

ВЛИЯНИЕ ОДНОКРАТНОГО КОМПЛЕКСНОГО ВВЕДЕНИЯ ЭТАНОЛА И МОРФИНА НА СОДЕРЖАНИЕ НЕЙРОАКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС

Величко И. М., Лелевич С. В., Лелевич В. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Достаточно распространены в настоящее время случаи сочетанного потребления психоактивных веществ (алкоголя и опиатов) как у взрослого населения, так и у подростков. Важную роль в функциональной активности ЦНС играют нейроактивные аминокислоты, уровень которых меняется при действии психотропных веществ.

Цель. Изучить содержание нейроактивных аминокислот в коре больших полушарий, стриатуме, гипоталамусе, среднем мозге и мозжечке крыс при острой алкогольной и морфиновой интоксикации, а также комплексном введении данных веществ.

Материал и методы. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах. С помощью метода ВЭЖХ в разных отделах головного мозга были определены уровни нейрогенных аминокислот при острой алкогольной и морфиновой интоксикации, а также их комплексном введении в разной последовательности.

Результаты. Острая комплексная морфиново-алкогольная интоксикация сопровождается проявлением процессов возбуждения в стриатуме и гипоталамусе, а также торможения в среднем мозге. Алкогольно-морфиновая интоксикация приводит к росту содержания ГАМК во всех изученных (кроме гипоталамуса) отделах мозга.

Выводы. Морфиново-алкогольная интоксикация сопровождается снижением содержания глицина в стриатуме, а также увеличением его концентрации в среднем мозге и уровня глутамата – в гипоталамусе. Алкогольно-морфиновая интоксикация приводит к увеличению уровня ГАМК в коре больших полушарий, стриатуме, среднем мозге и мозжечке.

Ключевые слова: этанол, морфина гидрохлорид, кора больших полушарий, стриатум, гипоталамус, средний мозг, мозжечок, ГАМК, глицин, глутамат, аспарат.

Для цитирования: Величко, И. М. Влияние однократного комплексного введения этанола и морфина на содержание нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 5. С. 590-596. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-5-590-596>.

Введение

Анализ клинических наблюдений потребления психоактивных веществ (ПАВ) (алкоголь, опиаты) позволил установить нередкие случаи их сочетанного использования [1, 2]. В настоящее время все чаще говорится о проблеме коморбидности опиоидной наркомании и алкоголизма как у взрослого населения [1-3], так и у подростков [4, 5]. Установлено, что употребление этилового спирта и опиоидов в комбинации приводит к увеличению количества судебно-медицинских, наркологических и судебно-химических экспертиз [6, 7]. Это стало поводом для разработки нового экспериментального подхода к изучению данного состояния [8, 9, 10].

В наших предыдущих работах были описаны нарушения ряда нейромедиаторных систем в разных отделах головного мозга при комплексной интоксикации этанолом и морфином. Выявлены изменения со стороны дофаминергической и серотонинергической систем, а также содержания норадреналина, выраженность которых определялась режимом введения ПАВ и особенностями региональности ЦНС [10].

Исследование закономерностей формирования фонда нейроактивных аминокислот в головном мозге представляет большой научный и практический интерес и является частью одной из важных проблем современной биохимии [11, 12]. Установлено, что однократное воздействие

этанолом (3,5 г/кг) приводит к нарушению функционально-метаболических взаимосвязей между нейротрансмиттерными системами, характеризуются разной направленностью изменений в исследуемых показателях, в частности содержания возбуждающих (аспартат, глутамат) и тормозных (ГАМК, глицин) аминокислот [14]. Подробно описаны нарушения метаболизма свободных аминокислот в тканях и плазме, в том числе нейромедиаторных, при алкогольной интоксикации [11]. Известно, что алкоголь в низких дозах обладает стимулирующим эффектом, с их увеличением вызывает гиперактивность, а в случаях использования высоких дозировок – седативный эффект [15]. В экспериментальных работах при моделировании острой алкогольной интоксикации (1, 2,5 и 5 г/кг) при действии высоких доз алкоголя выявлен рост содержания тормозных нейроактивных аминокислот: ГАМК в таламусе и стволе головного мозга крыс, а также ГАМК и глицина в коре больших полушарий [16].

