

Нерациональное использование лекарственных средств имеет целый ряд последствий для системы здравоохранения в целом, и для каждого пациента и врача в частности. Поэтому крайне важной задачей медицинского сообщества является не только качественная профессиональная подготовка медработников, но и повышение грамотности и информированности населения, формирование адекватного рационального отношения к лекарствам.

Литература

1. Progestin-only contraceptives: effects on weight / L. M. Lopez [et al.] // Cochrane Database Syst Rev. – 2016. – Vol. 8. – CD008815. – doi: 10.1002/14651858.CD008815.pub4.
2. Безопасность лекарственных растительных препаратов: клинико-фармакологические аспекты / О. А. Демидова, В. В. Архипов, М. В. Журавлева [и др.] // Безопасность и риск фармакотерапии. – 2020. – Т. 8, № 4. – С. 165-177. – doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-4-165-177.
3. Коротаева, М. С. Этические аспекты фитотерапии / М. С. Коротаева, А. В. Сидоров, И. Г. Тихонова // Медицинская этика. – 2022. – № 4. – С. 38-42. – doi: 10.24075/medet.2022.064.
4. Прохорович, Е. А. Нестероидные противовоспалительные препараты – собрание клонов или содружество ярких индивидуальностей? Взгляд клинического фармаколога / Е. А. Прохорович // Российский медицинский журнал. – 2020. – № 6. – С. 2-9.

ВЛИЯНИЕ ОСТРОЙ И КОМПЛЕКСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ И МОРФИНОМ НА МЕТАБОЛИЗМ СЕРОТОНИНА В ВЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ ЛОБНОЙ ДОЛИ

Величко И. М.¹, Лелевич С. В.¹, Заяц Т. М.²

¹Гродненский государственный медицинский университет

²Гродненская университетская клиника

Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Проблема сочетанной интоксикации опиоидами и этанолом остается крайне актуальной в клинической практике [1]. Несмотря на известный синергизм их угнетающего действия на центральную нервную систему, нейрхимические механизмы их взаимодействия на уровне ключевых нейромедиаторных систем, в частности серотонинергической, изучены недостаточно.

Известно, что как морфин, так и этанол способны модулировать ее активность, однако существующие данные противоречивы. Показано, что инъекции морфина могут потенцировать серотонинергическую нейротрансдукцию путём увеличения количества серотониновых рецепторов [2]. Этанол, в свою очередь, обладает сложным, дозозависимым влиянием на обмен серотонина [3].

Вентральная часть лобной является ключевой структурой для контроля поведения, принятия решений и аффекта, и тесно связана с серотонинергической системой [4].

Цель. Исследовать, как острая интоксикация морфином (ОМИ) и алкоголем (ОАИ), а также их комплексное воздействие с различной очередностью введения психоактивных веществ (ПАВ) влияют на ключевые этапы синтеза и метаболизма серотонина.

Материалы и методы исследования. В экспериментах использовали половозрелых беспородных крыс-самцов массой 200-250 г. Животных содержали в виварии в стандартных условиях со свободным доступом к воде и корму.

Животные были разделены на следующие группы:

1. Группа контроля: получала внутрибрюшинное (в/б) и внутривентрикулярное (в/ж) введение эквивалентных количеств изотонического раствора хлорида натрия.

2. Группа острой морфиновой интоксикации (ОМИ) (n=8): получала в/б введение 1% раствора морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг или 20 мг/кг.

3. Группа острой алкогольной интоксикации (ОАИ) (n=8): получала в/ж введение 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг.

4. Группа комплексной интоксикации «Морфин+Этанол» (n=8): получала последовательное введение морфина гидрохлорида (10 мг/кг или 20 мг/кг, в/б), а через 12 часов – этанола (3,5 г/кг, в/ж).

5. Группа комплексной интоксикации «Этанол+Морфин» (n=8): получала последовательное введение этанола (3,5 г/кг, в/ж), а через 12 часов – морфина гидрохлорида (10 мг/кг или 20 мг/кг, в/б).

Острую комплексную морфин-алкогольную интоксикацию моделировали путем последовательного парентерального введения препаратов. В первой серии экспериментов животным сначала внутрибрюшинно вводили 1% раствор морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг или 20 мг/кг массы тела. Через 12 часов осуществляли внутривентрикулярное введение 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг. Во второй серии экспериментов порядок введения веществ изменяли: сначала применяли этанол в аналогичной дозе, а через 12 часов – морфина гидрохлорид. Декапитацию животных проводили через 1 час после последней инъекции.

После декапитации у животных немедленно извлекали головной мозг и выделяли большие полушария (вентральную часть лобной доли), образцы мозговой ткани замораживали в жидком азоте.

Концентрации триптофана, 5-окситриптофана, серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОИУК) в ткани головного мозга определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимическим детектированием. Гомогенизацию тканей проводили в охлажденном 0,1 М растворе хлорной кислоты. После центрифугирования при 14 000 g в течение 20 минут супернатанты фильтровали через мембранные фильтры с размером пор 0,22 мкм.

