

## СОСТОЯНИЕ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ В НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ОСТРОЙ КОМПЛЕКСНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ МОРФИНОМ И АЛКОГОЛЕМ

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

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Введение.* В наркологической практике проблема опиоидной зависимости, осложненной алкоголизмом, занимает одну из главных позиций в клинике тяжелых заболеваний.

*Цель.* Изучить показатели дофаминергической и серотонинергической систем в стриатуме и в коре больших полушарий головного мозга крыс при однократном комплексном введении морфина гидрохлорида и этанола.

*Материал и методы.* Эксперимент провели на крысах-самцах, были сформированы следующие группы: контрольная, острая алкогольная интоксикация (ОАИ), острая морфиновая интоксикация (ОМИ), введение морфина и через 12 часов – этанола, введение этанола и через 12 часов – морфина.

В эксперименте на крысах выполнено исследование основных параметров дофаминовой и серотониновой нейромедиаторной систем в коре больших полушарий и стриатуме крыс при однократном комплексном введении морфина и этанола.

*Результаты.* Совместное однократное введение крысам этанола и морфина привело к изменениям показателей серотониновой системы в коре больших полушарий и в стриатуме. В меньшей степени данные сочетания психоактивных веществ (ПАВ) повлияли на изменения дофаминовой системы в изучаемых отделах мозга.

*Выводы.* Комбинированный прием ПАВ может приводить к непредсказуемым метаболическим изменениям в ЦНС. Комбинированный прием морфина и этанола сопровождается нейромедиаторными нарушениями в головном мозге, выраженность которых определяется режимом введения ПАВ и региональностью ЦНС.

**Ключевые слова:** этанол, морфина гидрохлорид, головной мозг, кора больших полушарий, стриатум, дофамин, серотонин.

*Для цитирования:* 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. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-523-529>

### Введение

Изучение алкогольной и морфиновой интоксикации проводится уже длительное время с использованием разных методических подходов [1, 2]. Были охарактеризованы нарушения основных нейромедиаторных систем головного мозга при разных режимах алкогольной интоксикации [1, 2, 3, 4]. При остром воздействии этанола наблюдается изменение функционального состояния моноаминергических нейромедиаторных систем, к числу медиаторов которых относятся дофамин, серотонин и норадреналин. Полагают, что гетерогенная моноаминергическая система опосредует в основном подкрепляющие свойства этанола, это касается дофаминергической медиации [3, 4]. Однако ряд авторов считают, что определенную роль в остром влиянии алкоголя на центральную моноаминергическую систему играет также серотонинергическая нейротрансдукция [1, 2, 5].

Данные литературы о действии этанола на дофаминовую и серотониновую системы свидетельствуют о зависимости ее реакции на этанол от дозы и методов введения. Действие алкоголя вызывает стрессовые реакции организма, тесно связанные с изменением уровня биогенных аминов [6]. Исследования с помощью микродиализной техники свидетельствуют о способности этанола повышать накопление дофамина и серотонина как в области терминалей, так и в области

тел дофаминергических и серотонинергических нейронов. Системы использования дофамина в качестве нейромедиатора сосредоточены в среднем мозге, обонятельной луковице, гипоталамусе и продолговатом мозге, их аксоны достигают стриатума, лобной доли, дугообразного ядра и др. Серотонинергические нейроны составляют ядра шва, они дают проекцию на лимбическую систему, базальные ганглии, а также кору больших полушарий [5, 6].

Морфин также вызывает нарушения нейромедиации в головном мозге. Имеется ряд работ, посвященных влиянию однократного введения морфина на содержание моноаминов в разных отделах головного мозга [1, 2]. В более поздних исследованиях показана однонаправленность изменений дофаминергической системы мозга при острой и хронической алкогольной и морфиновой интоксикации [7, 8, 9]. Так, однократное введение алкоголя и морфина однотипно, но не дозозависимо, снижает концентрацию катехоламинов преимущественно в таламическом мозге и стволе головного мозга [8]. Авторами отмечается увеличение уровня норадреналина, снижение – дофамина (в том числе повышенный его обмен и увеличенный синтез в некоторых подкорковых структурах) и отсутствие изменений содержания серотонина в головном мозге после однократного воздействия опиоида [10].

