащем ядре [108]. Отмена алкоголя у алкогользависимых животных часто связана со снижением мезолимбической дофаминовой функции [109]. Предполагают, что уменьшение высвобождения дофамина при отмене этанола, вызвано снижением электрической активности дофаминовых нейронов в вентральной области покрышки среднего мозга. Клинические и доклинические исследования показывают, что падение нейротрансмиссии дофамина может быть общим механизмом как при депрессии, так и при синдроме отмены алкоголя [110].

Результаты пошагового дискриминантного анализа отражают выраженность отклонений исследованных показателей в стриатуме. Критерий Фишера ($F(16,11)=3,02$, $\lambda=0,32$ при

$p < 0,0001$) подтверждает статистическую значимость данной модели, в которой ДА являлся наиболее информативным показателем. Наибольший вклад в 1-ю дискриминантную функцию (кор. 1) вносили переменные НА, ДА и тирозин. Функция 1 ответственна за 67% объясненной дисперсии ($r=0,71$). Наибольший вклад во 2-ю дискриминантную функцию (кор. 2) вносили переменные тирозин, 3,4-ДОФУК и ДА. Функция 2 ответственна за 11% объясненной дисперсии ($r=0,49$).

На диаграмме рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций видно, что в стриатуме наибольшее смещение данных относительно 1-й дискриминантной функции (кор. 1) между группой «контроль» и группами «1», «3» и «7 суток» отмены (рисунок 5.2). Это согласуется с изменениями уровней метаболитов дофаминергической системы в данном регионе мозга через сутки после отмены комплексной интоксикации обоими психоактивными веществами.

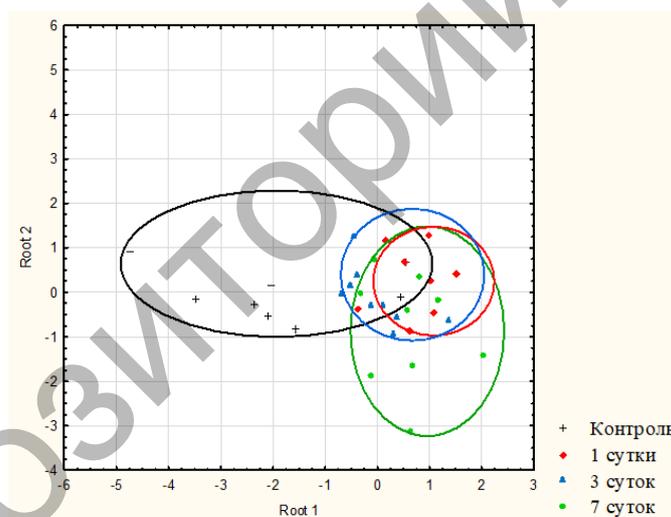


Рисунок 5.2 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных катехоламинов и продуктов их обмена в стриатуме головного мозга крыс при отмене морфин-алкогольной интоксикации относительно 1-й и 2-й дискриминантных функций

Важную роль в дофаминергической нейромедиации играют мезокортикальная, мезолимбическая и нигростриатная системы, тела дофаминовых нейронов которых находятся в среднем мозге, а терминалы достигают коры, стриатума и других лимбических структур мозга [218, с. 5; 229, с. 632]. Аксонами нейронов

нигростриатного тракта выделяется около 80% ДА головного мозга [230, с. 97; 231, с. 97].

Наибольшая выраженность поведенческих проявлений синдрома отмены у экспериментальных животных наблюдается при суточной абстиненции и сохраняется до 7 недель [226; 232, с. 1205]. Считают, что пусковым механизмом синдрома отмены является усиление дефицита нейротрансмиссии, которое развивается после прекращения поступления психоактивных веществ в организм [218, с. 4-5; 226; 229, с. 628]. Выявленные нами нейромедиаторные изменения в стриатуме после морфин-алкогольной интоксикации указывают на возможную перестройку функционального состояния ЦНС, которая, возможно, связана со снижением мезолимбической дофаминовой функции, что является одним из звеньев формирования патохимической картины абстинентного состояния.

В гипоталамусе головного мозга крыс прекращение совместного введения морфина и этанола сопровождалось увеличением концентрации ДОФА на разных сроках отмены (1-7 сутки) по сравнению с контролем на фоне неизменного содержания остальных исследованных показателей (таблица 5.3). Спустя сутки после последнего введения морфина и этанола была установлена положительная корреляционная взаимосвязь в парах тирозин/ДОФА ($r_s=0,79$) и ДОФА/ГВК ($r_s=0,88$), через 3-е суток – в паре ДОФА/ДА ($r_s=0,88$), а через семь – в парах тирозин/ДОФА ($r_s=0,71$), тирозин/ДА ($r_s=0,77$), тирозин/НА ($r_s=0,8$) и ДА/НА ($r_s=0,97$). Известно, что ДОФА – основной предшественник ДА, а его накопление на фоне неизменного содержания самого нейромедиатора может быть следствием нарушения декарбоксилирования, возможно, по причине снижения активности ДОФА-декарбоксилазы в данных экспериментальных условиях.

Таблица 5.3 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в гипоталамусе головного мозга крыс в разные сроки отмены морфин-алкогольной интоксикации

Показатель	Контроль (1-я группа) n=8	3 часа отмены (2-я группа) n=9	1 сутки отмены (3-я группа) n=8	3 суток отмены (4-я группа) n=9	7 суток отмены (5-я группа) n=9
Тирозин	42,48 (30,90; 49,65)	49,42 (42,90; 54,98)	60,10* ^o (57,56; 64,42)	53,30* [•] (43,83; 55,25)	53,27 (44,34; 65,29)
ДОФА	0,05 (0,04; 0,05)	0,07* (0,06; 0,11)	0,10* (0,09; 0,11)	0,10* (0,09; 0,12)	0,10* (0,09; 0,12)
ДА	1,88 (1,41; 2,03)	1,81 (1,63; 2,08)	1,83 (1,65; 2,08)	1,99 (1,76; 2,38)	1,84 (1,63; 2,20)
3,4-ДОФУК	2,35 (0,88; 2,56)	2,46 (2,22; 38,01)	2,68 (2,85; 2,90)	1,90 (1,77; 2,53)	2,42 (1,49; 2,62)
ГВК	0,86 (0,75; 0,90)	0,75 (0,66; 0,85)	0,71 (0,59; 1,00)	0,81 (0,78; 1,05)	0,79 (0,58; 0,82)
НА	35,57 (33,52; 37,88)	35,47 (32,72; 41,97)	36,78 (33,32; 39,79)	36,58 (34,68; 43,83)	38,64 (34,75; 41,40)

Результаты пошагового дискриминантного анализа свидетельствуют о статистической значимости модели в гипоталамусе ($\lambda=0,31$, $F(20,11)=2,36$ при $p<0,0025$) и мозжечке ($\lambda=0,19$, $F(20,11)=3,68$ при $p<0,00001$). На диаграммах рассеяния по совокупности исследованных показателей в разные сроки отмены комплексного введения морфина и этанола не выявлено четкого разделения групп.

На начальных сроках отмены морфин-алкогольной интоксикации (3 часа и сутки) не было выявлено статистически значимых изменений содержания исследованных показателей дофаминергической нейромедиаторной системы в среднем мозге (таблица 5.4). При этом установлена положительная корреляционная взаимосвязь в парах ДОФА/ДА ($r_s=0,74$), ДА/3,4-ДОФУК ($r_s=0,79$) и ДА/НА ($r_s=0,74$) и отрицательная – в паре тирозин/НА ($r_s=-0,74$) на фоне стабильного уровня продуктов обмена дофамина, что может свидетельствовать об определенном усилении его оборота в данном регионе мозга спустя сутки отмены введения морфина и этанола.

Таблица 5.4 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в среднем мозге головного мозга крыс в разные сроки отмены морфин-алкогольной интоксикации

Показатель	Контроль (1-я группа) n=8	3 часа отмены (2-я группа) n=9	1 сутки отмены (3-я группа) n=8	3 суток отмены (4-я группа) n=9	7 суток отмены (5-я группа) n=9
Тирозин	27,51 (23,13; 33,36)	31,31 (29,16; 38,20)	39,09*° (35,96; 42,26)	37,33* (32,27; 39,58)	35,95* (34,66; 42,18)
ДОФА	0,05 (0,03; 0,10)	0,04 (0,03; 0,05)	0,05 (0,02; 0,07)	0,07 (0,03; 0,08)	0,06 (0,05; 0,06)
ДА	0,42 (0,43; 0,52)	0,45 (0,38; 0,51)	0,48 (0,40; 0,55)	0,58*°• (0,55; 0,73)	0,68*°• (0,51; 0,70)
3,4-ДОФУК	0,55 (0,37; 0,90)	0,81 (0,70; 0,87)	0,83 (0,64; 0,91)	1,24*• (1,06; 1,40)	1,06*• (0,90; 1,29)
ГВК	0,75 (0,66; 0,91)	0,98 (0,83; 1,11)	0,76 (0,70; 0,83)	0,82 (0,65; 1,03)	0,88 (0,79; 1,03)
НА	5,62 (5,21; 5,90)	4,91 (4,19; 5,00)	5,16 (4,09; 6,19)	5,65 (5,48; 6,29)	5,39 (4,84; 5,70)

Спустя 3-е и 7 суток отмены (4-я и 5-я группы соответственно) наблюдались признаки ускорения оборота дофамина в среднем мозге крыс, что подтверждается ростом уровня самого нейромедиатора и 3,4-ДОФУК по сравнению с контролем. В 5-й группе была выявлена умеренная положительная корреляционная взаимосвязь в паре тирозин/НА ($r_s=0,67$). Увеличение концентрации ДА в среднем мозге через неделю после прекращения комплексной интоксикации психоактивными веществами согласуется с ростом уровня данного нейромедиатора в такие же сроки отмены при алкогольном абстинентном синдроме, однако не соответствуют изменениям при морфиновом в данных экспериментальных условиях [226; 233].

Результаты пошагового дискриминантного анализа указывают на наличие определенных отклонений активности оборота катехоламинов в среднем мозге при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме в разные сроки отмены ($\lambda=0,26$, $F(20,11)=2,86$ при $p<0,0002$).

В 1-ю дискриминантную функцию (кор. 1) наибольший вклад вносили переменные ДОФА, ГВК и тирозин ($r=0,76$). Функция 1 ответственна за 70% объясненной дисперсии. Наибольший вклад во 2-ю дискриминантную функцию (кор. 2) вносили переменные ДОФА, ДА и тирозин ($r=0,50$). На диаграммах рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций видно, что облака данных группы «контроль» и «1 сутки», «3 суток» и «7 суток» смещены относительно 1-й дискриминантной функции с небольшими областями перекрытий (рисунок 5.3).

Учитывая то, что основной пул дофамина локализуется в стриатуме (нигростриатная и мезолимбическая проекции), префронтальной коре (мезокортикальная) и гипофизе, на изменение содержания нейромедиатора в среднем мозге, по-видимому, влияет сомато-дендритное освобождение медиатора, играющего важную роль в ауторегуляции ДА-синтезирующих нейронов среднего мозга [213, с. 735].

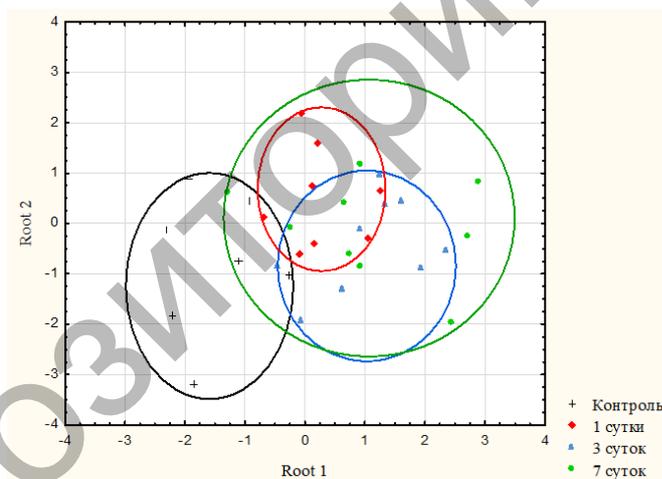


Рисунок 5.3 – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных катехоламинов и продуктов их обмена в среднем мозге крыс при отмене морфин-алкогольной интоксикации относительно 1-й и 2-й дискриминантных функций

Комплексная морфин-алкогольная интоксикация не приводила к существенным изменениям содержания исследованных параметров дофаминергической системы в мозжечке, где повышался только уровень 3,4-ДОФУК (таблица 5.5). После трехсуточной отмены комплексного воздействия

обоими ПАВ (4-я группа) в данном регионе мозга выявлены признаки ускорения оборота дофамина, что подтверждается ростом концентрации самого нейромедиатора и 3,4-ДОФУК по сравнению с контролем. Это согласуется с аналогичными изменениями в среднем мозге в тех же экспериментальных условиях. В отдаленные сроки отмены введения морфина и этанола (7 суток) в мозжечке сохранялся повышенный уровень дофамина по сравнению с контролем и установлена сильная отрицательная корреляционная взаимосвязь в паре ДОФА/НА ($r_s = -0,77$).

