

## ЭФФЕКТЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛИЗАЦИИ И ГИПОДИНАМИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС



А. Е. Мамедова, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов  
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

*Цель – определить характер изменений содержания дофамина и его метаболитов в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) на фоне гиподинамии (ГД).*

*Материал и методы.* Опыты проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 180-220 г. Моделирование ГД проводилось путем помещения крыс в индивидуальные клетки-пеналы, ограничивающие их подвижность, на сроки 14 и 28 суток. Для моделирования ХАИ животным предоставлялся раствор этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 14 и 28 суток.

*Определение содержания компонентов дофаминергической системы (тирозина, 3,4-диоксифенилаланина, дофамина, гомованилиновой кислоты (ГВК), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и норадреналина) проводилось с использованием ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии.*

*Результаты.* ГД в течение 14 суток сопровождается признаками активации дофаминергической системы в гипоталамусе и коре больших полушарий головного мозга крыс. При ХАИ сроком 28 суток отмечаются признаки снижения активности нейромедиаторной системы в коре больших полушарий. Комплексное воздействие ГД и ХАИ в течение 14 и 28 суток приводит к усилению оборота дофамина в коре больших полушарий головного мозга крыс.

*Выводы.* При комплексном воздействии ХАИ и ГД наиболее выраженные изменения наблюдаются в коре больших полушарий и сопровождаются на 14-е сутки повышением уровней ГВК и ДОФУК, а на 28-е сутки – увеличением концентрации ГВК.

**Ключевые слова:** гипоталамус, кора больших полушарий, мозжечок, дофамин, этанол.

*Для цитирования:* Эффекты воздействия хронической алкоголизации и гиподинамии на показатели дофаминергической системы некоторых отделов головного мозга крыс / А. Е. Мамедова, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2023. Т. 21, № 2. С. 172-178. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-172-178>

### Введение

Дофаминергическая нейромедиаторная система головного мозга имеет ведущее значение в формировании наркотической зависимости, в том числе алкогольной. Биохимические аспекты формирования данного состояния широко изучались как в эксперименте, так и в клинике [1]. Этанол резко активизирует мезокортиколимбическую дофаминовую систему и при хроническом употреблении вызывает функциональные изменения в системе вознаграждения мозга [2]. Анатомическим ядром системы вознаграждения являются дофаминергические нейроны вентральной области покрышки, которые проецируются на прилежащее ядро, миндалевидное тело, префронтальную кору и другие структуры переднего мозга [3, 4]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что мезокортиколимбическая дофаминовая система участвует как в положительных, так и в отрицательных подкрепляющих эффектах этанола [2]. Во-первых, показано, что этанол вызывает дозозависимое возбуждение дофаминергических нейронов VTA *in vivo* и *in vitro* [4]. Точно так же этанол вызывал повышение уровня дофамина в прилежащем ядре, что выступает одним из факторов, связывающих мезолимбическую дофаминовую систему с вознаграждением [5]. В настоящее время общепризнано, что после многократного воздействия вызывающих привыкание веществ адаптивные изменения про-

исходят на молекулярном и клеточном уровне в мезолимбическом пути дофамина [4].

Дофаминергическая система играет важную роль в таких функциональных процессах, как двигательный контроль, мотивация, вознаграждение, когнитивная функция, материнское и репродуктивное поведение [6]. Дофамин является нейротрансмиттером, синтезируемым как в центральной нервной системе, так и на периферии, оказывает свое действие при контакте с рецепторами, связанными с G-белком [7]. Выделяют пять подтипов рецепторов дофамина: D1, D2, D3, D4 и D5 [6].

Болезнь Паркинсона сопровождается сильным снижением содержания дофамина в стриатуме, что приводит к выраженному двигательному дефициту [6]. Это указывает на особую роль дофамина в регуляции двигательной активности. Дофамин через контроль лобно-подкорковых кругов, замыкающихся через стриатум, прежде всего хвостатое ядро, может влиять на когнитивные процессы, связанные с лобной долей [8].