В наркологической практике имеются наблюдения чередующегося приема алкоголя и опиоидных наркотиков [11], что следует рассматривать как вариант комплексной интоксикации. До сих пор остается неясным, является ли «алкогольный этап» опиоидной наркомании простой ее трансформацией или же при этом происходит формирование новой, коморбидной патологии [12, 13].

Необходимо отметить, что опиаты и алкоголь в токсикологическом смысле изначально имеют полную самостоятельность. Однако в случае их попеременного приема этиологическая доминанция патохимических сдвигов значительно усложняется. Здесь появляется целый ряд переменных факторов, которые могут определять направленность и выраженность нейрохимических отклонений: длительность введения и доза ПАВ, их очередность при смене потребления, временные интервалы между циклами потребления и ряд других. При этом следует учитывать пересечение (наслоение) самостоятельных интоксикационных вариантов алкоголя и опиатов.

В литературе практически отсутствуют сведения о нейромедиаторных нарушениях на фоне совместного введения этанола и морфина, что стало предпосылкой для выполнения данных исследований.

**Цель исследования:** изучить показатели дофаминергической и серотонинергической систем в коре больших полушарий и стриатуме крыс при однократном комплексном введении морфина гидрохлорида и этанола.

#### **Материал и методы**

Эксперимент выполнялся на 50 беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Все опыты осуществлялись с учетом Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований. Морфина гидрохлорид (1%) вводили однократно внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела, а 25% раствор этанола – внутривенно в дозе 3,5 г/кг. В ходе эксперимента сформированы следующие группы: 1-я – контрольная; 2-я – острая алкогольная интоксикация (ОАИ); 3-я – острая морфиновая интоксикация (ОМИ); 4-я – введение этанола и через 12 ч – морфина (этанол+морфин); 5-я – введение морфина, а через 12 часов – этанола (морфин+этанол). Животные контрольной группы получали эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl. Декапитация осуществлялась через 1 час после последнего введения физраствора и ПАВ. После этого на холоде извлекали кору больших полушарий и стриатум, которые замораживали в жидком азоте.

Посредством предколонной ВЭЖХ в указанных регионах ЦНС определяли следующие показатели: тирозин, диоксифенилаланин (ДОФА), дофамин (ДА), 3,4-диоксифенилуксусная кислота (3,4-ДОФУК), гомованилиновая кислота (ГВК), 3-метокситирамин (3-МТ), норадреналин (НА), триптофан, 5-окситриптофан, серотонин (СА), 5-оксииндолуксусная кислота (5-ОИУК).

При определении биогенных аминов, их предшественников и продуктов метаболизма использовали прибор ВЭЖХ Agilent 1200 с 4-канальной системой подачи растворителя с вакуумным дегазатором, термостатируемый автосамплер, термостат колонок, детектор флуоресценции: колонки Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1×150 мм, 3,5 мкм. Обработка хроматограмм производилась программой Agilent ChemStation B.04.02. Использовались реактивы для приготовления подвижных фаз квалификации ОСЧ, трижды дистиллированная вода, центрифуга Biofuge Primo R+ [14].

Для всех исследованных показателей определяли базовые параметры описательной статистики. После проверки типа распределения показателей и степени его близости к нормальному по критериям Лиллиефорса (Lilliefors test) и Шапиро-Вилка (Shapiro-Wilk test) для каждого исследуемого показателя определяли наличие выбросов. Значения в группах сравнивали с помощью ANOVA-теста Краскела-Уоллиса, с последующим попарным сравнением, с использованием апостериорного критерия Манна-Уитни. Достоверно значимыми различия между группами считали при  $p < 0,05$ . Методы анализа данных реализованы с помощью пакета программы Statistica 10,0 (SN: AXAR207F394425FA-Q). Данные представлены в виде медианы (Me) и рассеяния (25, 75%).