Таблица 5.5 – Содержание показателей обмена катехоламинов (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс в разные сроки отмены морфин-алкогольной интоксикации

Показатель	Контроль (1-я группа) n=8	3 часа отмены (2-я группа) n=9	1 сутки отмены (3-я группа) n=8	3 суток отмены (4-я группа) n=9	7 суток отмены (5-я группа) n=9
Тирозин	37,83 (28,76; 48,42)	37,03 (36,12; 37,97)	51,03° (45,66; 55,39)	47,27° (42,15; 52,33)	44,96 (40,48; 55,64)
ДОФА	0,16 (0,14; 0,19)	0,18 (0,10; 0,21)	0,23 (0,13; 0,28)	0,20 (0,13; 0,23)	0,14 (0,12; 0,19)
ДА	0,17 (0,11; 0,22)	0,17 (0,12; 0,18)	0,24 (0,19; 0,27)	0,41*°• (0,32; 0,45)	0,38*°• (0,35; 0,50)
3,4- ДОФУК	0,72 (0,66; 1,10)	1,49* (1,02; 1,54)	1,04 (0,87; 1,14)	1,40* (0,92; 1,40)	0,93 (0,77; 0,96)
ГВК	0,99 (0,75; 1,13)	0,91 (0,77; 1,06)	0,85 (0,79; 0,97)	0,78 (0,64; 0,85)	0,70 (0,59; 0,81)
НА	4,26 (3,88; 4,82)	4,04 (3,89; 4,19)	3,69 (2,85; 4,22)	3,62 (3,45; 4,51)	3,43 (3,00; 4,27)

Таким образом, при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме отмечается изменение функционального состояния дофаминергической нейромедиаторной системы головного мозга, что подтверждается отклонениями содержания нейромедиатора и его метаболитов. Эти изменения имеют региональную специфику и зависят от длительности отмены морфина и этанола. Наиболее реагирующими отделами мозга

в короткие сроки постинтоксикационного синдрома (сутки) являются стриатум и большие полушария, в которых выявлены признаки снижения активности дофаминергической системы. В отдаленные сроки морфин-алкогольного постинтоксикационного синдрома (3-7 суток) в стриатуме сохраняется сниженный уровень дофамина, а в мозжечке и среднем мозге выявлено повышение его концентрации. Следует отметить, что картина нейромедиаторных нарушений в головном мозге после прекращения совместного введения морфина и этанола имеет ряд отличий от таковой при классической алкогольной [226] или морфиновой абстиненции [218, с. 6].

Изменения содержания параметров серотонинергической системы в головном мозге крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме

Имеются данные, подтверждающие значимость серотонина в эффектах самостимуляции, что свидетельствует об участии серотонинергической медиации в деятельности «системы подкрепления» головного мозга [50]. Синдром отмены этанола у крыс характеризуется функциональной недостаточностью серотонинергической нейромедиации, что выявлено через 12 часов после 7-суточного введения этанола (25% в дозе 5 г/кг) [234].

При физической зависимости от опиатов сначала проявляется толерантность, когда для получения положительного подкрепления необходимы все большие его дозы [218, с. 5; 235, с. 762-763]. Одна из причин развития толерантности – снижение чувствительности опиоидных рецепторов в нейронах к действию опиатов, что сопровождается поведенческими изменениями [236, с. 18; 237, с. 62]. Прекращение длительного действия наркотиков сопровождается ослаблением опиоидергической нейротрансмиссии [238, с. 111]. Один из важнейших аспектов изучения нейрохимических нарушений при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме – динамичность изменений серотонинергической системы после прекращения введения обоих психоактивных веществ.

Форсированная 5-суточная комплексная интоксикация (2-я группа) сопровождалась ростом концентрации триптофана

и 5-ОИУК в больших полушариях и 5-ОИУК в стриатуме по сравнению с контролем (таблица 5.6). В остальных изученных отделах мозга не было выявлено существенных изменений содержания исследованных компонентов серотонинергической системы. При этом установлена положительная корреляционная взаимосвязь в парах триптофан/серотонин ($r_s=0,85$), триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,77$) 5-окситриптофан/5-ОИУК ($r_s=0,78$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,93$), а в гипоталамусе – в паре серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,87$) на фоне стабильного уровня здесь продуктов обмена серотонина. Увеличение концентрации триптофана в больших полушариях и стриатуме согласуется с данными об изменении проницаемости ГЭБ через 24 и 48 часов после отмены морфина, который вводили в дозе 10 мг/кг на протяжении 10 дней [239, с. 485].

Спустя сутки после отмены комбинированного введения морфина и алкоголя (3-я группа) наблюдались разнонаправленные изменения содержания изученных компонентов серотонинергической системы в отделах мозга. В больших полушариях выявлено увеличение концентрации 5-окситриптофана и положительная корреляционная связь в парах триптофан/серотонин ($r_s=0,76$) и триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,76$).

В стриатуме статистически значимо повышалось содержание 5-окситриптофана и 5-ОИУК по сравнению с 1-й группой (таблица 5.6). В гипоталамусе и среднем мозге при этом отмечены схожие нейромедиаторные отклонения – повышение уровня 5-окситриптофана, снижение серотонина, а также наличие положительной корреляционной связи в паре серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,74$) в среднем мозге. Такие изменения с учетом стабильного уровня 5-ОИУК могут указывать на замедление процесса превращения 5-окситриптофана в серотонин на высоте абстинентных проявлений.

Содержание изученных компонентов серотонинергической системы через 3-е суток после прекращения морфин-алкогольной интоксикации (4-я группа) в больших полушариях и мозжечке не отличалось от контрольных значений (таблица 5.6, 5.7).

В стриатуме при этом уровень 5-окситриптофана восстановился до контрольных значений, а содержание 5-ОИУК

по-прежнему сохранялось повышенным, что сопровождалось наличием положительной корреляционной связи в паре серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,75$) и схоже с изменениями данных параметров к концу первых суток алкогольного абстинентного синдрома [226]. В среднем мозге в 4-й группе была выявлена сниженная концентрация серотонина по сравнению с контролем, что наблюдалось и через одни сутки после отмены интоксикации обоими психоактивными веществами. В гипоталамусе выявлено понижение концентрации серотонина и 5-ОИУК в сравнении с 1-й группой и положительная корреляционная взаимосвязь в парах триптофан/серотонин ($r_s=0,7$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,67$), что позволяет предположить о снижении активности серотонинергической системы в данном регионе мозга.

Уровни всех изученных показателей серотонинергической системы спустя 3-е суток после комплексного воздействия обоими психоактивными веществами (4-я группа), кроме концентрации самого нейромедиатора, в больших полушариях были ниже, чем в конце форсированной морфин-алкогольной интоксикации (2-я группа) (таблица 5.6). В стриатуме и мозжечке содержание исследованных показателей в 4-й группе не отличалось от таковых во 2-й группе (таблицы 5.6, 5.7). В гипоталамусе и среднем мозге при этом было выявлено снижение уровня 5-ОИУК на фоне 2-й группы.

Таблица 5.6 – Содержание показателей серотонинергической системы (нмоль/г ткани) в головном мозге крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме

Показатель	Контроль (1-я группа) n=8	3 часа (2-я группа) n=9	1 сутки (3-я группа) n=8	3 суток (4-я группа) n=9	7 суток (5-я группа) n=9
	1	2	3	4	5
Большие полушария					
Триптофан	25,61 (21,21; 4,31)	37,78* (35,56; 8,39)	37,36* (30,27; 41,69)	30,87* (25,76; 32,85)	20,31* ^о •# (17,84; 21,72)
5-окситриптофан	0,12 (0,08; 0,18)	0,18 (0,15; 0,20)	0,22* (0,19; 0,26)	0,13* (0,12; 0,16)	0,10* (0,08; 0,14)
Серотонин	5,92 (5,20; 7,31)	6,02 (5,33; 6,36)	4,95 (4,50; 5,94)	6,28 (5,17; 6,69)	5,55 (5,16; 5,95)
5-ОИУК	2,86 (2,68; 3,21)	4,06* (3,75; 4,26)	3,46 (2,48; 4,01)	3,05* (2,81; 3,24)	2,97* (2,21; 3,19)
Стригум					
Триптофан	27,74 (23,77; 30,58)	32,10 (28,67; 33,01)	31,41 (26,05; 36,15)	27,64 (26,07; 30,13)	18,31* ^о •# (17,19; 20,32)
5-окситриптофан	0,05 (0,04; 0,08)	0,04 (0,03; 0,05)	0,09* ^о (0,07; 0,10)	0,05* (0,04; 0,06)	0,05* (0,04; 0,07)
Серотонин	2,97 (2,59; 3,34)	3,72 (2,42; 3,83)	2,54 (2,14; 3,24)	3,20 (3,11; 3,59)	2,92 (2,47; 3,09)
5-ОИУК	2,14 (1,76; 2,41)	3,27* (3,03; 3,60)	2,45* (2,28; 3,05)	2,64* (2,22; 3,18)	1,82* ^о •# (1,76; 1,85)

Продолжение таблицы 5.6

	1	2	3	4	5
Гипоталамус					
Триптофан	25,00 (23,21; 39,02)	37,05 (33,99; 40,81)	39,08 (34,22; 41,88)	30,93° (26,56; 32,27)	21,62*°# (20,75; 22,29)
5-окситриптофан	0,24 (0,19; 0,32)	0,29 (0,22; 0,29)	0,34*° (0,32; 0,42)	0,21° (0,18; 0,27)	0,24° (0,21; 0,26)
Серотонин	8,63 (7,44; 9,70)	7,92 (6,84; 9,40)	6,31* (5,13; 7,09)	6,82* (6,17; 8,40)	5,80*° (5,07; 6,95)
5-ОИУК	4,21 (3,24; 4,94)	4,20 (3,78; 4,28)	2,96° (2,83; 3,53)	3,14*° (2,38; 3,48)	2,66*° (2,28; 2,98)
Средний мозг					
Триптофан	21,88 (18,41; 24,10)	28,47 (24,88; 0,04)	28,48* (25,14; 32,19)	24,30° (22,28; 25,47)	16,65*°# (16,32; 17,88)
5-окситриптофан	0,09 (0,07; 0,12)	0,10 (0,08; 0,11)	0,17*° (0,14; 0,19)	0,12° (0,10; 0,12)	0,08° (0,08; 0,10)
Серотонин	8,36 (7,85; 8,98)	7,13 (6,74; 8,43)	6,37* (5,77; 7,24)	7,17* (6,78; 7,59)	7,16* (6,40; 7,72)
5-ОИУК	4,72 (4,11; 5,78)	6,06 (5,56; 6,45)	5,52 (4,47; 5,86)	4,75° (4,56; 5,01)	3,62*°# (2,76; 4,30)

Таблица 5.7 – Содержание показателей серотонинергической системы (нмоль/г ткани) в мозжечке головного мозга крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме

Показатель	Контроль (1-я группа) n=8	3 часа отмены (2-я группа) n=9	1 сутки отмены (3-я группа) n=8	3 суток отмены (4-я группа) n=9	7 суток отмены (5-я группа) n=9
Триптофан	29,54 (20,77;31,94)	27,98 (25,79;29,37)	35,56° (29,09;38,69)	27,33• (26,28;30,57)	17,53*°•# (16,76;20,06)
5-окси- триптофан	0,02 (0,01;0,02)	0,03 (0,02; 0,03)	0,02 (0,02; 0,04)	0,02 (0,01; 0,02)	0,02 (0,01; 0,02)
Серотонин	0,66 (0,53;0,82)	0,57 (0,47; 0,60)	0,65 (0,55; 0,78)	0,71 (0,58; 0,96)	0,58 (0,46; 0,61)
5-ОИУК	0,62 (0,52;0,68)	0,61 (0,56; 0,93)	0,69 (0,59; 0,83)	0,61 (0,51; 0,68)	0,63 (0,45; 0,64)

Следует отметить уменьшение концентрации 5-окситриптофана в больших полушариях, гипоталамусе и среднем мозге в 4-й экспериментальной группе по сравнению с 3-й (таблица 5.6). При этом в мозжечке и стриатуме головного мозга крыс изменение содержания исследованных параметров серотонинергической системы спустя 3-е суток после отмены введения обоих психоактивных веществ (4-я группа) во многом схожи с таковыми через сутки (3-я группа), кроме сниженного уровня 5-окситриптофана в последнем отделе головного мозга. Уменьшение уровня серотонина спустя 3-е суток после отмены введения обоих психоактивных веществ в гипоталамусе и среднем мозге схожи с изменениями в мозжечке и стволе при морфиновом постинтоксикационном синдроме в те же сроки отмены (1% раствор морфина гидрохлорида, 10-40 мг/кг массы тела крысы) [6, с. 164].

