

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

СОВМЕСТНОЕ ДЛИТЕЛЬНОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ЭТАНОЛА И МОРФИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

Докладчик:

ассистент **И.М. Величко**

Научный руководитель:

Зав. каф. клинической лабораторной
диагностики и иммунологии,
д.м.н. **С.В. Лелевич**

Гродно, 2021 г.

Актуальность

- В последнее время все чаще сообщается об опиатной зависимости, осложненной алкоголизмом. По мнению ряда авторов, сочетанное употребление разных наркотиков (полинаркомания), а также наркотиков и алкоголя (осложненная наркомания) значительно изменяет клинику заболеваний, приводит к более тяжелым медицинским и социальным последствиям.
- В клинической практике изучают изменения состава биологических жидкостей умерших людей, отмечается проблема установления причины наступления смерти при комплексном отравлении алкоголя и опиоидов.
- В ряде экспериментальных работ обсуждены механизмы совместного действия алкоголя и опиоидов, где приводятся данные об изменении толерантности к респираторным депрессантным эффектам морфина у экспериментальных животных, морфологических изменениях головного мозга.
- Также имеются случаи употребления алкоголя среди лиц с хронической болью, которые используют опиоиды для снятия боли.

Центр мониторинга за наркотиками и наркопотреблением

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Потребители психоактивных веществ

16975 чел. в РБ



```
graph TD; A[16975 чел. в РБ] --> B[Наркопотребители, злоупотребляющие алкоголем  
2412 чел.]; A --> C[Наркопотребители, которым выставлен диагноз «синдром зависимости от алкоголя»  
907 чел.]; A --> D[Наркопотребители, злоупотребляющие оиатами  
1444 чел.];
```

Наркопотребители,
злоупотребляющие
алкоголем

2412 чел.

Наркопотребители, которым
выставлен диагноз «синдром
зависимости от алкоголя»

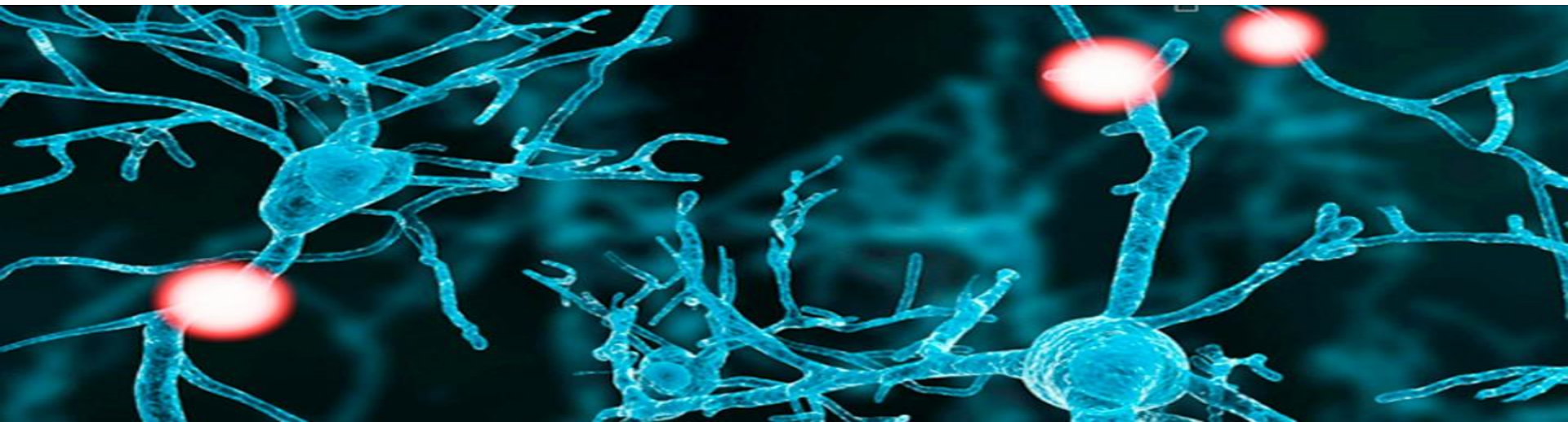
907 чел.