Центральный наркотический анальгетик – морфина гидрохлорид – применяется в клинике для купирования болевого синдрома, а в экспериментах на животных – для моделирования морфиновой интоксикации [16, 17, 18]. При внутрибрюшинном введении морфин достаточно равномерно распределяется по отделам головного мозга независимо от концентрации в них опиатных рецепторов. Данный наркотик вызы-

вают существенные метаболические нарушения в тканях даже при однократном введении. Имеются данные о снижении высвобождения из синапсом ГАМК при действии опиоидов. При этом ее уровень возрастает в спинном мозге, таламусе, гипоталамусе, среднем мозге, бледном шаре, гиппокампе, переднем мозге и снижается в ядрах шва, ретикулярной формации, мозжечке и коре больших полушарий [19]. Рядом авторов показаны особенности дозозависимых изменений аминокислотного состава в головном мозге крыс при однократном введении морфина (10, 20 и 40 мг/кг). В большей степени содержание нейромедиаторных аминокислот изменяется при введении опиоида в дозе 10 мг/кг [12, 13, 16, 20, 21].

Целью данного исследования стало изучение содержания нейроактивных аминокислот в коре больших полушарий, стриатуме, гипоталамусе, мозжечке и среднем мозге крыс при острой морфиновой и алкогольной интоксикации, а также при однократном комплексном введении данных веществ.

Материал и методы

Эксперименты были выполнены на 50 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде. Все опыты проводились с учетом правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований. Морфина гидрохлорид в виде 1% раствора вводили однократно внутривентриально в дозе 10 мг/кг массы тела, а 25% раствор этанола – внутривентриально в дозе 3,5 г/кг. При выполнении исследования были сформированы следующие экспериментальные группы: 1 – контроль; 2 – острая алкогольная интоксикация (ОАИ); 3 – острая морфиновая интоксикация (ОМИ); 4 – введение этанола и через 12 ч – морфина (этанол+морфин); 5 – введение морфина, а через 12 ч – этанола (морфин+этанол). Животные контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl. Декапитация осуществлялась через 1 час после последнего введения растворов. После этого на холоде извлекали кору больших полушарий, стриатум, гипоталамус, средний мозг и мозжечок, которые замораживали в жидком азоте. Образцы тканей (20-80 мг) взвешивали и гомогенизировали, после чего центрифугировали при 40°C 15 минут, 16000g. Супернатант немедленно отделяли от осадка.

Уровни нейроактивных аминокислот (ГАМК, глицин, глутамат и аспартат) определяли методом ион-парной ВЭЖХ: колонка Сепарон SGX C18, 5 мкм, 3×150 мм (Элсико, Россия) использовали прибор ВЭЖХ Adilent 1200 с 4-канальной системой подачи растворителя с вакуумным дегазатором, термостатируемый автосамплер, термостат колонок, детектор флуоресценции: колонки 3×250 мм Диасорб 130 C16T (Элсико, Россия). Обработка хроматограмм осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса «МультиХром-1». Использовались реактивы для приготовления подвижных фаз квали-

фикации осч, трижды дистиллированная вода, центрифуга Biofuge Primo R+ [22].

Поскольку распределение значений ряда показателей в группах не соответствовало закону нормального распределения (согласно W-критерию Шапиро-Уилка), данные обрабатывались с использованием непараметрических методов с помощью пакета программ Statistica 10.0 (SN: AXAR207F394425FA-Q). Достоверность межгрупповых различий устанавливали с помощью критерия Краскела-Уоллиса, а сравнение показателей в экспериментальных группах проводили с использованием U-критерия Манна-Уитни. Данные представляли в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75 перцентили).

Результаты и обсуждение

ОАИ сопровождалась снижением уровня ГАМК, а также уменьшением концентрации глутамата и аспартата в коре больших полушарий в сравнении с контролем, тогда как в других отделах мозга не наблюдалось изменений содержания изученных нейроактивных аминокислот (табл. 1, 2). Снижение уровней большинства исследованных аминокислот в коре головного мозга при введении алкоголя, на наш взгляд, может быть результатом их повышенной утилизации в процессах синтеза белков, пептидных гормонов и нейропептидов. Ранее показано изменение соотношения возбуждающих и тормозных медиаторов в гипоталамусе и (в меньшей степени) в стриатуме крыс в сторону тормозных – при ОАИ (3,5 г/кг), при этом этанол снижал уровни тормозных аминокислот [14].

