

СОСТОЯНИЕ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ МОРФИН-АЛКОГОЛЬНОМ ПОСТИНТОКСИКАЦИОННОМ СИНДРОМЕ

И. М. Величко, С. В. Лелевич



Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Опиоидная наркомания, возникшая на фоне предшествующего алкоголизма (или наоборот), – актуальная проблема в клинической практике. Изменения дофаминергической нейромедиации после отмены совместного воздействия этанола и морфина в настоящее время не ясны.

Цель. Изучение метаболитов дофаминергической системы в коре больших полушарий, стриатуме и среднем мозге крыс спустя разные сроки отмены 5-суточной морфин-алкогольной интоксикации.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 43 белых беспородных крысах-самцах. С помощью метода ВЭЖХ определены уровни метаболитов дофаминергической системы после отмены совместного введения морфина и этанола.

Результаты и выводы. Выраженность изменений метаболитов дофаминергической системы при морфин-алкогольной абстиненции определяется длительностью и регионом головного мозга. Через одни сутки после отмены введения обоих психоактивных веществ в стриатуме и коре больших полушарий наблюдалось снижение концентрации дофамина. В отдаленные сроки отмены интоксикации морфином и этанолом (третьи, седьмые сутки) были выявлены процессы ускорения оборота дофамина в среднем мозге и снижение концентрации нейромедиатора в стриатуме.

Ключевые слова: этанол, морфина гидрохлорид, кора больших полушарий, стриатум, средний мозг, дофамин.

Для цитирования: Величко, И. М. Состояние дофаминергической системы головного мозга крыс при морфин-алкогольном постинтоксикационном синдроме / И. М. Величко, С. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 3. С. 311-317. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-311-317>.

Введение

Абстинентный синдром – следствие прекращения длительного приема психоактивных веществ (ПАВ), сопровождается симптомами разной степени тяжести [1, 2]. Это проявляется нарушениями психического состояния, неврологическими расстройствами, что зависит от срока введения, дозы и типа ПАВ. Наиболее быстро абстинентный синдром формируется при алкоголизме [3], тогда как потребление гашиша сопровождается наиболее медленным формированием данного состояния [4].

Ранее была продемонстрирована направленность нейрохимических отклонений при алкогольном абстинентном синдроме (ААС). Экспериментальный ААС сопровождается стадийными изменениями компонентов дофаминергической системы в стволе головного мозга и таламусе. Спустя сутки отмены введения этанола отмечалось накопление дофамина и нормализация его уровня через трое суток, а через семь дней – снижение концентрации нейромедиатора [5]. При морфиновом абстинентном синдроме (МАС) наблюдается снижение выброса дофамина в вентральной области покрышки, а также опиаты перестают оказывать подавляющее действие на нейроны голубоватого пятна, что приводит к выделению большого количества норадреналина [6]. В свою очередь клинические признаки МАС сопровождаются ростом содержания дофамина в биологических жидкостях и тканях организма, что является следствием артериальной гипертензии, учащения пульса, нарушения сна, высокой тревожности [2, 6].

Вещества, потребление которых вызывает болезненное пристрастие (опиаты, алкоголь, амфетамин, никотин), влияют на деятельность системы вознаграждения, центральное звено которой – дофаминергические нейроны вентральной области покрышки среднего мозга и других лимбических структур [6, 7, 8]. Воздействие ПАВ на систему вознаграждения приводит к высвобождению дофамина, который опосредует формирование эйфории и формирует мотивацию к их повторному потреблению [5, 9]. Прием ПАВ независимо от их природы и механизма действия вызывает рост уровня дофамина в головном мозге [3, 6].

Авторы акцентируют внимание на проблеме сочетанного использования нескольких психоактивных или наркотических веществ, одновременное или чередующееся потребление разных ПАВ, что может оказывать более разрушительное воздействие, чем при зависимости только от одного вещества [10]. В литературе описаны разные формы комплексного употребления алкоголя и опиоида как взрослым населением, так и подростками, присутствуют клинические данные о психологических особенностях пациентов с такими формами зависимости [10, 11, 12]. Один из важнейших аспектов изучения нейрохимических нарушений при абстинентном морфин-алкогольном синдроме – динамичность изменений дофаминергической системы после прекращения потребления ПАВ. Данный аспект проблемы изучен недостаточно, что не позволяет дать ответ о времени достижения нейрохимической нормализации после окончания комплексной интоксикации.

Цель работы – изучение метаболитов дофаминергической системы в коре больших полушарий, стриатуме и среднем мозге крыс спустя разные сроки отмены 5-суточной морфин-алкогольной интоксикации.

