

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

©Коллектив авторов

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ И ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В.К. Гуца, С.В. Лелевич, В.М. Шейбак*

Гродненский государственный медицинский университет,
230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, 80; *эл. почта: ya_nika_86@mail.ru

Исследовано содержание ключевых нейромедиаторов, а также некоторых нейромедиаторных аминокислот в мозжечке, среднем мозге и гипоталамусе крыс при хронической и различных вариантах прерывистой алкогольной интоксикации. Наиболее выраженные изменения зафиксированы в среднем мозге. Установлено, что хроническая алкогольная интоксикация (ХАИ) вызывает в данном отделе мозга увеличение концентраций тирозина, дофамина, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК), норадреналина, триптофана, серотонина, ГАМК и аспартата. Прерывистая алкогольная интоксикация с четырёхсуточным интервалом (ПАИ-4) в среднем мозге сопровождается увеличением содержания тирозина и норадреналина, а ПАИ-1 (прерывистая алкогольная интоксикация с интервалом в 1 сутки) приводит к увеличению концентраций тирозина, ДОФУК, норадреналина, триптофана, ГАМК, глицина и аспартата. В двух других исследованных отделах мозга изменения менее выражены. Впервые изучено влияние аминокислотных композиций “Титацин” и “Тритарг” на фоне ПАИ. Установлено, что “Титацин” обладает выраженным нормализующим эффектом в среднем мозге при ПАИ-1. Полученные данные могут служить основой для дальнейших разработок схем лечения алкоголизма.

Ключевые слова: алкоголь; мозг; дофамин; норадреналин; серотонин; ГАМК

DOI: 10.18097/PBMC20196501021

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время существует ряд проблем, несущих серьезную угрозу стабильности и развитию общества, здоровью и благополучию нации. Одной из них является алкоголизм – заболевание, обусловленное неумеренным систематическим употреблением спиртных напитков, и характеризующееся расстройством психической деятельности, соматическими и невротическими нарушениями, утратой социальных связей, а также постепенным развитием психической деградации [1, 2]. Злоупотребление этанолом уже давно представляет собой не только сугубо медицинскую проблему, но и существенно влияет на многие социальные аспекты жизни [3].

Хорошо известно, что интоксикация алкоголем приводит к поражению различных органов и тканей, включая сердечно-сосудистую систему, желудочно-кишечный тракт, головной мозг и периферическую нервную систему [4-7]. Следует отметить, что центральная нервная система особенно чувствительна к токсическому действию алкоголя. На сегодняшний день в экспериментальной наркологии известно несколько способов моделирования алкогольной интоксикации [8]; при этом прерывистая алкоголизация является довольно близким отображением реальных условий прерывистого потребления алкоголя в человеческой популяции [9].

Этанол существенным образом влияет на психоэмоциональную сферу человека и (в условиях эксперимента) животных, и возможные пути фармакологической коррекции его эффектов не могут быть поняты вне рассмотрения взаимодействия этанола с рядом важнейших нейрохимических систем мозга [10]. Известно, что потребление этанола влияет

на функции глутаматергической, ГАМК-ергической, серотонинергической, дофаминергической и других систем мозга [4, 11, 12].

Одним из перспективных подходов в лечении и реабилитации больных алкоголизмом является использование с лечебной целью биологически активных соединений – естественных метаболитов организма человека. Их введение позволяет, с одной стороны, ликвидировать эндогенный дефицит незаменимых факторов питания, а с другой – оказывать фармакотерапевтический эффект после поступления в организм [13].

С целью изучения влияния прерывистой алкогольной интоксикации на уровни основных нейромедиаторов и нейротрансмиттерных аминокислот, нами исследованы эффекты данного типа алкоголизации в гипоталамусе, мозжечке и среднем мозге крыс, а также проведён сравнительный анализ полученных результатов с изменениями при непрерывной (хронической) алкогольной интоксикации. В качестве корректирующих факторов при алкогольной интоксикации была изучена эффективность двух аминокислотных композиций: “Тритарг” и “Титацин”.

МЕТОДИКА

Эксперименты проведены на 59 белых беспородных крысах-самцах массой 200-250 г, находящихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде, разделённых на 8 групп. Для моделирования различных типов алкоголизации использовали 25% раствор этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела (суточная доза 7 г/кг). Все растворы вводили внутривентрикулярно дважды в сутки с интервалом в 12 ч. Длительность эксперимента составляла 14 суток.

* - адресат для переписки

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В работе было использовано два режима алкоголизации: первый представляет собой непрерывное (хроническое) введение этанола в течение 14 суток. Данный методологический подход применялся нами и ранее для изучения метаболических сдвигов в ряде периферических органов и тканей при введении алкоголя в организм [14]. Второй режим алкоголизации, использованный в настоящей работе, – прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ) – представляет собой пример нового моделирования состояния экспериментального алкоголизма. Эта модель является нашим изобретением. Учитывая тот факт, что прерывистое потребление алкоголя преобладает в человеческой популяции, моделирование ПАИ является отображением ситуации, достаточно распространённой на практике.