Гиподинамия (ГД) сопровождается длительным уменьшением частоты и объема мышечной деятельности, что приводит к снижению силы мышц и работоспособности, уменьшению мышечной массы, изменению водно-солевого обмена, нарушению прочности костной ткани, снижению функций сердечно-сосудистой системы, снижению реактивности и общей астениза-

ции организма [9]. Это приводит к повышению риска развития ишемической болезни сердца – в том числе атеросклероза, гипертонии, ожирения, сахарного диабета [10].

В человеческой популяции часто алкогольная интоксикация сочетается с малоподвижным образом жизни, то есть ГД. В научной практике двухфакторных экспериментов по комбинированному воздействию алкоголизации и ГД ранее не проводилось. В этой связи несомненный интерес представляет изучение состояния дофаминергической нейромедиаторной системы в разных структурах головного мозга при комплексном воздействии данных факторов.

**Цель** – определить содержание дофамина и его метаболитов в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке крыс при хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) на фоне ГД.

### **Материал и методы**

Опыты проводились на беспородных белых крысах-самцах массой 180-220 г. Возраст животных на момент включения в эксперимент составил 2 месяца. Моделирование ГД проводилось путем помещения крыс в индивидуальные клетки-пеналы, ограничивающие их подвижность, на сроки 14 и 28 суток [9]. Контрольная группа животных находилась в общей клетке с обычным двигательным режимом.

При моделировании ХАИ животные получали раствор этанола в качестве единственного источника жидкости в течение 14 и 28 суток. В течение первой недели использовался 10% раствор этанола, в течение второй недели – 15%, в течение третьей недели и далее – 20% раствор. Средняя степень алкоголизации в группах с ХАИ (4 и 5 группы) составила 8,4-9,2 г/кг массы тела, а в группах с комплексным воздействием ХАИ и ГД (6 и 7 группы) – 10,2-11,3 г/кг.

Формировались следующие экспериментальные группы: 1 – контроль, 2 – гиподинамия 14 суток (ГД 14), 3 – гиподинамия 28 суток (ГД 28), 4 – хроническая алкогольная интоксикация сроком 14 суток (ХАИ 14), 5 – хроническая алкогольная интоксикация сроком 28 суток (ХАИ 28), 6 – гиподинамия + ХАИ 14 суток (ГД+ХАИ 14), 7 – гиподинамия + ХАИ 28 суток (ГД+ХАИ 28). Декапитацию проводили на 15-е и 29-е сутки от начала эксперимента. Все манипуляции выполнялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных».

Определение содержания компонентов дофаминергической системы (тирозина, 3,4-диоксифенилаланина (ДОФА), дофамина, гомованилиновой кислоты (ГВК), диоксифенилуксусной кислоты (ДОФУК) и норадреналина) проводилось с использованием ион-парной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) хлорнокислых экстрактов ткани с детектированием по природной флуоресценции в своей модификации прибором Agilent 1200 [11]. Прием данных и обработка хроматограмм проводилась с помощью программы Agilent ChemStation C.01.05 с ручной коррекцией базовой линии, в

режиме расчета по внутреннему стандарту с использованием одноуровневой калибровки.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q) с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок после контроля нормальности распределения с помощью критерия Колмагорова-Смирнова. В случае отклонения распределения от нормального достоверность различий проверяли с помощью теста Краскела-Уоллиса и критерия Манна-Уитни. Для удобства все показатели выражали в виде медианы (Me) и квартилей (25, 75%). Статистически значимыми различия между группами считали при  $p < 0,05$ . Для выявления различий между несколькими группами объектов по нескольким переменным одновременно был использован многомерный статистический анализ – пошаговый дискриминантный анализ.

### **Результаты и обсуждение**

Двухнедельная ГД (2 группа), а также ГД сроком 28 суток (3 группа) сопровождаются статистически значимым снижением концентрации тирозина в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке по сравнению с контролем (таблица). Несмотря на то, что тирозин – предшественник дофамина, надо отметить, что на образование последнего идет лишь незначительная часть данной аминокислоты. На сегодняшний день остаются малоизученными показатели фонда свободных аминокислот в головном мозге при ГД. В то же время отмечается повышение содержания свободных аминокислот в плазме крови при снижении двигательной активности, что объясняется усилением распада мышечных белков [9]. Снижение уровня тирозина в разных структурах мозга при ГД может быть следствием двух обобщенных причин – снижение его транспорта через гематоэнцефалический барьер и более активное вовлечение в биосинтез белков и пептидов [12].

