

61.00215
А 43

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ МЕДИЦИНЫ



Б 6049

Сборник научных статей
Республиканской научно-практической конференции
посвященной 20-летию
Гомельского государственного медицинского университета
(Гомель, 24-25 февраля 2011 года)

Основан в 2000 г.

В четырех томах

Том 2

Гомель 2011

БИБЛИОТЕКА
Гомельского
государственного
медицинского университета

КАТЕХОЛАМИНОВАЯ СИСТЕМА ГОЛОВНОГО МОЗГА
ПРИ АЛКОГОЛЬНОМ ПОСТИНТОКСИКАЦИОННОМ СИНДРОМЕ

Лелевич С. В.

Учреждение образования

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

Абстинентный синдром является наиболее достоверным диагностическим признаком алкоголизма, а также одной из причин возникновения таких тяжелых осложнений, как острые психозы и судорожные припадки [1]. Клиническая симптоматика проявлений абстиненции сопряжена с многочисленными нейрохимическими и метаболическими нарушениями в организме [2, 3]. Злоупотребление алкоголем сопровождается алиментарным дефицитом белков, витаминов и ряда других веществ. Наиболее значимым для ЦНС при этом является недостаток тиамина [4]. Его дефицит приводит к снижению активности тиаминпирофосфат-зависимых ферментов, которые принимают участие в метаболизме углеводов, обмене этанола, а также синтезе ряда нейромедиаторных аминокислот, в частности, ГАМК. Вероятней всего, именно влияние алкоголя на нейрохимические процессы головного мозга является основой развития синдрома зависимости. На это указывают результаты исследований ряда авторов, в которых отмечается роль нарушений функционального состояния катехоламиновой системы мозга в механизмах формирования алкогольной интоксикации [4, 5]. Длительное употребление алкоголя приводит к постепенному истощению запасов нейромедиаторов в структурах головного мозга, что, в свою очередь, сопровождается не только клиническими проявлениями, но и метаболическими нарушениями во многих органах и тканях организма.

Однако, большинство исследований в области нейромедиаторных нарушений при алкоголизме ограничивается изучением функционального состояния лишь некоторых систем и, как правило, не учитывая функциональную и метаболическую специализацию головного мозга. Учитывая тесную взаимосвязь нейрохимических процессов в ЦНС, логично предположить, что нарушения функционирования одной из них приведут к изменению состояния других. Беря во внимание неоднозначность данных о комплексном изучении нейромедиации в головном мозге при алкогольном постинтоксикационном синдроме, данное исследование представляется весьма актуальным.

Цель работы

Изучение содержания ряда нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов в коре больших полушарий, стволе и таламусе головного мозга крыс в динамике развития алкогольного постинтоксикационного синдрома.

Методы

В эксперименте использовано 32 белых беспородных крыс-самцов массой 180–200 г, которые были разделены на 5 групп. Алкогольный постинтоксикационный синдром моделировали по Maichrowich в собственной модификации путем внутривенного введения 25 %-ного раствора этанола 2 раза в сутки по 5 г/кг в течение 5 суток с последую-

щей отменной. Животных декапитировали через 3 часа (2-я гр.), 1 (3-я гр.), 3 (4-я гр.) и 7 суток (5-я гр.) после последнего введения алкоголя. Контрольным особям (1-я гр.) внутривенно вводили эквивалентное количество 0,9 %-ного раствора NaCl . После декапитации животных на холоде извлекали кору больших полушарий, ствол и таламус, которые замораживали в жидком азоте.

Определение уровней исследуемых показателей проводили в хлорнокислых экстрактах. Образцы тканей взвешивали и гомогенизировали в 10 объемах 0,2 М HClO_4 , содержащей внутренние стандарты для определения биогенных аминов и их производных (ванилиновая кислота (400 нМ), а также аминокислот и их производных (6 — аминвалериановая кислота (0,25 мМ), 50 мг/л ЭДТА и 50 мг/л $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ в качестве антиоксиданта). Уровни биогенных аминов, их предшественников и метаболитов определяли на ВЭЖХ-системе (Waters Assoc., США). Определение биогенных аминов их метаболитов проводили методом ион-парной ВЭЖХ: колонка Сепарон SGX C_{18} , 5 мкМ, 3×15 мМ (Элсико, Россия); подвижная фаза: 0,1 М KH_2PO_4 ; 17 мМ CH_3COOH ; pH 3,55; гептилсульфонат натрия — 200 мг/л; октилсульфонат натрия — 200 мг/л; ЭДТА — 0,1 мМ, с добавлением 11,5 об. % метанола. Скорость потока 0,5 мл/мин, температура колонки — 27 °С. Детектирование электрохимическое, потенциал рабочего электрода — 0,78 В, постоянная времени — 2 с.

Статистическую обработку данных проводили с использованием непараметрических методов исследования. Для сравнения двух независимых выборок по количественному признаку использовался U-критерий Манна-Уитни, отличия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве дополнительного метода статистической обработки был применен пошаговый дискриминантный анализ. Для этого использовался пакет статистических программ «Statistica» 7.0.

Результаты и обсуждение

Форсированная алкоголизация в течение 5 дней (2-я гр.) не приводила к существенным изменениям концентраций исследованных нейромедиаторов в изученных отделах головного мозга.