Животные контрольной группы (1-я группа) получали воду. Крысам 2-ой экспериментальной группы с хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ) на протяжении всего эксперимента вводили раствор этанола в указанных дозах. Прерывистую алкогольную интоксикацию с 4-х суточным интервалом (ПАИ-4) моделировали на животных третьей группы по следующей схеме: 3 дня введения воды – 4 суток алкоголизации. Цикл повторяли дважды. Прерывистую алкогольную интоксикацию с односуточным интервалом (ПАИ-1) моделировали на крысах 4-ой группы с посуточным чередованием воды и раствора этанола. Цикл повторяли 7 раз. Крысам 5-ой экспериментальной группы (ПАИ-4+Тритарг) в течение 3-х суток внутрижелудочно вводили аминокислотную композицию “Тритарг” (таурин (32,9%), триптофан (5,3%), аргинин (52,6%), аспарат цинка (9,2%)) по 175 мг/кг массы тела в 2% суспензии крахмала 2 раза в сутки, затем – этанол в указанных дозах в течение 4-х суток. Цикл повторяли дважды. С такими же интервалами животным 7-ой группы (ПАИ-4+Титацин) вводили аминокислотную композицию “Титацин” (лейцин (45,6%), изолейцин (11,4%), валин (11,4%), таурин (22,8%), тиамин (1,8%), пантотенат кальция (2,4%), сульфат цинка (4,6%)) по 250 мг/кг массы тела в 2% суспензии крахмала внутрижелудочно 2 раза в сутки в промежутках между введением этанола. Крысам 6-ой экспериментальной группы (ПАИ-1+Тритарг) посуточно чередовали смесь “Тритарг” с этанолом в указанных ранее дозах. Растворы вводили дважды в сутки, цикл повторяли 7 раз. Животным 8-ой группы (ПАИ-1+Титацин) вводили аминокислотную композицию “Титацин” в дозах, как и в 6-ой группе, с посуточным чередованием с этанолом. Декапитацию проводили через 1 ч после последнего введения алкоголя и воды. После декапитации животных на холоде извлекали гипоталамус, мозжечок и средний мозг, которые замораживали в жидком азоте. При этом гипоталамус извлекали полностью, в мозжечке выделяли правое полушарие, в среднем мозге забирали фронтальный срез на уровне бугров четверохолмия, в который частично входят ретикулярная формация, *substantia nigra*, околотовопроводное серое вещество и сами бугры. Масса навески – 25-30 мг. Мозжечок

включали в число исследованных структур в качестве структуры сравнения. При этом следует отметить, что нервные волокна, которые берут начало в мозжечке и проходят в ствол головного мозга, могут стимулировать выделение дофамина и норадреналина в *substantia nigra* и *locus coeruleus*; при электрической стимуляции *vermes cerebelli* существенно изменяется активность дофаминергических волокон среднего мозга, повышается дофаминергическая активность в *n. accumbens* и уровень метаболитов дофамина в спинномозговой жидкости; электрическая стимуляция грушевидных нейронов в коре мозжечка обуславливает модуляторные эффекты дофаминергической активности префронтальной зоны коры большого мозга [15].

Свободные аминокислоты в пробах определяли после осаждения белков. Образец гомогенизировали в 10 объёмах 0,2 М раствора хлорной кислоты, содержащем 0,2 мМ норвалин (nVal), 1 мкМ ванилиновую кислоту, а также 50 мг/л ЭДТА, 50 мг/л метабисульфата натрия ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$). Пробы центрифугировали при 4°C в течение 15 мин при 16000 g, после чего супернатант немедленно отбирали и хранили до исследования при -18°C. Полученные экстракты использовали для анализа. Растворы стандартов, используемые для калибровки хроматографической системы, обрабатывали аналогичным способом. Содержание свободных аминокислот определяли методом обращённо-фазной ВЭЖХ после дериватизации *o*-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионово́й кислотой с детектированием по флуоресценции (338/455 нм). Колонка Zorbax Eclipse Plus C₁₈ с размером частиц 3,5 мкм, размеры колонки 2,1×150 мм, с предколонкой 2,1×12,5 мм, заполненной таким же сорбентом, размером частиц 5 мкм. Подвижная фаза: 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 6,15, содержащий 20 мг/л ЭДТА (А); ацетонитрил/вода 7/3 (об./об.) (В), метанол/вода 7/3 (об./об.) (С), 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 5,55, содержащий 20 мг/л ЭДТА (D). Разделение: градиентное элюирование от 3,5 до 100% В, с изменением соотношения В/С и А/D в ходе анализа за 69,5 мин (полный цикл до начала дериватизации следующей пробы – 81 мин); температура колонки 35°C. Обработка хроматограмм – по методу внутреннего стандарта (норвалин).