При ХАИ сроком 14 суток (4 группа) в изученных нами отделах головного мозга крыс отмечается повышение концентрации тирозина. Эти изменения могут быть следствием нарушения механизмов формирования пула свободных аминокислот в нервной ткани на фоне алкоголизации. Ранее установлено двукратное снижение уровня тирозина в мозге крыс при назначении этанола и дисульфирама [13], а также снижение общего количества свободных аминокислот в плазме крови при хронической алкоголизации [12]. В то же время ХАИ приводит к повышению уровня тирозина в плазме крови, а также повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера для него под действием этанола [14, 15]. При увеличении сроков алкоголизации до 28 суток содержание тирозина во всех трех отделах мозга возвращается к контрольным значениям и становится статистически значимым ниже, чем в 4 группе. Однако при комплексном воздействии ХАИ и ГД в течение 14 суток (6 группа) концентрация тирозина в гипоталамусе ниже, чем в контрольной и 4 группах. В коре больших полу-

шарий и мозжечке уровень тирозина при этом ниже, чем во 2 и 4 группах, то есть ХАИ на фоне ГД усиливает снижение концентрации тирозина в указанных отделах мозга. При увеличении срока сочетанного воздействия алкогольной интоксикации и ГД до 28 суток (7 группа) содержание тирозина во всех трех указанных отделах мозга выше, чем в контрольной и 5 группах.

Изменения содержания метаболитов дофаминергической системы мозга в исследованных отделах мозга при ГД имеют региональную специфику. После 14-суточного снижения двигательной активности в коре больших полушарий повышается содержание ДОФУК, а в гипоталамусе концентрация ГВК (таблица). Уровень дофамина при этом не изменяется.

При увеличении срока ГД до 28 суток (3 группа) в коре больших полушарий происходит падение содержания ДОФА по отношению к контролю и 2 группе, а уровень ДОФУК возвращается к контрольным значениям. В гипоталамусе при этом наблюдается снижение концентрации ГВК по сравнению со 2 группой. Полученные результаты в определенной степени указывают на снижение функциональной активности дофаминергической системы при ГД, которая в основном проявляется в коре больших полушарий и не зависит от длительности обездвиживания. Установлено, что 30-суточная ГД приводит к повышению содержания дофамина в синапсоммах сенсомоторной коры и хвостатого ядра параллельно с активацией моноаминоксидазы [16].

**Таблица** – Содержание метаболитов дофаминергической системы в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке крыс (нмоль/г) при ХАИ и ГД (медиана, 1-я и 3-я квартили)

**Table** – The content of indicators of the dopaminergic system in the cerebral cortex of rats (nmol/g) with chronic alcohol intoxication and hypodynamia (median, 1st and 3rd quartiles)