ОМИ в свою очередь сопровождалась проявлением тормозных эффектов, что проявлялось снижением уровня аспартата и увеличением концентрации глицина в коре больших полушарий, а также ростом содержания ГАМК и глицина в среднем мозге крыс в сравнении с контрольными животными (табл. 1, 2). Известно, что глицинергические синапсы в ЦНС в основном локализованы в стволе и спинном мозге и в меньшей степени – в мозжечке. Таким образом, возможной причиной выявленных изменений являются особенности топографии нейронов в головном мозге. Показано, что в некоторых отделах мозга ГАМК-ергические синапсы способны продуцировать глицин наряду с ГАМК. В свою очередь проводящие пути нейронов ГАМК и глутамата обнаружены во многих отделах мозга [23]. Однократное введение морфина оказывает влияние на метаболизм ГАМК в отдельных областях мозга экспериментальных животных [12, 16, 20, 21].

При ОМИ (3 группа) наблюдалось повышение содержания ГАМК и глицина во всех изученных отделах мозга, снижение уровня глутамата в стриатуме в среднем мозге и гипоталамусе, а также увеличение концентрации аспартата в среднем мозге и в гипоталамусе в сравнении с ОАИ (2 группа) (табл. 1, 2). Известно о наличии единства некоторых центральных механизмов зависимости при воздействии наркотиков и алкоголя [24]. Вместе с тем полученные нами в работе результаты указывают на более выражен-

Таблица 1. – Содержание нейроактивных аминокислот (нмоль/г) при острой комплексной интоксикации этанолом и морфином в коре больших полушарий, стриатуме и среднем мозге крыс (морфин – 10 мг/кг, этанол – 3,5 г/кг)

Table 1. – The content of neuroactive amino acids (nmole/g) in acute complex intoxication with ethanol and morphine in the cerebral cortex, striatum and midbrain of the rat brain (morphine - 10 mg/kg, ethanol – 3,5 g/kg)

Кора больших полушарий					
	К (1 гр.)	ОАИ (2 гр.)	ОМИ (3 гр.)	М+Э (4 гр.)	Э+М (5 гр.)
ГАМК	1912,2 (1851,9; 1994,7)	1583,8* (1580,8; 1708,8)	2365,5 ° (2258,8; 2417,8)	1849,0 ° • (1777,0; 1951,2)	2461,9 * # (2198,5; 2580,1)
Глицин	657,9 (625,2; 721,9)	602,3 (563,1; 664,3)	906,8 * ° (839,3; 958,1)	780,0 ° (709,6; 854,3)	874,6 (862,0; 919,8)
Глутамат	15457,2 (14504,6; 17011,9)	13517,6 * (12708,6; 14293,2)	14568,3 (14189,5; 14825,5)	15842,2 ° (14875,5; 17429,1)	15145,5 (14254,2; 15932,6)
Аспаргат	3350,1 (3176,7; 3505,0)	2801,4 * (2570,9; 3112,9)	2931,9 * (2683,9; 3008,6)	3287,4 ° • (3108,1; 3463,6)	3090,8 (2886,0; 3328,3)
Стриатум					
	К (1 гр.)	ОАИ (2 гр.)	ОМИ (3 гр.)	М+Э (4 гр.)	Э+М (5 гр.)
ГАМК	2210,6 (1707,9; 3006,8)	1943,8 (1584,3; 2041,3)	2555,9 ° (2468,1; 2805,2)	2025,2 • (1798,0; 2306,6)	3057,4 * ° • # (2911,5; 3191,5)
Глицин	719,8 (564,7; 848,5)	606,8 (497,7; 621,9)	819,8 ° (769,9; 885,0)	463,6 * ° • (411,9; 516,0)	863,6 ° # (810,7; 908,3)
Глутамат	8719,1 (8539,8; 10274,0)	9763,0 (9457,0; 10244,8)	8542,1 ° (8443,9; 8717,8)	9800,2 (8604,5; 9957,0)	9065,8 (8599,0; 9849,8)
Аспаргат	1754,8 (1594,8; 1811,9)	1657,2 (1586,6; 1668,7)	1623,3 (1489,7; 1760,4)	1579,9 (1312,0; 1604,7)	1803,0 (1629,3; 1922,8)
Средний мозг					
	К (1 гр.)	ОАИ (2 гр.)	ОМИ (3 гр.)	М+Э (4 гр.)	Э+М (5 гр.)
ГАМК	4018,4 (3602,7; 4557,1)	3705,3 (3442,8; 4181,7)	5227,5 * ° (4999,8; 5986,2)	4074,3 • (3872,5; 4344,1)	4971,9 * ° # (4683,6; 5418,9)
Глицин	1343,7 (1142,6; 1428,3)	1390,6 (1320,4; 1434,9)	2062,9 * ° (1794,0; 2173,3)	1602,7 * • (1567,7; 1647,2)	1384,3 (1085,4; 1937,1)
Глутамат	7458,1 (6224,1; 7691,6)	7890,5 (7314,7; 8356,3)	6637,6 ° (6134,8; 6781,6)	8048,4 • (7661,8; 8349,2)	7000,6 ° # (6319,1; 7198,2)
Аспаргат	3094,5 (2775,3; 3395,8)	2702,8 (2615,7; 3072,5)	3234,3 ° (3161,4; 3366,8)	2819,9 • (2576,3; 3115,1)	3277,8 ° # (3172,1; 3485,5)