Определение катехоламинов, серотонина и их метаболитов, а также аминокислот-предшественников (тирозина, триптофана и 5-окситриптофана) осуществляли с использованием ион-парной ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции (280/340 нм). Колонка 2,1×150 мм Zorbax Eclipse Plus C₁₈, 3,5 мкм (“Agilent Technologies”, США) термостатировалась при 28°C. Подвижная фаза: 0,1 М NaH_2PO_4 , 0,034 М CH_3COOH , pH 3,65; 110 мг/л октилсульфоната натрия, 50 мг/л ЭДТА, 4,5% (об.) ацетонитрила. Скорость потока 0,2 мл/мин [16]. Идентификацию определяемых соединений и количественную обработку хроматограмм проводили с использованием ванилиновой кислоты в качестве внутреннего стандарта.

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов, используя

пакет статистических программ Statistica 10.0. Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 процентов). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В среднем мозге крыс уровень определяемых нейромедиаторов и их метаболитов на фоне хронического и прерывистого введения этанола изменялся в большей степени в сравнении с другими отделами головного мозга. Согласно полученным данным, ХАИ вызвала значительное повышение

в данном отделе уровня дофамина (на 135%, $p < 0,05$), его предшественника – тирозина (на 52%, $p < 0,05$), метаболита – ДОФУК (на 63%, $p < 0,05$) и норадреналина (на 52%, $p < 0,05$) (табл. 1). Данные изменения могут свидетельствовать об активации этой нейромедиаторной системы с одной стороны, и о некотором накоплении дофамина в синаптическом пространстве – с другой.

В ряде работ отмечается, что нейрохимическим следствием длительной алкоголизации является дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы головного мозга, затрагивающая в основном лимбические структуры [17]. Хроническое потребление этанола приводит к стабилизации содержания норадреналина и дофамина в среднем

Таблица 1. Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г) в среднем мозге крыс при алкогольной интоксикации и коррекции

Показатель	Контроль n=9	ХАИ n=7	ПАИ-4 n=7	ПАИ-1 n=7	ПАИ-4 + Тритарг n=7	ПАИ-1 + Тритарг n=7	ПАИ-4 + Титацин n=7	ПАИ-1 + Титацин n=8
	1	2	3	4	5	6	7	8
Тирозин	44,44 (39,48; 47,27)	67,47* (53,69; 86,42)	52,54* (50,14; 66,66)	66,15* (53,59; 76,51)	58,75* (48,41; 66,69)	80,25* (55,71; 87,89)	55,73* (51,44; 63,39)	51,72*♦ (47,90; 58,20)
ДА	0,20 (0,16; 0,31)	0,47* (0,40; 0,57)	0,38 (0,31; 0,44)	0,35 (0,15; 0,43)	0,15 (0,145; 0,228)	0,23 (0,22; 0,24)	0,20 (0,19; 0,25)	0,21 (0,16; 0,26)
ДОФУК	0,08 (0,07; 0,09)	0,13* (0,10; 0,18)	0,16 (0,08; 0,29)	0,13* (0,125; 0,14)	0,08 (0,06; 0,14)	0,08♦ (0,054; 0,103)	0,10 (0,03; 0,12)	0,10♦ (0,08; 0,10)
ГВК	0,058 (0,034; 0,097)	0,06 (0,04; 0,07)	0,042 (0,037; 0,05)	0,075 (0,071; 0,092)	0,07♦ (0,06; 0,11)	0,087 (0,04; 0,101)	0,07 (0,04; 0,08)	0,09 (0,05; 0,11)
НА	1,35 (1,17; 1,43)	2,05* (1,93; 2,64)	2,27* (1,39; 2,41)	1,84* (1,76; 2,18)	1,43 (1,29; 1,90)	1,70 (1,40; 1,79)	1,85* (1,59; 1,90)	1,50♦ (1,36; 1,65)
Триптофан	7,06 (6,83; 7,57)	8,55* (8,31; 9,48)	7,75 (6,34; 11,38)	11,14* (10,09; 11,57)	8,59 (8,34; 9,68)	13,11* (11,58; 13,80)	8,66 (8,19; 8,94)	8,51♦ (7,28; 10,01)
5-окситриптофан	0,029 (0,022; 0,052)	0,051 (0,038; 0,074)	0,043 (0,032; 0,049)	0,043 (0,036; 0,048)	0,027 (0,021; 0,036)	0,035 (0,03; 0,054)	0,034 (0,028; 0,038)	0,028♦ (0,024; 0,037)
Серотонин	0,65 (0,27; 0,98)	1,29* (1,16; 1,38)	0,97 (0,72; 1,83)	1,13 (1,00; 1,15)	0,65 (0,64; 0,81)	0,82♦ (0,74; 0,93)	1,02* (0,94; 1,10)	0,83 (0,76; 0,86)
5-ОИУК	1,31 (0,68; 2,04)	2,71 (2,22; 2,95)	1,87 (1,53; 2,93)	2,03 (1,66; 2,61)	1,78 (1,23; 2,24)	2,43 (1,92; 2,82)	1,72 (1,32; 2,13)	1,73 (1,01; 2,27)
ГАМК	1824,55 (1228,12; 2096,68)	2582,91* (2295,70; 2875,73)	2132,24 (1240,21; 2902,90)	2356,48* (2234,60; 2661,80)	2172,44 (2014,68; 2638,30)	2460,14* (2326,80; 2839,50)	2342,60 (2167,90; 2430,00)	2273,59 (2196,85; 2350,20)
Глицин	876,67 (455,26; 888,63)	977,69 (912,95; 1224,75)	1027,79 (818,43; 1241,59)	1013,34* (941,79; 1328,80)	958,59 (860,57; 1161,52)	1067,36 (965,60; 1137,67)	1032,91 (813,89; 1089,10)	944,14 (877,57; 1043,19)
Аспаргат	886,40 (739,10; 907,96)	1222,07* (1092,41; 1255,10)	1246,08 (847,82; 1546,65)	1240,72* (1137,60; 1358,30)	1067,5 (977,07; 1147,55)	1234,78* (1084,60; 1368,30)	996,07 (982,70; 1152,95)	1039,30♦ (978,87; 1147,39)
Глутамат	2572,92 (2414,94; 3566,20)	3106,91 (2929,83; 3432,50)	3020,72 (2064,07; 3747,80)	2983,25 (2697,70; 3279,60)	2547,32 (2428,80; 2780,72)	2800,53 (2701,60; 2827,60)	2784,4 (26097,00 2984,79)	2743,80 (2643,70; 2835,83)

