

СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАЦИИ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ И ПРЕРЫВИСТОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Гуща В. К. (*ya_nika_86@mail.ru*), Лелевич С. В. (*slelevich@yandex.ru*)
УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Введение. Анализ литературных данных показывает, что нарушения функционального состояния нейромедиаторных систем головного мозга играют ключевую роль в формировании признаков алкогольной интоксикации и развитии синдрома зависимости.

Цель исследования. Изучение влияния хронической (ХАИ) и прерывистой (ПАИ) алкогольной интоксикации на состояние нейромедиаторных систем и на содержание нейроактивных аминокислот в структурах головного мозга крыс.

Материал и методы. 30 белых беспородных крыс массой 180-220 г. Содержание свободных аминокислот и биогенных аминов определяли методом ВЭЖХ.

Результаты. ПАИ не сопровождалась изменениями концентраций нейромедиаторов в коре больших полушарий и мозжечке. В стриатуме при ПАИ-1 увеличилась концентрация тирозина и триптофана, при ПАИ-4 возросло содержание норадреналина.

Выводы. ХАИ и ПАИ вызывают нейромедиаторные нарушения в исследованных регионах головного мозга с развитием наиболее выраженных сдвигов в стриатуме.

Ключевые слова: мозг, прерывистая алкогольная интоксикация, дофамин, серотонин, ГАМК.

Введение

Результаты многочисленных исследований показывают, что нарушения функционального состояния нейромедиаторных систем головного мозга играют ключевую роль в формировании признаков алкогольной интоксикации и развитии синдрома зависимости [1, 2]. В ряде работ отмечается, что следствием длительной алкоголизации является дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы головного мозга, затрагивающая в основном лимбические структуры [3, 4]. Хроническое потребление этанола приводит к стабилизации содержания норадреналина и дофамина в среднем мозге и гипоталамусе на несколько сниженном уровне с одновременным повышением содержания продуктов их распада [5, 6, 7]. При длительной алкогольной интоксикации развивается дефицит катехоламинов, который может принимать угрожающий характер. Вместе с тем функциональное состояние этой системы в значительной степени определяется активностью других нейромедиаторных механизмов [8].

Хроническое потребление алкоголя приводит к ослаблению ГАМК-ергической передачи и снижению общей активности данной системы [9, 10, 11]. Это является следствием трансформации ГАМК-А рецепторного комплекса, которая связана со снижением его чувствительности к эндогенным лигандам и со структурными вариациями субъединиц ГАМК-А рецептора [12].

Имеются данные, указывающие на важную роль дисфункции центральной серотонинергической системы в патогенезе алкогольной зависимости. Установлено, что при хронической алкогольной интоксикации значительно снижается уровень серотонина в мозге [13]. Содержание его основного метаболита – 5-оксииндолуксусной кислоты – в моче и спинномозговой жидко-

сти значительно ниже у пациентов с алкоголизмом по сравнению со здоровыми [14].

Среди множества форм алкоголизации в человеческой популяции наиболее часто встречается прерывистый прием алкоголя, который можно рассматривать как чередование более или менее длительных периодов алкогольной интоксикации с последующим прекращением его потребления. Прерывистую алкогольную интоксикацию (ПАИ) следует рассматривать как новый экспериментальный вариант алкогольной болезни, с учетом выраженных клинических и патохимических симптомов абстиненции [15].

Вместе с тем практически отсутствуют данные о нарушениях функционирования основных нейромедиаторных систем головного мозга при прерывистом потреблении этанола, а также их сравнение с таковыми при хронической алкогольной интоксикации, что и предопределило выполнение данных экспериментов.

Цель работы – исследование влияния хронической и прерывистой алкогольной интоксикации с разными интервалами введения этанола на состояние дофаминергической, норадренергической, серотонинергической и ГАМК-ергической нейромедиаторных систем, а также содержания ряда нейромедиаторных аминокислот в отдельных структурах головного мозга крыс.