Наркопотребители,
Злоупотребляющие оиатами

1444 чел.

Важную роль в патогенезе алкогольной и морфиновой наркомании играют нарушения функционирования отдельных нейромедиаторных систем и их взаимодействия. Они имеют непосредственное отношение к формированию основных симптомокомплексов заболевания – мотивации, толерантности и абстинентного синдрома.

Нейрохимические механизмы развития зависимости от опиатов и алкоголя базируются, в основном, в стволовых и лимбических структурах головного мозга, т. е. в тех областях, где располагается так называемая «система подкрепления». *(Судаков С.К., 2003; Головки А.И., 2004; Sadee W., 2005; Sorokina V., 2010)*



Данные нейрохимических исследований под руководством И.П. Анохиной, свидетельствуют о принципиальном единстве центральных механизмов зависимости от разных ПАВ. У веществ, способных вызывать синдром зависимости (алкоголь, наркотики), имеется общее звено фармакологического действия – характерное влияние на катехоламиную нейромедиацию в лимбических структурах мозга, в частности, в «системе подкрепления»

«Система подкрепления» представлена нейромедиаторными системами:

- **Дофаминергической**
- **Опиоидергической**
- **ГАМК-ергической**
- **Глутаматергической**

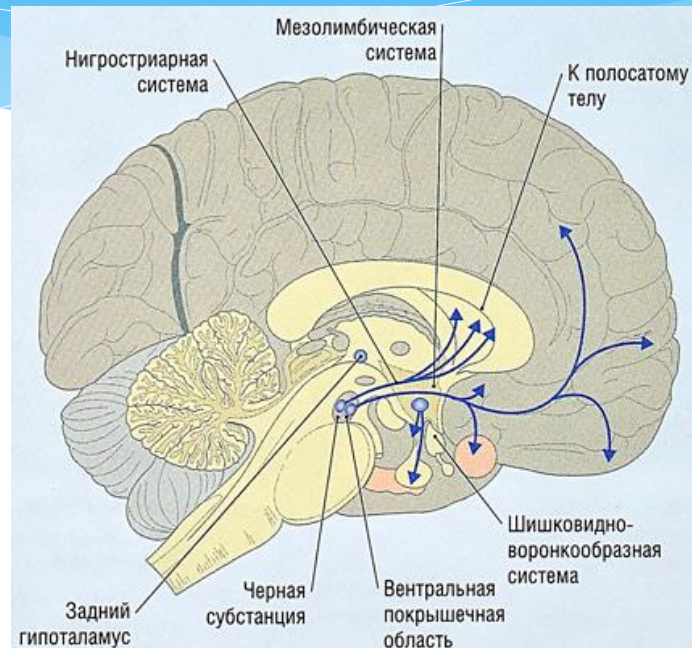
Дофаминовая система

Представлена дофамином (ДА), продуктами его метаболизма, ферментами синтеза и деградации, а также дофаминовыми рецепторами.

Данная система является основой **системы подкрепления**, также ответственна за двигательные реакции, в том числе и эмоционально обусловленные.

Нейрохимической основой зависимости от этанола и опиоидов является дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы мозга, затрагивающая в основном лимбические структуры мозга. Многочисленные данные свидетельствуют о важной роли дофаминовой системы в формировании пристрастия при использовании психоактивных веществ (ПАВ).

Нейроны



Цель работы:

Изучить состояние дофаминергической нейромедиаторной системы в коре больших полушарий, стриатуме и мозжечке крыс при хроническом алкогольном, а также комплексном введении морфина гидрохлорида и этанола.

Материалы и методы исследования

Объект исследования: Кора больших полушарий, стриатум, мозжечок крыс-самцов, m=180-220 г.