Примечание. Здесь и в таблицах 2 и 3: * - статистически значимые различия с контролем; ♦ - с группой ПАИ-4; ♦ - с группой ПАИ-1; $p < 0,05$.

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

мозге и гипоталамусе на несколько сниженном уровне с одновременным повышением содержания продуктов их распада [18]. Вместе с тем функциональное состояние этой системы в значительной степени определяется активностью других нейромедиаторных и нейромодуляторных механизмов. К числу последних принадлежит и холецистокининовая система (ХЦС) [19]. Хроническая (7-месячная) алкогольная интоксикация сопровождается увеличением содержания эндогенного октапептидного фрагмента ХЦС и количества ХЦС-рецепторов во фронтальной коре при снижении их плотности в гипоталамусе [19]. На этом фоне отмечается увеличение содержания ДОФУК в среднем мозге при увеличении плотности дофаминовых рецепторов в стриатуме [19]. В наших исследованиях показано, что вышеописанные изменения дофаминергической нейромедиации развиваются уже спустя 14 суток от начала введения этанола в организм.

В серотонинергической системе среднего мозга в данных условиях также отмечались достаточно существенные изменения исследованных показателей. Наряду с ростом содержания триптофана (на 21%, $p < 0,05$), отмечено достоверное увеличение концентрации серотонина на 99% по отношению к контрольным показателям, при неизменном содержании продукта его катаболизма – 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-ОИУК). Кроме того, ХАИ сопровождалась увеличением концентрации ГАМК (на 42%, $p < 0,05$) и аспартата (на 38%, $p < 0,05$) в данном отделе, что указывает на дисбаланс в содержании возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных аминокислот в данной области головного мозга.

Имеются данные, указывающие на важную роль дисфункции центральной серотонинергической системы в патогенезе алкогольной зависимости. Установлено, что при хронической алкогольной интоксикации уровень серотонина в мозге изменяется в разной степени, что определяется длительностью введения этанола и региональными особенностями ЦНС [20]. Содержание основного метаболизма серотонина – 5-ОИУК в моче и спинномозговой жидкости значительно ниже у пациентов с алкоголизмом по сравнению со здоровыми [20]. Это позволяет предположить, что хроническая алкогольная интоксикация меняет уровень серотонина в мозге за счёт влияния на продукцию медиатора, а также замедления его синаптического выброса и деградации, что может являться следствием токсического влияния этанола на серотонинергические нейроны.

Влияние ПАИ-4 на дофаминергическую нейромедиаторную систему среднего мозга ограничивалось увеличением уровня тирозина (на 18%, $p < 0,05$) и норадреналина (на 68%, $p < 0,05$). Данный вид алкогольной интоксикации не оказывал существенного влияния на серотонинергическую систему и содержание нейромедиаторных аминокислот в исследованном отделе головного мозга экспериментальных животных в отличие от непрерывного введения этанола в организм.