Материал и методы

Для проведения эксперимента использовались крысы-самцы (43 белых беспородных) массой 180-220 г, находящихся на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде. Опыты проводились с учетом правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований. Моделирование морфин-алкогольного постинтоксикационного синдрома осуществлялось путем внутрибрюшинного (в/б) введения раствора морфин гидрохлорида (1%) в дозе 10 мг/кг и через 12 часов внутривенного (в/в) – 25% раствора этанола в дозе 3,5 г/кг на протяжении 5 суток. Животных декапитировали через 3 часа (2 гр.), 1 сутки (3 гр.), 3 суток (4 гр.) и 7 суток (5 гр.) после последнего введения этанола. Особи контрольной группы (1 гр.) получали эквивалентные количества изотонического раствора хлористого натрия в/б и через 12 часов в/в на протяжении 5 суток. Животные контрольной группы были разделены на равные подгруппы, которых декапитировали через 3 часа, 1, 3 и 7 суток после последнего введения физ. раствора.

Далее у крыс на холоде выделяли головной мозг, отбирали вентральную часть лобной доли, верхний и нижний холмики среднего мозга вместе с покрывкой и черной субстанцией, стриатум, которые замораживали в жидком азоте. Затем образцы тканей (20-80 мг) взвешивали и гомогенизировали, после чего центрифугировали при 4°C 15 минут 16000 g, супернатант немедленно отделяли от осадка.

Уровень нейромедиатора (дофамина), его предшественников и метаболитов (тирозина, диоксифенилаланина (ДОФА), диоксифенилуксусной кислоты (3,4-ДОФУК), гомованилиновой кислоты (ГВК), норадреналина) определяли на колонке Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм, 2,1×150 мм (Agilent). Калибровка осуществлялась с помощью смеси стандартов, содержащей 10 мкМ определяемых веществ. Прием и обработка хроматограмм осуществлялась с помощью программно-аппаратного комплекса Agilent OpenLab C.01.05, обработка хроматограмм – по методу внутреннего стандарта [13].

Показатели в группах не соответствовали закону нормального распределения (согласно W-критерию Шапиро-Уилка, смещение пика гистограмм, а также наличие различий между средними и медианами). Данные обрабатывались с использованием пакета программ Statistica 10,0 (SN: AXAR207F394425FA-Q), были использованы непараметрические методы. Множественные сравнения между несколькими группами проводили с помощью теста Краскела-Уоллиса. Для оценки различий количественных признаков между двумя независимыми группами применен критерий Манна-Уитни. Данные представлены в виде медианы и рассеяния (25, 75%). Для вы-

явления различий между двумя и более группами объектов по нескольким переменным одновременно был использован многомерный статистический анализ – пошаговый дискриминантный анализ.

Результаты и обсуждение

Форсированная пятисуточная морфин-алкогольная интоксикация (2-я гр.) сопровождалась статистически значимым снижением содержания дофамина (на 42%) и 3,4-ДОФУК (на 30%) в стриатуме (табл. 1). Более низкий уровень 3,4-ДОФУК может свидетельствовать о снижении активности дофаминергической системы в данном регионе мозга на фоне комплексной пятидневной интоксикации обоими ПАВ. Следует отметить, что это согласуется с ранее полученными данными по уменьшению концентрации дофамина в коре больших полушарий и таламусе крыс при семидневном введении алкоголя [14, 15], а также в стволе и таламической области после семисуточной интоксикации морфином [15]. Поочередное введение двух ПАВ не приводило к изменению изучаемых показателей в коре больших полушарий и среднем мозге крыс во 2-й группе по сравнению с контролем (табл. 2, 3).

В дофаминергической системе выделяют отдельные подсистемы, основные из которых – мезокортикальная, мезолимбическая и нигростриатная, тела нейронов которых находятся на уровне среднего мозга, коры лобной доли и гипоталамической области [6, 16, 17]. При этом один из основных дофаминзависимых путей – нигростриатный, аксонами нейронов этого тракта выделяется около 80% дофамина головного мозга [8, 17]. Выявленные нейромедиаторные изменения в стриатуме после морфин-алкогольной интоксикации указывают на перестройку функционального состояния ЦНС, что является одним из звеньев формирования патохимической картины данного состояния.

Наибольшая выраженность поведенческих проявлений синдрома отмены у экспериментальных животных наблюдается при суточной абстиненции [5, 18]. Авторы считают, что пусковой механизм синдрома отмены – это усиление дефицита нейротрансдачи, которое развивается после прекращения поступления ПАВ в организм [5, 6, 10, 16].

Через 24 часа отмены введения обоих ПАВ (3-я гр.) в коре больших полушарий и среднем мозге повышается содержание тирозина по сравнению с контролем (табл. 1, 3), что может быть следствием трансформации пула свободных аминокислот или изменения транспорта данной аминокислоты через гематоэнцефалический барьер. При этом уровень дофамина в коре больших полушарий снижен на 31%, в стриатуме – на 39% в сравнении с контролем (табл. 1, 2). В последнем регионе мозга на высоте абстиненции уменьшается содержание 3,4-ДОФУК (на 39%) по сравнению с контрольными значениями, что может свидетельствовать о снижении оборота дофамина в стриатуме.