#### **Результаты и обсуждение**

В коре больших полушарий головного мозга крыс однократное введение этанола не приводило к существенным изменениям показателей дофаминергической системы. Выявлено повышение только концентрации НА (на 22%) в сравнении с контрольными значениями (табл. 1). В экспериментальных работах других авторов описаны случаи как снижения [8], так и повышения [10, 15] концентрации моноаминов при введении этанола [8, 10], выраженность и направленность которых определяется дозами, способами введения алкоголя, а также региональностью головного мозга.

Острая морфиновая интоксикация сопровождается статистически значимым увеличением уровня тирозина (на 78%) и НА (на 32%) в коре больших полушарий крыс на фоне неизменного содержания ДА. В других работах описываются случаи снижения уровня дофамина в данном регионе головного мозга при однократных инъекциях морфина в дозах 20 мг/кг и 40 мг/кг [8, 10]. Следует также отметить повышение концентрации тирозина (на 46%) при однократном введении морфина гидрохлорида в сравнении с ОАИ (табл. 1).

При введении экспериментальным животным психоактивных веществ (ПАВ) в режиме морфин+этанол (М+Э) в коре больших полушарий головного мозга крыс обнаружено статистически значимое увеличение концентрации НА (на 26%), при неизменном функциональном состоянии дофаминергической системы (табл. 1).

**Таблица 1.** – Содержание биогенных аминов и аминокислот при острой комплексной интоксикации этанолом и морфином в коре больших полушарий головного мозга крыс (морфин – 10 мг/кг, этанол – 3,5 г/кг)

**Table 1.** – The content of biogenic amines and amino acids in acute complex intoxication with ethanol and morphine in the cerebral cortex of rats (morphine – 10 mg/kg, ethanol – 3,5 g/kg)

Группы нмоль/г	К (1-я группа)	Э (2-я группа)	М (3-я группа)	М+Э (4-я группа)	Э+М (5-я группа)
Тирозин	73,89 (61,41; 107,55)	96,22 (87,45; 109,23)	130,41 * ° (120,83; 199,51)	115,79 (99,81; 136,47)	131,93 * ° (121,66; 152,76)
ДОФА	0,312 (0,248; 0,486)	0,401 (0,336; 0,513)	0,407 (0,369; 0,505)	0,431 (0,414; 0,744)	0,405 (0,314; 0,531)
Дофамин	0,637 (0,626; 0,994)	0,804 (0,556; 1,090)	0,683 (0,504; 0,987)	0,612 (0,546; 0,879)	0,522 (0,475; 0,597)
3,4-ДОФУК	0,834 (0,799; 0,997)	0,980 (0,754; 1,273)	0,885 (0,716; 1,467)	0,833 (0,704; 0,958)	1,035 (0,562; 1,470)
ГВК	0,574 (0,439; 0,649)	0,530 (0,453; 0,694)	0,527 (0,325; 0,636)	0,679 (0,449; 0,773)	0,655 (0,585; 0,738)
3-метокситирамин	0,2104 (0,138; 0,2401)	0,301 (0,248; 0,304)	0,169 (0,085; 0,275)	0,257 (0,0455; 0,399)	0,373 (0,267; 0,451)
Норадреналин	7,614 (6,658; 7,779)	9,336 (8,293; 10,266)	10,006 * (9,448; 10,789)	9,603 * (9,260; 10,933)	9,012 * (8,819; 9,914)
Триптофан	34,862 (24,142; 49,182)	31,622 (27,20; 39,779)	69,046 * ° (64,46; 91,329)	42,598 ° (36,67; 46,308)	68,10 * ° • # (64,76; 72,28)
5-окситриптофан	0,100 (0,049; 0,160)	0,094 (0,081; 0,120)	0,303 * ° (0,249; 0,400)	0,114 • (0,099; 0,142)	0,259 * ° # (0,210; 0,311)
Серотонин	2,616 (2,063; 3,115)	2,523 (2,308; 2,841)	2,479 (2,064; 2,711)	2,798 (2,058; 4,194)	2,099 (1,513; 2,515)
5-ОИУК	1,593 (1,095; 2,378)	1,562 (1,200; 1,647)	2,481 * ° (2,220; 3,891)	1,692 • (1,018; 1,966)	2,050 (1,707; 2,795)