Показатель	1 группа (контр.)	2 группа (ГД 14)	3 группа (ГД 28)	4 группа (ХАИ 14)	5 группа (ХАИ 28)	6 группа (ГД+ХАИ 14)	7 группа (ГД+ХАИ 28)
Кора больших полушарий							
Тирозин	102,73 (90,15; 126,78)	<b>77,50 *</b> <b>(68,82; 85,61)</b>	<b>57,68 * °</b> <b>(54,70; 61,92)</b>	<b>170,37 *</b> <b>(153,40; 184,00)</b>	117,46 • (100,12; 127,70)	<b>58,18 * ° •</b> <b>(54,80; 73,56)</b>	<b>62,65 * ■</b> <b>(54,68; 80,67)</b>
ДОФА	0,13 (0,12; 0,28)	0,24 (0,14; 0,31)	<b>0,09 * °</b> <b>(0,07; 0,10)</b>	0,21 (0,08; 0,28)	0,08 (0,06; 0,18)	0,26 (0,17; 0,29)	<b>0,10 *</b> <b>(0,09; 0,14)</b>
Дофамин	0,73 (0,42; 0,92)	0,77 (0,50; 1,03)	0,55 (0,43; 0,78)	0,78 (0,64; 0,88)	0,46 • (0,32; 0,54)	0,61 • (0,46; 0,70)	0,50 (0,37; 0,88)
ГВК	1,34 (0,93; 1,45)	1,60 (0,94; 1,87)	1,06 (0,97; 1,83)	1,15 (1,02; 1,49)	1,27 (1,11; 1,55)	<b>1,74 * •</b> <b>(1,30; 1,95)</b>	<b>2,03 * Δ ■</b> <b>(1,70; 2,41)</b>
ДОФУК	2,96 (2,25; 3,93)	<b>4,42 *</b> <b>(4,01; 5,05)</b>	2,63 ° (2,47; 2,87)	2,78 (1,80; 4,64)	<b>2,25 *</b> <b>(1,49; 2,61)</b>	<b>4,95 *</b> <b>(3,08; 5,73)</b>	2,82 ■ (2,46; 3,19)
Гипоталамус							
Тирозин	114,88 (96,52; 137,56)	<b>75,62 *</b> <b>(70,51; 98,96)</b>	<b>75,93 *</b> <b>(64,29; 78,40)</b>	<b>171,18 *</b> <b>(134,42; 178,35)</b>	127,34 • (118,13; 134,98)	<b>69,58 * •</b> <b>(63,73; 79,47)</b>	<b>76,99 * ■</b> <b>(67,48; 82,02)</b>
ДОФА	0,09 (0,07; 0,15)	0,08 (0,06; 0,12)	0,08 (0,06; 0,10)	0,08 (0,06; 0,13)	0,08 (0,07; 0,12)	0,12 (0,10; 0,16)	0,13 Δ (0,10; 0,16)
Дофамин	2,68 (1,78; 3,12)	2,01 (1,89; 2,39)	2,13 (1,71; 2,39)	2,20 (1,91; 2,42)	2,83 (1,78; 3,02)	2,62 (1,05; 3,10)	1,93 (1,36; 2,53)
ГВК	1,27 (0,99; 1,30)	<b>1,71 *</b> <b>(1,33; 2,02)</b>	1,17 ° (1,02; 1,61)	1,13 (0,88; 1,32)	1,40 (1,30; 1,50)	<b>1,71 *</b> <b>(1,45; 1,98)</b>	1,38 (1,07; 1,92)
ДОФУК	2,67 (2,20; 2,88)	2,22 (2,03; 3,19)	2,17 (1,61; 2,90)	3,03 (1,77; 4,23)	2,77 (1,75; 3,73)	3,55 (2,87; 3,89)	1,96 (1,74; 2,56)
Мозжечок							
Тирозин	108,70 (96,07; 136,73)	<b>78,36 *</b> <b>(71,08; 88,24)</b>	<b>68,30 * °</b> <b>(55,81; 73,32)</b>	<b>175,56 *</b> <b>(147,00; 182,13)</b>	119,59 • (109,07; 133,12)	<b>61,52 * ° •</b> <b>(55,04; 67,91)</b>	<b>68,20 * ■</b> <b>(63,32; 77,79)</b>
ДОФА	0,06 (0,04; 0,12)	0,11 (0,08; 0,13)	0,05 ° (0,04; 0,06)	0,14 (0,10; 0,19)	0,05 • (0,04; 0,06)	0,16 (0,06; 0,20)	0,05 (0,04; 0,08)
Дофамин	0,37 (0,21; 0,56)	0,35 (0,32; 0,38)	0,35 (0,27; 0,44)	0,49 (0,42; 0,52)	0,33 (0,25; 0,41)	0,41 (0,35; 0,47)	0,34 (0,24; 0,49)
ГВК	1,54 (1,37; 2,17)	1,92 (1,67; 2,46)	1,41 (1,10; 1,56)	1,76 (1,69; 1,90)	1,31 • (1,27; 1,36)	2,06 (1,44; 2,47)	1,43 (1,21; 1,66)
ДОФУК	2,40 (1,97; 3,21)	3,16 (2,57; 4,16)	2,49 (2,08; 2,77)	3,12 (2,20; 3,69)	2,45 (1,51; 3,03)	4,21 (3,39; 4,90)	2,61 (2,03; 2,75)