Алкогольный постинтоксикационный синдром длительностью один сутки сопровождался более выраженными нейромедиаторными изменениями в сравнении с предыдущей экспериментальной группой. В коре больших полушарий на фоне нормального содержания норадреналина, отмечались нарушения такового у компонентов дофаминергической нейромедиаторной системы. У животных 3-й группы отмечался достаточно существенный рост уровней дофамина (на 70 %; $p = 0,0019$). В стволе головного мозга к концу первых суток постинтоксикационного синдрома отмечалось увеличение концентрации дофамина (на 44 %; $p = 0,0045$). В таламусе при суточном постинтоксикационном синдроме выявлялись достаточно существенные изменения показателей нейромедиации. Наряду с ростом содержания дофамина (на 38 %; $p = 0,0019$) регистрировалось снижение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной (на 29 %; $p = 0,0098$) и гомованилиновой кислоты (на 32 %; $p = 0,0067$). Таким образом, в таламусе при суточном алкогольном постинтоксикационном синдроме были обнаружены признаки замедления оборота дофамина: рост концентрации самого нейромедиатора сопровождался снижением уровней его метаболитов — 3,4-диоксифенилуксусной и гомованилиновой кислоты, что может отражать интенсивность синаптического выброса дофамина.

Увеличение сроков алкогольного постинтоксикационного синдрома до 3-х суток (4-я гр.) не нормализовало содержание изученных нейромедиаторов в коре больших полушарий. Также как и в предыдущей экспериментальной группе, отмечалось увеличение концентрации дофамина (на 54 %; $p = 0,0019$), а также рост содержания гомованилиновой кислоты (на 51 %; $p = 0,0141$) и норадреналина (на 34 %; $p = 0,0019$). Ней-

ромедиаторные изменения, выявленные в коре при алкогольном постинтоксикационном синдроме длительностью 3 суток, согласуются с классическими представлениями о развитии этого патологического состояния. Согласно им, при прекращении приема алкоголя формируется усиленный кругооборот катехоламинов, прежде всего дофамина, в головном мозге, что обуславливает развитие основных клинических признаков абстинентного синдрома — тревожности, возбуждения, возникновения психотических состояний и др. В стволе головного мозга животных 4-й экспериментальной группы на фоне нормального содержания дофамина, регистрировалось увеличение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной и снижение уровня гомованилиновой кислоты (на 36 %; $p = 0,0029$). В таламусе при алкогольном постинтоксикационном состоянии длительностью 3 суток отмечалось снижение концентраций гомованилиновой (в 1,5 раза) в сравнении с контрольной группой.

При алкогольном постинтоксикационном синдроме длительностью 7 суток в коре больших полушарий отмечалось снижение концентрации 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (в 1,8 раза) и увеличение содержания норадреналина (в 2 раза). В стволе головного мозга при этом регистрировалось падение концентрации дофамина и уровня норадреналина, а в таламусе животных 5-й экспериментальной группы, на фоне неизмененного содержания дофамина и норадреналина, отмечался рост уровня гомованилиновой кислоты.

В качестве дополнительного метода статистической обработки с целью демонстрации разграничения экспериментальных групп по всему кругу исследованных показателей в стволе головного мозга был использован пошаговый дискриминантный анализ. Выбор региона головного мозга для интегральной оценки нейромедиации при алкогольном постинтоксикационном синдроме был обусловлен наибольшим их содержанием в данной области ЦНС, с одной стороны, и преимущественной локализацией здесь так называемой «системы подкрепления», участвующей в патохимических механизмах формирования проявлений абстинентного синдрома, с другой. Результаты, полученные при выполнении пошагового дискриминантного анализа, показывают, что наиболее существенные нарушения содержания исследованных нейромедиаторов наблюдались спустя одни сутки после прекращения введения алкоголя. Некоторая нормализация показателей на 3-е сутки алкогольного постинтоксикационного синдрома сменялась их повторным смещением по отношению к контрольной группе к концу недельной абстиненции.

Выводы

На высоте наибольших проявлений алкогольного постинтоксикационного синдрома (1 сутки) в изученных отделах головного мозга отмечалось повышение содержания дофамина, которое нормализовалось к концу недельного срока.

Алкогольный постинтоксикационный синдром длительностью 3-е суток на фоне относительной нормализации показателей нейромедиации в коре больших полушарий и таламусе, сопровождался снижением содержания норадреналина в стволе.

Недельное алкогольное постинтоксикационное состояние приводило к разнонаправленным сдвигам содержания норадреналина в коре больших полушарий и стволе, что указывает на серьезную дезорганизацию регулирующих нейромедиацию механизмов в отдаленные сроки алкогольного постинтоксикационного синдрома.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анохина, И. П. [и др.] // Физиология человека. — 2000. — Т. 26. — № 6. — С. 74–81.
2. Беспалов, А. Ю. Нейрофармакология антагонистов NMDA-рецепторов / А. Ю. Беспалов, Э. Э. Звартау. — СПб.: Невский диалект, 2000.
3. Волчегорский, И. А., Мельник, В. И. // Российский психиатр. журнал. — 2004. — № 6. — С. 15–19.
4. Гехт А. Б. [и др.] // Ж. неврол. и психиатр. — 2003. — Т. 103, № 2. — С. 9–15.
5. Головкин А. И. [и др.] // Нейрохимия. — 2001. — Т. 18, № 2. — С. 96–103.