Имеются данные о нормализации концентрации серотонина в таламической области головного мозга при 3-суточном алкогольном постинтоксикационном синдроме, который моделировали путем введения крысам 25% раствора этанола 2 раза в сутки по 5 г/кг в течение 5 дней [6, с. 166-167]. Причиной же сниженного содержания серотонина может быть ослабление обратного захвата нейромедиатора, что согласуется

с литературными данными о падении его внеклеточного содержания в гипоталамусе при спонтанной опиатной абстиненции [240, с. 3685].

Увеличение сроков отмены обоих психоактивных веществ до 7-ми суток (5-я группа) сопровождалось уменьшением концентрации исследованных параметров серотонинергической системы в изученных отделах мозга. В больших полушариях, стриатуме и мозжечке снижался уровень триптофана, а в гипоталамусе и среднем мозге – серотонина и 5-ОИУК – по сравнению с контролем (таблица 5.6, 5.7). В сравнении со 2-й группой в больших полушариях уменьшалась концентрация 5-окситриптофана и 5-ОИУК, в стриатуме – 5-ОИУК, в гипоталамусе – серотонина и 5-ОИУК, в среднем мозге – 5-ОИУК.

На фоне сниженного уровня триптофана через 7 суток отмены обоих психоактивных веществ в больших полушариях была выявлена сильная положительная корреляционная связь в парах триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,72$), триптофан/5-ОИУК ($r_s=0,8$) и 5-окситриптофан/серотонин ($r_s=0,8$), в среднем мозге – в паре триптофан/5-окситриптофан ($r_s=0,68$), в стриатуме – серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,77$), а в гипоталамусе – отрицательная в паре триптофан/5-окситриптофан ($r_s=-0,77$) и положительная в парах триптофан/серотонин ($r_s=0,77$) и серотонин/5-ОИУК ($r_s=0,7$), что позволяет предположить об определенном угнетении оборота серотонина в данных экспериментальных условиях.

В сравнении с начальными сроками отмены (сутки) у экспериментальных особей 5-й группы отмечалось снижение содержания 5-окситриптофана во всех изученных отделах мозга, а 5-ОИУК – в стриатуме и среднем мозге (таблица 5.6). Общей тенденцией всех сроков отмены введения морфина и алкоголя является снижение уровня триптофана в разных регионах головного мозга, которое прогрессирует с увеличением длительности постинтоксикационного синдрома. Данный эффект может быть следствием дисбаланса содержания пула свободных аминокислот, развивающегося в нервной ткани после воздействия алкоголя и морфина [91, с. 128] или изменений функционального состояния ГЭБ.

Полученные результаты указывают на снижение серотонинергической нейротрансмиссии в гипоталамусе и среднем мозге к концу недельного срока морфин-алкогольного постинтоксикационного синдрома. Ранее отмечалось, что на 7-е сутки алкогольного абстинентного синдрома происходит снижение оборота серотонина в таламической области [226], а также угнетение в данном регионе мозга серотонинергической активности в те же сроки отмены морфиновой интоксикации [190]. Это согласуется с нашими данными о падении концентрации серотонина и 5-ОИУК в гипоталамусе и среднем мозге спустя неделю после введения двух психоактивных веществ. Следует отметить, что вводимая доза морфина и этанола при совместной интоксикации была в несколько раз ниже, чем в экспериментах с моделированием морфинового и алкогольного постинтоксикационных синдромов [6, с. 166; 190; 234, с. 809].

Результаты пошагового дискриминантного анализа указывают на наличие определенных отклонений серотонинергической нейромедиации в среднем мозге при моделировании морфин-алкогольного постинтоксикационного синдрома ($\lambda=0,12$, $F(16,11)=6,59$ при $p<0,00001$), что указывает на достоверность различий между группами по исследуемым показателям. Стандартизованные коэффициенты позволяют судить об относительном вкладе конкретной переменной в дискриминантную функцию, то есть выявить роль каждого признака в межгрупповых различиях. В разделении изучаемых групп («контроль», «1 сутки», «3 суток» и «7 суток») наиболее существенные вклады вносили переменные 5-окситриптофан, серотонин и 5-ОИУК.

На диаграмме рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций видно, что наблюдения в соответствующих группах локализованы в определенных областях плоскости (рисунок 5.4). Качество дискриминации изучаемых групп в среднем мозге оценено по графику, на котором группы «1 сутки» и контроля, а также «1 сутки» и «7 суток» наиболее отдалены друг от друга. На плоскости дискриминантных осей (кор. 1, кор. 2) показано, что исследованные параметры серотонинергической системы

в группе «1 сутки» сосредоточены в правой части диаграммы, а все остальные группы смещены в левую часть. На графике имеется перекрывание «облаков» точек между группами «контроль», «3 суток» и «7 суток».

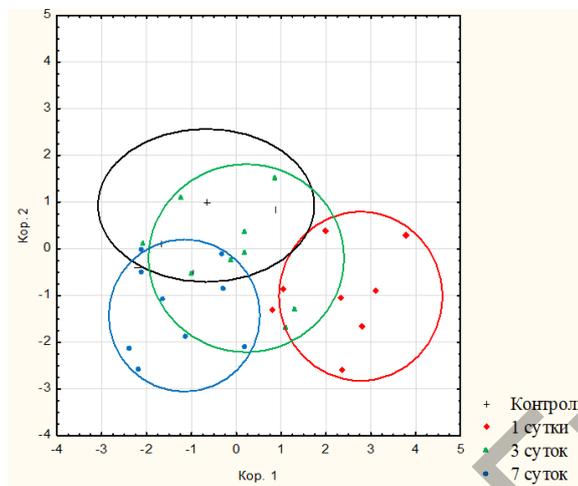


Рисунок 5.4 – Расположение экспериментальных групп для пула исследованных параметров серотонинергической системы в среднем мозге крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме в пространстве 1-й и 2-й дискриминантных функций

Результаты пошагового дискриминантного анализа указывают на выраженность отклонений определяемых показателей в гипоталамусе ($\lambda=0,15$, $F(16,11)=5,81$, $p<0,00001$), где триптофан и 5-окситриптофан являются наиболее информативными параметрами. В данном отделе головного мозга наибольшее смещение данных между группой «контроль» и «1 сутки», а также группами «1 сутки» и «7 суток» относительно 1-й и 2-й дискриминантных функций (рисунок 5.9). Следует обратить внимание на перекрывание «облаков точек» между группами «контроль», «3 суток» и «7 суток». Так же, как и в стриатуме, в гипоталамусе выражено правостороннее смещение группы «1 сутки», а группа «7 суток» смещена в левую часть графика.

В больших полушариях ($\lambda=0,18$, $F(16,11)=5,09$ при $p<0,00001$), стриатуме ($\lambda=0,18$, $F(16,10)=4,68$ при $p<0,00001$) и мозжечке ($\lambda=0,33$, $F(12,92)=4,09$ при $p<0,0001$) результаты дискриминантного анализа указывают на достоверность различий между группами по исследуемым показателям

серотонинергической системы, однако разделение не так отчетливо и в большинстве случаев между группами наблюдается перекрытие «облаков» точек.

Результаты пошагового дискриминантного анализа указывают на смещение параметров серотонинергической системы в гипоталамусе и среднем мозге через одни сутки после отмены обоих психоактивных веществ. Это подтверждает вышеописанные межгрупповые изменения в данных отделах мозга. На фоне повышенного содержания предшественника серотонина (5-окситриптофана) концентрация самого нейромедиатора снижена в данных отделах мозга. В более поздние сроки (3 и 7 суток) отмены, уровень 5-окситриптофана восстанавливался до контрольных значений, однако при этом выявлено снижение концентрации серотонина и 5-ОИУК. Данные изменения свидетельствуют об угнетении серотонинергической нейромедиации в гипоталамусе и среднем мозге, на что указывает смещение «точек» облаков группы «7 суток» в противоположном от группы «1 сутки» направлении относительно 1-й дискриминантной функции (рисунок 5.5).

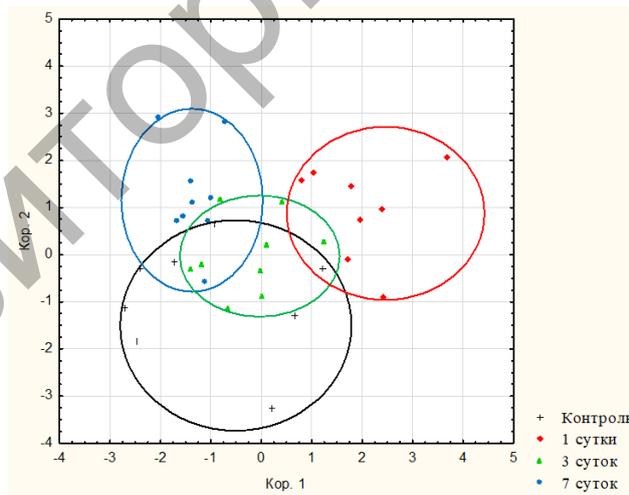


Рисунок 5.5 – Расположение экспериментальных групп для пула исследованных параметров серотонинергической системы в гипоталамусе головного мозга крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме в пространстве 1-й и 2-й дискриминантных функций

Таким образом, отклонения исследованных параметров серотонинергической системы в разных структурах головного мозга после прекращения морфин-алкогольной интоксикации

отличаются от таковых при классических алкогольном и морфиновом постинтоксикационном синдроме [6, с. 161-163; 190; 234; 226]. В стриатуме отмечаются признаки ускорения оборота серотонина спустя сутки, что нивелируется в отдаленные сроки отмены воздействия обоими психоактивными веществами (7 суток). Более выраженные нейромедиаторные изменения выявлены в гипоталамусе и среднем мозге, что свидетельствует о снижении здесь функциональной активности данной системы после 7-ми суток отмены комплексной интоксикации.

Заключение

1. Направленность и выраженность изменений содержания исследованных показателей дофаминергической нейромедиаторной системы при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме определяются его длительностью, а также регионом головного мозга и в большей степени проявляются в стриатуме, среднем мозге и мозжечке. Через сутки после отмены обоих психоактивных веществ выявлено снижение содержания ДА в больших полушариях и стриатуме. В отдаленные сроки постинтоксикационного синдрома (3-7 сутки) наблюдается разнонаправленный характер изменений уровня нейромедиатора в разных структурах головного мозга – повышение в среднем мозге и мозжечке и снижение в стриатуме.

2. Выраженность и направленность изменений серотонинергической нейромедиации в головном мозге определялись сроками отмены комплексной интоксикации морфином и этанолом. Через сутки после прекращения введения психоактивных веществ в стриатуме выявлены признаки ускорения оборота серотонина (повышение содержания 5-окситиптофана и 5-ОИУК), а в гипоталамусе и среднем мозге при этом наблюдалось снижение уровня серотонина на всех сроках отмены обоих психоактивных веществ.

Основные научные результаты исследования

1. Острая комплексная морфин-алкогольная интоксикация сопровождается снижением содержания дофамина ($M_e=3,08$ (2,51; 3,10) – $M_e=2,02$ (1,64; 2,32), $p<0,05$) и повышением уровня 3,4-ДОФУК ($M_e=2,44$ (1,38; 3,60) – $M_e=4,25$ (3,19; 6,18), $p<0,05$) в гипоталамусе головного мозга крыс в сравнении с контрольной группой. При этом отмечается увеличение концентрации норадреналина в больших полушариях ($M_e=7,61$ (6,66; 7,78) – $M_e=9,60$ (9,26; 10,93), $p<0,01$) и мозжечке ($M_e=5,31$ (4,28; 5,37) – $M_e=6,91$ (6,49; 7,32), $p<0,01$). Изменения исследованных показателей серотонинергической системы в данных условиях выражаются повышением содержания серотонина в среднем мозге экспериментальных животных.