*- достоверно значимое различие с 1 группой, ° - со 2 гр., • - с 3 гр., # - с 4 гр.

ные нейрохимические изменения при введении морфина.

Комплексное введение ПАВ в очередности «морфин+этанол» сопровождалось уменьшением концентрации глицина в стриатуме в сравнении с контролем (табл. 1, 2), чего не наблюдалось при однократном действии алкоголя и опиоида. В среднем мозге его концентрация превышала контрольные значения, тогда как в гипоталамусе при этом выявлено увеличение содержания глутамата в сравнении с контролем.

При совместном введении ПАВ «морфин+этанол» (4 группа) установлено повышение содержания всех изученных аминокислот в коре больших полушарий, а в стриатуме – снижение концентрации глицина в сравнении с ОАИ (2 группа) (табл. 1, 2). Данные изменения указыва-

ют на вероятное превалирование проявления эффекта последнего вводимого вещества (этанола) при комплексном введении ПАВ в мозжечке, гипоталамусе и среднем мозге экспериментальных животных. Более выраженные изменения аминокислотного состава при этом наблюдались в коре больших полушарий и стриатуме крыс. Вместе с тем установлены нейромедиаторные сдвиги, характерные только для 4 группы: достоверное снижение уровня глицина в стриатуме и повышение концентрации глутамата в гипоталамусе.

При морфиново-алкогольной интоксикации (4 группа) отмечалось достоверно значимое снижение концентраций тормозных аминокислот – ГАМК и глицина – в стриатуме, среднем мозге, гипоталамусе и мозжечке. В коре больших полушарий при этом концентрация ГАМК

Таблица 2. – Содержание нейроактивных аминокислот (нмоль/г) при острой комплексной интоксикации этанолом и морфином в гипоталамусе и мозжечке крыс (морфин – 10 мг/кг, этанол – 3,5 г/кг)
Table 2. – The content of neuroactive amino acids (nmole/g) in acute complex intoxication with ethanol and morphine in the hypothalamus and cerebellum of the rat (morphine - 10 mg/kg, ethanol – 3,5 g/kg)

Гипоталамус					
	К (1 гр.)	ОАИ (2 гр.)	ОМИ (3 гр.)	М+Э (4 гр.)	Э+М (5 гр.)
ГАМК	6358,8 (4886,6; 7497,8)	5904,8 (5387,4; 6086,7)	7116,8 ° (6925,6; 7534,1)	5440,7 • (4948,5; 5660,4)	7116,0 ° # (6597,1; 7246,7)
Глицин	2231,7 (1986,3; 2625,7)	2074,0 (1951,7; 2149,7)	2626,1 ° (2380,0; 2771,1)	2007,0 • (1892,9; 2128,6)	2616,0 ° # (2548,6; 2687,1)
Глутамат	7834,8 (7577,1; 7966,3)	9056,6 (8771,8; 9551,6)	8210,2 ° (8012,0; 8440,4)	9561,6 * • (8933,7; 10379,7)	7809,6 ° # (7629,5; 8890,5)
Аспаргат	2773,7 (2583,5; 3025,5)	2515,6 (2428,9; 2651,5)	2910,1 ° (2724,9; 2984,4)	2492,0 • (2337,2; 2653,5)	2942,0 ° # (2660,9; 3089,9)
Мозжечок					
	К (1 гр.)	Э (2 гр.)	М (3 гр.)	М+Э (4 гр.)	Э+М (5 гр.)
ГАМК	1757,8 (1439,3; 1889,3)	1454,7 (1347,4; 1501,6)	1887,3° (1845,8; 2046,0)	1579,8 • (1412,7; 1662,7)	1987,7 * ° # (1945,6; 2070,8)
Глицин	513,7 (434,3; 595,9)	451,3 (388,8; 486,4)	579,9 ° (519,3; 729,7)	448,9 • (413,5; 527,3)	608,7 ° # (586,1; 615,0)
Глутамат	11361,3 (12841,4; 11253,9)	12840,5 (12098,3; 13721,2)	11980,5 (11340,6; 12069,6)	12398,4 (11814,4; 12764,5)	11960,4 (11215,8; 12270,3)
Аспаргат	2100,6 (1940,8; 2250,3)	2319,5 (2043,0; 2441,4)	2087,1 (1922,5; 2343,4)	2232,4 (2042,8; 2321,7)	2157,1 (2145,0; 2248,8)

*- достоверно значимое различие с 1 группой, ° - со 2 гр., • - с 3 гр., # - с 4 гр.