Материал и методы

В эксперименте было использовано 30 белых беспородных крыс-самцов массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Моделирование хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) осуществлялось путем внутрижелудочного введения этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки в виде 25% раствора в течение 14 суток.

Прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ) моделировалась путем внутрижелудоч-

ного введения этанола в дозе 3,5 г/кг массы тела два раза в сутки в виде 25% раствора по следующим схемам: 4 суток алкоголизации – 3 суток внутрижелудочное введение эквивалентного количества воды (ПАИ-4) и 1 сутки алкоголизации – 1 сутки внутрижелудочное введение эквивалентного количества воды (ПАИ-1). Животные контрольной группы внутрижелудочно (дважды в сутки) получали эквивалентные количества воды. Декапитацию проводили через 1 час после последнего введения алкоголя и воды. После декапитации животных на холоде извлекали кору больших полушарий, мозжечок и стриатум, которые замораживали в жидком азоте. При выполнении исследований придерживались правил и норм гуманного обращения с экспериментальными животными [16].

Содержание свободных аминокислот в пробах определяли после осаждения белков [17]. Образец гомогенизировали в 10 объёмах 0,2 М раствора хлорной кислоты, содержащем 0,2 мМ норвалина (nVal), 1 мкМ ванилиновой кислоты, 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 минут при 16000g, после чего супернатант немедленно отсасывали и хранили до исследования при -18°C. Полученные хлорнокислые экстракты использовали для анализа. Растворы стандартов, используемые для калибровки хроматографической системы, обрабатывали аналогичным способом.

Содержание свободных аминокислот определяли методом обратного-фазной ВЭЖХ после дериватизации о-фталевым альдегидом и 3-меркаптопропионовой кислотой с детектированием по флуоресценции (338/455 нм). Обработка хро-

матограмм осуществлялась по методу внутреннего стандарта (норвалин).

Метод разделения катехоламинов, серотонина и их метаболитов, а также аминокислот-предшественников (тирозина, триптофана и 5-окситриптофана) представлял собой модификацию использованного в [18], за исключением того, что вместо электрохимического детектирования нами применено детектирование по природной флуоресценции. Для определения использовали те же хлорнокислые экстракты тканей. Разделение проводили с помощью ион-парной ВЭЖХ и детектированием по флуоресценции (280/340 нм), скорость потока – 0,2 мл/мин [19]. Идентификация определяемых соединений и количественная обработка хроматограмм проводилась с использованием метода внутреннего стандарта (ванилиновая кислота).

Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов. Результаты выражали в виде медианы (Me) и рассеяния (25 и 75 перцентилей). Для сравнения двух независимых выборок по количественным признакам использовали U-критерий Манна-Уитни, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. В качестве дополнительного метода статистической обработки использовали корреляционный анализ по Спирмену. При этом применяли пакет статистических программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q).

Результаты и обсуждение

Хроническая алкогольная интоксикация в коре больших полушарий вызвала значительное повышение уровня тирозина в сравнении с контролем (на 46%; $p < 0,05$) при неизменных концентрациях дофамина и его метаболитов (табл. 1),

Таблица 1. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г) в коре больших полушарий головного мозга крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации

Показатель	Контроль (n=9)	ХАИ (n=7)	ПАИ-4 (n=7)	ПАИ-1 (n=7)
Группы	1	2	3	4
Тирозин	53,21 (48,62;60,90)	77,54* (54,44;79,75)	81,85 (47,39;111,58)	70,71 (51,48;76,81)
Дофамин	0,18 (0,07;0,24)	0,16 (0,07; 0,3)	0,19 (0,07; 0,41)	0,21 (0,12; 0,27)
3,4-диоксифенилукусная кислота	0,14 (0,11;0,21)	0,12 (0,09; 0,21)	0,09 (0,08; 0,15)	0,12 (0,07; 0,18)
Гомованилиновая кислота	0,09 (0,08; 0,13)	0,07 (0,05; 0,09)	0,08 (0,05; 0,1)	0,08 (0,06; 0,09)
Норадреналин	1,51 (1,31; 1,69)	1,56 (1,45; 1,84)	2,2♦ (1,67; 2,1)	1,48 (1,26; 1,89)
Триптофан	8,81 (7,2; 9,59)	7,53 (6,89; 8,34)	8,75 (5,58; 10,33)	9,65• (8,68; 10,18)
5-окситриптофан	0,027 (0,021; 0,031)	0,024 (0,023; 0,025)	0,026 (0,018; 0,041)	0,034• (0,028; 0,041)
Серотонин	0,73 (0,65; 0,99)	0,72 (0,7; 0,78)	1,0 (0,74; 1,18)	0,77 (0,71; 0,82)
5-оксииндолилукусная кислота	1,21 (1,14; 1,54)	1,16 (1,03; 1,33)	1,27 (1,01; 1,69)	1,29 (1,26; 1,55)
ГАМК	1011,57 (974,51; 1102,65)	889,05*(845,34; 986,34)	912,75(846,90; 976,45)	1034,1(898,85; 1060,08)
Глицин	508,22 (471,20; 544,39)	383,25*(370,6; 439,05)	389,66(366,44; 538,9)	432,39*(383,65; 453,52)
Аспаргат	921,12(766,76; 1019,06)	1067,87*(1023,14; 1210,7)	1088,11(870,74; 1168,36)	941,82•(850,68; 1031,3)
Глутамат	4248,92(3661,4; 4540,3)	4334,02(4132,6; 4647,6)	4399,1(3963,7; 4537,6)	4020,21• (3597,9; 4095,9)

Примечание: здесь и в табл. 3: * – статистически значимые различия с контролем; • – с группой ХАИ; ♦ – с группой ПАИ-4; $p < 0,05$

что может быть связано с активацией транспорта данной аминокислоты в мозг при ограниченной мощности гидроксирования ароматических аминокислот. Концентрация ГАМК и глицина при этом снижалась на 12 и 25%, соответственно ($p < 0,05$), а содержание аспартата увеличилось на 16% ($p < 0,05$). Данные изменения свидетельствуют о дисбалансе в содержании возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных аминокислот при ХАИ в данной области головного мозга, с преобладанием процессов возбуждения.

В мозжечке хроническая алкогольная интоксикация сопровождалась статистически значимым снижением концентрации ГАМК на 16% ($p < 0,05$). Положительная корреляционная связь между дофамином и гомованилиновой кислотой при ХАИ ($r = 0,91$, $p < 0,05$) указывает на ускоренное расщепление нейромедиатора в данном отделе мозга. Недостаточный уровень дофамина в мозжечке, возможно, является одной из причин психических нарушений, развивающихся при алкоголизме [20].

Содержание нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов в стриатуме при ХАИ достоверно не менялось (табл. 3). Корреляционный анализ выявил следующие достоверные положительные связи (табл. 2) в данном отделе ЦНС: между триптофаном и серотонином ($r = 0,88$), серотонином и 5-оксииндолилуксусной кислотой ($r = 0,97$).

Прерывистая алкогольная интоксикация (ПАИ-4 и ПАИ-1) в коре больших полушарий головного мозга крыс не вызвала значительных изменений в содержании исследованных нейромедиаторов, их предшественников и метаболитов, а также нейроактивных аминокислот, за исключением глицина, уровень которого при

Таблица 2. – Коэффициенты корреляции между уровнями биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в отделах мозга крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации ($p < 0,05$)

Показатель	ХАИ (n=7)	ПАИ-4 (n=7)	ПАИ-1 (n=7)
Группы	2	3	4
Кора больших полушарий			
5-окситриптофан/серотонин	0,97		
триптофан/серотонин		0,9	
5-окситриптофан/5-индолилуксусная кислота		0,93	0,93
Глутамат/ГАМК		0,97	
Мозжечок			
дофамин/гомованилиновая кислота	0,91		
триптофан/серотонин			0,87
Глутамат/ГАМК			0,94
Стриатум			
тирозин/норадреналин	0,83		
триптофан/серотонин	0,88		
5-окситриптофан/серотонин	0,97	0,85	
5-окситриптофан/5-индолилуксусная кислота		0,85	
серотонин/5-индолилуксусная кислота		0,94	
Глутамат/ГАМК	0,93		