Примечания – \* – статистически значимые изменения по сравнению с контрольной группой; ° – статистически значимые изменения по сравнению со 2 группой; Δ – статистически значимые изменения по сравнению с 3 группой; • – статистически значимые изменения по сравнению с 4 группой; ■ – статистически значимые изменения по сравнению с 5 группой

Однако при моделировании 30-суточной антиорто статической ГД не наблюдали статистически значимого изменения уровня дофамина в коре больших полушарий, гипоталамусе и мозжечке [17]. Определенные различия полученных результатов могут быть обусловлены разными способами моделирования ГД.

Алкогольная интоксикация сроком 14 суток (4 группа) не вызвала выраженных изменений концентрации ДОФА, дофамина и его метаболитов в изученных отделах мозга крыс. При увеличении срока алкоголизации до 28 суток (5 группа) в коре больших полушарий происходит статистически значимое увеличение концентрации дофамина по сравнению с 4 группой и ДОФУК по сравнению с контролем (таблица). В мозжечке при этом уровень ДОФА и ГВК ниже, чем в 4 группе. Снижение уровня дофамина в отдельных структурах мозга на 7, 14, 21 и 28-е сутки хронической алкогольной интоксикации, по данным некоторых исследований, может быть обусловлено внутрижелудочным введением этанола, что является хроническим стрессом для животных [18, 19].

Комплексное воздействие алкогольной интоксикации и ГД в течение 14 суток (6 группа) в коре больших полушарий вызывает уменьшение уровня дофамина по сравнению с 4 группой, повышение содержания ГВК и ДОФУК по сравнению с контролем и ГВК по отношению к 4 группе. В гипоталамусе в данных условиях наблюдается увеличение концентрации ГВК по сравнению с контролем и норадреналина по сравнению с 4 группой. Усиление распада дофамина может отражать компенсаторно-адаптивные изменения функционирования нервных клеток под влиянием комплексного воздействия двухнедельной алкоголизации на фоне ГД.

ХАИ на фоне ГД сроком 28 суток (7 группа) сопровождается наиболее выраженными изменениями в коре больших полушарий, где наблюдается снижение уровня ДОФА по сравнению с контролем, а также повышение концентрации ГВК по отношению к контролю, 3 и 5 группам, а ДОФУК – по сравнению с 5 группой.

Изменения содержания метаболитов дофаминергической системы в определенной мере указывают на то, что комплексное воздействие ХАИ и ГД в течение 14 суток вызывает повышение активности дофаминергической системы в коре больших полушарий и гипоталамусе, но при удлинении срока сочетанного воздействия указанных факторов до 28 суток активность дофаминергической системы гипоталамуса возвращается к контрольным значениям, а в коре остается высокой.

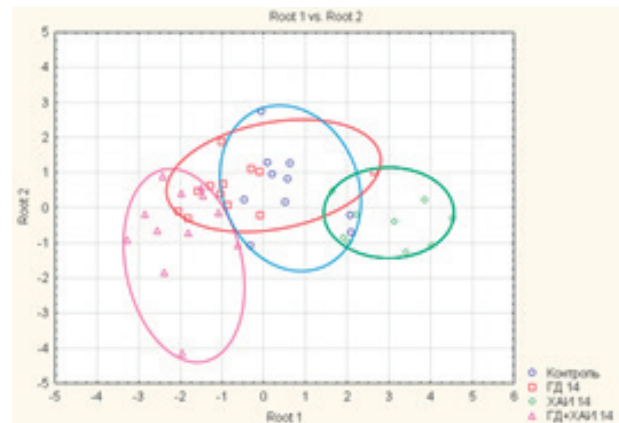
Результаты пошагового дискриминантного анализа подтвердили наличие изменений компонентов дофаминергической системы в исследованных отделах мозга как на начальных (14 суток), так и на более поздних сроках совместного воздействия этанола и ГД (28 суток). В коре больших полушарий при воздействии алкоголя и ГД в течение 14 суток коэффициент лямбда Уилкса  $\lambda=0,18$ , критерий Фишера  $F(12,92)=6,88$  при