2. Однократное введение психоактивных веществ в очередности этанол+морфин приводит к изменению содержания изученных показателей обмена катехоламинов в гипоталамусе, что сопровождается снижением содержания ДА и НА, а также повышением уровня 3,4-ДОФУК. В мозжечке крыс при этом повышается концентрация серотонина ($M_e=0,19$ (0,11; 0,20) – $M_e=0,22$ (0,11; 0,26), $p<0,05$) и 5-ОИУК ($M_e=0,33$ (0,32; 0,38) – $M_e=0,48$ (0,36; 0,59), $p<0,05$), а в среднем мозге возрастает уровень 5-окситриптофана ($M_e=0,21$ (0,16; 0,28) – $M_e=0,41$ (0,36; 0,50), $p<0,005$) и 5-ОИУК ($M_e=7,77$ (6,17; 10,90) – $M_e=13,75$ (11,91; 14,53), $p<0,005$).

3. При длительной комплексной морфин-алкогольной интоксикации отмечены разнонаправленные изменения содержания катехоламинов и продуктов их обмена в разных регионах ЦНС, выраженность которых определяется длительностью введения психоактивных веществ.

После 7-суточного введения морфина и этанола в больших полушариях животных снижается содержание ДОФА, 3,4-ДОФУК и ГВК; в стриатуме возрастает уровень 3,4-ДОФУК и ГВК; в гипоталамусе повышается концентрация ДА, но снижается уровень ДОФА; концентрация ДОФА уменьшается в среднем мозге и возрастает в мозжечке.

Увеличение сроков комплексной интоксикации до 14-ти суток приводит к снижению содержания ДОФА ($M_e=0,07$ (0,06;

0,08) – Me=0,05 (0,04; 0,07), $p<0,05$) и 3,4-ДОФУК (Me=1,37 (0,99; 1,75) – Me=0,78 (0,64; 1,17), $p<0,05$) в среднем мозге крыс.

Через 21 сутки морфин-алкогольной интоксикации выявлено снижение содержания 3,4-ДОФУК в больших полушариях (Me=4,08 (3,50; 4,92) – Me=2,89 (2,06; 3,67), $p<0,005$) и среднем мозге (Me=1,37 (0,99; 1,75) – Me=1,06 (0,76; 1,20), $p<0,05$), а также повышение уровня ДА (Me=0,83 (0,69; 1,16) – Me=1,17 (1,02; 1,29), $p<0,05$) в гипоталамусе экспериментальных животных.

Результаты пошагового дискриминантного анализа указывают на межгрупповые различия показателей дофаминергической системы и их разграничение от контроля во всех отделах мозга при комплексной 7-суточной интоксикации и 2-недельном введении психоактивных веществ в среднем мозге ($F(36,24)=4,1$, $\lambda=0,13$, $p<0,00001$), а при 21-суточной морфин-алкогольной интоксикации – в больших полушариях ($F(24,21)=5,3$, $\lambda=0,19$, $p<0,00001$), стриатуме ($F(36,3)=3,37$, $\lambda=0,18$, $p<0,00001$) и мозжечке ($F(36,25)=5,07$, $\lambda=0,09$, $p<0,00001$).

4. Наиболее выраженные отклонения в содержании метаболитов серотонинергической системы в головном мозге при хронической комплексной интоксикации морфином и этанолом отмечены на 7-е сутки, что проявляется повышением уровня серотонина в стриатуме (Me=2,29 (1,93; 2,62) – Me=4,75 (3,99; 4,92), $p<0,00005$), гипоталамусе (Me=4,01 (2,92; 4,44) – Me=9,01 (7,06; 9,50), $p<0,00001$) и мозжечке (Me=0,28 (0,23; 0,35) – Me=0,42 (0,38; 0,47), $p<0,005$), увеличением концентрации 5-ОИУК в стриатуме (Me=1,97 (1,48; 2,46) – Me=3,81 (3,36; 5,28), $p<0,0005$), гипоталамусе (Me=2,58 (2,44; 3,06) – Me=5,29 (4,59; 6,26), $p<0,00001$) и среднем мозге (Me=8,10 (6,49; 8,57) – Me=9,23 (8,34; 10,12), $p<0,01$), а также возрастанием уровня 5-окситриптофана (Me=0,11 (0,10; 0,14) – Me=0,14 (0,12; 0,29), $p<0,05$) в стриатуме головного мозга крыс.

Изменения содержания исследованных показателей серотонинергической нейромедиаторной системы в данных отделах мозга при 7-суточной комплексной подтверждены результатами пошагового дискриминантного анализа, которые указывают на высокую статистическую значимость

экспериментальной модели в стриатуме ($F(24,2)=8,5$, $\lambda=0,09$, при $p<0,00001$) и гипоталамусе ($F(18,2)=14,1$, $\lambda=0,09$, $p<0,00001$).

5. Через сутки после прекращения комплексной интоксикации морфином и этанолом выявлено снижение содержания дофамина в больших полушариях ($Me=0,67$ (0,55; 0,88) – $Me=0,48$ (0,42; 0,53), $p<0,05$) и стриатуме головного мозга крыс ($Me=49,31$ (32,10; 52,42) – $Me=30,22$ (29,34; 32,89), $p<0,005$). Это сопровождается признаками ускоренного оборота серотонина в стриатуме, что проявляется повышением уровней 5-окситриптофана ($Me=0,05$ (0,04; 0,08) – $Me=0,09$ (0,05; 0,10), $p<0,05$) и 5-ОИУК ($Me=2,14$ (1,76; 2,41) – $Me=2,45$ (2,28; 3,05), $p<0,05$) в сравнении с контрольной группой. В отдаленные сроки морфин-алкогольного постинтоксикационного синдрома (3-7 сутки) наблюдаются разнонаправленные изменения содержания ДА в отдельных структурах мозга: повышение в среднем мозге, а также в мозжечке и снижение в стриатуме в сравнении с контрольной группой. В гипоталамусе и среднем мозге происходит снижение уровня серотонина на всех сроках отмены (1-е, 3-и и 7-е сутки) обоих психоактивных веществ.

При пошаговом дискриминантном анализе наиболее выраженные отклонения параметров катехоламинов и продуктов их обмена от контрольных значений визуализируются в больших полушариях ($\lambda=0,43$; $F(8,74)=4,78$, $p<0,0001$) спустя сутки, в стриатуме ($\lambda=0,32$, $F(16,11)=3,02$, $p<0,0001$) и среднем мозге ($\lambda=0,26$, $F(20,11)=2,86$ $p<0,0002$) на всех сроках отмены комплексной интоксикации этанолом и морфином (1-7 сутки). Смещение исследованных параметров серотонинергической системы относительно контрольной группы наиболее выражены в гипоталамусе ($\lambda=0,15$, $F(16,11)=5,81$, $p<0,00001$) и среднем мозге крыс ($\lambda=0,12$, $F(16,11)=6,59$, $p<0,00001$) спустя одни и семь суток после отмены морфин-алкогольной интоксикации.

Рекомендации по практическому использованию результатов работы

Выявление нарушений функционального состояния дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем в различных регионах головного мозга крыс при комплексном введении алкоголя и морфина, а также при его

отмене вносят вклад в расшифровку центральных механизмов формирования данных состояний. Эти результаты могут служить теоретическим обоснованием для разработки методов эффективной диагностики и лечения алкоголизма и наркомании.

Учитывая имеющийся дефицит знаний в области изучения нейрохимических нарушений при комплексном введении данных психоактивных веществ, актуальной является информация об особенностях функционирования дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем в головном мозге крыс при острой и хронической комплексной интоксикации этанолом и морфином. Сведения о повторных нарушениях нейромедиации в отдельных регионах головного мозга при семисуточном постинтоксикационном синдроме могут быть использованы для расшифровки механизмов нейромедиаторных нарушений в отдаленные сроки абстиненции и должны учитываться при разработке методов их коррекции.

Установление конкретных нейромедиаторных нарушений и их локализации в головном мозге позволяет целенаправленно подходить к вопросу разработки и применения унифицированных схем коррекции метаболических сдвигов, вызванных комплексным введением и последующей отменой этанола и морфина.

Разработанная экспериментальная модель комплексного введения психоактивных веществ расширяет возможности изучения интоксикации этанолом и морфином и рекомендуется к внедрению в работу научных подразделений.

Сведения об изменении параметров дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем в головном мозге при различных вариантах комплексной морфин-алкогольной интоксикации крыс внедрены в учебный процесс ряда кафедр учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет».

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Сиволап, Ю. П. Аминокислотные расстройства: мишени и средства терапии / Ю. П. Сиволап // Наркология. – 2014. – № 3. – С. 34–38.
2. Диацетилморфин (героин). Современная токсикологическая характеристика / А. Н. Лодягин [и др.] // Вестник экстренной медицины. – 2018. – Т. 11, № 3. – 81–89.
3. Lovinger, D. M. Synaptic plasticity mechanisms common to learning and alcohol use disorder / D. M. Lovinger, K. P. Abrahao // *Learn Mem.* – 2018. – Vol. 25 (9). – P. 425–434.
4. Lovinger, D. M. Presynaptic Ethanol Actions: Potential Roles in Ethanol Seeking / D. M. Lovinger // *Handb Exp Pharmacol.* – 2018. – Vol. 248. – P. 29–54.
5. Беленичев, И. Ф. Фармакокоррекция Ангиолином нарушений энергетического метаболизма в головном мозге крыс вследствие хронической алкогольной интоксикации / И. Ф. Беленичев, И. В. Павлюк, Л. И. Кучеренко // Мир медицины и биологии. – 2017. – № 1 (59). – С. 90–94.
6. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации : монография / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.
7. Serotonin and dopamine systems regulating alcohol intake / W. J. McBride [et all] // *Alcohol Suppl.* – 1991. – Vol. 1. – P. 411–416.
8. Alcohol Dependence and Withdrawal Impair Serotonergic Regulation of GABA Transmission in the Rat Central Nucleus of the Amygdala / S. Khom[et al.] // *J Neurosci.* – 2020. – Vol. 40 (36). – P. 6842–6853.
9. Bostan, A. C. The basal ganglia and the cerebellum: nodes in an integrated network / A. C. Bostan, P. L. Strick // *Nat Rev Neurosci.* – 2018. – Vol. 19 (6). – P. 338–350.
10. Hintzen, A. Thalamic interactions of cerebellum and basal ganglia / A. Hintzen, E. A. Pelzer, M. Tittgemeyer // *Brain Struct Funct.* – 2018. – Vol. 223 (2). – P. 569–587.
11. Шабанов, П. Д. Нейробиологические механизмы подкрепления, активируемые психостимуляторами и глюкокортикоидами / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров // Наркология. – 2002. – № 1. – С. 19–59.
12. Федотов, И. А. Расстройства, связанные с приемом психоактивных веществ, и аддиктивное поведение: общие вопросы /

И. А. Федотов, А. В. Сахаров // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2022. – Т. 24, № 1. – С. 4–14.

13. Ghrelin receptor antagonism of morphine-induced conditioned place preference and behavioral and accumbens dopaminergic sensitization in rats / P. Jerabek [et al.] // *Front Behav Neurosci.* – 2017. – Vol. 110. – P. 101–113.

14. Головкин, А. И. Нейрохимические парадоксы в современной наркологии / А. И. Головкин, Г. А. Софронов // *Нейрохимия.* – 2011. Т. 28, № 1. – С. 5–18.

15. Коммуникативные особенности больных с сочетанной зависимостью от героина и алкоголя / С. П. Елшанский [и др.] // *Вестник Мининского университета.* – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 1–12.

16. Винникова, М. А. Терапевтические стратегии модификационной профилактики при синдроме зависимости, вызванном сочетанным употреблением психоактивных веществ: обзор данных литературы / М. А. Винникова, Е. В. Ежкова, Р. А. Булатова // *Профилактическая медицина.* – 2018. – № 2 (2). – С. 61–67.