Алкоголизация в режиме ПАИ-1 сопровождалась достоверным ростом в среднем мозге содержания тирозина (на 49%), ДОФУК (на 63%) и норадреналина (на 36%) при неизменном уровне дофамина, что может указывать на активацию метаболизма данного нейромедиатора (как и в случае ХАИ). Влияние ПАИ-1 на серотонинергическую систему выразилось только в увеличении концентрации триптофана (на 58%, $p < 0,05$). Со стороны нейромедиаторных аминокислот отмечено увеличение концентраций ГАМК (на 29%, $p < 0,05$), глицина (на 16%, $p < 0,05$) и аспартата (на 40%, $p < 0,05$), что говорит о дисбалансе в содержании данных аминокислот и превалировании тормозных процессов в среднем мозге при этом типе алкоголизации.

Важным моментом в понимании некоторых механизмов трансформации нейромедиаторных систем при алкогольной интоксикации является характеристика пула свободных аминокислот в этих условиях. Патология внутренних органов, сопутствующая длительной алкоголизации, в значительной степени обусловлена дефицитом ряда незаменимых нутриентов, в том числе аминокислот [21]. Аминокислоты или их дериваты принимают участие в синаптической передаче, осуществлении межнейронных связей в качестве нейротрансмиттеров и нейромодуляторов. Дефицит незаменимых аминокислот приводит к снижению скорости синтеза белков, нарушению метаболических процессов и развитию дистрофических процессов в различных органах [22].

Важной предпосылкой для использования аминокислот в схемах метаболической терапии при алкоголизме является дисбаланс аминокислотного пула в крови и тканях на фоне длительного поступления этанола. Это связано с недостаточным поступлением с пищей, а также с ухудшением всасывания незаменимых аминокислот, с одной стороны, и нарушением функции печени – с другой [23].

В связи с этим в данной работе исследовали влияние корригирующих композиций “Тритарг” и “Титацин” на изучаемые параметры.

При использовании при ПАИ-1 “Тритарг” в среднем мозге отмечены: нормализация содержания ДОФУК и серотонина. При ПАИ-4 “Тритарг” увеличивал содержание гомованилиновой кислоты. Введение аминокислотной композиции “Титацин” при ПАИ-1 корригировала в среднем мозге уровни тирозина, ДОФУК, норадреналина, а также триптофана и аспартата, снижала содержание 5-окситриптофана. Таким образом, можно говорить об эффективности данных аминокислотных композиций для коррекции ряда нейромедиаторных нарушений в среднем мозге при прерывистой алкогольной интоксикации животных.

В мозжечке при ХАИ достоверных изменений со стороны показателей дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем не наблюдалось. Статистически достоверно на 16% ($p < 0,05$) снижалась лишь концентрация ГАМК – одного из ключевых тормозных нейромедиаторов (табл. 2). Обе формы прерывистой алкогольной

Таблица 2. Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г) в мозжечке крыс при алкогольной интоксикации и коррекции