Таблица 3. – Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов и нейромедиаторных аминокислот (нмоль/г) в стриатуме головного мозга крыс при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации

Показатель	Контроль (n=9)	ХАИ (n=7)	ПАИ-4 (n=7)	ПАИ-1 (n=7)
Группы	1	2	3	4
Тирозин	43,06 (41,99; 47,21)	52,13(40,4; 65,8)	63,18*(50,73; 75,82)	64,85*(63,12; 66,92)
Дофамин	38,06(36,4; 40,74)	35,76(26,8; 41,23)	37,32(35,75; 40,84)	30,84(19,55; 37,91)
3,4-диоксифенилуксусная кислота	4,43(4,04; 5,49)	3,98(3,4; 4,98)	3,93(3,44; 4,59)	4,41(1,75; 5,14)
Гомованилиновая кислота	0,37(0,28; 0,42)	0,39(0,29; 0,45)	0,36(0,32; 0,47)	0,44(0,28; 0,63)
Норадреналин	0,22(0,18; 0,24)	0,25(0,19; 0,35)	0,37 * (0,32; 0,47)	0,36(0,27; 0,73)
Триптофан	7,25(7,18; 7,71)	6,9(5,99; 7,56)	7,96(5,82; 8,47)	9,2* •(8,36; 9,56)
5-окситриптофан	0,014(0,014; 0,015)	0,011(0,007; 0,013)	0,014(0,012; 0,019)	0,018(0,011; 0,02)
Серотонин	0,73(0,65; 0,81)	0,76(0,53; 0,83)	0,87(0,76; 0,98)	0,66(0,55; 0,97)
5-оксииндолилуксусная кислота	1,31(1,16; 1,55)	1,39(1,05; 1,83)	1,56(1,41; 1,65)	1,38(1,15; 1,85)
ГАМК	1073,21(1059,1; 1251,06)	765,63*(688,39; 938,31)	1083,4•(903,67; 1201,07)	1111,97•(994,49; 1454,18)
Глицин	395,68(382,99; 469,4)	345,4*(320,77; 349,42)	389,65•(379,73; 434,22)	463,3•♦(444,04; 504,5)
Аспаргат	530,27(505,49; 657,1)	682,93(420,90; 748,71)	727,47*(607,18; 794,23)	660,78(630,90; 742,15)
Глутамат	3548,68(3279,64; 4016,9)	3869,66(3079,6; 4055,84)	3863,72(3564,63; 3968)	3733,28(2889,4; 4111,97)

ПАИ-1 снижался на 15% ($p < 0,05$). Следует отметить, что при сравнении изменений, вызванных ХАИ и ПАИ с разным интервалом алкоголизации, группа ПАИ-1 характеризовалась более высоким содержанием триптофана (на 13%) и 5-окситриптофана (на 42%), а уровни серотонина и его основного метаболита – 5-индолилуксусной кислоты – не различались. Можно предположить, что причиной данного различия является более активное декарбоксилирование ароматических аминокислот при хроническом введении этанола, что согласуется с результатами корреляционного анализа (табл. 2; 5-окситриптофан/серотонин, $r = 0,97$; $p < 0,05$). Концентрация аспартата при ПАИ-1 была достоверно ниже контроля (на 12%), а содержание глутамата – на 7% по отношению к показателям группы ХАИ. Кроме того, при ПАИ-4 в сравнении с ПАИ-1 наблюдалось увеличение содержания норадреналина (на 33%; $p < 0,05$).

В мозжечке ПАИ не сопровождалась достоверным изменением концентраций нейромедиаторов, метаболитов, их предшественников и нейроактивных аминокислот по отношению к контрольным показателям. При ПАИ-1 наблюдалось увеличение концентрации триптофана (на 37%; $p < 0,05$) и ГАМК (на 16%; $p < 0,05$) по отношению к ХАИ.