$p<0,00001$ . Показателями, вносящими наиболее значимый вклад в разделение групп в данном отделе мозга, являются тирозин, ДОФУК и ГВК. При воздействии указанных факторов в течение 28 суток коэффициент лямбда Уилкса  $\lambda=0,16$ , критерий Фишера  $F(18,93)=4,64$  при  $p<0,00001$ . Наиболее значимые показатели – тирозин, ДОФУК, ГВК и норадреналин.

В гипоталамусе при воздействии алкоголя и ГД в течение 14 суток коэффициент лямбда Уилкса  $\lambda=0,30$ , критерий Фишера  $F(6,72)=9,80$  при  $p<0,00001$ . Наиболее значимые показатели – тирозин и ДОФУК. При увеличении сроков экспериментальной модели до 28 суток коэффициент лямбда Уилкса  $\lambda=0,22$ , критерий Фишера  $F(12,90)=5,86$  при  $p<0,00001$ . Показатели, вносящие наибольший вклад в разделение, – тирозин и ДОФА.

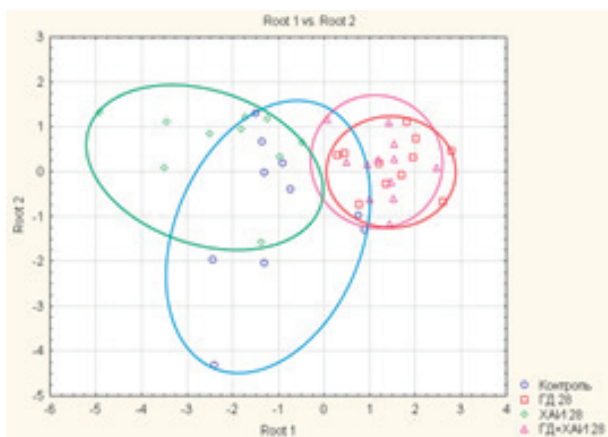
При анализе изменений в мозжечке (рис. 1 и 2) при сроке воздействия 14 суток коэффициент лямбда Уилкса  $\lambda=0,15$ , критерий Фишера  $F(15,97)=6,30$  при  $p<0,00001$ . Наиболее информативные показатели – тирозин и ДОФУК. При увеличении сроков экспериментального воздействия до 28 суток коэффициент лямбда Уилкса  $\lambda=0,20$ , критерий Фишера  $F(12,95)=6,45$  при  $p<0,00001$ . Наиболее значимый показатель – тирозин. Указанные выше данные подтверждают статистическую значимость проведенной модели.

Для наглядного представления результатов разделения совокупностей изучаемых показателей на классы в мозжечке были построены диаграммы рассеяния канонических значений в пространстве дискриминантных функций (рис. 1 и 2). На них визуализируется, что наблюдения, принадлежащие одинаковым группам, локализованы в определенных областях плоскости.



**Рисунок 1. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных метаболитов дофаминергической системы в мозжечке при воздействии ГД и алкогольной интоксикации в течение 14 суток**

**Figure 1. – Location of the implementations of the experimental groups for the pool of studied metabolites of the dopaminergic system in the cerebellum under the influence of hypodynamia and alcohol intoxication for 14 days**



**Рисунок 2. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных метаболитов дофаминергической системы в мозжечке при воздействии ГД и алкогольной интоксикации в течение 28 суток**

**Figure 2. – Location of the implementations of the experimental groups for the pool of studied metabolites of the dopaminergic system in the cerebellum under the influence of hypodynamia and alcohol intoxication for 28 days**

Из приведенных рисунков видно, что при двухнедельном воздействии (рис. 1) изучаемых факторов происходит частичное перекрывание массива данных контрольной группы и ГД, а эффекты от комплексного воздействия ГД и алкогольной интоксикации сильно смещены влево от остальных массивов данных. Это указывает на то, что реакция дофаминергической системы на комплексное воздействие алкогольной интоксикации и ГД отличается от таковой на каждый