Показатель	Контроль n=9	ХАИ n=7	ПАИ-4 n=7	ПАИ-1 n=7	ПАИ-4 + Тритарг n=7	ПАИ-1 + Тритарг n=7	ПАИ-4 + Титацин n=7	ПАИ-1 + Титацин n=8
	1	2	3	4	5	6	7	8
Тирозин	55,57 (48,98; 61,06)	63,70 (57,48; 80,48)	68,09 (50,55; 83,54)	74,51 (56,57; 78,63)	69,3 (58,37; 77,96)	73,41* (63,87; 77,85)	67,86 (60,04; 82,75)	60,02 (55,84; 72,72)
ДА	0,13 (0,06; 0,16)	0,11 (0,05; 0,25)	0,14 (0,08; 0,17)	0,09 (0,05; 0,10)	0,05• (0,04; 0,06)	0,06 (0,05; 0,07)	0,05• (0,02; 0,07)	0,10 (0,06; 0,16)
ДОФУК	0,14 (0,14; 0,20)	0,08 (0,07; 0,13)	0,11 (0,09; 0,13)	0,09 (0,07; 0,18)	0,23• (0,14; 0,32)	0,12 (0,09; 0,16)	0,11 (0,09; 0,13)	0,21♦ (0,15; 0,23)
ГВК	0,09 (0,08; 0,09)	0,08 (0,04; 0,16)	0,09 (0,06; 0,11)	0,08 (0,05; 0,12)	0,08 (0,06; 0,11)	0,12 (0,08; 0,13)	0,07 (0,04; 0,13)	0,11 (0,06; 0,15)
НА	1,51 (1,40; 1,66)	1,51 (1,38; 1,67)	1,64 (1,29; 1,84)	1,50 (1,08; 1,68)	1,26 (1,13; 1,51)	1,32 (1,08; 1,52)	1,35 (1,24; 1,52)	1,26* (1,10; 1,43)
Триптофан	8,66 (7,98; 9,00)	8,18 (7,55; 8,92)	8,56 (6,02; 9,95)	11,21 (8,77; 11,4)	8,93 (7,46; 10,21)	9,75* (8,90; 10,55)	9,54 (8,42; 10,17)	8,69 (7,87; 9,27)
5-окситриптофан	0,005 (0,003; 0,006)	0,005 (0,004; 0,005)	0,004 (0,002; 0,008)	0,004 (0,004; 0,006)	0,003 (0,003; 0,004)	0,004 (0,003; 0,005)	0,002* (0,002; 0,003)	0,004 (0,003; 0,004)
Серотонин	0,06 (0,06; 0,10)	0,10 (0,07; 0,13)	0,09 (0,07; 0,57)	0,07 (0,04; 0,08)	0,05 (0,03; 0,09)	0,05 (0,04; 0,09)	0,038*• (0,037; 0,04)	0,04 (0,03; 0,07)
5-ОИУК	0,20 (0,15; 0,28)	0,16 (0,13; 0,20)	0,13 (0,11; 0,54)	0,25 (0,14; 0,28)	0,15 (0,14; 0,22)	0,12 (0,09; 0,17)	0,10* (0,08; 0,13)	0,13*♦ (0,09; 0,15)
ГАМК	872,82 (831,03; 897,01)	754,33* (706,74; 813,06)	754,64 (733,50; 805,26)	876,98 (758,53; 1018,47)	946,27• (911,33; 978,66)	881,10 (771,47; 1001,65)	893,36 (779,88; 981,34)	799,71 (782,77; 870,06)
Глицин	353,00 (325,57; 417,50)	338,22 (321,03; 386,59)	327,55 (303,47; 355,82)	407,96 (384,01; 464,19)	389,38• (376,48; 420,50)	373,78 (342,07; 567,32)	379,90 (329,21; 394,68)	334,56♦ (321,69; 350,06)
Аспаргат	726,62 (691,53; 767,14)	860,06 (795,41; 900,12)	798,38 (709,06; 855,90)	757,29 (657,56; 851,57)	722,77 (674,42; 780,10)	710,07 (677,16; 862,38)	755,76 (705,73; 787,95)	783,66 (737,44; 798,47)
Глутамат	3899,70 (3886,10; 4051,20)	4159,87 (3880,38; 4507,50)	3833,35 (3560,26; 4130,70)	3945,00 (3753,05; 4145,30)	3819,76 (3619,1; 3938,60)	3773,17 (3445,18; 4258,10)	4018,50 (3708,14; 4049,20)	3899,34 (3786,78; 4172,70)

интоксикации не вызвали значимых изменений концентраций исследуемых соединений в данном отделе головного мозга крыс. Введение “Тритарга” на фоне ПАИ-4 приводило к повышению в мозжечке уровней ДОФУК, ГАМК, глицина и снижению уровня дофамина. При введении “Титацина” в данном отделе мозга отмечено снижение содержания дофамина и серотонина при ПАИ-4, а при ПАИ-1 – увеличение концентрации ДОФУК, а также снижение концентраций 5-ОИУК и глицина.

При ХАИ в гипоталамусе регистрировали повышенное содержание тирозина (на 25%, $p < 0,05$) – предшественника дофамина. Изменений в содержании самого нейромедиатора и его метаболитов при этом не отмечалось (табл. 3). В серотонинергической системе не отмечалось достоверных изменений исследованных показателей. Уровни нейромедиаторных

аминокислот в данном регионе головного мозга достоверно не отличались от контрольных значений, за исключением аспартата, концентрация которого увеличилась на 17% ($p < 0,05$). При ПАИ-4 наблюдалось значительное повышение уровня тирозина (на 82%, $p < 0,05$). Со стороны нейротрансмиттерных аминокислот обнаружено повышение концентраций аспартата (на 23%, $p < 0,05$) и глутамата (на 20%, $p < 0,05$), что может свидетельствовать о превалировании процессов возбуждения в гипоталамусе при данном виде алкогольной интоксикации.

При ПАИ-1 как дофаминергическая, так и серотонинергическая системы реагировали увеличением уровней предшественников нейромедиаторов – тирозина (на 52%, $p < 0,05$) и триптофана (на 17% $p < 0,05$), а также увеличением концентрации аспартата (на 20% $p < 0,05$). Введение

НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ И ИХ КОРРЕКЦИЯ ПРИ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Таблица 3. Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г) в гипоталамусе крыс при алкогольной интоксикации и коррекции