была ниже по сравнению с аналогичными значениями в группе ОМИ (табл. 1, 2). Отмечено увеличение содержания глутамата и снижение концентрации аспартата в гипоталамусе и среднем мозге. В коре больших полушарий установлен рост уровня аспартата в сравнении с экспериментальными животными 3 группы.

Комплексное введение ПАВ в режиме «этанол+морфин» (5 группа) сопровождалось ростом содержания ГАМК во всех, кроме гипоталамуса, изученных отделах головного мозга в сравнении с контролем (табл. 1, 2). Метаболизм ГАМК напрямую связан с циклом трикарбоновых кислот (ЦТК), а примерно 17% от всей активности ЦТК приходится на анаплеротический путь превращения ГАМК в субстраты ЦТК, называемый также «ГАМК-шунт». Совместное использование ПАВ в очередности «этанол+морфин» сопровождается интенсификацией тормозных процессов, которые, возможно, являются следствием усиления активности реакций ЦТК и ГАМК-шунта, чего не наблюдалось в предыдущей экспериментальной группе.

Введение ПАВ в режиме «этанол+морфин» сопровождалось статистически значимым повышением концентрации тормозных аминокислот (ГАМК и глицин) в стриатуме, гипоталамусе и мозжечке. В среднем мозге при этом повышался уровень ГАМК в сравнении с группой ОАИ (табл. 1, 2). Концентрации возбуждающих аминокислот в данных экспериментальных условиях менялись следующим образом: уменьшилось

содержание глутамата и повысилась концентрация аспартата в среднем мозге, а также в гипоталамусе в сравнении с группой ОАИ.

Сравнительный анализ изученных нейромедиаторных показателей в экспериментальных группах «этанол+морфин» и ОМИ не выявил существенных различий, кроме изменения содержания ГАМК в стриатуме, которое было выше в 5 группе (табл. 1, 2).

Выводы

1. Однократное введение этанола сопровождается снижением содержания ряда нейроактивных аминокислот (ГАМК, глутамат, аспаргат) в коре больших полушарий головного мозга крыс.

2. Однократное действие морфина в свою очередь приводит к превалированию тормозных процессов в ЦНС, что проявляется ростом концентрации ГАМК и глицина в среднем мозге, а также повышением уровня глицина и снижением содержания аспартата в коре больших полушарий.

3. Нейромедиаторные эффекты острой морфиново-алкогольной интоксикации схожи с таковыми при однократном введении этанола. Вместе с тем в данных экспериментальных условиях выявлено снижение концентрации тормозной аминокислоты глицина в стриатуме, а также увеличение его содержания в среднем мозге и повышение уровня глутамата в гипоталамусе.

4. Комплексная интоксикация этанолом и морфином (этанол+морфин) приводит к увели-

чению содержания ГАМК во всех, кроме гипоталамуса, изученных отделах головного мозга, что при прочих условиях может указывать на

интенсификацию тормозных процессов в ЦНС при данных экспериментальных условиях.