17. За счет смешанного-комбинированного применения психоактивных веществ модификационный синдром приобретенной зависимости принципы профилактики и лечения. Сравнительный анализ / Султанов Ш. [и др.] // *Медицина и инновации.* – 2022. – №1 (4). – С. 78–86.

18. Inhibition of Morphine- and Ethanol-Mediated Stimulation of Mesolimbic Dopamine Neurons by *Withania somnifera* / V. Bassareo [et al.] // *Front Neurosci.* – 2019 – Vol. 13 (545). – P.1–15.

19. Пластические изменения нейронов и олигодендроцитов цингулярной коры мозга при отравлении этанолом и алкогольной абстиненции у человека / А. В. Дробленков [и др.] // *Вестник Новгородского государственного университета.* – 2020. – № 1 (117). – С. 30–37.

20. Неврологические осложнения алкоголизма / И. И. Никифоров [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2017. – Т. 9, № 4. – С. 95–100.

21. Востриков, В. 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.

22. Анохина, И. П. Функциональные особенности дофаминовой нейромедиаторной системы у инбредных линий мышей с высокой и низкой алкогольной и наркотической мотивацией/ И. П. Анохина,

А. Г. Веретинская, Н. Л. Векшина // Вопросы наркологии. – 2003. – № 6. – С. 62–68.

23. Анохина, И. П. Механизмы формирования зависимости от психоактивных веществ: медико-биологические исследования в НИЦ наркологии в 2018 г. / И. П. Анохина, О. Ф. Львова, Т. В. Клименко // Вопросы наркологии. – 2019. – № 3 (174) – С. 5–21.

24. Abrahao, K. P. Alcohol and the Brain: Neuronal Molecular Targets, Synapses, and Circuits / K. P. Abrahao, A. G. Salinas, D. M. Lovinger // *Neuron*. – 2017. – Vol. 96 (6). – P. 1223–1238.

25. Neurochemical and metabolic effects of acute and chronic alcohol in the human brain: Studies with positron emission tomography / N. D. Volkow [et al.] // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 175–188.

26. Мельник, А. А. Генетические факторы и биохимические маркеры алкоголизма / А. А. Мельник // Газета Новости медицины и фармации. – 2019. – № 4 (686). – С. 1–10.

27. Mechanisms and Pharmacotherapy for Ethanol-Responsive Movement Disorders / J. Wu [et al.] // *Front Neurol*. – 2020. – Vol. 11. – P. 892.

28. Lovinger, D. M. Alcohol and basal ganglia circuitry: Animal models / D. M. Lovinger, V. A. Alvarez // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 46–55.

29. Synaptic effects of ethanol on striatal circuitry: therapeutic implications for dystonia / P. Imbriani [et al.] // *The FEBS Journal*. – 2022. – Vol. 289 (19). – P. 5834–5849.

30. Exploring the consequences of social defeat stress and intermittent ethanol drinking on dopamine dynamics in the rat nucleus accumbens / A. L. Deal [et al.] // *Sci Rep*. – 2018. – Vol. 8 (1). – P. 332.

31. Deik, A. Substance of abuse and movement disorders: complex interactions and comorbidities / A. Deik, R. Saunders-Pullman, M. S. Luciano // *Curr Drug Abuse Rev*. – 2012. – Vol. 5 (3). – P. 243–253.

32. Патологические механизмы парадоксального эффекта острого отравления синтетическими психоактивными веществами в сочетании с этанолом / Н. А. Щелчкова [и др.] // *Клиническая медицина*. – 2018. – Т. 10, № 3. – С. 168–174.

33. Adaptations of presynaptic dopamine terminals induced by psychostimulant self-administration / C. A. Siciliano [et al.] // *ACS Chem Neurosci*. – 2015. – Vol. 6 (1). – P. 27–36.

34. Dopamine synthesis in alcohol drinking-prone and -resistant mouse strains / C. A. Siciliano [et al.] // *Alcohol*. – 2017. – Vol. 58. – P. 25–32.

35. Базян, А. С. Молекулярно-химические основы эмоциональных состояний и подкрепления / А. С. Базян, Г. А. Григорьян // Успехи физиологических наук. – 2006. – Т. 37, № 1. – С. 68–83.

36. Bunney, E. B. Electrophysiological effects of cocaethylene, cocaine, and ethanol on dopaminergic neurons of the ventral tegmental area / E. B. Bunney, S. B. Appel, M. S. Brodie // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2001. – Vol. 297 (2). – P. 696–703.

37. Brodie, M. S. The effects of ethanol on dopaminergic neurons of the ventral tegmental area studied with intracellular recording in brain slices/ M. S. Brodie, S. B. Appel // *Alcohol Clin Exp Res.* – 1998. – Vol. 22 (1). – P. 236–244.

38. Inoue, H. Effects of naltrexone on the accumulation of L-3, 4-dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxy-L-tryptophan and on the firing rate induced by acute ethanol administration / H. Inoue // *Eur J Pharmacol.* – 2000. – Vol. 406 (3). – P. 375–380.

39. Михайлова, М. А. Влияние острой инъекции этанола на мезолимбическую систему дофамина свободноподвижных крыс / М. А. Михайлова, Р. Р. Гайнетдинов // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2019. – Т. 105, № 7. – С. 853–860.

40. An acetylcholine-dopamine interaction in the nucleus accumbens and its involvement in ethanol's dopamine-releasing effect / A. Loftén [et al.] // *Addiction Biology* – 2021. – Vol. 26 (3). – P. e12959.

41. Мамедова, А. Е. Содержание дофамина и его метаболитов в мозжечке при острой алкогольной интоксикации на фоне гиподинамии / А. Е. Мамедова, Е. М. Дорошенко // Актуальные проблемы медицины : сборник материалов итоговой науч.-практ. конф., Гродно, 28-29 января 2021 г. / Министерство здравоохранения Республики Беларусь, Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет» ; редкол.: Е. Н. Кроткова (отв. ред.), С. Б. Вольф, М. Н. Курбат. – Гродно, 2021. – С. 524–527.

42. Панкрашова, Е. Ю. Реактивные изменения клеток лимбической коры мозга при отравлении этанолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации у человека / Е. Ю. Панкрашова, А. В. Федоров, А. В. Дробленков // *Журнал анатомии и гистологии.* – 2020. – Т. 9, № 2. – С. 66–75.

43. Gailis, L. Chlorpromazine and dithioerythritol protection against acute ethanol toxicity / L. Gailis, A. Tourigny // *Alcoholism.* – 1984. – Vol. 8 (3). – P. 308–313.

44. Effects of acute ethanol administration on monoamine and metabolite content in forebrain regions of ethanol-tolerant and -nontolerant

alcohol-preferring (P) rats / J. M. Murphy [et al.] // *Pharmacol Biochem Behav.* – 1988. – Vol. 29 (1). – P. 169–174.

45. Ethanol metabolism and striatal dopamine turnover / M. L. Barbaccia [et al.] // *J Neural Transm.* – 1982. – Vol. 53 (2-3). – P. 169–177.

46. Church, W. H. Ketogenic diet alters dopaminergic activity in the mouse cortex / W. H. Church, R. E. Adams, L. S. Wyss // *Neurosci Lett.* – 2014. – Vol. 571. – P. 1–4.

47. Local effects of acute ethanol on dopamine neurotransmission in the ventral striatum in C57BL/6 mice / E. A. Budygin [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2005. – Vol. 523 (1-3). – P. 40–45.

48. Crosstalk Between Kappa Opioid and Dopamine Systems in Compulsive Behaviors / A. D. P. Escobar [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2020. – Vol. 11 (57). – P. 1–12.

49. Behavioral, neurobiological, and neurochemical mechanisms of ethanol self-administration: A translational review / A. A Vena [et al.] // *Pharmacol Ther.* – 2020. – Vol. 212. – P. 1–56.

50. Левчук, Л. А. Серотонинергическая система в патогенезе и терапии депрессивных расстройств (обзор литературы) / Л. А. Левчук, М. В. Шмиголь, С. А. Иванова // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* – 2012. – № 2 (71). – С. 75–79.

51. Lovinger, D. M. Alcohols potentiate ion current mediated by recombinant 5-HT₃RA receptors expressed in a mammalian cell line / D. M. Lovinger, Q. Zhou // *Neuropharmacology.* – 1994. – Vol. 33 (12). – P. 1567–1572.

52. McBride, W. J. Animal models of alcoholism: neurobiology of high alcohol-drinking behavior in rodents / W. J. McBride, T. K. Li // *Crit Rev Neurobiol.* – 1998. – Vol. 12 (4). – P. 339–369.

53. Пиголкин, Ю. И. Нейрогистохимические исследования ферментов в современной медицине / Ю. И. Пиголкин, Ю. Е. Морозов // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2012. – № 2. – С. 89–93.

54. Serotonergic Neuroplasticity in Alcohol Addiction / A. Belmer [et al.] // *Brain Plasticity.* – 2015/2016. – Vol. 1 (2). – P. 177–206.

55. Accumbens neurochemical adaptations produced by binge-like alcohol consumption / K. K. Szumlanski [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2007. – 190 (4). – P. 415–431.

56. Morphopathological approaches in alcoholism / A. M. Drăgoi [et al.] // *Rom J Morphol Embryol.* – 2020. – Vol. 61 (2). – P. 345–351.

57. Astrocytes promote ethanol-induced enhancement of intracellular Ca²⁺ signals through intercellular communication with

- neurons / H. B. Kim [et al.] // *iScience*. – 2021. – Vol. 24 (5). – P. 1–24.
58. Sutherland, G. T. Using autopsy brain tissue to study alcohol-related brain damage in the genomic age / G. T. Sutherland, D. Sheedy, J. J. Kril // *Alcohol Clin Exp Res*. – 2014. – Vol. 38 (1). – P. 1–8.
59. Eşel, E. Neurobiology of Alcohol Dependence and Implications on Treatment / E. Eşel, K. Dinç // *Turk Psikiyatri Derg*. – 2017. – Vol. 28 (1). – P. 51–60.
60. Alcohol Addiction, Gut Microbiota, and Alcoholism Treatment: A Review / Sh.Ch. Wang [et al.] // *Int J Mol Sci*. – 2020. – Vol. 21(17). – P. 6413.
61. Becker, H. C. Influence of stress associated with chronic alcohol exposure on drinking / H. C. Becker // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 115–126.
62. High-intensity binge drinking is associated with alterations in spontaneous neural oscillations in young adults / R. O. Affan [et al.] // *Alcohol*. – 2018. – Vol. 70. – P. 51–60.
63. Neural oscillatory dynamics of inhibitory control in young adult binge drinkers / L. A. Holcom [et al.] // *Biol Psychol*. – 2019. – Vol. 146. – P. 107732.
64. Altered oscillatory brain dynamics of emotional processing in young binge drinkers / S. Huang [et al.] // *Cogn Affect Behav Neurosci*. – 2018. – Vol. 18 (1). – P. 43–57.
65. Сиволап, Ю. П. Лечение тревожных расстройств у пациентов, злоупотребляющих алкоголем / Ю. П. Сиволап // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2018. – №1. вып. 2. – С. 34–38.
66. Voluntary ethanol consumption during early social isolation and responding for ethanol in adulthood / Th. J. Wukitsch [et al.] // *Alcohol*. – 2019. – Vol. 77. – P. 1518–1529.
67. Chvilicek, M. M. The Neurotransmitters Involved in Drosophila Alcohol-Induced Behaviors / M. M. Chvilicek, I. Titos, A. Rothenfluh // *Behav. Neurosci*. – 2020. – Vol. 14. – P. 1–25.
68. Roberto, M. Synaptic targets: Chronic alcohol actions / M. Roberto, F. P. Varodayan // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 85–99.
69. Анохина, И. П. Основные биологические механизмы болезней зависимости от психоактивных веществ / И. П. Анохина // *Вопросы наркологии*. – 2017. – № 2–3. – С. 15–41.
70. Гуща, В. К. Коррекция нейромедиаторных нарушений в гипоталамусе и стриатуме крыс при прерывистой и хронической алкогольной интоксикации / В. К. Гуща // *Журнал Гродненского*

государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 6. – С. 687–692.

71. 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.

72. Prefrontal Cortex-Driven Dopamine Signals in the Striatum Show Unique Spatial and Pharmacological Properties / M.F. Adrover [et al.] // *J Neurosci.* – 2020. – Vol. 40 (39). – P. 7510–7522.

73. Activation of the Rostral Intralaminar Thalamus Drives Reinforcement through Striatal Dopamine Release / K. K. Cover [et al.] // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 26 (6). – P. 1389–1398.