Предмет исследования:

Дофамин (ДА)

Предшественники ДА: тирозин, диоксифенилаланин (ДОФА).

Продукты распада ДА: 3,4-диоксифенилуксусная кислота (3,4-ДОФУК), гомованилиновая кислота (ГВК), норадреналин.

Материалы и методы исследования

Экспериментальные группы:

- * **1 группа** – контроль (*эквивалентные количества 0,9% NaCl*)

Контроль

- * **2, 4, 6 группы** – введение *этанол* два раза в сутки с интервалом в 12 часов на протяжении 7-ми, 14-ти, 21-х суток

ХАИ-7, ХАИ-14, ХАИ -21

- * **3, 5, 7 группы** – введение *морфина* и через 12 часов *этанол* на протяжении 7-ми, 14-ти, 21-х суток

ХМИ+ХАИ-7, ХМИ+ХАИ-14, ХМИ+ХАИ-21

Внутрибрюшинное введение крысам *1% раствора морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг.*

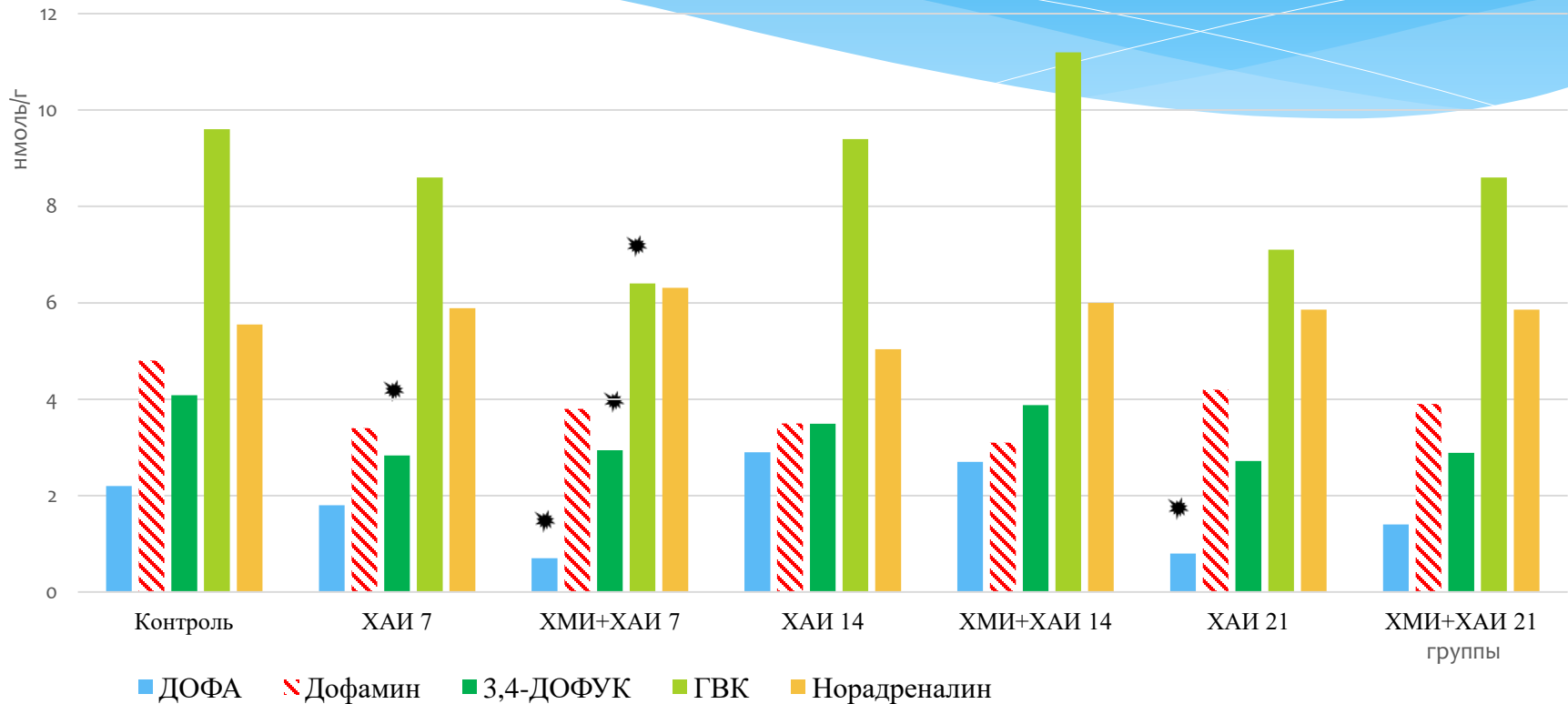
Внутрижелудочное введение *25 % этанола в дозе 3,5 г/кг*