Показатель	Контроль n=9	ХАИ n=7	ПАИ-4 n=7	ПАИ-1 n=7	ПАИ-4 + Тритарг n=7	ПАИ-1 + Тритарг n=7	ПАИ-4 + Титацин n=7	ПАИ-1 + Титацин n=8
	1	2	3	4	5	6	7	8
Тирозин	47,73 (44,03; 56,58)	58,82* (55,18; 68,42)	92,06* (65,84; 103,94)	72,34* (61,80; 78,50)	67,71* (54,09; 71,99)	70,21* (56,81; 76,76)	65,47* (49,61; 73,22)	61,21* (56,96; 64,35)
ДА	1,31 (1,21; 1,73)	1,63 (1,42; 1,96)	1,71 (1,37; 1,95)	1,77 (1,56; 2,11)	1,56 (1,39; 1,89)	1,16 (1,12; 1,77)	1,54 (1,07; 2,00)	1,67 (1,42; 1,97)
ДОФУК	0,97 (0,20; 1,33)	1,09 (0,57; 1,55)	1,02 (0,79; 1,54)	0,93 (0,65; 1,44)	0,59● (0,39; 0,65)	0,78 (0,65; 1,11)	1,00 (0,85; 1,63)	1,29 (0,89; 1,71)
ГВК	0,18 (0,15; 0,20)	0,14 (0,09; 0,17)	0,16 (0,08; 0,22)	0,12 (0,09; 0,16)	0,20 (0,14; 0,26)	0,15 (0,11; 0,17)	0,17 (0,10; 0,21)	0,15 (0,13; 0,19)
НА	10,17 (9,48; 11,01)	10,57 (9,52; 10,88)	11,90 (9,81; 12,21)	11,07 (10,03; 12,90)	11,68 (9,27; 12,04)	9,26 (8,86; 11,15)	10,91 (10,34; 12,12)	11,10 (9,47; 11,87)
Триптофан	7,84 (6,94; 8,23)	7,26 (6,89; 7,82)	8,36 (5,48; 9,11)	9,18* (8,52; 9,88)	8,09 (7,58; 9,43)	9,39* (8,76; 11,54)	9,08 (8,85; 9,89)	8,63 (7,58; 9,61)
5-окситриптофан	0,031 (0,029; 0,047)	0,037 (0,034; 0,058)	0,04 (0,031; 0,049)	0,053 (0,045; 0,069)	0,046 (0,024; 0,055)	0,063 (0,038; 0,074)	0,049 (0,04; 0,055)	0,039● (0,037; 0,049)
Серотонин	1,94 (1,69; 1,99)	2,33* (2,04; 2,40)	1,96 (1,67; 2,35)	2,10 (1,65; 2,20)	2,47* (1,97; 2,73)	1,65 (1,49; 2,40)	2,10* (2,07; 2,14)	2,13 (1,74; 2,32)
5-ОИУК	1,56 (1,46; 1,75)	1,81 (1,78; 2,07)	1,89 (1,43; 2,06)	2,07 (1,60; 2,30)	2,36*● (2,30; 2,40)	1,90 (1,67; 2,79)	2,01 (1,79; 2,06)	2,08* (1,64; 2,29)
ГАМК	2514,81 (2386,40; 2676,18)	2703,87 (2464,40; 2884,60)	2842,77 (2645,91; 3184,50)	2629,06 (2584,66; 2856,40)	3230,94* (2589,87; 3367,90)	2571,63 (2212,30; 3045,00)	2596,25 (2411,40; 2888,40)	2842,38* (2737,90; 3040,50)
Глицин	672,514 (617,10; 708,15)	670,81 (616,95; 700,00)	699,84 (662,18; 782,23)	711,01 (665,83; 750,47)	718,48 (702,38; 773,49)	670,36 (655,17; 748,51)	698,34 (669,95; 715,18)	695,46 (667,81; 734,93)
Аспарат	1017,26 (959,44; 1079,71)	1212,13* (1156,19; 1258,30)	1248,84* (1139,71; 1362,20)	1221,49* (1105,35; 1251,80)	1150,94* (1096,26; 1218,50)	1139,65* (1077,50; 1344,40)	1128,53● (1060,40; 1147,40)	1234,99* (1170,80; 1337,80)
Глутамат	3483,46 (3365,48; 3897,00)	3920,55 (3390,85; 4011,50)	4032,11* (3884,71; 4155,70)	3826,94 (3569,46; 3983,50)	3777,92 (3724,93; 3907,40)	3688,57 (3193,4; 4170,70)	3683,98 (3598,1; 3946,50)	3890,24 (3787,85; 4041,80)

“Титацина” при ПАИ-4 нормализовало уровень аспартата в гипоталамусе, а его введение при ПАИ-1 снижало концентрацию 5-окситриптофана. Введение аминокислотной композиции “Тритарг” на фоне ПАИ-4 приводило к увеличению содержания 5-ОИУК и снижению уровня ДОФУК.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Хроническая и прерывистая алкогольная интоксикация с разными интервалами введения этанола сопровождаются изменениями в содержании изученных нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов, нейроактивных аминокислот, выраженность которых в разных отделах мозга была различной. Наиболее стойкие изменения концентраций исследуемых веществ наблюдали в среднем мозге

при ХАИ и ПАИ-1. В мозжечке выраженность нейромедиаторных нарушений была несколько ниже, чем в других отделах ЦНС и проявлялась только снижением концентрации ГАМК при ХАИ.