### Литература

- Roberto, M. Synaptic targets: chronic alcohol actions / M. Roberto, F. P. Varodayan // *Neuropharmacology*. – 2017. – Vol. 122. – P. 85-99. – doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.013.
- Erdozain, A. M. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review / A. M. Erdozain, L. F. Callado // *Adicciones*. – 2014. – Vol. 26, № 4. – P. 360-370.
- Koob, G. F. Neurocircuitry of addiction / G. F. Koob, N. D. Volkow // *Neuropsychopharmacology*. – 2010. – Vol. 35. – P. 217-238. – doi: 10.1038/npp.2009.110.
- Baik, J. H. Dopamine signaling in reward-related behaviors / J. H. Baik // *Frontiers in neural circuits*. – 2013. – Vol. 7. – P. 152. – doi: 10.3389/fncir.2013.00152.
- Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens / I. Boileau [et al.] // *Synapse*. – 2003. – Vol. 49, № 4. – P. 226-231. – doi: 10.1002/syn.10226.
- Dopamine in Parkinson's disease / S. Latif [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2021. – Vol. 522. – P. 114-126. – doi: 10.1016/j.cca.2021.08.009.
- Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases / M. O. Klein [et al.] // *Cell. Mol. Neurobiol*. – 2019. – Vol. 39, № 1. – P. 31-59. – doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
- Левин, О. С. Дофаминергические системы в развитии когнитивных нарушений у пожилых: диагностические

из данных факторов по отдельности. При ХАИ на фоне ГД в течение 28 суток (рис. 2) происходит перекрывание данных с однофакторным воздействием ГД в течение 28 суток, это говорит о том, что при комплексном воздействии двух факторов ведущая роль отводится эффектам ГД. Таким образом, результаты пошагового дискриминантного анализа в определенной мере подтверждают попарное сравнение признаков в исследуемых условиях.

### Выводы

1. Снижение двигательной активности крыс в течение 14 суток приводит к увеличению содержания метаболитов дофамина в коре больших полушарий (ДОФУК), также в гипоталамусе (ГВК). Увеличение срока ГД до 28 суток снижает содержание основного предшественника дофамина – ДОФА – в коре больших полушарий мозга крыс.

2. ХАИ статистически значимо изменяет показатели дофаминергической системы в изученных отделах головного мозга крыс на 28-е сутки и проявляется уменьшением концентрации ДОФУК в коре больших полушарий.

3. Комплексное воздействие ГД и ХАИ в течение 14 суток существенно нарушает показатели, характеризующие дофаминергическую систему, особенно в коре больших полушарий, где наблюдается рост уровней ГВК и ДОФУК. Увеличение срока комплексного воздействия до 28 суток приводит к статистически значимым изменениям лишь в коре больших полушарий: снижению уровня ДОФА и повышению концентрации ДОФУК.

и терапевтические аспекты / О. С. Левин // *Неврология и ревматология*. – 2012. – № 1. – С. 26-29. – edn: RZQMYZ.

- Проблемы космической биологии / под ред. В. Н. Черниговского. – Москва : Наука, 1982. – Т. 44 : Обмен веществ при гиподинамии / И. В. Федоров. – 254 с.
- Association of physical inactivity with obesity, diabetes, hypertension and metabolic syndrome in the Chilean population / X. Díaz-Martínez [et al.] // *Rev. Med. Chil*. – 2018. – Vol. 146, № 5. – P. 585-595. – doi: 10.4067/s0034-98872018000500585.
- Дорошенко, Е. М. Биогенные моноамины, их предшественники и метаболиты в мозге крыс при экспериментальной недостаточности кровообращения / Е. М. Дорошенко, В. В. Лелевич // *Нейрохимия*. – 2020. – Т. 37, № 3. – С. 240-248. – doi: 10.31857/S1027813320030036. – edn: KQWRZK.
- Шейбак, В. М. Обмен свободных аминокислот и КоА при алкогольной интоксикации / В. М. Шейбак. – Гродно : ГрГМУ, 1998. – 153 с.
- Островский, Ю. М. Аминокислоты в патогенезе, диагностике и лечении алкоголизма / Ю. М. Островский, С. Ю. Островский. – Минск : Наука и техника, 1995. – 280 с.
- Борисенко, С. А. Влияние некоторых фармакологических веществ на изменение проницаемости гематоэнцефалического барьера для 14с-тирозина,