Полученные результаты были подвергнуты статистическому анализу с использованием непараметрических методов в связи с отклонением от

нормального распределения и небольшой численностью групп. Для сравнения показателей между экспериментальными группами применяли критерий Манна-Уитни (U-критерий). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Все данные в работе представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (25-75 процентиля).

Результаты и их обсуждение. При введении морфина в дозе 10 мг/кг, мы наблюдали комплексную активацию всего серотонинового пути: достоверное увеличение в 2 раза уровня триптофана, в 3 раза – 5-окситриптофана и в 2 раза – 5-ОИУК. Морфин, активируя опиоидные рецепторы, резко усиливает синтез и оборот серотонина в вентральной части лобной доли. Это может лежать в основе начальной эйфории, а также таких эффектов, как седация или изменение эмоционального восприятия.

При схеме введения «Морфин+Этанол», где морфин вводился в дозе 10 мг/кг массы тела, ранее вызванная морфином активация серотонинергической системы полностью нивелировалась. Уровни всех исследуемых метаболитов не отличались от контрольных значений. Этанол, введенный после морфина, вероятно, блокирует запущенные опиоидами процессы.

При схеме «Этанол+Морфин в дозе 10 мг/кг» картина была иной: мы видели частичную активацию пути – повышение в 2 раза уровня триптофана и в 2,5 раза 5-окситриптофана, но без значимого роста 5-ОИУК. Этанол, введенный первым, создает особый нейрохимический фон. Он "подготавливает" систему, повышая доступность предшественников, но при последующем введении морфина конечный синтез или выброс серотонина оказывается нарушенным. Это указывает на то, что этанол активно перестраивает физиологический ответ на опиоид.

Повышение дозы морфина до 20 мг/кг изменяет паттерн ответа. При высокой дозе изолированный морфин вызывает лишь умеренное повышение метаболизма – рост только 5-ОИУК, но не синтеза.

Комбинированные интоксикации «Морфин+Этанол» и «Этанол+Морфин» на фоне высокой дозы морфина приводят к схожему паттерну активации, напоминающему частичную активацию при схеме «Этанол+Морфин» в низкой дозе. Высокая доза морфина, по-видимому, сама по себе является стресс-фактором, который может истощать запасы предшественников или перенаправлять метаболические потоки. Этанол в этой ситуации уже не способен полностью заблокировать эффекты морфина, а лишь модифицирует их.

Выводы.

1. Этанол выступает как мощный модулятор, способный как полностью подавлять, так и избирательно активировать определенные этапы серотонинергического ответа в вентральной части лобной доли.

2. Порядок приема психоактивных веществ имеет критическое физиологическое значение. Нейрохимический исход сочетанной интоксикации принципиально различается в зависимости от того, какое вещество поступает в организм первым.

3. Полученные данные имеют прямое отношение к объяснению аффективных нарушений при сочетанной интоксикации: резкие колебания в синтезе и метаболизме серотонина в больших полушариях могут проявляться в быстрой смене эйфории дисфорией, повышенной импульсивностью, нарушением контроля над поведением и депрессивными эпизодами, что часто наблюдается в клинической практике.

Литература

1. 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.

2. Mohammadi, R. 5-HT_{2A} Serotonin Receptor Density in Adult Male Rats' Hippocampus after Morphine-based Conditioned Place Preference / R.Mohammadi, M.Jahanshahi, S.B.Jameie // Basic Clin Neurosci. – 2016. – Vol. 7, iss. 3. – P. 249-58.

3. Dahchour, A. Changes in serotonin neurotransmission as assayed by microdialysis after acute, intermittent or chronic ethanol administration and withdrawal / A.Dahchour, R.J.Ward // Fundam Clin Pharmacol. – 2024. – Vol. 38, iss. 1. – P. 42-59.

4. Величко, И. М. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс при острой комплексной интоксикации морфином и алкоголем / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2019. – Т. 17, № 5. – С. 523-529.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИГИСТАМИННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СПОНТАННОЙ КРАПИВНИЦЕ

Витчук А. В., Новиков В. Е.

Смоленский государственный медицинский университет
Смоленск, Российская Федерация

Актуальность. Федеральные клинические рекомендации по крапивнице предлагают ступенчатый подход к терапии хронической спонтанной крапивницы (ХСК). Лечение начинается с приема антигистаминных препаратов (АГП) 2 поколения в лицензированной дозировке, которую увеличивают в 2-4 раза при отсутствии контроля над симптомами болезни (off-label терапия) [1]. Согласительные документы по ХСК не рекомендуют увеличение дозировки АГП 2 поколения более, чем в 4 раза от лицензированной, а также использование АГП 1 поколения [2]. При этом реальная клиническая практика показывает низкую эффективность АГП в терапии больных с ХСК, а также частое нарушение схем рекомендативного лечения. Так, контроль над симптомами ХСК наблюдается всего лишь у 7% пациентов при применении АГП 2 поколения в лицензированных дозах и у 21% при off-label увеличении