74. Contents of monoamines in forebrain regions of alcohol-preferring (P) and -nonpreferring (NP) lines of rats / J. M. Murphy [et al.] // *J Neurosci.* – 1987. – Vol. 26 (2). – P. 389–392.

75. Dopamine and serotonin content in select brain regions of weanling and adult alcohol drinking rat lines / W. N. Strother [et al.] // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2005. – Vol. 80 (2). – P. 229–237.

76. Different dopamine tone in ethanol high- and low-consuming Wistar rats / M. Ericson [et al.] // *Addict Biol.* – 2020. – Vol. 25 (3). – P. e12761.

77. Administration of a putative pro-dopamine regulator, a neuronutrient, mitigates alcohol intake in alcohol-preferring rats / N. Solanki [et al.] // *Behav Brain Res.* – 2020. – Vol. 385. – P. 1–24.

78. 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.

79. The monoamine stabilizer (-)-OSU6162 counteracts downregulated dopamine output in the nucleus accumbens of long-term drinking Wistar rats/ K. Feltmann [et al.] // *Addict Biol.* – 2016. – Vol. 21 (2). – P. 438–449.

80. Treatment of Comorbid Alcohol Dependence and Anxiety Disorder: Review of the Scientific Evidence and Recommendations for Treatment / C. Gimeno [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1–30.

81. Dorsal Raphe Dual Serotonin-Glutamate Neurons Drive Reward by Establishing Excitatory Synapses on VTA Mesoaccumbens Dopamine Neurons / H. L. Wang [et al.] // *Cell Rep.* – 2019. – Vol. 26 (5). – P. 1128–1142.

82. Distinct Synaptic Strengthening of the Striatal Direct and Indirect Pathways Drives Alcohol Consumption / Y. Cheng [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2017. – Vol. 81 (11). – P. 918–929.

83. In Vivo Imaging of Cerebral Dopamine D3 Receptors in Alcoholism / D. Erritzoe [et al.] // *Neuropsychopharmacology*. – 2014. – Vol. 39 (7). – P. 1703–1712.

84. Role of dopamine D3 receptors in the addictive properties of ethanol / C. A. Heidbreder [et al.] // *Drugs Today (Barc)*. – 2004. – Vol. 40 (4). – P. 355–365.

85. The effects of dopamine D4 receptor ligands on operant alcohol self-administration and cue- and stress-induced reinstatement in rats / A. Kim [et al.] // *European Journal of Pharmacology*. – 2020. – Vol. 867. – P. 172838.

86. Базян, А. С. Мотивационные и эмоциональные состояния: структурные, системные, нейрохимические, молекулярные и клеточные механизмы / А. С. Базян // *Успехи физиологических наук*. – 2016. – Т. 47, № 1. – С. 15–33.

87. Zimatkin, S. M. Ethanol metabolism in the brain / S. M. Zimatkin, R. A. Deitrich // *Addict Biol*. – 1997. – Vol. 2 (4). – P. 387–400.

88. Individual roles of brain and serum alcohol dehydrogenase isoforms in regulation of alcohol consumption in SPF Wistar rats / V. V. Pavshintsev [et al.] // *Physiol Behav*. – 2017. – Vol. 179. – P. 458–466.

89. Active immunization against serum alcohol dehydrogenase normalizes brain dopamine metabolism disturbed during chronic alcohol consumption / N. A. Mitkin [et al.] // *Alcohol*. – 2020. – Vol. 83. – P. 17–28.

90. Лейцин, изолейцин, валин: биохимические основы разработки новых лекарственных средств : монография / В. М. Шейбак. – Гродно : ГрГМУ, 2014. – 244 с.

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

92. Alcohol withdrawal syndrome: diagnostic and therapeutic methods / F. Attilia [et al.] // *Riv Psichiatr*. – 2018. – Vol. 53 (3). – P. 118–122.

93. Long, D. The emergency medicine management of severe alcohol withdrawal / D. Long, B. Long, A. Koymfman // *Riv Psichiatr*. – 2017. – Vol. 35 (7). – P. 1005–1011.

94. Sivolap, Y. P. Treatment of alcohol withdrawal syndrome / Y. P. Sivolap, S. S. Korsakova. // Zh Nevrol Psikhiatr Im. – 2021. – Vol. 212 (6). – P. 139–144.

95. Alcohol withdrawal syndrome management: Is there anything new? / G. Airagnes [et al.] // Rev Med Interne. – 2019. – Vol. 40 (6). – P. 373–379.

96. Argan oil supplementation attenuates voluntary ethanol consumption and withdrawal syndrome promoted by adolescent intermittent ethanol in rat / H. E. Mostafi [et al.] // Alcohol. – 2020. – Vol. 87. – P. 39–50.

97. Withdrawal from Brief Repeated Alcohol Treatment in Adolescent and Adult Male and Female Rats / W. Fleming [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2019. – Vol. 43 (2). – P. 204–211.

98. Gupta, G. L. Bacopa monnieri abrogates alcohol abstinence-induced anxiety-like behavior by regulating biochemical and Gabra1, Gabra4, Gabra5 gene expression of GABA A receptor signaling pathway in rats / G. L. Gupta, L. Sharma // Biomed Pharmacother. – 2019. – Vol. 111. – P. 1417–1428.

99. Ethanol Withdrawal Drives Anxiety-Related Behaviors by Reducing M-type Potassium Channel Activity in the Lateral Habenula / S. Kang [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2017. – Vol. 42 (9). – P. 1813–1824.

100. Chronic ethanol exposure differentially alters neuronal function in the medial prefrontal cortex and dentate gyrus / Y. Avchalumov [et al.] // Neuropharmacology. – 2021. – Vol. 185. – P. 1–27.

101. Selective alterations of NMDAR function and plasticity in D1 and D2 medium spiny neurons in the nucleus accumbens shell following chronic intermittent ethanol exposure / R. Renteria [et al.] // Biol Psychiatry. – 2017. – Vol. 112. – P. 164–171.

102. Sexually dimorphic prelimbic cortex mechanisms play a role in alcohol dependence: protection by endostatin / Y. Avchalumov [et al.] // Neuropharmacology. – 2021. – Vol. 46 (11). – P. 1937–1949.

103. Majchrowicz, E. Induction of physical dependence upon ethanol and the associated behavioral changes in rats // Psychopharmacologia. – 1975. – Vol. 43, № 3. – P. 245–254.

104. 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.

105. Кашкин, В. А. Моделирование алкогольного абстинентного синдрома у крыс / В. А. Кашкин // Лабораторные животные для научных исследований. – 2020. – Т. 20. – С. 43–50.

106. DNA-methylation of the dopamin receptor 2 gene is altered during alcohol withdrawal / T. Hillemecher [et al.] // Eur Neuropsychopharmacol. – 2019. – Vol. 29 (11). – P. 1250–1257.

107. Иванова, М. К. Антиоксидантные препараты хронофармакологическом подходе к терапии абстинентного синдрома / М. К. Иванова, Ю. Д. Третьякова // Международный журнал гуманитарных и естественных наук. – 2021. – № 4–2 (55). – С. 143–146.

108. Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence / M. Diana [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1993. – Vol. 90. – P. 7966–7969.

109. Shen, R. Y. Ethanol withdrawal reduces the number of spontaneously active ventral tegmental area dopamine neurons in conscious animals / R. Y. Shen // J Pharmacol Exp Ther. – 2003. – Vol. 307 (2). – P. 566–572.

110. Горбачевская, А. И. Организация проекций ростромедиального тегментального ядра на стриатум мозга собаки / А. И. Горбачевская // Морфология. – 2013. – Т. 143, № 3. – С. 22–26.

111. Alcohol withdrawal drives depressive behaviors by activating neurons in the rostromedial tegmental nucleus / R. Fu [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2019 – Vol. 44 (8). – P. 1464–1475.

112. Circadian variation in plasma 5-hydroxyindoleacetic acid level during and after alcohol withdrawal: phase advances in alcoholic patients compared with normal subjects / H. Sano [et al.] // Acta Psychiatr Scand. – 1993. – Vol. 87 (4). – P. 291–296.

113. Anxiety during alcohol withdrawal involves 5-HT_{2C} receptors and M-channels in the lateral habenula / R. Fu [et al.] // Neuropharmacology. – 2020 – Vol. 163. – P. 107863.

114. Adaptation in 5-HT₂ receptors-CaMKII signaling in lateral habenula underlies increased nociceptive-sensitivity in ethanol-withdrawn rats / W. Zuo [et al.] // Neuropharmacology. – 2019 – Vol. 158. – P. 107747.

115. Rothman, R. B. Dual dopamine/serotonin releasers as potential medications for stimulant and alcohol addictions / R. B. Rothman, B. E. Blough, M. H. Baumann // AAPS J. – 2007. – Vol. 9 (1). – P. E1–10.

116. Serotonergic regulation of the dopaminergic system: Implications for reward-related functions / E. Courtiol [et al.] // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2021. – Vol. 128. – P. 282–293.

117. Методы диагностики алкогольной зависимости / В. В. Востриков [и др.] // *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии.* – 2008. – Т. 6, № 4. – С. 26–52.

118. Valenzuela, C. F. Alcohol and neurotransmitter interactions / C. F. Valenzuela // *Alcohol Health Res World.* – 1997. – Vol. 21 (2). – P. 144–148.

119. Социально-демографические характеристики пациентов с алкогольной зависимостью и полиморфизм генов систем ГАМК-глутамата и дофамина / О. А. Кибитов [и др.] // *Социальная и клиническая психиатрия.* – 2021. – Т. 31, № 1. – С. 5–18.

120. Elevated monoamine oxidase A activity and protein levels in rodent brain during acute withdrawal after chronic intermittent ethanol vapor exposure / B. A. Matthews [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – Vol. 185. – P. 398–405.

121. Rat brain monoamine oxidase A and B inhibitory (tribulin) activity during drug withdrawal anxiety / S. K. Bhattacharya [et al.] // *Neuroscience Letters.* – 1995. – Vol. 199. – P. 103–106.

122. Lerner, A. Dependence, withdrawal and rebound of CNS drugs: an update and regulatory considerations for new drugs development / A. Lerner, M. Klein // *Brain Commun.* – 2019. – Vol. 1 (1). – P. 1–23.

123. Лелевич, В. В. Наркологическая ситуация в Республике Беларусь (1995–2015 годы) / В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, С. В. Лелевич // Гродно: ГрГМУ, 2018. – 232 с.

124. Mu-Opioid Receptors Expressed in Glutamatergic Neurons are Essential for Morphine Withdrawal / X. Y. Zhang [et al.] // *Neurosci Bull.* – 2020. – Vol. 36 (10). – P. 1095–1106.

125. Preuss, Ch. V. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks / Ch. V. Preuss, A. Kalava, K. C. King // *StatPearls [Internet].* P. 10–56.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537318/?report=reader#_NBK537318_pubdet_

126. Арбух, Д. М. Опиоидные анальгетики в терапии болевых синдромов (часть 1) / Д. М. Арбух, Г. Р. Абузарова, Г. С. Алексеева // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2017. – Т. 14, № 3. – С. 58–67.

127. Киржанова, В. В. Наркоситуация в Российской Федерации в свете реализации государственной антинаркотической политики

/ В. В. Киржанова // Вопросы наркологии. – 2021. – № 10 (205). – С. 5–37

128. Смертельные отравления наркотическими средствами и психотропными веществами в России (по материалам 2003–2018 гг.) / В. Ю. Владимиров [и др.] // Судебно-медицинская экспертиза. – 2019. – Т. 62, № 5. – С. 4–8.

129. Савенкова, Е. Н. Динамика структуры острых летальных отравлений в Саратовской области за / Е. Н. Савенкова, А. А. Ефимов, Ю. Д. Алексеев // Современные проблемы науки и образования. – 2019. – № 4. – С. 1–8.

130. Павлова, А. В. Изучение производных природных монотепеноидов в качестве основы для создания высокоэффективных противопаркинсонических и анальгетических лекарственных средств : автореф. канд. д-ра биол. наук : 14.03.06 / А. В. Павлова. – Новосибирск, 2021. – 51 с.

131. The Interaction of Alcohol Use and Cannabis Use Problems in Relation to Opioid Misuse Among Adults with Chronic Pain / A. H. Rogers [et al.] // Int. J. of Behavioral Medicine. – 2019. – Vol. 26. – P.569–575.