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

Изменение очередности введения ПАВ (этанол+морфин) приводило к увеличению концентрации тирозина и НА (на 79 и 18%, соответственно). Необходимо отметить, что содержание тирозина в данной экспериментальной группе достоверно значимо (на 47%) превышало аналогичный показатель при однократном введении алкоголя (табл. 1).

Отсутствие изменений дофаминергической системы в коре больших полушарий головного мозга при воздействии однократного комплексного введения этанола и морфина, возможно, объясняется тем, что большая часть ДА (80%) головного мозга выделяется аксонами нигростриатного пути, а не в мезокортикальном [6].

В стриатуме головного мозга крыс однократное введение этанола приводило к увеличению содержания ДА и продукта его распада – ГВК (на 22 и 143%, соответственно) – и снижению уровня 3-МТ (на 47%), по сравнению с контрольными значениями (табл. 2). 3-МТ считается индикаторным показателем синаптического высвобождения ДА и его понижение в данных экспериментальных условиях указывает на вероятное ингибирование активности фермента катехол-О-метилтрансферазы.

Острая морфиневая интоксикация сопровождается статистически значимым увеличением концентрации тирозина и снижением ДА в

стриатуме (на 29 и 26%, соответственно) в сравнении с контрольной группой. При этом также наблюдается уменьшение уровней ДА и ГВК (на 46 и 114%) и рост 3-МТ (на 45%) на фоне ОАИ (табл. 2), свидетельствующий о гипофункции дофаминергической системы в данном отделе ЦНС при однократной инъекции морфина.

Острая комплексная интоксикация морфином и этанолом приводила к изменению уровней продуктов катаболизма ДА в стриатуме: отмечались трехкратный рост содержания ГВК и уменьшение уровня 3-МТ (на 37%) по сравнению с контрольными значениями. Такой характер изменений может свидетельствовать, с одной стороны, о росте синаптического выброса, с другой, – о деградации дофамина при введении этанола с предшествующей морфинизацией. Результаты наших исследований показали, что поэтапное введение 1% морфина гидрохлорида и этанола приводит к интенсификации синтеза ДА и уменьшению содержания тирозина, 3-МТ и ГВК по сравнению с ОМИ (табл. 2), что указывает на активизацию функционирования дофаминергической системы при комплексном воздействии морфина и этанола в стриатуме в сравнении с однократным введением наркотика.

Введение ПАВ в режиме этанол+морфин приводило к двукратному росту содержания тирозина по сравнению с контрольными значе-

ниями, а также снижению концентрации ДА (на 26%) и росту уровней тирозина и 3-МТ (на 47 и 77%, соответственно) в стриатуме по сравнению с группой ОАИ. Проведенное сравнение нейромедиаторных изменений в данном регионе головного мозга в группах морфин+этанол (5-я гр.) и этанол+морфин (4-я гр.) выявило достоверно значимое увеличение содержания тирозина, а также 3-МТ (на 66 и 46%, соответственно) и снижение уровня ГВК (на 54%) у экспериментальных животных 5-й группы (табл. 2).

Острая комплексная интоксикация этанолом и морфином, а также ОАИ и ОМИ не приводили к существенному нарушению функционирования дофаминергической системы в коре больших полушарий головного мозга крыс, однако сопровождалась ростом концентрации НА и тирозина. Динамика изменений уровня НА в данном отделе мозга при воздействии морфина и этанола, по всей видимости, свидетельствует о недостаточности адаптивных механизмов регуляции норадренергической нейротрансмиссии в реализованных экспериментальных условиях.