Таблица 1. – Содержание метаболитов дофаминергической системы (нмоль/г) в стриатуме крыс в динамике абстинентного синдрома после комплексной интоксикации морфином и этанолом
Table 1. – The content of metabolites of the dopaminergic system (nmole/g) in the striatum of rats in the dynamics of withdrawal syndrome after combined intoxication with morphine and ethanol

	Контроль 1 группа (n=8)	Морфин-алкогольная интоксикация 2 группа (n=9)	Одни сутки 3 группа (n=8)	Трое суток 4 группа (n=9)	Семь суток 5 группа (n=9)
Тирозин	40,01 (33,02; 41,92)	39,79 (39,10; 40,58)	43,76 (40,23; 48,62)	43,57 (42,86; 47,82)	43,08 (37,99; 48,15)
ДОФА	0,05 (0,04; 0,10)	0,05 (0,02; 0,08)	0,12 (0,05; 0,17)	0,12 (0,07; 0,14)	0,09 (0,05; 0,10)
Дофамин	49,31 (32,10; 52,42)	28,82 * (27,94; 34,42)	30,22 * (29,34; 32,89)	38,55 * • (33,57; 39,73)	35,22 * (30,65; 40,06)
3,4-ДОФУК	5,35 (4,14; 5,48)	3,73 * (2,47; 4,32)	3,25 * (2,62; 4,42)	4,39 (4,03; 4,55)	4,49 (4,00; 5,73)
ГВК	1,49 (1,19; 2,32)	1,96 (1,58; 2,13)	1,79 (1,34; 2,21)	1,64 (1,52; 1,86)	1,82 (1,51; 2,16)
Норадреналин	1,05 (0,90; 1,17)	1,06 (0,91; 1,29)	1,01 (0,70; 1,08)	1,02 (0,88; 1,04)	0,80 (0,70; 0,98)

* – достоверно значимое различие с контролем, ° – со 2-й; • – с 3-й; # – с 4-й группой при p<0,05

Таблица 2. – Содержание метаболитов дофаминергической системы (нмоль/г) в коре больших полушарий крыс в динамике абстинентного синдрома после комплексной интоксикации морфином и этанолом
Table 2. – The content of metabolites of the dopaminergic system (nmole/g) in the cerebral cortex of rats in the dynamics of withdrawal syndrome after combined intoxication with morphine and ethanol

	Контроль 1 группа (n=8)	Морфин-алкогольная интоксикация 2 группа (n=9)	Одни сутки 3 группа (n=8)	Трое суток 4 группа (n=9)	Семь суток 5 группа (n=9)
Тирозин	37,05 (28,04; 41,46)	45,23 * (40,44; 47,48)	52,29 * (45,83; 58,47)	49,90 * (41,68; 51,38)	46,09 * (42,14; 52,42)
ДОФА	0,09 (0,05; 0,12)	0,07 (0,05; 0,10)	0,08 (0,07; 0,12)	0,07 (0,04; 0,12)	0,08 (0,05; 0,9)
Дофамин	0,67 (0,55; 0,88)	0,86 (0,76; 0,97)	0,46 * ° (0,42; 0,53)	0,75 • (0,59; 0,81)	0,63 • (0,56; 0,73)
3,4-ДОФУК	0,27 (0,24; 0,28)	0,27 (0,26; 0,29)	0,21 (0,17; 0,24)	0,20 (0,14; 0,29)	0,25 (0,22; 0,30)
ГВК	0,82 (0,76; 1,04)	0,98 (0,89; 1,04)	0,92 (0,64; 1,15)	1,03 (0,71; 1,08)	0,67 (0,56; 0,84)
Норадреналин	4,78 (4,12; 5,60)	4,83 (4,43; 5,71)	4,44 (3,95; 5,12)	4,32 (4,20; 4,66)	4,63 (4,35; 5,08)

* – достоверно значимое различие с контролем, ° – со 2-й; • – с 3-й; # – с 4-й группой при p<0,05

Ранее было установлено, что ААС через сутки сопровождается ростом концентрации дофамина в коре больших полушарий [5]. В этой же работе отмечено, что при МАС спустя 36 часов наблюдалось увеличение продуктов катаболизма нейромедиатора – 3,4-ДОФУК и ГВК. Изменения дофаминергической системы в ткани головного мозга через одни сутки отмены морфин-алкогольной интоксикации отличаются от таковых при классической морфиновой абстиненции и схожи с алкогольной.