132. Производное аминаоадаматана гимантан ослабляет морфин-индуцированную гиперлокомоторную реакцию, модулируя активность ДА-ергической и серотонинергической систем / Л. Г. Колик [и др.] // Нейрохимия. – 2020. – Т. 37, № 1. – С. 54–63.

133. The new kisspeptin derivative – kissorphin (KSO) - attenuates acute hyperlocomotion and sensitization induced by ethanol and morphine in mice / E. Gibula-Bruzda [et al.] // Alcohol. – 2017. – Vol. 64. – P. 45–53.

134. Dopamine and serotonin release in dorsal striatum and nucleus accumbens is differentially modulated by morphine in DBA/2J and C57BL/6J mice / P. Fadda [et al.] // Synapse. – 2005. – Vol. 56 (1). – P. 29–38.

135. Suppressing effect of the novel positive allosteric modulator of the GABA B receptor, COR659, on locomotor hyperactivity induced by different drugs of abuse / C. Lobina [et al.] // Behav Brain Res. – 2021. – Vol. 400. – P. 113045.

136. Арутюнян, А. С. Рецепторные системы и регуляторные каскады в механизмах действия различных анальгетических средств / А. С. Арутюнян, Г. С. Варданян, М. И. Агаджанов // Вестник РАУ. – 2018. – № 2. – С. 94–116.

137. A single exposure to morphine induces long-lasting hyporeactivity of rat caudate putamen dopaminergic nerve terminals /

F.C. Pereira [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* – 2004. – Vol. 1025. – P. 414–423.

138. Fox, M. E. Reciprocal Catecholamine Changes during Opiate Exposure and Withdrawal / M. E. Fox, N. T. Rodeberg, R. M. Wightman // *Neuropsychopharmacology.* – 2017. – Vol. 42 (3). – P. 671–681.

139. Investigating the Influence of GABA Neurons on Dopamine Neurons in the Ventral Tegmental Area Using Optogenetic Techniques / Y. Ohta [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23 (3). – P. 1–16.

140. Oleanolic Acid Attenuates Morphine Withdrawal Symptoms in Rodents: Association with Regulation of Dopamine Function / Z. Shi [et al.] // *Drug Des Devel Ther.* – 2021. – Vol. 15. – P. 3685–3696.

141. Sardari, M. Dopamine receptors in the anterior cingulate cortex implicate in nicotine enhanced morphine analgesia / M. Sardari, M. Seddighfar, S. Sardari // *Psychopharmacology (Berl).* – 2021. – Vol. 238 (11). – P. 3311–3323.

142. Restraint Stress Potentiated Morphine Sensitization: Involvement of Dopamine Receptors within the Nucleus Accumbens / E. Charmchi [et al.] // *Neurochem Res.* – 2021. – Vol. 46 (3). – P. 648–659.

143. Comparison of the Role of D1- and D2-Like Receptors in the CA1 Region of the Hippocampus in the Reinstatement Induced by a Subthreshold Dose of Morphine and Forced Swim Stress in Extinguished Morphine-CPP in Rats / F. Nazari-Serenjeh [et al.] // *Neurochem Res.* – 2018. – Vol. 43 (11). – P. 2092–2101.

144. Role of D1-like and D2-like dopamine receptors within the ventral tegmental area in stress-induced and drug priming-induced reinstatement of morphine seeking in rats / Sh. Farahimanesh [et al.] // *Behav Pharmacol.* – 2018. – Vol. 29 (5). – P. 426–436.

145. Blocking the dopaminergic receptors in the hippocampal dentate gyrus reduced the stress-induced analgesia in persistent inflammatory pain in the rat / P. Gh. Merdasi [et al.] // *Physiol Behav.* – 2022. – Vol. 253. – P. –113848.

146. Лелевич, С. В. Методология экспериментального изучения токсического действия алкоголя и морфина / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // *Вопросы наркологии* – 2018. – № 163. – С. 188–206.

147. Shippenberg, T. S. The neurobiology of opiate reinforcement / T. S. Shippenberg, G. I. Elmer // *Crit Rev Neurobiol.* – 1998. – Vol. 12. (4) – P. 267–303.

148. Weil-Fugazza, J. Changes in brain and spinal tryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid levels following acute morphine administration

in normal and arthritic rats / J. Weil-Fugazza, F. Godefroy, J. M. Besson // *Brain Res.* – 1979. – Vol. 175, № 2. – P. 291–301.

149. Adjunctive effect of the serotonin 5-HT_{2C} receptor agonist lorcaserin on opioid-induced antinociception in mice / S. Sierra [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2020. – Vol. 167. – P. 1–24.

150. Baptista-de-Souza, D. Interplay between 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} receptors in the dorsal periaqueductal gray in the modulation of fear-induced antinociception in mice / D. Baptista-de-Souza, V. Pelarin, L. Canto-de-Souza // *Neuropharmacology.* – 2018. – Vol. 140. – P. 100–106.

151. Лелевич, В. В. Обмен свободных аминокислот головного мозга при морфиновой наркомании : монография / В. В. Лелевич, М. Н. Курбат. – Гродно : ГрГМУ, 2007. – 152 с.

152. Индияминов, С. И. Поражения головного мозга человека при интоксикациях и отравлениях наркотиками (обзор литературы) // С. И. Индияминов, Х. Н. Абдумуминов // *Вестник врача.* – 2012. – № 2. – С. 67–70.

153. Morphine decreases extracellular levels of glutamate in the anterior cingulate cortex: an in vivo microdialysis study in freely moving rats / Y. Hao [et al.] // *Brain Res.* – 2005. – Vol. 1040. – P. 191–196.

154. Чейдо, М. А. μ -Опиоидергическая иммуномодуляция: нейрохимические основы / М. А. Чейдо, Г. В. Идова // *Успехи физиологических наук.* – 2009. – Т. 40, № 2. – С. 12–25.

155. Involvement of D1- and D2-like dopamine receptors within the rat nucleus accumbens in the maintenance of morphine rewarding properties in the rats / P. Namvar [et al.] // *Behav Neurosci.* – 2019. – Vol. 133(6). – P. 556–562.

156. Involvement of D1- and D2-like dopamine receptors in the dentate gyrus in the acquisition, expression, and extinction of the morphine-induced conditioned place preference in rats / N. Katebi Behav [et al.] // *Brain Res.* – 2018. – Vol. 353. – P. 185–193.

157. Involvement of orexinergic receptors in the nucleus accumbens, in the effect of forced swim stress on the reinstatement of morphine seeking behaviors / Z. Farzinpour [et al.] // *Behav Brain Res.* – 2019. – Vol. 356. – P. 279–287.

158. Effects of glucosamine against morphine-induced antinociceptive tolerance and dependence in mice / F. Basiri [et al.] // *J Biomed Sci.* – 2019. – Vol. 26 (1). – P. 1–9.

159. Соросокина, Н. С. Миелопептиды подавляют развитие толерантности к морфину у мышей C57BL/6J / Н. С. Соросокина,

М. В. Старостина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2021. – Т. 17, № 5. – С. 596–600.

160. Role of Dopamine Signaling in Drug Addiction / W. Chen [et al.] // *Curr Top Med Chem.* – 2017. – Vol. 17 (21). – P. 2440–2445.

161. Metabolic phenotyping of opioid and psychostimulant addiction: A novel approach for biomarker discovery and biochemical understanding of the disorder / G. Caspani [et al.] // *Br J Pharmacol.* – 2022. – Vol. 179 (8). – P. 1578–1606.

162. Regulation of dopaminergic markers expression in response to acute and chronic morphine and to morphine withdrawal / D. García-Pérez [et al.] // *Addict Biol.* – 2016. – Vol. 21 (2). – P. 374–386.

163. Haleem, D. J. Dopamine and serotonin metabolism associated with morphine reward and its inhibition with buspirone: A study in the rat striatum / D. J. Haleem, Sh. Nawaz, T. Salman // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2018. – Vol. 170. – P. 71–78.

164. Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. / L. Sklair-Tavron [et al.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1996. – Vol. 93 (20). – P. 11202–11207.

165. Simmons, S. C. Determination of circuit-specific morphological adaptations in ventral tegmental area dopamine neurons by chronic morphine / S. C. Simmons, K. Wheeler, M. S. Mazei-Robison // *Mol Brain.* – 2019. – Vol. 12 (1). – P. 1–10.

166. IRS2-Akt pathway in midbrain dopamine neurons regulates behavioral and cellular responses to opiates / S. J. Russo [et al.] // *Nat Neurosci.* – 2007. – Vol. 10. – P. 93–99.

167. Effects of Compound 511 on BDNF-TrkB Signaling in the Mice Ventral Tegmental Area in Morphine-Induced Conditioned Place Preference / H. Zhang [et al.] // *Cell Mol Neurobiol.* – 2021. – Vol. 41 (5). – P. 961–975.

168. Microinjection of the BDNF receptor antagonist ANA-12 into the nucleus accumbens and medial-prefrontal cortex attenuates morphine-induced reward memory, and alterations of BDNF levels and apoptotic cells in rats / H. Jorjani [et al.] // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2021. – Vol. 201. – P. 173111.

169. The role of the vasopressin system and dopamine D1 receptors in the effects of social housing condition on morphine reward / M. L. Shawn Bates [et al.] // *Drug Alcohol Depend.* – 2018. – Vol. 188. – P. 113–118.

170. Morphine-element interactions – The influence of selected chemical elements on neural pathways associated with addiction

/ P. Kupnicka [et al.] // J. of Trace Elem. in Med. and Biol. – 2020. – Vol. 60. – P.1–16.

171. Histopathological and biochemical changes of morphine sulphate administration on the cerebellum of albino rats / S. H. Bekheet [et al.] // Tissue Cell. – 2010. – Vol. 42 (3). – P. 165–175.

172. Behavioral, histopathological, and biochemical evaluations on the effects of cinnamaldehyde, naloxone, and their combination in morphine-induced cerebellar toxicity / S. Mahmoudi [et al.] // Drug Chem Toxicol. – 2022. – Vol. 45(1). – P. 250–261.

173. Bostan, A. C. Functional Anatomy of Basal Ganglia Circuits with the Cerebral Cortex and the Cerebellum / A. C. Bostan, R. P. Dum, P. L. Strick // Prog Neurol Surg. – 2018. – Vol. 33. – P. 50–61.

174. Roles of dopamine and glutamate co-release in the nucleus accumbens in mediating the actions of drugs of abuse / S. A. Buck [et al.] // FEBS J. – 2021. – Vol. 288 (5). – P. 1462–1474.

175. Britt, J. P. Presynaptic opioid and nicotinic receptor modulation of dopamine overflow in the nucleus accumbens / J. P. Britt, D. S. McGehee // J Neurosci. – 2008. – Vol. 28. – P. 1672–1681.

176. D1 dopamine receptors in the nucleus accumbens modulate cocaine self-administration in the rat / R. Maldonado [et al.] // Pharmacol Biochem Behav. – 1993. – Vol. 45. – P. 239–242.

177. Динамическое изменение аффективных расстройств у больных с опиоидной наркоманией / Коньков В. И. [и др.] // Наркология. – 2021. – Т. 20, № 5. – С. 67–70.

178. Шмилович, А. А. Патокинез аффективных расстройств у больных с синдромом зависимости от опиоидов / А. А. Шмилович, В. И. Коньков // Независимый психиатрический журнал. – 2019. – № 3. – С. 31–36.

179. McDevitt, D. S. Timing of Morphine Administration Differentially Alters Paraventricular Thalamic Neuron Activity / D. S. McDevitt, N. M. Graziane // eNeuro. – 2019. – Vol. 6 (6). – P. 1–14.

180. Alizadeh, M. Treadmill exercise attenuates the severity of physical dependence, anxiety, depressive-like behavior and voluntary morphine consumption in morphine withdrawn rats receiving methadone maintenance treatment / M. Alizadeh, M. Zahedi-Khorasani, H. Miladi-Gorji // Neurosci Lett. – 2018. – Vol. 681. – P. 73–77.

181. Anxiety-like behavior in acute and protracted withdrawal after morphine-induced locomotor sensitization in C57BL/6 male mice: The role

of context / M.Y. Masukawa [et al.] // *Pharmacol Biochem Behav.* – 2020. – Vol. 194. – P. 172941.

182. Ketamine Blocks Morphine-Induced Conditioned Place Preference and Anxiety-Like Behaviors in Mice / G. McKendrick [et al.] // *Front Behav Neurosci.* – 2020. – Vol. 14. – P. 1–13.