Материалы и методы исследования

Дофамин, его предшественники и продукты метаболизма определяли методом ион-парной ВЭЖХ и детектированием по флуоресценции.

Значения в группах сравнивали с помощью описательной статистики и непараметрических методов: множественные сравнения проводили с помощью ANOVA-теста Краскела-Уоллиса, попарные сравнения между независимыми группами с использованием U-критерия Манна-Уитни. Методы анализа данных реализованы с помощью пакета программ Statistic 10,0.

Состояние дофаминергической системы при хроническом введении этанола (ХАИ) и комплексном воздействии морфина и этанола (ХМИ+ХАИ) в коре больших полушарий



* - статистически значимые различия с контролем; $p < 0,05$

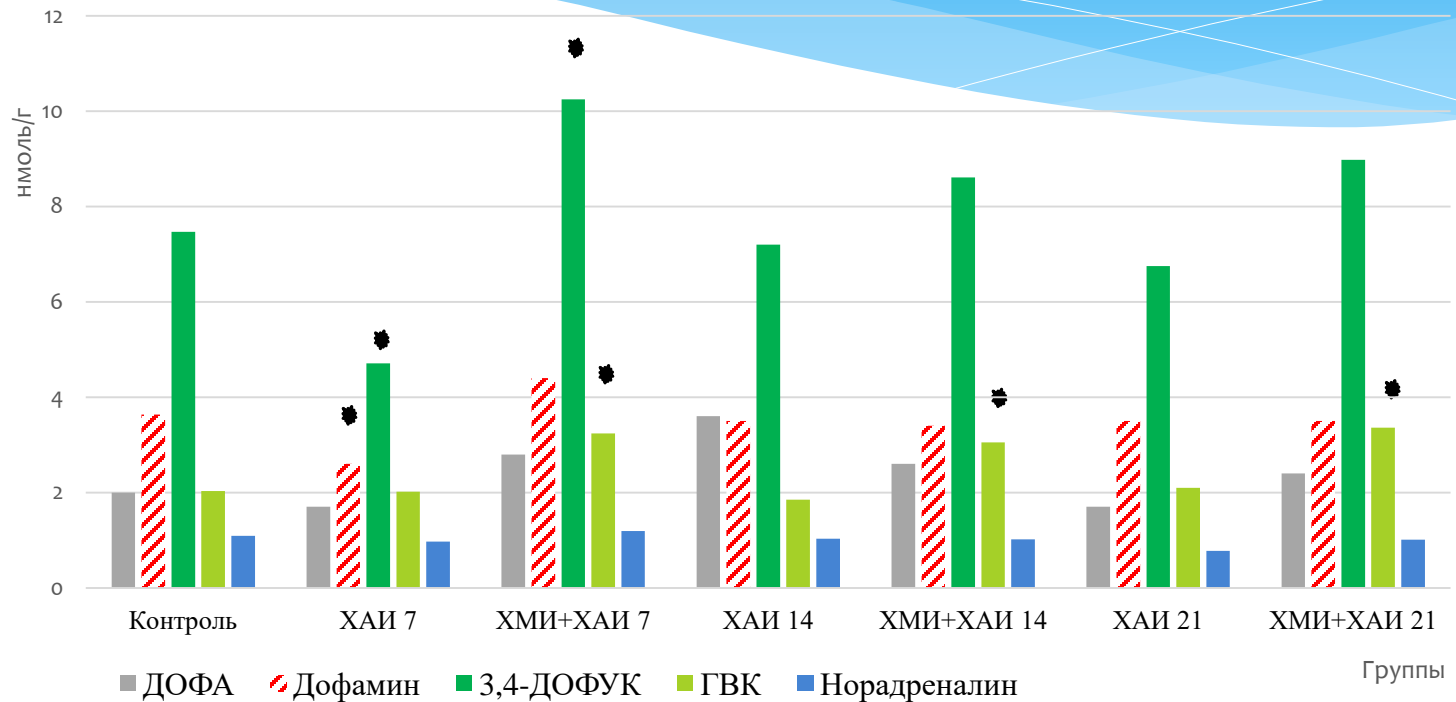
Концентрация ДОФА и 3,4-ДОФУК увеличена в 10 раз