Результаты пошагового дискриминантного анализа подтвердили наличие изменений компонентов дофаминергической системы в коре больших полушарий при отмене комплексного воздействия морфина и этанола. Коэффициент лямбда Уилкса равен 0,43, $F(8,74)=4,78$,

$p<0,0001$. Наибольший вклад в разделительную способность 1 дискриминантной функции (кор. 1) вносят переменные дофамина и тирозина и являются наиболее информативными показателями по значениям F-констант Фишера, этими показателями объясняются различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции $r=0,67$). Функция 1 ответственна за 74% объясненной дисперсии. Наибольший вклад во 2 дискриминантную функцию (кор. 2) вносят переменные дофамина и тирозина. Функция 2 ответственна за 36% объясненной дисперсии ($r=0,47$). Была построена диаграмма рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций, где видно, что наблюдения, принадлежащие одинаковым группам, локализованы в определенных

Таблица 3. – Содержание метаболитов дофаминергической системы (нмоль/г) в среднем мозге крыс в динамике абстинентного синдрома после комплексной интоксикации морфином и этанолом
Table 3. – The content of metabolites of the dopaminergic system (nmole/g) in the midbrain of rats in the dynamics of withdrawal syndrome after combined intoxication with morphine and ethanol

	Контроль 1 группа (n=8)	Морфин-алкогольная интоксикация 2 группа (n=9)	АС 1 сутки 3 группа (n=8)	АС 3 суток 4 группа (n=9)	АС 7 суток 5 группа (n=9)
Тирозин	27,51 (23,13; 33,36)	31,31 (29,16; 38,20)	39,09 * ° (35,96; 42,26)	37,33 * (32,27; 39,58)	35,95 * (34,66; 42,18)
ДОФА	0,05 (0,03; 0,10)	0,04 (0,03; 0,05)	0,05 (0,02; 0,07)	0,07 (0,03; 0,08)	0,06 (0,05; 0,06)
Дофамин	0,42 (0,37; 0,52)	0,45 (0,38; 0,51)	0,48 (0,40; 0,55)	0,58 * ° • (0,55; 0,73)	0,68 * ° • (0,51; 0,70)
3,4-ДОФУК	0,55 (0,43; 0,90)	0,81 (0,70; 0,87)	0,83 (0,64; 0,91)	1,24 * • (1,06; 1,40)	1,06 * • (0,90; 1,29)
ГВК	0,75 (0,66; 0,91)	0,98 (0,83; 1,11)	0,76 (0,70; 0,83)	0,82 (0,65; 1,03)	0,88 (0,79; 1,03)
Норадреналин	5,62 (5,21; 5,90)	4,91 (4,19; 5,00)	5,16 (4,09; 6,19)	5,65 (5,48; 6,29)	5,39 (4,84; 5,70)

* – достоверно значимое различие с контролем, ° – со 2-й; • – с 3-й; # – с 4-й группой при $p < 0,05$.

областях плоскости. Результаты, отраженные на рисунке 1, подтверждают изменения метаболитов дофаминергической системы при отмене совместного воздействия алкоголя и опиоида через 1 сутки, по отношению к контрольной группе, что сопровождается смещением центроидов указанных групп относительно первого корня (кор. 1).

Через трое суток отмены комплексной интоксикации (4-я гр.) в коре больших полушарий и среднем мозге сохраняется повышенный уровень тирозина в сравнении с контролем (табл. 2, 3). При этом содержание дофамина в коре больших полушарий нормализуется, а в стриатуме остается пониженным (на 22%), как и при предыдущем

сроке абстиненции (3-я гр.), а в среднем мозге повышается на 38% по сравнению с контрольной группой (табл. 1-3). Следует отметить, что увеличение сроков морфин-алкогольной абстиненции от 1 до 3 суток сопровождается накоплением дофамина во всех изучаемых отделах мозга – в среднем мозге на 21%, стриатуме на 27%, а в коре больших полушарий – на 63%. Возрастание уровня 3,4-ДОФУК на фоне повышенного содержания дофамина в среднем мозге у особей 4-й группы может быть признаком ускорения оборота нейромедиатора в данном отделе.

В свою очередь ААС через трое суток сопровождался ростом содержания дофамина в коре больших полушарий и не изменялся в стриатуме [5]. Тогда как при МАС в те же сроки отмены снижалась концентрация нейромедиатора в среднем мозге и таламической области [19]. Как видно, отмена комплексного введения морфина и алкоголя спустя трое суток отличается от таковой при классической алкогольной и морфиновой абстиненции.