Литература

- Благов, Л. Н. О понятии коморбидности в клинической наркологии / Л. Н. Благов, Д. И. Кургак // Наркология. – 2006. – Т. 5, № 5. – С. 58-63.
- Шарбичев, Ю. Т. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века / Ю. Т. Шарбичев, В. В. Антипов, С. И. Антипова // Медицинские новости. – 2014. – № 8. – С. 6-11.
- Благов, Л. Н. Опиоидная зависимость, осложненная алкоголизмом: клинико-психопатологические особенности и проблемы диагностики / Л. Н. Благов, Д. И. Кургак // Міжнародний медичний журнал. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 41-47.
- Бохан, Н. А. Коморбидность опиоидной наркомании и алкоголизма у больных молодого возраста: клинические варианты двойного диагноза / Н. А. Бохан, Л. Н. Благов, Д. И. Кургак // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012. – Т. 112, № 5-2. – С. 17-23.
- 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.
- Шигеев, С. В. Алкоголь – фактор риска смертельного отравления опиатами / С. В. Шигеев, Ю. М. Жук // Проблемы экспертизы в медицине. – 2005. – Т. 5, № 3. – С. 30-33.
- Беловицкий, О. В. Субмикроскопическая морфология головного мозга при алкогольно-морфинной интоксикации в эксперименте / О. В. Беловицкий // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 1. – С. 13-16.
- Лелевич, С. В. Нейрохимические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, И. М. Величко, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 375-380. – doi:10.25298/2221-8785-2017-15-4-375-380.
- Модель острой комплексной интоксикации этанолом и морфином / И. М. Величко [и др.] // Сборник материалов конференции студентов и молодых ученых, посвященной 60-летию учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», 26-27 апреля 2018 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т»; редкол.: В. А. Снежицкий [и др.]. – Гродно, 2018. – С. 133-135.
- 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. – doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-523-529.
- Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации: монография / В. М. Шейбак. – Гродно: ГрГМИ. – 1998. – 153 с.
- Лелевич, В. В. Обмен свободных аминокислот головного мозга при морфиновой наркомании: монография / В. В. Лелевич, М. Н. Курбат. – Гродно. – 2007. – 152 с.
- Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге крыс при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Нейрохимия. – 2010. – Т. 27, № 2. – С. 159-163.
- Дорошенко, Е. М. Формирование фонда биогенных аминов и нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс при алкогольной интоксикации и отмене этанола: автореф. дис... канд. биол. наук: 03.00.04 / Дорошенко Евгений Михайлович; Академия наук Беларуси, Институт радиобиологии. – Минск, 1994. – 20 с.
- Курсов, С. В. Острое отравление этанолом / С. В. Курсов, К. Г. Михневич, В. И. Кривобок // Медицина неотложных состояний. – 2012. – № 7-8. – С. 22-35.
- Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации: монография / С. В. Лелевич. – Гродно: ГрГМУ, 2015. – 252 с.
- Morphometrical analysis of the effect of nicotine administration on brain's prefrontal region in male rat / C. Jalili [et al.] // Int. J. Morphol. – 2014. – Vol. 32, iss. 3. – P. 761-766.
- Morphine-element interactions – The influence of selected chemical elements on neural pathways associated with addiction / P. Kupnicka [et al.] // J. Trace Elem. Med. Biol. – 2020. – Vol. 60. – P. 126495. – doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126495.
- Лелевич, В. В. Нейромедиаторные механизмы опиатной наркомании / В. В. Лелевич, М. Н. Курбат, С. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2006. – № 3. – С. 12-15.
- Обмен ГАМК и содержание нейроактивных аминокислот в головном мозге крыс при однократном введении морфина гидрохлорида / А. Г. Винницкая, М. Н. Курбат, В. В. Лелевич, А. В. Козловский // Биомедицинская химия. – 2005. – Т. 51, № 1. – С. 81-87.
- Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем в мозжечке и стволе головного мозга крыс при однократном введении морфина / С. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. – Т. 72, № 5. – С. 11-14.
- Дорошенко, Е. М. Структура пула свободных аминокислот и их производных плазмы крови у пациентов с ишемической болезнью сердца и проявлением хронической сердечной недостаточности / Е. М. Дорошенко, В. А. Снежицкий, В. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551-555.
- Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment / J. H. Krystal [et al.] // Arch. Gen. Psychiatry. – 2006. – Vol. 63, iss. 9. – P. 957-968. – doi: 10.1001/archpsyc.63.9.957.
- Востриков, В. В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 18-55.