В стриатуме отмечались признаки гиперфункции дофаминергической нейромедиаторной системы при ОАИ и гипофункции при ОМИ. Совместное введение ПАВ в режиме морфин+этанол приводило к несколько большим изменениям функционального состояния дофаминергической системы, чем в режиме этанол+морфин, что проявлялось увеличением содержания ГВК и снижением уровня 3-МТ по сравнению с кон-

тролем и соответствующими показателями 5-й группы. Данные изменения, возможно, объясняются особенностями топографии дофаминовых нейронов в головном мозге: в стриатуме крыс находится один из основных дофаминзависимых путей – нигростриатный, – самый мощный в дофаминергической системе. Повышенное содержание тирозина во всех экспериментальных группах в коре больших полушарий и стриатуме может стать причиной торможения синтеза белков мозга из-за повреждающего токсического воздействия этанола и морфина.

Острая алкогольная интоксикация не приводила к изменению показателей серотонинергической системы в коре больших полушарий головного мозга крыс. Тогда как однократное введение морфина на фоне неизменной концентрации СА сопровождалось значительным повышением уровня его предшественника и продукта распада – 5-окситриптофана и 5-ОИУК, а также незаменимой аминокислоты – триптофана – в данном отделе мозга по сравнению с 1-й и 2-й группами (табл. 2). Вместе с тем в литературных данных встречаются сведения о снижении концентрации СА в мозговой ткани в ответ на однократное воздействие этанола; данные различия могут наблюдаться из-за использования разных дозировок морфина и от изучаемого отдела головного мозга [15].

Однократное введение морфина в коре больших полушарий не приводило к статистически значимому изменению уровня СА, однако вызы-

**Таблица 2.** – Содержание биогенных аминов и аминокислот при острой комплексной интоксикации этанолом и морфином в стриатуме головного мозга крыс (морфин – 10 мг/кг, этанол – 3,5 г/кг)

**Table 2.** – The content of biogenic amines and amino acids in acute complex intoxication with ethanol and morphine in the striatum of the rat brain (morphine - 10 mg/kg, ethanol – 3,5 g/kg)

Группы нмоль/г	К (1-я группа)	Э (2-я группа)	М (3-я группа)	М+Э (4-я группа)	Э+М (5-я группа)
Тирозин	81,443 (62,157; 93,03)	94,698 (80,496; 111,085)	105,438* (100,086; 150,007)	95,219* (85,666; 97,943)	132,860* ° # (104,350; 136, 896)
ДОФА	0,230 (0,207; 0,236)	0,120 (0,096; 0,152)	0,147 (0,064; 0,198)	0,096 (0,054; 0,113)	0,167 (0,065; 0,200)
Дофамин	59,444 (58,324; 68,67)	72,642 * (63,344; 74,957)	44,445*° (25,950; 56,947)	66,919* (59,974; 69,174)	57,324° (55,428; 57,982)
3,4-ДОФУК	8,148 (7,762; 9,36)	10,111 (8,978; 10,540)	9,343 (8,049; 9,635)	8,413° (5,933; 9,329)	10,500 # (9,240; 12,576)
ГВК	2,969 (2,509; 3,639)	7,229 * (4,736; 8,26)	3,832° (2,338; 5,711)	6,779* • (6,104; 7,644)	5,157 # (4,676; 5,991)
3-метокситирамин	2,720 (1,520; 3,283)	1,436 * (1,138; 1,613)	2,634° (2,203; 3,324)	1,781 * • (1,583; 1,949)	3,560° # (3,166; 3,644)
Норадреналин	1,077 (0,779; 1,15)	1,408 (1,218; 1,417)	0,956° (0,802; 1,257)	1,574 (1,126; 1,951)	1,124 (0,849; 1,283)
Триптофан	37,658 (26,507; 54,43)	35,577 (32,921; 42,218)	67,933*° (63,649; 76,544)	37,255* (35,331; 41,608)	74,957 * ° # (68,506; 86,630)
5-окситриптофан	0,086 (0,055; 0,12)	0,178 * (0,116; 0,191)	0,106° (0,096; 0,118)	0,175* • (0,130; 0,186)	0,132 (0,111; 0,162)
Серотонин	3,540 (2,595; 4,56)	3,416 (3,027; 3,861)	3,842 (3,487; 4,385)	3,983 (3,492; 4,638)	3,825 (3,514; 4,226)
5-ОИУК	4,926 (3,983; 6,140)	4,001 (3,725; 4,636)	5,576*° (5,183; 7,104)	4,713* (4,605; 5,878)	6,222* ° # (5,994; 6,303)