В стриатуме экспериментальных животных при ПАИ-4 были выявлены следующие положительные корреляции: между 5-окситриптофаном и серотином ($r = 0,85$), 5-окситриптофаном и 5-индолилуксусной кислотой ($r = 0,85$), серотином и 5-индолилуксусной кислотой ($r = 0,94$), что указывает на активацию катаболизма серотонина при данных формах алкоголизации. Как при ПАИ-4, так и при ПАИ-1 в данном регионе мозга регистрировалось повышение уровня тирозина (при ПАИ-4 – на 47%, а при ПАИ-1 – на 51%), но только при ПАИ-4 достоверно увеличивался уровень норадреналина (на 68%) – продукта превращения дофамина в синтезе катехоламинов [21]. Данный факт может свидетельствовать об активации дофамин- β -гидроксилазы в стриатуме при ПАИ-4. ПАИ-1 вызвала повышение концентрации триптофана в этом отделе ЦНС на 27% ($p < 0,05$), но ни уровень серотонина, ни содержание его метаболитов при этом достоверно не изменилось. Следует подчеркнуть, что при

ПАИ-4 в данном отделе ЦНС возрастала концентрация аспартата (на 37%) ($p < 0,05$) по отношению к контрольным значениям. Концентрация триптофана была выше на 33% ($p < 0,05$) в группе ПАИ-1 по отношению к ХАИ. Уровень глицина в стриатуме при ПАИ-1 достоверно возрастал (на 19%) по отношению к таковым значениям при ПАИ-4. Следует отметить, что концентрация тормозных медиаторов – ГАМК и глицина – в данном отделе мозга снижались на 29 и 13%, соответственно ($p < 0,05$). Обе формы прерывистой алкоголизации в стриатуме приводили к достоверному увеличению концентрации нейроактивных аминокислот с тормозным действием: ГАМК (на 42% при ПАИ-4 и на 45% – при ПАИ-1) и глицина (на 13% при ПАИ-4, на 34% – при ПАИ-1) ($p < 0,05$) по отношению к группе ХАИ.

Таким образом, изменение содержания нейромедиаторов, ряда их предшественников и метаболитов, а также некоторых нейромедиаторных аминокислот в разных отделах головного мозга крыс определяется видом алкогольной интоксикации. Хроническая алкоголизация приводит к более стойким изменениям соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот за счет снижения уровня тормозных, в сравнении с прерывистым режимом введения этанола.

Выводы

1. ХАИ и ПАИ с разными периодами интоксикации характеризуются развитием нейромедиаторных нарушений в исследованных регионах головного мозга с развитием наиболее выраженных сдвигов в стриатуме.

2. В коре больших полушарий на фоне ПАИ-4 наблюдался дисбаланс в содержании возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных аминокислот с преобладанием процессов возбуждения.

3. В стриатуме при ХАИ и ПАИ-4 имеет место активация кругооборота серотонина. ХАИ вызывает более стойкие изменения в соотношении тормозных и возбуждающих аминокислот в данном отделе мозга, чем ПАИ, за счет снижения уровня тормозных аминокислот-медиаторов.

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

Литература

1. Панченко, Л. Ф. Аллостерические процессы при наркологической патологии / Л. Ф. Панченко, А. Н. Балашов // Наркология. – 2003. – Т. 2, № 8. – С. 14-23.
2. Шабанов, П. Д. Активация этанолом механизмов мозгового подкрепления / П. Д. Шабанов, А. А. Лебедев, Ш. К. Мещеров // Наркология. – 2002. – Т. 1, № 6. – С. 8-11.
3. Наследственный алкоголизм: некоторые нейрохимические механизмы / И. П. Анохина [и др.] // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 1999. – № 6. – С. 43-47.
4. Анохина, И. П. Структура и функция α_2 – адренергических рецепторов и их роль в развитии

алкогольной и наркотической зависимости / И. П. Анохина, Н. Л. Векшина, В. А. Томилин // Наркология. – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 22-28.