References

- Blagov LN, Kurgak DI. O ponjatii komorbidnosti v klinich-

- eskoj narkologii [About comorbidity concept in clinical narcology]. *Narkologija* [Narcology]. 2006;5(5):58-63. (Russian).
2. Sharbichev JuT, Antipov VV, Antipova SI. Komorbidnost – aktualnaja nauchnaja i nauchno-prakticheskaja problema mediciny XXI veka [Comorbidity is an actual scientific and practical problem of the 21st century medicine]. *Medicinskie novosti*. 2014;8:6-11. (Russian).
 3. Blagov LN, Kurgak DI. Opioidnaja zavisimost, oslozhnennaja alkogolizmom: kliniko-psihipatologicheskie osobennosti i problemy diagnostiki [Opioid addiction complicated with alcoholism: clinical-psychopathological features and diagnostic problems]. *Mizhnarodnyj medychynij zhurnal* [International Medical Journal]. 2005;2:41-47. (Russian).
 4. Bohan NA, Blagov LN, Kurgak DI. Komorbidnost opioidnoj narkomanii i alkogolizma u bolnyh molodogo vozrasta: klinicheskie varianty dvojnogo diagnoza [Comorbidity of opioid addiction and alcoholism in patients of young age: clinical variants of the double diagnosis]. *Zhurnal neurologii i psixiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2012;112(5-2):17-23. (Russian).
 5. Jaltonskij VM, Sirota NA, Jaltonskaja AV. Sochetannoe upotreblenie narkotikov i drugih psihoaktivnyh veshstv podrostkami kak aktualnaja problema narkologii [Combined use of drugs and other psychoactive substances by adolescents as a relevant problem of addictology]. *Voprosy narkologii* [Journal of Addiction Problems]. 2017;7:82-93. (Russian).
 6. Shigeev SV, Zhuk JuM. Alkogol – faktor riska smertelnogo otravlenija opiatami [Alcohol – risk factor for fatal poisoning opiates]. *Problemy jekspertizy v medicine*. 2005;5(3):30-33. (Russian).
 7. Belovickij OV. Submikroskopicheskaja morfologija golovnogogo mozga pri alkogolno-morfinoj intoksikacii v jeksperimente [Submicroscopic morphology of the brain in alcohol-morphine intoxication in experiment]. *Tavrisheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2010;13(1):13-16. (Russian).
 8. Lelevich SV, Vialichka IM, Lelevich VV. Nejrohimiicheskie aspekty alkogolnoj intoksikacii [Neurochemical aspects of alcoholic intoxication]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(4):375-380. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-4-375-380. (Russian).
 9. Vialichka IM, Lelevich SV, Lelevich VV, Nechaj AJu. Model ostroj kompleksnoj intoksikacii jetanolom i morfinom. In: Snezhitskiy VM, editor. *Sbornik materialov konferencii studentov i molodyh uchenyh, posvjashhennoj 60-letiju uchrezhdenija obrazovanija „Grodnenskij gosudarstvennyj medicinskij universitet“*; 2018 Apr 26-27; Grodno. Grodno: GrSMU; 2018. p. 133-135. (Russian).
 10. Vialichka IM, Lelevich SV, Lelevich VV. Sostojanie nejromediatornyh sistem v nekotoryh otdelah golovnogogo mozga kryz pri ostroj kompleksnoj intoksikacii morfinom i alkogolem [The state of neurotransmitter systems in some parts of the rat brain in acute complex intoxication with morphine and alcohol]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2019;17(5):523-529. doi: 10.25298/2221-8785-2019-17-5-523-529. (Russian).
 11. Sheibak VM. Obmen svobodnyh aminokislot i KoA pri alkogolnoj intoksikacii. Grodno: GrSMU; 1998. 153 p. (Russian).
 12. Lelevich VV, Kurbat MN. Obmen svobodnyh aminokislot golovnogogo mozga pri morfinovoj narkomanii. Grodno: GrSMU; 2007. 152 p. (Russian).
 13. Lelevich SV, Lelevich VV, Doroshenko EM. Nejromediatornye narushenija v golovnom mozge kryz pri ostroj alkogolnoj intoksikacii [Neurotransmitter changes in rat brain following acute alcohol intoxication]. *Nejrohimiija* [Neurochemical Journal]. 2010;27(2):159-163. (Russian).
 14. Doroshenko EM. Formirovanie fonda biogenykh aminov i nejroaktivnyh aminokislot v golovnom mozge kryz pri alkogolnoj intoksikacii i otmene jetanola [masters thesis]. Minsk (Belarus); 1994. 20 p. (Russian).
 15. Kursov SV, Mihnevich KG, Krivobok VI. Ostroe otravlenie jetanolom [Acute poisoning with ethanol]. *Medicina neotlozhnyh sostojanij* [Emergency medicine]. 2012;7:8-22-35. (Russian).
 16. Lelevich SV. Centralnye i perifericheskie mehanizmy alkogolnoj i morfinovoj intoksikacii. Grodno: GrSMU; 2015. 252 p. (Russian).
 17. Jalili C, Salahshoor MR, Khademi F, Jalili P, Roshankhah SH. Morphometrical analysis of the effect of nicotine administration on brain's prefrontal region in male rat. *Int J Morphol*. 2014;32(3):761-766.
 18. Kupnicka P, Kojder K, Metryka E, Kapczuk P, Jezewski D, Gutowska I, Goschorska M, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Morphine-element interactions - The influence of selected chemical elements on neural pathways associated with addiction. *J Trace Elem Med Biol*. 2020;60:126495. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126495.
 19. Lelevich VV, Kurbat MN, Lelevich SV. Nejromediatornye mehanizmy opiatnoj narkomani [Neurally mediated mechanisms of opiate drug addiction (literature review)]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2006;3:12-15. (Russian).
 20. Vinituskaya AG, Kurbat MN, Lelevich VV, Kozlovskij AV. Obmen GAMK i sodержanie nejroaktivnyh aminokislot v golovnom mozge kryz pri odnokratnom vvedenii morfina gidrohlorida [Gaba metabolism and contents of neuroactive amino acids in rat brain after acute morphine administration]. *Biomedicinskaja himija*. 2005;51(1):81-87. (Russian).
 21. Lelevich SV, Doroshenko EM. Sostojanie nejromediatornyh sistem v mozzhechke i stvole golovnogogo mozga kryz pri odnokratnom vvedenii morfina [State of neuro-mediator systems in rat cerebellum and brain stem upon single intake of morphine]. *Jekspertimetalnaja i klinicheskaja farmakologija* [Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology]. 2009;72(5):11-14. (Russian).
 22. Doroshenko EM, Snezhitskiy VA, Lelevich VV. Struktura pula svobodnyh aminokislot i ih proizvodnyh plazmy krovi u pacientov s ishemicheskoj boleznju serdca i pojavleniem hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(5):551-555. (Russian).
 23. Krystal JH, Staley J, Mason G, Petrakis IL, Kaufman J, Harris RA, Gelernter J, Lappalainen J. Gamma-aminobutyric acid type A receptors and alcoholism: intoxication, dependence, vulnerability, and treatment. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(9):957-968. doi: 10.1001/archpsyc.63.9.957.
 24. Vostrikov VV, Pavlenko VP, Shabanov PD. Bihihimicheskie markery alkogolnoj i opiatnoj zavisimosti. *Obzory po klinicheskoi farmakologii i lekarstvennoi terapii*. 2004;3(3):18-55. (Russian).