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

вало понижение содержания 5-окситриптофана и 5-ОИУК в сравнении с ОМИ, а также уменьшение уровня триптофана в сравнении с группой ОАИ (табл. 2).

Введение морфина с предшествующей алкоголизацией приводило к двукратному повышению концентрации триптофана и 5-окситриптофана в сравнении с 1-й, 2-й и 4-й экспериментальными группами в коре больших полушарий. Данные нейромедиаторные изменения указывают на характерные особенности совместного воздействия обоих ПАВ на серотонинергическую нейромедиаторную систему в лобной доле головного мозга крыс (табл. 2).

В стриатуме крыс наблюдаются несколько иные нейромедиаторные изменения. Однократное введение этанола приводило к двукратному превышению контрольных значений концентрации 5-окситриптофана на фоне неизменной концентрации самого нейромедиатора – СА (табл. 2).

Острая морфиновая интоксикация приводила к определенным изменениям серотонинергической системы. Концентрация самого СА при этом не изменялась, но наблюдалось статистически значимое увеличение уровня его метаболита – 5-ОИУК, а также содержания триптофана по сравнению с контролем и 2-й группой. Кроме того, выявлено значительное снижение содержания 5-окситриптофана в данном отделе мозга в сравнении с аналогичным показателем при острой алкогольной интоксикацией (табл. 2).

Проведение комплексной интоксикации в режиме морфин+этанол не приводило к изме-

нению содержания СА в стриатуме крыс. Вместе с тем в данном отделе мозга наблюдалось достоверно значимое увеличение уровня 5-окситриптофана по сравнению с контролем (на 203%) и с 3-й экспериментальной группой (на 80%), а также незначительное уменьшение концентрации 5-ОИУК в сравнении с контрольными значениями и триптофана на фоне ОМИ, что может свидетельствовать об усилении оборота серотонина в данных экспериментальных условиях (табл. 2).

При алкогольно-морфиновой интоксикации в стриатуме на фоне неизменной концентрации СА наблюдалось значительное увеличение уровня его предшественника и метаболита – триптофана и 5-ОИУК – в сравнении с контролем (на 100 и 26%), 2-й (на 105 и 45%), а также 4-й группами (на 102 и 29%, соответственно) (табл. 2).

### Выводы

Таким образом, однократное комплексное введение этанола и морфина в разной очередности сопровождается нейромедиаторными изменениями в дофаминергической и серотонинергической системах коры больших полушарий и стриатума крыс. Наиболее выраженные сдвиги при этом отмечены в изменении показателей серотонинергической системы. Параметры дофаминергической системы изменялись преимущественно в стриатуме головного мозга крыс при введении этанола с предшествующим морфином.