5. Иванец, Н. Н. Наркология : национальное руководство / Н. Н. Иванец, И. П. Анохина, М. А. Винникова. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 720 с.
6. Alcoholic myopathy: biochemical mechanisms / V. Preedy [et al.] // Drug Alcohol Depend. – 2001. – Vol. 63, № 3. – P. 199-205.
7. Генетические и эпигенетические механизмы алкоголизма / И. П. Анохина [и др.] // Вопросы наркологии. – 2010. – № 6. – С. 69-75.
8. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при хронической интоксикации алкоголем и морфином в эксперименте / С. В. Лелевич

- // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2011. – № 2. – С. 49-56.
9. Бородкина, Л. Е. Хроническая алкоголизация и ГАМК-ергическая система / Л. Е. Бородкина, И. Н. Тюренков, В. В. Ковтун // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65, № 3. – С. 75-79.
 10. Влияние этанола на функциональное состояние ГАМК-_A рецепторов / А. И. Головкин [и др.] // Биохимия. – 2002. – Т. 67, № 7. – С. 869-881.
 11. Сравнительная характеристика обмена гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге и печени крыс при синдроме отмены этанола / А. Г. Виницкая [и др.] // Весці Нацыянальнай Акадэміі Навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. – 2009. – № 3. – С. 27-30.
 12. Davis, K. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism / K. Davis, I. Y. Wu // I. Biomed. Sci. – 2001. – Vol. 8. – P. 7-19. – doi: 10.1159/000054008.
 13. Tryptophan metabolism in male Sarelinian alcohol – preferring (sP) and non – preferring (sNP) rats / S. Bano [et al.] // Alcohol Alcohol. – 1998. – Vol. 33, № 3. – P. 220-225.
 14. Ward, R. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol – induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse / R. Ward, F. Lallemand, P. de Witte // Alcohol Alcohol. – 2009. – Vol. 44, № 2. – P. 128-135. – doi: 10.1093/alcalc/agn100.
 15. Courtney, K. E. The effect of alcohol priming on neural markers of alcohol cue-reactivity / K. E. Courtney, D. G. Ghahremani, L. A. Ray // Am. J. Drug Alcohol Abuse. – 2015. – Vol. 41, iss. 4. – P. 300-308. – doi: 10.3109/00952990.2015.1044608.
 16. Надлежащая лабораторная практика : ТКП 125-2008(02040) : введ. 28.03.08 / Министерство здравоохранения Республики Беларусь. – Минск, 2008. – 35 с.
 17. Новогородская, Я. И. Уровни гомоцистеина и показатели пула свободных серосодержащих соединений в плазме крови и печени крыс на фоне острого введения морфина гидрохлорида в различных дозах / Я. И. Новогородская, Е. М. Дорошенко, М. Н. Курбат // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – 45(1). – С. 47-50.
 18. 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. / под общ. ред. Л. И. Нефедова. – Гродно, 2000. – С. 155-160.
 19. Дорошенко, Е. М. Применение ион-парной ВЭЖХ с детектированием по природной флуоресценции для определения биогенных аминов и их предшественников в тимусе и селезенке крыс / Е. М. Дорошенко // Аналитика РБ – 2010 : сб. тез. докл. Респ. науч. конф. по аналитической химии с междунар. участием, Минск, 14-15 мая 2010 г. – Минск, 2010. – С. 137.
 20. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement / G. Allen [et al.] // Science. – 1997. – Vol. 275, iss. 5308. – P. 1940-1943. – doi: 10.1126/science.275.5308.1940.
 21. Биологическая химия : учеб. пособие / В. В. Лелевич [и др.]. – Гродно: ГрГМУ, 2015. – 380 с.