THE EFFECT OF SINGLE COMPLEX INTOXICATION WITH MORPHINE AND ALCOHOL ON THE CONTENT OF NEUROACTIVE AMINO ACIDS IN THE BRAIN OF RATS

Velichko I. M., Lelevich S. V., Lelevich V. V.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Cases of combined consumption of surfactants (alcohol and opiates) in both the adult population and adolescents are quite common at present. An important role in the functional activity of the central nervous system is played by neuroactive amino acids, the level of which changes under the influence of psychotropic substances.

Purpose. To study the content of neuroactive amino acids in the cerebral cortex, striatum, hypothalamus, midbrain and cerebellum in acute alcohol and morphine intoxication, as well as the complex administration of these substances.

Material and methods. The experiments were carried out on white outbred male rats. Using the HPLC method in different parts of the brain, the levels of neurogenic amino acids were determined in acute alcohol and morphine intoxication, as well as their complex administration in different sections.

Results. Acute complex morphine-alcohol intoxication is accompanied by manifestation of excitation processes in the striatum and hypothalamus, as well as inhibition in the midbrain. Alcohol-morphine intoxication leads to an increase in the content of GABA in all brain regions studied except the hypothalamus.

Conclusion. Morphine-alcohol intoxication is accompanied by a decrease in the glycine content in the striatum, as well as an increase in its concentration in the midbrain and the level of glutamate in the hypothalamus. Alcohol-morphine intoxication leads to an increase in GABA levels in the cerebral cortex, striatum, midbrain and cerebellum.

Keywords: ethanol, morphine hydrochloride, cerebral cortex, striatum, hypothalamus, midbrain, cerebellum, GABA, glycine, glutamate, aspartate.

For citation: Velichko IM, Lelevich SV, Lelevich VV. The effect of a single complex intoxication with morphine and alcohol on the content of neuroactive amino acids in the brain of rats. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(5):590-596. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-5-590-596>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Величко Илона Михайловна* / Vialichka Ilona, e-mail: velichko.ilona@mail.ru, ORCID: 0000-0002-0448-5426

Лелевич Сергей Владимирович / Lelevich Sergei, e-mail: slelevich@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6794-6760

Лелевич Владимир Валерьянович / Lelevich Vladimir, e-mail: vlelevich@yandex.ru,

ORCID: 0000-0001-9465-0255

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 04.05.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 18.09.2020