### Литература

1. Нейрохимические механизмы формирования абстинентного синдрома при опиатной наркомании: роль опиоидергических нейромедиаторных систем / А. И. Головкин [и др.] // *Нейрохимия*. – 2003. – Т. 20, № 4. – С. 245-258.
2. 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.
3. Николишин, А. Е. Алкогольная зависимость и депрессия: дофаминовая нейромедиация как ключ к изучению коморбидности / А. Е. Николишин, А. Г. Гофман, А. О. Кибитов // *Наркология*. – 2016. – № 8. – С. 80-87.
4. Effects of sequential ethanol exposure and repeated high-dose methamphetamine on striatal and hippocampal dopamine, serotonin and glutamate tissue content in Wistar rats / A. H. Almalki [et al.] // *Neurosci Lett*. – 2018. – Vol. 665. – P. 61-66. – doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.043.
5. Центральные нейрохимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности и зависимости (обзор литературы) [Электронный ресурс] / В. Б. Долго-Сабуров [и др.] // *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. – 2011. – Т. 12. – С. 1423-1436. – Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art117.html>. – Дата доступа: 20.09.2019.
6. Баршполец, В. В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В. В. Баршполец, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2009. – Т. 72, № 3. – С. 44-49.
7. Пивоварчик, М. В. Участие опиоидной и дофаминовой систем мозга в реализации аддиктивных свойств этанола / М. В. Пивоварчик // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2003. – № 4. – С. 3-6.
8. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения при острой алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // *Нейрохимия*. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 137-141. – doi: 10.1134/S1819712410020091.
9. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы ствола и мозжечка головного мозга при экспериментальной хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2011. – № 4. – С. 58-61.
10. 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.
11. 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. – doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556.
12. 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. – С. 17-23.
13. Шарабчиев, Ю. Т. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века / Ю. Т. Шарабчиев, В. В. Антипов, С. И. Антипова // Медицинские новости. – 2014. – № 8. – С. 6-11.
  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.
  15. Курсов, С. В. Острое отравление этанолом / С. В. Курсов, К. Г. Михневич, В. И. Кривобок // Медицина неотложных состояний. – 2012. – Т. 46-47, № 7-8. – С. 22-35.
- ### References
1. Golovko AI, Leonteva LV, Golovko SI, Romanenko OI, Konoplin DA, Rudnev VV. Nejrohimičeskie mehanizmy formirovanija abstinentsnogo sindroma pri opiatnoj narkomanii: rol opioidergičeskikh nejromediatornyh sistem [Neurochemical Mechanisms of Withdrawal Syndrome in Opiate Addiction: the Role of Opioidergic Neurotransmitter Systems]. *Nejrohimičeskij žurnal* [Neurochemical Journal]. 2003;20(4):245-258. (Russian).
  2. Vostrikov VV, Pavlenko VP, Shabanov PD. Biohimičeskie markery alkogolnoj i opiatnoj zavisimosti. *Obzory po kliničeskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii* [Reviews on clinical pharmacology and drug therapy]. 2004;3(3):18-55. (Russian).
  3. Nikolishin AE, Gofman AG, Kibitov AO. Alkogolnaja zavisimost i depressija: dofaminovaja nejromediacija kak ključ k izučeniju komorbidnosti [Alcohol dependence and depression: dopamine neuromediation as the clue to the study of comorbidity]. *Narkologija* [Narcology]. 2016;8:80-87. (Russian).
  4. Almalki AH, Das SC, Alshehri FS, Althobaiti YS, Sari Y. Effects of sequential ethanol exposure and repeated high-dose methamphetamine on striatal and hippocampal dopamine, serotonin and glutamate tissue content in Wistar rats. *Neurosci Lett*. 2018;665:61-66. doi: 10.1016/j.neulet.2017.11.043.
  5. Dolgo-Saburov VB, Petrov AN, Lisickij DS, Beljaev VA. Centralnye nejrohimičeskie jeffekty ostrogo i hroničeskogo vozdejstvija jetanola. Mehanizmy tolerantnosti i zavisimosti (obzor literatury) [The central neurochemical effects of acute and chronic influence of ethanol. The mechanisms of tolerance and dependence (review)] [Internet]. *Medline.ru. Rossijskij biomedicinskij žurnal*. 2011;12(4):1423-1436. Available from: <http://www.medline.ru/public/art/tom12/art117.html>. (Russian).
  6. Barishpolec VV, Fedotova JuO, Saponov NS. Strukturno-funkcionalnoja organizacija dofaminergičeskoj sistemy golovnogo mozga. *Jekspierimentalnaja i kliničeskaja farmakologija* [Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology]. 2009;72(3):44-49. (Russian).
  7. Pivovarchik MV. Učastie opioidnoj i dofaminovoj sistem mozga v realizacii additivnyh svojstv jetanola. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2003;4(4):3-6. (Russian).
  8. Lelevich SV, Lelevich VV, Doroshenko EM. Nejromediatornye narushenija pri ostroj alkogolnoj intoksikacii [Neurotransmitter changes in rat brain following acute alcohol intoxication]. *Nejrohimičeskij žurnal* [Neurochemical Journal]. 2010;4(2):137-141. doi: 10.1134/S1819712410020091. (Russian).
  9. Lelevich SV, Barkovskij EV. Nejromediatornye sistemy stvola i mozzhečka golovnogo mozga pri jekspierimentalnoj hroničeskoj alkogolnoj i morfinovoj intoksikacii. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;4(36):58-61. (Russian).
  10. Lelevich VV, Kurbat MN, Lelevich SV. Nejromediatornye mehanizmy opiatnoj narkomanii. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2006;3(15):12-15. (Russian).
  11. Jaltonskij VM, Sirota NA, Jaltonskaja AV. Sochetannoe upotreblenie narkotikov i drugih psihoaktivnyh veshhestv 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).
  12. Bohan NA, Blagov LN, Kurgak DI. Komorbidnost opioidnoj narkomanii i alkogolizma u bolnyh mladogo vozrasta: kliničeskie varianty dvojnogo diagnoza [Comorbidity of opioid addiction and alcoholism in patients of young age: clinical variants of the double diagnosis]. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova* [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2012;112(5):17-23. (Russian).
  13. Sharabčiev JuT, Antipov VV, Antipova SI. Komorbidnost – aktualnaja nauchnaja i nauchno-praktičeskaja problema mediciny XXI veka. *Medicinskie novosti*. 2014;8:6-11. (Russian).
  14. Doroshenko EM, Snezhitskij VA, Lelevich VV. Struktura puła svobodnyh aminokislot i ih proizvodnyh plazmy krovi u pacientov s ishemičeskoj boleznju serdca i pojavleniem hroničeskoj serdečnoj nedostatčnosti [Structure of the pool of free amino acids and their derivatives in plasma of patients with ischemic heart disease and chronic cardiac insufficiency]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2017;15(5):551-555. doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556. (Russian).
  15. Kursov SV, Mihnevich KG, Krivobok VI. Ostroe otravlenie jetanolom [Acute Poisoning with Ethanol]. *Medicina неотложных состояний* [Emergency medicine]. 2012;46-47(7-8):22-35. (Russian).