References

1. Panchenko LF, Balashov AN. Allostericheskie processy pri narkologicheskoy patologii [Allosteric processes in narcological pathology]. *Narkologij* [Narcology]. 2003;2(8):14-23. (Russian).
2. Shabanov PD, Lebedev AA, Meshherov ShK. Aktivacija jetanolom mehanizmov mozgovogo podkrepljenja [Activation of mechanisms of brain reinforcement with ethanol]. *Narkologija* [Narcology]. 2002;1(6):8-11. (Russian).
3. Anohina IP, Vekshina NL, Veretinskaja AG, Nebarakova TP, Ovchinnikova OI, Druzhinina EV, Ovchinnikov IV. Nasledstvennyj alkogolizm: nekotorye nejrohimiicheskie mehanizmy [Hereditary alcoholism: some neurochemical mechanisms]. *Vestnik Rossijskoj Akademii medicinskih nauk* [Annals of the Russian academy of medical sciences]. 1999; 6:43-47. (Russian).
4. Anohina I.P, Vekshina N.L, Tomilin V.A. Struktura i funkcija $\alpha 2$ -adrenergicheskikh receptorov i ih rol v razvitiu alkogolnoj i narkoticheskoj zavisimosti [Structure and function of $\alpha 2$ - adrenergic receptors and their role in the development of alcohol and drug dependence]. *Narkologija* [Narcology]. 2008;7(1):22-28. (Russian).
5. Ivanec NN, Anohina IP, Vinnicova MA. Narkologija: nacionalnoe rukovodstvo [Narcology: national guide]. Moscow: GJeOTAR-Media; 2008. 720 p. (Russian).
6. Preedy V, Paice A, Mantle D, Dhillon AS, Palmer TN, Peters TJ. Alcoholic myopathy: biochemical mechanisms. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63(3):199-205.
7. Anohina IP, Kibitov AO, Veretinskaja AG, Shamakina IJu, Nikolaeva VV, VekshinaNL, Tomilin VA. Geneticheskie i jepigeneticheskie mehanizmy alkogolizma [Genetic and epigenetic mechanisms of alcoholism]. *Voprosy narkologii* [Questions of narcology]. 2010;6:69-75. (Russian).
8. Lelevich SV. Nejromediatornye narusheniya v golovnom mozge pri hronicheskoy intoksikacii alkogolem i morfinom v jeksperimente. *Vesci Nacyjanalnaj Akadzemii Navuk Belarusi. Serija medycynskih navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Medical Sciences]. 2011;2:49-56. (Russian).
9. Borodkina LE, Tjurenkov IN, Kovtun VV. Hronicheskaja alkogolizacija i GAMK-ergicheskaja sistema [Chronic alcoholization and GABA-ergic system]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2002;65(3):75-79. (Russian).
10. Golovko AI, Golovko SI, Leonteva LV, Zefirov SJu. Vlijanie jetanola na funkcional'noe sostojanie GAMK-A receptorov [Effect of ethanol on the functional state of GABA-A receptors]. *Biohimija* [Biochemistry]. 2002;67(7):869-881. (Russian).
11. Vinickaja AG, Lelevich VV, Ledneva IO, Doroshenko EM. Sravnitel'naja harakteristika obmena gamma-aminomasl'noj kisloty v golovnom mozge i pecheni krysv pri sindrome otmeny jetanola [Comparative characteristics of gamma-aminobutyric acid exchange in the brain and liver of rats with ethanol withdrawal syndrome]. *Vesci Nacyjanalnaj Akadzemii Navuk Belarusi. Serija medycynskih navuk* [Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Series of Medical Sciences]. 2009;3:27-30. (Russian).