Данные пошагового дискриминантного анализа указывают на наличие отклонений дофаминергической нейромедиации в среднем мозге при моделировании морфин-алкогольного постинтоксикационного синдрома (рис. 2). Коэффициент лямбда Уилкса равен 0,26, $F(20,11)=2,86$, $p < 0,0001$. Наибольший вклад в первую дискриминантную функцию (кор. 1) вносят переменные ДОФА, ГВК и тирозин. Функция 1 ответственна за 70% объясненной дисперсии ($r=0,76$). Наибольший вклад во вторую дискриминантную функцию (кор. 2) вносят переменные ДОФА, дофамин и тирозин. Функция 2 ответственна за 14% объясненной дисперсии ($r=0,50$). Анализируя результаты, отраженные на рисунке 2, отметим, что самое большое расстояние между центроидами группы 1, 3 суток и группой контроля относительно первого корня (кор. 1).

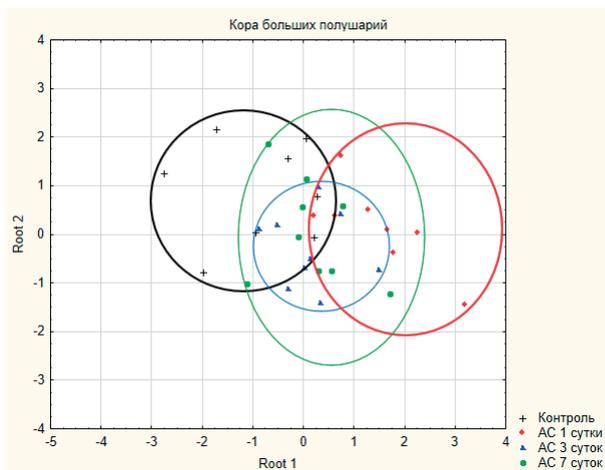


Рисунок 1. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных метаболитов дофаминергической системы в коре больших полушарий при отмене морфин-алкогольной интоксикации

Figure 1. – Location of the realizations of the experimental groups for the pool of the studied metabolites of the dopaminergic system in the cerebral cortex in morphine-alcohol intoxication withdrawal

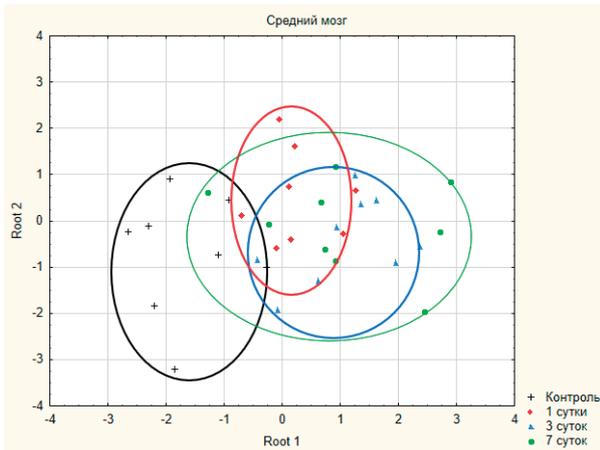


Рисунок 2. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных метаболитов дофаминергической системы в среднем мозге при отмене морфин-алкогольной интоксикации
Figure 2. – Location of the realizations of the experimental groups for the pool of the studied metabolites of the dopaminergic system in the midbrain in the withdrawal of morphine-alcohol intoxication

Спустя 7 суток отмены введения морфина и алкоголя (5 гр.) изменения изучаемых показателей в структурах мозга схожи с таковыми при трехсуточной абстиненции (4-я гр.). В коре больших полушарий и среднем мозге остается повышенным содержание тирозина, тогда как в стриатуме уровень этой аминокислоты не отличался от контроля (табл. 1-3). У особей 5-й группы сохраняется разнонаправленный характер изменений уровня дофамина в разных структурах головного мозга – в среднем мозге он повышен, в стриатуме снижен, а в коре больших полушарий не отличается от аналогичного показателя в контрольной группе. Наряду с этим в среднем мозге повышено содержание метаболита дофамина – 3,4-ДОФУК. Увеличение концентрации дофамина в среднем мозге согласуется с ростом данного нейромедиатора в такие же сроки отмены при ААС, однако не соответствует изменениям при МАС в данных экспериментальных условиях [5, 19].

Проведение пошагового дискриминантного анализа показало выраженность отклонений определяемых показателей в стриатуме. Критерий Фишера $F(16,11)=3,02$, $p<0,0001$, $\lambda=0,32$, это подтверждает статистическую значимость данной модели, где дофамин был наиболее информативным показателем. Наибольший вклад в 1 дискриминантную функцию (кор. 1) вносят переменные норадреналина, дофамина и тирозина. Функция 1 ответственна за 67% объясненной дисперсии ($r=0,71$). Наибольший вклад во 2 дискриминантную функцию (кор. 2) вносят переменные тирозин, 3,4-ДОФУК и дофамин. Функция 2 ответственна за 11% объясненной дисперсии ($r=0,49$). Для наглядного представления результатов разделения совокупностей изучаемых показателей на классы были построены диаграммы рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций. Из диаграммы видно, что наблюдения, принадле-

жащие одинаковым группам, локализованы в определенных областях плоскости. При этом самое большое расстояние между центроидами группы контроля и групп 1, 3, 7 суток (рис. 3) в стриатуме относительно 1 дискриминантной функции (кор. 1).