Аминокислотные композиции “Тритарг” и “Титацин” проявляют заметное корригирующее действие только в среднем мозге, при этом эффект аминокислотной композиции “Титацин” более выражен. Обе композиции оказывают нормализующий эффект в данном отделе мозга при прерывистой алкогольной интоксикации с суточным интервалом.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

При выполнении исследований придерживались правил и норм гуманного обращения с экспериментальными животными.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пилипцевич Н.Н., Пилипцевич А.Н. (2017) Вопросы организации и информатизации здравоохранения, **90**, 78-85.
2. Разводовский Ю.Е. (2013) Вопросы наркологии, **89**, 81-88.
3. Грязнов А.Н. (2004) Невр. вестник. Журнал им. В.М. Бехтерева, **XXXVI** (3-4), 49-57.
4. Лелевич С.В. (2015) Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации, Гродно, ГрГМУ, 248 с.
5. Пауков В.С., Беляева Н.Ю., Веронина Т.М. (2001) Терапевтический архив, **73**(2), 65-67.
6. Albano E. (2008) Molecular Aspects Medicine, **19**, 9-16.
7. Лелевич С.В. (2016) Журнал ГрГМУ, **54**, 64-69.
8. Лелевич А.В., Лелевич С.В. (2017) Нарушение метаболизма при введении этанола в организм, Гродно, ГрГМУ, 132 с.
9. Лелевич В.В., Лелевич С.В. (2004) Лабораторная диагностика. Восточная Европа, **11** (3), 90-97.
10. Долго-Сабуров В.Б., Петров А.Н., Лисицкий Д.С. (2011) Medline.ru, **12**, 1423-1436.
11. Бородкина Л.Е., Тюренков И.Н., Ковтун В.В. (2002) Эксп. клин. фармакол., **65** (3), 75-79.
12. Гуща В.К., Лелевич С.В. (2017) Журнал ГрГМУ, **15**(5), 521-526.
13. Лелевич С.В., Виницкая А.Г., Лелевич В.В., Шейбак В.М. (2013) Метаболическая коррекция алкогольной интоксикации, Гродно, ГрГМУ, 174 с.
14. Лелевич С.В. (2012) Вопросы наркологии, №2, 47-55.
15. Литовченко А.И. (2012) Украинский нейрохирургический журнал, **1**, 12-17.
16. Дорошенко Е.М., Снежицкий В.А., Лелевич В.В. (2017) Журнал ГрГМУ, **15**(5), 551-556.
17. Анохина И.П. (2008) Наркология, №1, 22-28.
18. Анохина И.П. (2010) Вопросы наркологии, №6, 63-82.
19. Проскуракова Т.В. (2000) Нейрохимия, **17**(2), 115-122.
20. Vano S. (1998) Alcohol Alcohol., **33**(3), 220-225.
21. Ward R. (2009) Alcohol Alcohol., **44** (2), 128-135.
22. Seitz H.K. (2015) Hepatobiliary Surgery Nutrition, **4**(3), 147-151.
23. Charlton M. (2006) J. Nutr. Biochem., **136**, 295-298.
24. Лелевич В.В. (2010) Журнал ГрГМУ, **30**(2), 16-19.

Поступила в редакцию: 23. 05. 2018.
 После доработки: 05. 12. 2018.
 Принята к печати: 06. 12. 2018.

NEUROTRANSMITTER DISTURBANCES IN SOME PARTS OF THE RAT BRAIN AND THEIR CORRECTION UNDER CHRONIC AND INTERMITTENT ALCOHOL INTOXICATION

V.K. Gushcha, S.V. Lelevich, V.M. Sheibak*

Grodno State Medical University,
 80 Gorkogo str., 80, Grodno, 230009 Republic of Belarus; *e-mail: ya_nika_86@mail.ru

The pool of key neuromediators and some neurotransmitter amino acids in cerebellum, hypothalamus and midbrain of rats exposed to chronic and different variants of interrupted alcohol intoxication was investigated. The most pronounced changes were recorded in midbrain. Chronic alcohol intoxication caused an increase in the concentrations of tyrosine, dopamine, 3,4-dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC), noradrenaline, tryptophan, serotonin, GABA and aspartate in this part of the rat brain. Interrupted alcohol intoxication with 4 days interval is accompanied by an increase in the content of tyrosine, and noradrenaline. Interrupted alcohol intoxication with 1 day interval led to an increase in the concentrations of tyrosine, DOPAC, noradrenalin, tryptophan, GABA, glycine and aspartate. The amino acids composition "Titacin" had a pronounced normalizing effect in the midbrain under interrupted alcohol intoxication with 1 day interval.

Key words: alcohol; brain; dopamine; noradrenaline; serotonin; GABA