183. Effects of acupuncture on the anxiety-like behavior induced by withdrawal from chronic morphine use / D.H. Kim [et al.] // *Neurosci Lett.* – 2018. – Vol. 664. – P. 38–42.

184. The Mechanisms Involved in Morphine Addiction: An Overview/ J. Listos [et al.] // *Int J Mol Sci.* – 2019. – Vol. 20 (17). – P. 1–23.

185. García-Pérez, D. Role of glucocorticoids on noradrenergic and dopaminergic neurotransmission within the basolateral amygdala and dentate gyrus during morphine withdrawal place aversion / D. García-Pérez, M. V. Milanés // *Addict Biol.* – 2020. – Vol. 25 (2). – P. e12728.

186. Noradrenergic and corticosteroid receptors regulate somatic and motivational symptoms of morphine withdrawal / W. B. Solecki [et al.] // *Behav Brain Res.* – 2019. – Vol. 360. – P. 146–157.

187. Interruption of continuous opioid exposure exacerbates drug-evoked adaptations in the mesolimbic dopamine system / E. M. Lefevre [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2020. – Vol. 45 (11). – P. 1781–1792.

188. Anterior Cingulate Cortex in Addiction: New Insights for Neuromodulation / Y. Zhao Masukawa [et al.] // *Neuromodulation.* – 2021. – Vol. 24 (2). – P. 187–196.

189. Catecholamine utilization in distinct mouse brain nuclei during acute morphine treatment, morphine tolerance and withdrawal syndrome / G. L. Kovács [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 1983. – Vol. 93 (3–4). – P. 149–158.

190. Разводовский, Ю. Е. Применение L-триптофана с целью коррекции дисбаланса центральных нейроактивных соединений при синдроме отмены морфина / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко, М. И. Селевич // *Экспериментальная и клиническая фармакология* – 2003. – Т. 66, № 1. – С. 12–16.

191. Eacret, D. Adenosine Monophosphate-activated Protein Kinase (AMPK) in serotonin neurons mediates select behaviors during protracted withdrawal from morphine in mice / D. Eacret, J. Noreck, J. A. Blendy // *Behav Brain Res.* – 2022. – Vol. 419. – P. 113688.

192. GC-MS-based plasma metabolomic investigations of morphine dependent rats at different states of euphoria, tolerance and naloxone-

precipitated withdrawal / R. Liu [et al.] // *Metab Brain Dis.* – 2015. – Vol. 30 (3). – P. 767–776.

193. Благов, Л. Н. Опиоидная зависимость, осложненная алкоголизмом: клинико-психопатологические особенности и проблемы диагностики / Л. Н. Благов, Д. И. Кургак // *Международный медицинский журнал.* – 2005. – № 2. – С. 41–47.

194. 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.

195. Шигеев, С. В. Алкоголь – фактор риска смертельного отравления опиатами / С. В. Шигеев, Ю. М. Жук // *Проблемы экспертизы в медицине.* – 2005. – Т. 5, № 19. – С. 30–33.

196. Богза, М. В. Современные аспекты судебно-медицинской диагностики внезапной сердечной смерти у лиц, злоупотребляющих алкоголем и наркотиками / М. В. Богза, В. П. Конев // *Вятский медицинский вестник.* – 2021. – № 1 (69). – С. 102–108.

197. Use of morphine and 6-monoacetylmorphine in blood for the evaluation of possible risk factors for sudden death in 192 heroin users / A. Fugelstad [et al.] // *Addiction.* – 2003. – Vol. 98 (4). – P. 463–470.

198. Nedahl, M. Brain-blood ratio of morphine in heroin and morphine autopsy cases / M. Nedahl, S. Stybe Johansen, K. Linnet // *Forensic Sci Int.* – 2019. – Vol. 301. – P. 388–393.

199. Høiseth, G. Less glucuronidation of morphine in the presence of ethanol in vivo / G. Høiseth, J. M. Andersen, J. Mørland // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 69 (9). – P. 1683–1687.

200. Долгова, О. Б. Судебно-медицинская оценка сочетанного действия опиоидных наркотических веществ и этанола при несмертельных концентрациях в тканях трупа / О. Б. Долгова, И. А. Грехов // *Вятский медицинский вестник.* – 2020. – № 2 (66). – С. 56–61.

201. Reversal of morphine analgesic tolerance by ethanol in the mouse / L. C. Hull [et al.] // *J Pharmacol Exp Ther.* – 2013. – Vol. 345 (3). – P. 512–519.

202. Extracellular glutamate and GABA in the ventral tegmental area of alcohol-preferring AA and alcohol-avoiding ANA rats treated repeatedly with morphine / S. P. Ojanen [et al.] // *Eur J Pharmacol.* – 2007. – Vol. 559 (1). – P. 38–45.

203. Oswald, L. M. Opioids and alcoholism / L. M. Oswald, G. S. Wand // *Review Physiol Behav.* – 2004. – Vol. 81 (2). – P. 339–358.

204. Ethanol reversal of cellular tolerance to morphine in rat locus coeruleus neurons / J. Llorente [et al.] // *Mol Pharmacol.* – 2013. – Vol. 84 (2). – P. 252–260.

205. Alcohol inhibits morphine/cocaine reward memory acquisition and reconsolidation in rats / Sh. Zhu [et al.] // *Psychopharmacology (Berl).* – 2020. – Vol. 237 (1). – P. 1043–1053.

206. Дорошенко, Е. М. Эффекты совместного введения триптофана, аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и таурина на фонд нейроактивных соединений в отделах головного мозга крыс при синдроме отмены этанола / Е. М. Дорошенко, Ю. Е. Разводовский // Биологически активные соединения в регуляции метаболического гомеостаза : Материалы междунар. науч. конф., 28–29 сент. 2000 г., Гродно. В 2 ч. Ч. 1 / под общ. ред. Л. И. Нефёдова. – Гродно : ГрГУ, 2000. – С. 155–160.

207. Применение ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции для определения биогенных аминов и их предшественников в тимусе и селезенке крыс / Е. М. Дорошенко [и др.] // Сборник тезисов Республиканской научной конференции по аналитической химии с международным участием «Аналитика РБ-2010», Минск, 14-15 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 137.

208. Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлениями хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551–556.

209. Бондарчук, С. С., Стат. обработка экспериментальных данных в MS Excel: учеб. пос. / С. С. Бондарчук, И. С. Бондарчук. – Томск : Издательство Томского государственного педагогического университета, 2018. – 433 с.

210. Наследов, А. Д. Математические методы психологического исследования. Анализ и интерпретация данных: учеб. пос. / А. Д. Наследов. – СПб. : Речь, 2004. – 392 с.

211. Курсов, С. В. Острое отравление этанолом / С. В. Курсов, К. Г. Михневич, В. И. Кривобок // Медицина неотложных состояний, 2012. – Т. 46–47, № 7–8. – С. 22–35.

212. Баришполец, В. В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга // В. В. Баришполец, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов

/ Экспериментальная и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 3. – С. 44–49.

213. Dopamine Autoreceptor Regulation of a Hypothalamic Dopaminergic Network / S. Stagkourakis [et al.] // Cell Rep. – 2016. – Vol. 15 (4). – P. 735–747.

214. Global ethanol-induced enhancements of monoaminergic neurotransmission: a meta-analysis study / I. Brand [et al.] // Alcohol Clin Exp Res. – 2013. – Vol. 37 (12). – P. 2048–2057.

215. Wahis, J. Astrocytes, Noradrenaline, α 1-Adrenoreceptors, and Neuromodulation: Evidence and Unanswered Questions / J. Wahis, M. G. Holt // Review Front Cell Neurosci. – 2021. – Vol. 15. – P. 1–42.

216. Lovinger, D. M. Serotonin's role in alcohol's effects on the brain / D. M. Lovinger // Alcohol Health Res World. – 1997. – Vol. 21 (2). – P. 114–120.

217. Лелевич, В. В. Влияние морфиновой интоксикации на активность ГАМК-шунта в некоторых отделах головного мозга крыс / В. В. Лелевич, А. Г. Веницкая, Х. Абазид // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 3. – С. 29–31.

218. Молекулярные и клеточные механизмы опийной наркомании / В. В. Внуков [и др.] // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2013. – № 3. – С. 4–12.

219. Пивоварчик, М. В. Участие опиоидной и дофаминовой систем мозга в реализации аддиктивных свойств этанола / М. В. Пивоварчик // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2003. – № 4. – С. 3–6.

220. 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.

221. 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.

222. Тропникова, Г. К. Допаминаргическая система: архитектура, функции и конвергенция афферентных сигналов / Г. К. Тропникова, С. Я. Килин, В. А. Кульчицкий // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2014. – № 3. – С. 96–112.

223. 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.

224. Effects of ethanol on GABA(A) receptors in GABAergic and glutamatergic presynaptic nerve terminals / M. Wakita [et al.] // J. Pharmacol. Exp. Ther. – 2010. – Vol. 341, № 3. – P. 809–819.

225. Normal glutamate but elevated myo-inositol in anterior cingulate cortex in recovered depressed patients / M. J. Taylor [et al.] // J Affect Disord. – 2009. – Vol. 119 (1-3). – P. 186–189.

226. 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.

227. Влияние алкоголизации матерей на созревание дофаминовой системы мозга плодов крыс в пренатальный и ранний постнатальный периоды / П. Д. Шабанов [и др.] // Вопросы наркологии. – 2017. – № 11. – С. 49–61.

228. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при хронической интоксикации алкоголем и морфином в эксперименте / С. В. Лелевич // Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. – 2011. – № 2. – С. 49 – 56.

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

230. Дофаинергическая система мозга / О. И. Колотилова [и др.] // Вестник Брянского государственного университета. – 2014. – №. 4. – С. 97–106.

231. Баришполец, В. В. Структурно-функциональная организация дофаинергической системы головного мозга // В. В. Баришполец, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов / Экспериментальная и клин. фармакология. – 2009. – Т. 72, № 3. – С. 44–49.

232. Becker, J. A. J. Differential behavioral and molecular alterations upon protracted abstinence from cocaine versus morphine, nicotine, THC and alcohol / J. A. J. Becker, B. L. Kieffer, J. L. Merrer // Addict Biol. – 2017. – Vol. 22, № 5. – P. 1205–1217.

233. Лелевич, С. В. Характеристика нейромедиаторных систем головного мозга крыс при экспериментальной алкогольной и

морфиновой абстиненции / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии. – 2011. – № 1. – С. 61–71.

234. Разводовский, Ю. Е. Влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола / Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология – 2007. – Т. 70, № 5. – С. 38 – 43.

235. Ethanol reversal of tolerance to the respiratory depressant effects of morphine / R. Hill [et al.] // Neuropsychopharmacology. – 2016. – Vol. 41. – P. 762–773.

236. Участие нейромедиаторных систем в развитии абстинентного синдрома при опиатной наркомании / А. И. Головкин [и др.] // Наркология. – 2004. – № 11. – С. 13–24.

237. Вешнева, С. А. Особенности преморбиды, клиники и социального статуса больных наркоманией: сравнительное исследование / С. А. Вешнева, Р. В. Бисалиев // Наркология. – 2009. – № 2. – С. 62–71.

238. Improvement of petroselinum crispum on morphine toxicity in prefrontal cortex in rats / M. R. Salahshoor [et al.] // International J of Applied Basic Med. Res. – 2020. – Vol. 10. – № 2. – P. 110–116.

239. A Potent Serotonin-Modulating Compound AP-267 Attenuates Morphine Withdrawal-Induced Blood–Brain Barrier Dysfunction in Rats / H. S. Sharma [et al.] // Ann N Y Acad Sci. – 2006. – Vol. 1074. – № 1. – P. 482–496.

240. Ronnback, L. Stimulation of brain-stem protein synthesis by morphine / L. Ronnback, E. Hansson // Biochem. Pharmacol. – 1986. – Vol. 35. – № 21. – P. 3685–3692.

Репозиторий ГРГМУ

Научное издание

Лелевич Сергей Владимирович
Величко Илона Михайловна
Лелевич Владимир Валерьянович

**НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ
В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ
ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ВВЕДЕНИИ
ЭТАНОЛА И МОРФИНА**

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка С. В. Петрушиной
Корректурa С. В. Лелевич

Подписано в печать 11.09.2025
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 9,75. Уч.-изд. л. 7,15. Тираж 30 экз. Заказ 82.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет»
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.