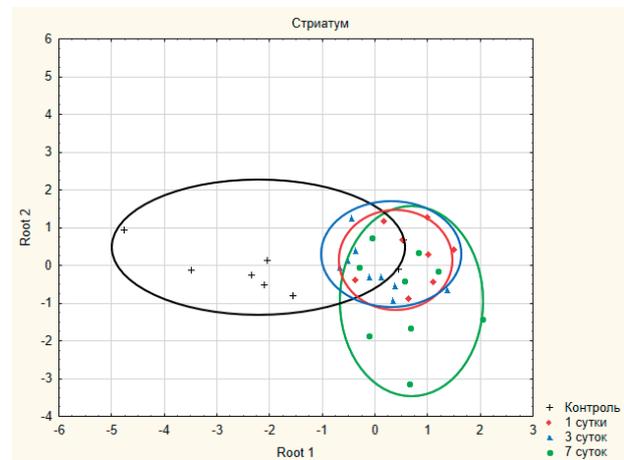


Рисунок 3. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных метаболитов дофаминергической системы в стриатуме при отмене морфин-алкогольной интоксикации
Figure 3. – Location of the realizations of the experimental groups for the pool of the studied metabolites of the dopaminergic system in the striatum in the withdrawal of morphine-alcohol intoxication

Таким образом, при морфин-алкогольном абстинентном синдроме отмечается изменение функционального состояния дофаминергической системы головного мозга, что подтверждается отклонениями содержания нейромедиатора и его метаболитов. Эти изменения имеют региональную специфику и зависят от длительности абстиненции. Следует отметить, что картина нейромедиаторных нарушений в головном мозге после прекращения введения морфина и этанола имеет ряд отличий от таковых при классической алкогольной [5] или морфиновой абстиненции [6].

Выводы

1. Направленность и выраженность изменений содержания метаболитов дофаминергической системы в нервной ткани при морфин-алкогольной абстиненции определяется ее длительностью и регионом головного мозга, они в большей степени проявляются в стриатуме и среднем мозге.

2. Морфин-алкогольный абстинентный синдром приводит к снижению содержания дофамина в коре больших полушарий и стриатуме через одни сутки отмены обоих ПАВ, что подтверждается результатами пошагового дискриминантного анализа.

3. В отдаленные сроки морфин-алкогольной абстиненции (3-7 суток) наблюдается разнонаправленный характер изменений уровня дофамина в разных структурах головного мозга – он повышен в среднем мозге, снижен в стриатуме и не изменяется в коре больших полушарий.

Литература

- Morphine-element interactions – The influence of selected chemical elements on neural pathways associated with addiction / P. Kupnicka [et al.] // *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. – 2020. – Vol. 60. – P. 126495. – doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126495.
- Никифоров, И. А. Сомато-неврологические расстройства при злоупотреблении психоактивными веществами / И. А. Никифоров // *Актуальные вопросы восстановительной медицины*. – 2005. – № 3. – С. 41-47.
- Гофман, А. Г. Клиника алкогольного абстинентного синдрома / А. Г. Гофман // *Вопросы наркологии*. – 2012. – № 6. – С. 82-90.
- Погосов, А. В. Гашишная наркомания / А. В. Погосов // *Руководство по аддиктологии : учебное пособие / под ред. В. Д. Менделевича. – Санкт-Петербург : Речь, 2007. – Гл. 13. – С. 342-356.*
- Лелевич, С. В. Состояние нейромедиаторных систем в некоторых отделах головного мозга крыс в динамике алкогольного постинтаксикационного синдрома / С. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2011. – Т. 74, № 2. – С. 29-33.
- Молекулярные и клеточные механизмы опиоидной наркомании / В. В. Внук [и др.] // *Журнал фундаментальной медицины и биологии*. – 2013. – № 3. – С. 4-12.
- 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.
- Баришполец, В. В. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В. В. Баришполец, Ю. О. Федотова, Н. С. Сапронов // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2009. – Т. 72, № 3. – С. 44-49.
- Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal / P. Devoto [et al.] // *Psychopharmacology*. – 2002. – Vol. 160, № 2. – P. 220-224. – doi: 10.1007/s00213-001-0985-y.
- Коммуникативные особенности больных с сочетанной зависимостью от героина и алкоголя / С. П. Елшанский [и др.] // *Вестник Мининского университета*. – 2019. – Т. 7, № 1. – С. 1-19. – doi: 10.26795/2307-1281-2019-7-1-12.
- Благов, Л. Н. Опиоидная зависимость, осложненная алкоголизмом: клинико-психопатологические особенности и проблемы диагностики / Л. Н. Благов, Д. И. Кургак // *Международный медицинский журнал*. – 2005. – № 2. – С. 41-47.
- Бохан, Н. А. Коморбидность опиоидной наркомании и алкоголизма у молодых людей: 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.
- 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. 551-556. – doi: 10.25298/2221-8785-2017-15-5-551-556.
- Влияние алкоголизации матерей на созревание дофаминовой системы мозга плодов крыс в пренатальный и ранний постнатальный периоды / П. Д. Шабанов [и др.] // *Вопросы наркологии*. – 2017. – № 11 (159). – С. 49-61.
- Лелевич, С. В. Нейромедиаторные нарушения в головном мозге при хронической интоксикации алкоголем и морфином в эксперименте / С. В. Лелевич // *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук*. – 2011. – № 2. – С. 49-56.
- Sulzer, D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission / D. Sulzer // *Neuron*. – 2011. – Vol. 69, № 4. – P. 628-649. – doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.010.
- Дофаминергическая система мозга / О. И. Колотилова [и др.] // *Вестник Брянского государственного университета*. – 2014. – № 4. – С. 97-106.
- Becker, J. A. J. Differential behavioral and molecular alterations upon protracted abstinence from cocaine versus morphine, nicotine, THC and alcohol / J. A. J. Becker, B. L. Kieffer, J. Le Merrer // *Addict Biol*. – 2017. – Vol. 22, № 5. – P. 1205-1217. – doi: 10.1111/adb.12405.
- Лелевич, С. В. Характеристика нейромедиаторных систем головного мозга крыс при экспериментальной алкогольной и морфиновой абстиненции / С. В. Лелевич // *Вопросы наркологии*. – 2011. – № 1. – С. 61-71.