Введение алкоголя на протяжении недели привело к уменьшению концентрации только 3,4-ДОФУК по сравнению с контролем в коре больших полушарий. Увеличение срока алкоголизации до 14-ти суток сопровождалось нормализацией показателей дофаминергической системы. При хронической 21-дневной алкогольной интоксикации наблюдалось снижение уровня предшественника дофамина – ДОФА – в данном отделе мозга.

При комплексном 7-суточном введении морфина и этанола выявлены процессы снижения оборота дофамина, что подтверждается сниженной концентрацией продуктов метаболизма нейромедиатора – ДОФА, 3,4-ДОФУК, ГВК – по сравнению с контролем.

Двухнедельное воздействие двумя ПАВ сопровождалось нормализацией большинства показателей дофаминергической системы в коре больших полушарий. 21-суточное морфиново-алкогольное воздействие привело к снижению концентрации продукта распада дофамина – 3,4-ДОФУК.

Состояние дофаминергической системы при хроническом введении этанола (ХАИ) и комплексном воздействии морфина и этанола (ХМИ+ХАИ) в стриатуме



✱ - статистически значимые различия с контролем; $p < 0,05$

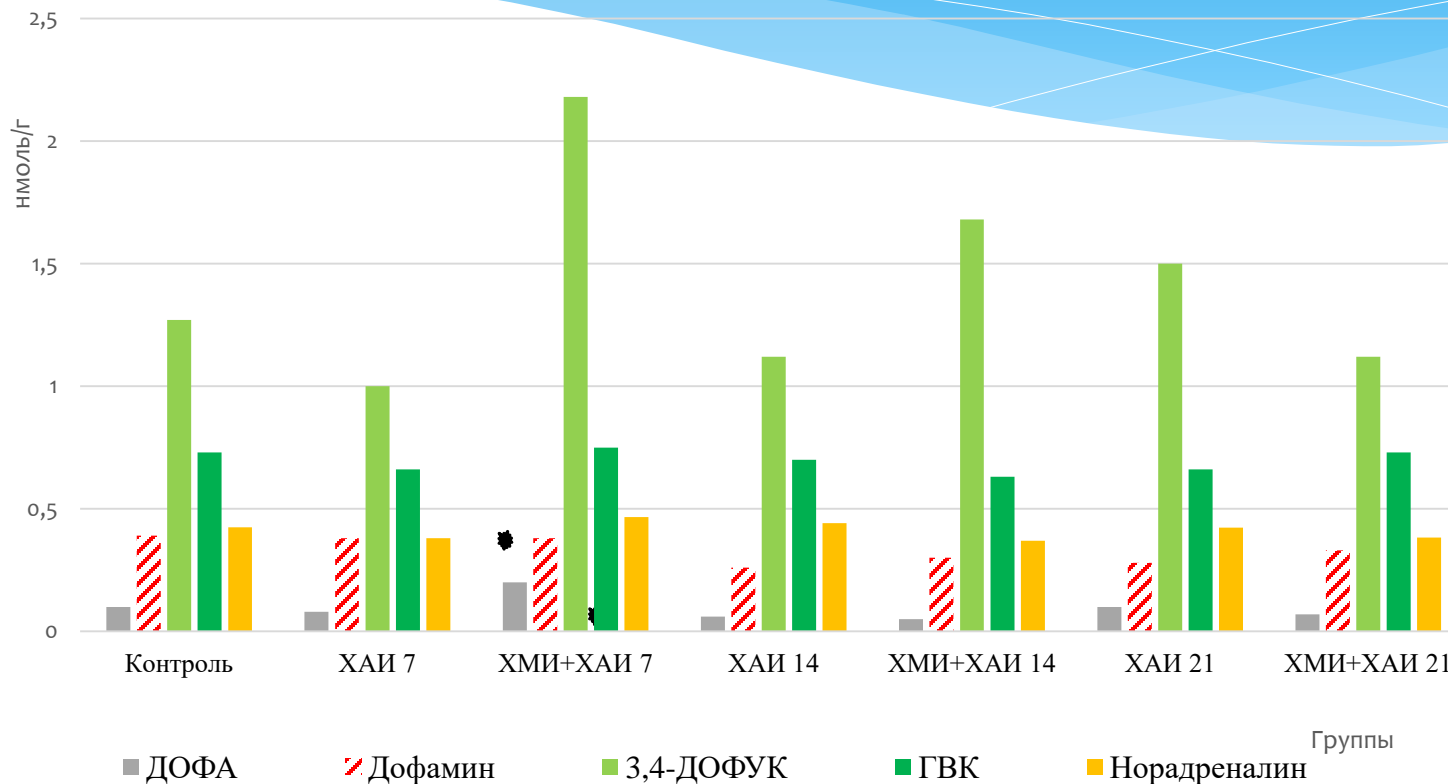
Концентрация дофамина уменьшена в 10 раз

7-суточная алкоголизация сопровождалась снижением уровня дофамина и ростом 3,4-ДОФУК в стриатуме по сравнению с контрольными значениями, что может свидетельствовать о распаде нейромедиатора в данных экспериментальных условиях. При увеличении срока введения алкоголя до 14-ти и 21-х суток наблюдалась нормализация показателей дофаминергической системы.