12. Davis K, Wu IY. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism. *I. Biomed. Sci.* 2001;8:7-19. doi: 10.1159/000054008.
13. Bano S, Morgan CJ, Badawy AB, Colombo G, Buckland PR, McGuffin P, Fadda G, Gessa G. Tryptophan metabolism in male Sarelinian alcohol – preferring (sP) and non – preferring (sNP) rats. *Alcohol Alcohol.* 1998;33(3):220-225.
14. Ward R, Lallemand F, de Witte P. Biochemical and neurotransmitter changes implicated in alcohol – induced brain damage in chronic or «binge drinking» alcohol abuse. *Alcohol Alcohol.* 2009;44(2):128-135. doi: 10.1093/alcal/agn100.
15. Courtney KE, Ghahremani DG, Ray L A. The effect of alcohol priming on neural markers of alcohol cue-reactivity. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 2015;41(4):300-308. doi: 10.3109/00952990.2015.1044608.
16. Ministerstvo zdravooohranenija Respubliki Belarus. Nadležashhaja laboratornaja praktika: TKP 125-2008(02040): vveden 28.03.08. Minsk; 2008. 35 p. (Russian).
17. Novogrodskaja JaI, Doroshenko EM, Kurbat MN. Urovni gomocisteina i pokazateli pula svobodnyh serosoderzhashhij soedinenij v plazme krvi i pecheni krysa na fone ostrogo vvedenija morfina gidrohlorida v razlichnyh dozah [Levels of homocysteine and parameters of a pool of free sulfur-containing compounds in rat blood and liver on the background of acute administration of morphine hydrochloride in various doses]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2014;45(1):47-50. (Russian).
18. Doroshenko EM, Razvodovskij JuE. Effects of co-administration of tryptophan, amino acids with a branched hydrocarbon chain and taurine on the fund of neuroactive compounds in the brain regions of rats with ethanol withdrawal syndrome. In: Nefedov LI, editors. *Biologicheski aktivnye soedinenija v reguljacii metabolicheskogo gomeostaz.* Materialy mezhdunarodnoj nauchnoj konferencii; 2000 Sentjabr 28-29; Grodno, Belarus. Grodno: GrGU; 2000. p. 155-160. (Russian).
19. Doroshenko EM. The using of ion-pair HPLC with detection by natural fluorescence for the determination of biogenic amines and their precursors in the thymus and spleen of rats. In: *Analiitika RB – 2010.* Sbornik tezisev dokladov Respublikanskoj nauchnoj konferencii po analiticheskoj himii s mezhdunarodnym uchastiem; 2010 Maj 14-15; Minsk, Belarus. Minsk: BGU; 2010. p. 137. (Russian).
20. Allen G, Buxton RB, Wang EC, Courchesne E. Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science.* 1997;275(5308):1940-1943. doi: 10.1126/science.275.5308.1940.
21. Lelevich VV, Ledneva IO, Petushok NJe, Kurbat MN, Vorobev VV, Lelevich VV. Biologicheskaja himija [Biological chemistry]. Grodno: GrGMU; 2015. 380 p. (Russian).

THE STATE OF NEUROMEDIA IN RAT BRAIN STRUCTURES CAUSED BY CHRONIC AND INTERRUPTED ALCOHOL INTOXICATION

Gushcha V. K., Lelevich S. V.

Educational Institution “Grodno State Medical University”, Grodno, Belarus

Background. The results of the literature review show that functional state violations of the brain neurotransmitter systems play a key role in the formation of alcohol intoxication signs and the development of addiction syndrome.

Purpose of study. To study the influence of chronic (ChAI) and interrupted (IAI) alcohol intoxication with different intervals of ethanol administration on the state of neurotransmitter systems and the level of neurotransmitter amino acids in brain structure of rats.

Material and methods. 30 white outbred rats weighing 180-220 g. The content of free amino acids and biogenic amines was determined by HPLC.

Results. IAI was not accompanied by changes in the neurotransmitters concentrations in the cortex and the cerebellum. In the striatum IAI-caused the increase in tyrosine and tryptophan concentration, whereas IAI-4 increased the content of noradrenalin.

Conclusions. ChAI and PAI are characterized by the development of neurotransmitter disorders in the studied regions of the brain, with the development of the most pronounced shifts in the striatum.

Keywords: brain, interrupted alcohol intoxication, dopamine, serotonin, GABA.

Поступила: 05.05.2017

Отрецензирована: 05.06.2017