References

- Kupnicka P, Kojder K, Metyka E, Kapczuk P, Jeżewski D, Gutowska I, Gosghorska M, Chlubek D, Baranowska-Bosiacka I. Morphine-element interactions – The influence of selected chemical elements on neural pathways associated with addiction. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*. 2020;60:126495. doi: 10.1016/j.jtemb.2020.126495.
- Nikiforov IA. Somato-nevrolgicheskie rasstrojstva pri zloupotreblenii psihoaktivnymi veshhestvami [Somato-neurological disorders in psychoactive substance abuse]. *Aktualnye voprosy vosstanovitelnoj mediciny* [Actual problems of the restorative medicine]. 2005;3:41-47. (Russian).
- Gofman AG. Klinika alkogolnogo abstinentnogo sindroma [Clinical picture of the alcohol withdrawal syndrome]. *Voprosy narkologii* [Journal of addiction problems]. 2012;6:82-90. (Russian).
- Pogosov AV. Gashishnaja narkomanija. In: Mendelevich VD, editor. *Rukovodstvo po addiktologii*. Sankt-Peterburg (Russia): Rech; 2007. Ch. 13; p. 342-356. (Russian).
- Lelevich SV, Doroshenko EM. Sostojanie nejromediatornyh sistem v nekotoryh otdelah golovnogogo mozga krysv v dinamike alkogolnogo postintaksikacionnogo sindroma [Dynamics of neuromediator system state in some parts of rat brain under conditions of alcohol abstinence syndrome]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2011;74(2):29-33. (Russian).
- Vnukov VV, Chernikova IV, Miliutina NP, Anaian AA, Panchenko LF. Molekuljarnye i kletochnye mehanizmy opijnoj narkomanii [Molecular and cellular mechanisms of opium addiction]. *Zhurnal fundamentalnoj mediciny i biologii* [Fundamental Medicine and Biology]. 2013;3:4-12. (Russian).
- Lelevich SV, Doroshenko EM. Sostojanie nejromediatornyh sistem v mozzhechke i stvole golovnogogo mozga krysv pri odnokratnom vvedenii morfina [State of neuromediator systems in rat cerebellum and brain stem upon single intake of morphine]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2009;72(5):11-14. (Russian).
- Barishpolec VV, Fedotova JuO, Saproinov NS. Strukturno-funkcionalnaja organizacija dofaminergicheskoy sistemy golovnogogo mozga [Structural and functional organization of the dopaminergic system of the brain]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija* [Experimental and Clinical Pharmacology]. 2009;72(3):44-49. (Russian).
- Devoto P, Flore G, Pira L, Diana V, Gessa GL. Co-release of noradrenaline and dopamine in the prefrontal cortex after acute morphine and during morphine withdrawal. *Psychopharmacology*. 2002;160:220-224. doi: 10.1007/s00213-001-0985-y.
- Elshanskii SP, Osipova EI, Semenov DV, Bykov RS. Kommunikativnye osobennosti bolnykh s sochetannoi zavisimosti ot geroina i alkogolia [Communicative features of patients with combined dependence on heroin and alcohol]. *Vestnik Mininского universiteta* [Bulletin of Minin University]. 2019;7(1):1-19. doi: 10.26795/2307-1281-2019-7-1-12. (Russian).
- Blagov LN, Kurgak DI. Opioidnaja zavisimost, oslozhnennaja alkogolizmom: kliniko-psihopatologicheskie osobennosti i problemy diagnostiki [Opioid dependence complicated by alcoholism: clinical and psychopathological features and problems of diagnosis]. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal* [International Medical Journal]. 2005;2:41-47. (Russian).
- Bokhan NA, Blagov LN, Kurgak DI. Komorbidnost opioidnoi narkomanii i alkogolizma u bolnykh mladogo 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 psikiatrii im. S.S.*

- Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]. 2012;112(5):17-23. (Russian).
13. 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 [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).
 14. Shabanov PD, Airapetov MI, Bychkov ER, Morozov VI, Pavlenko VP. Vlijanie alkogolizacii materej na sozrevanie dofaminovoj sistemy mozga plodov krysov v prenatalnyj i rannij postnatalnyj periody [Effects of maternal alcohol consumption during pregnancy on maturation of the dopaminergic system in fetal rat brain in prenatal and early postnatal periods]. *Voprosy narkologii* [Journal of addiction problems]. 2017;11(159):49-61. (Russian).
 15. Lelevich SV. Nejromediatornye narusheniya v glavnom mozge pri hronicheskoj intoksikacii alkogolem i morfinom v jeksperimente [Neurotransmitter disorders in the brain in chronic alcohol and morphine intoxication in experiment]. *Vesci Nacyjanal'naj akademii navuk Belarusi. Seryja medycynskih navuk* [Bulletin of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical Science Series]. 2011;2:49-56. (Russian).
 16. Sulzer D. How addictive drugs disrupt presynaptic dopamine neurotransmission. *Neuron*. 2011;69(4):628-649. doi: 10.1016/j.neuron.2011.02.010.
 17. Kolotilova OI, Koreniuk II, Khusainov DR, Cheretaev IV. Dofaminergicheskaja sistema mozga [Dopaminergic system of the brain]. *Vestnik Bryanskogo gosudarstvennogo universiteta* [Bulletin of the Bryansk State University]. 2014;4:97-106. (Russian).
 18. Becker JAJ, Kieffer BL, Merrer JLe. Differential behavioral and molecular alterations upon protracted abstinence from cocaine versus morphine, nicotine, THC and alcohol. *Addict Biol*. 2017;22(5):1205-1217. doi: 10.1111/adb.12405.
 19. Lelevich SV. Harakteristika nejromediatornyh sistem glavnogo mozga krysa pri jeksperimental'noj alkogolnoj i morfinovoj abstinencii [Characteristics of neuromediator systems in rats' brains in experimental alcoholic and morphine withdrawals]. *Voprosy narkologii* [Journal of addiction problems]. 2011;1:61-71. (Russian).

THE STATE OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM OF THE RATS' BRAIN IN THE MORPHINE-ALCOHOLIC POST-INTOXICATION SYNDROME

I. M. Vialichko, S. V. Lelevich

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. Opioid addiction, which has arisen against the background of previous alcoholism (or vice versa), is an urgent problem in clinical practice. The change in dopaminergic neuromediation after the withdrawal of the combined effect of ethanol and morphine is currently not clear what was the goal for our study.

Purpose. Study of metabolites of the dopaminergic system in the cerebral cortex, striatum and midbrain of rats after different periods of withdrawal of 5-day morphine-alcohol intoxication.

Material and methods. The experiments were carried out on 43 white outbred male rats. Using the HPLC method, the levels of metabolites of the dopaminergic system were determined after the withdrawal of the combined administration of morphine and ethanol.

Results and conclusions. The severity of changes in metabolites of the dopaminergic system during morphine-alcohol withdrawal is determined by the duration and region of the brain. One day after the withdrawal of both psychoactive substances in the striatum and cerebral cortex, a decrease in the concentration of dopamine was observed. In the long-term periods of abolition of intoxication with morphine and ethanol (3, 7 days), the processes of acceleration of dopamine turnover in the midbrain and a decrease in the concentration of the neurotransmitter in the striatum were revealed.

Keywords: ethanol, morphine hydrochloride, cerebral cortex, striatum, midbrain, dopamine.

For citation: Vialichko IM, Lelevich SV. The state of the dopaminergic system of the rat's brain in the morphine-alcoholic post-intoxication syndrome. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2021;19(3):311-317. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-3-311-317>.

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 / Vialichko 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

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 25.02.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 20.05.2021