# THE STATE OF NEUROTRANSMITTER SYSTEMS IN SOME PARTS OF THE RAT BRAIN IN ACUTE COMPLEX INTOXICATION WITH MORPHINE AND ALCOHOL

Velichko I. M., Lelevich S. V., Lelevich V. V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Background.* In narcological practice, the problem of opioid dependence complicated by alcoholism occupies one of the main positions among serious diseases.

*Purpose.* To study the parameters of dopaminergic and serotonergic systems in the cerebral cortex and the striatum of the rat brain with a single comprehensive administration of morphine hydrochloride and ethanol.

*Material and methods.* The experiment was carried out on male rats. The following groups were formed: the controls, those with acute alcohol intoxication, those with acute morphine intoxication, those receiving morphine followed by ethanol administration 12 hours later, those receiving ethanol followed by morphine administration 12 hours later.

*Results.* A joint single administration of ethanol and morphine led to changes in the serotonin system in the cerebral cortex and in the striatum. To a lesser extent these combinations of psychoactive substances influenced on the changes in the dopamine system in the studied brain regions.

*Conclusions.* The combined use of surfactants can lead to unpredictable metabolic changes in the central nervous system.

**Keywords:** ethanol, morphine hydrochloride, brain, cerebral cortex, striatum, dopamine, serotonin.

**For citation:** Velichko IM, Lelevich SV, Lelevich VV. The state of neurotransmitter systems in some parts of the rat brain with acute complex intoxication with morphine and alcohol. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2019;17(5):523-529. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-5-523-529>

**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: 28.06.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 19.09.2019