При комплексной 7-дневной морфиново-алкогольной интоксикации в стриатуме отмечались признаки ускорения оборота дофамина, что подтверждается достоверно значимым ростом концентрации продуктов метаболизма дофамина – 3,4-ДОФУК и ГВК – по сравнению контролем, тогда как при введении только алкоголя на протяжении того же срока были выявлены процессы распада нейромедиатора.

Нормализация большинства показателей дофаминергической системы наблюдается при 14-ти и 21-суточном введении этанола и морфина в стриатуме, следует отметить только рост уровня ГВК в сравнении с контролем.

Состояние дофаминергической системы при хроническом введении этанола (ХАИ) и комплексном воздействии морфина и этанола (ХМИ+ХАИ) в мозжечке



* - статистически значимые различия с контролем; $p < 0,05$

Концентрация норадреналина уменьшена в 10 раз

Заключение

- * Алкоголизации на протяжении 7-ми дней сопровождалась процессами распада дофамина только в стриатуме.
- * Снижение оборота дофамина в коре больших полушарий и его ускорение в стриатуме было выявлено при комплексном введении этанола и морфина на протяжении недели.
- * При увеличении срока морфиново-алкогольной интоксикации до 14-ти и 21-ти суток происходит нормализация большинства изучаемых показателей дофаминергической системы во всех отделах мозга.
- * В мозжечке выявлено снижение содержания предшественника дофамина – ДОФА – при 7-дневном комплексном введении ПАВ. Тогда как при воздействии только этанолом не происходило изменений в содержании показателей дофаминергической системы.

*Спасибо
за внимание !*