- вызванное этанолом / С. А. Борисенко, Ю. В. Буров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1987. – Т. 103, № 1. – С. 78-80.
15. Смирнов, В. Ю. Пулы свободных аминокислот крови, периферических тканей и головного мозга при хронической интоксикации у крыс / В. Ю. Смирнов, Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2014. – № 4 (48). – С. 70-74. – edn: TEWGYT.
  16. Панушева, Н. Н. Метаболизм биогенных аминов в субклеточных структурах двигательной системы головного мозга крыс при длительной гипокинезии / Н. Н. Панушева, Е. Л. Доведова // Нейрохимия. – 1985. – Т. 4, № 3. – С. 268-275.
  17. Влияние факторов космического полета, моделируемых в наземном эксперименте, на поведение, дискриминантное обучение и обмен моноаминов в различных структурах мозга / А. С. Штемберг [и др.] // Известия Российской академии наук. Серия биологическая. – 2014. – № 2. – С. 168-175. – doi: 10.7868/S0002332914020118. – edn: RVAJFR.
  18. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации : монография / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.
  19. Гуца, В. К. Нейромедиаторные нарушения в некоторых отделах головного мозга крыс и их коррекция при хронической и прерывистой алкогольной интоксикации / В. К. Гуца, С. В. Лелевич, В. М. Шейбак // Биомедицинская химия. – 2019. – Т. 65, № 1. – С. 21-27. – doi: 10.18097/PBMC20196501021. – edn: YZAAHB.
- ### References
1. Roberto M, Varodayan FP. Synaptic targets: chronic alcohol actions. *Neuropharmacology*. 2017;122:85-99. doi: 10.1016/j.neuropharm.2017.01.013.
  2. Erdozain AM, Callado LF. Neurobiological alterations in alcohol addiction: a review. *Adicciones*. 2014;26(4):360-370.
  3. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2010;35:217-238. doi: 10.1038/npp.2009.110.
  4. Baik JH. Dopamine signaling in reward-related behaviors. *Front Neural Circuits*. 2013;7:152. doi: 10.3389/fn-cir.2013.00152.
  5. Boileau I, Assaad JM, Pihl RO, Benkelfat C, Leyton M, Diksic M, Tremblay RE, Dagher A. Alcohol promotes dopamine release in the human nucleus accumbens. *Synapse*. 2003;49(4):226-231. doi: 10.1002/syn.10226.
  6. Latif S, Jahangeer DM, Razia M, Ashiq A, Ghaffar M, Akram AE, Allam A, Bouyahya L, Garipova MA, Shariati M, Thiruvengadam MA. Ansari Dopamine in Parkinson's disease. *Clin. Chim. Acta*. 2021;522:114-126. doi: 10.1016/j.cca.2021.08.009.
  7. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2019;39(1):31-59. doi: 10.1007/s10571-018-0632-3.
  8. Levin OS. Dofaminergicheskie sistemy v razvitiі kognitivnyh narushenij u pozhilyh: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. *Nevrologija i revmatologija*. 2012;1:26-29. (Russian).
  9. Fedorov IV. *Obmen veshhestv pri gipodinamii*. Moskva: Nauka; 1982. 254 p. (Chernigovskicij VN, editor. Problemy kosmicheskoj mediciny; vol. 44). (Russian).
  10. Diaz-Martinez X, Petermann F, Leiva AM, Garrido-Mendez A, Salas-Bravo C, Martinez MA, Labrana AM, Duran E, Valdivia-Moral P, Zagalaz ML, Poblete-Valderrama F, Alvarez C, Celis-Morales C. Association of physical inactivity with obesity, diabetes, hypertension and metabolic syndrome in the chilean population. *Rev Med Chil*. 2018;146(5):585-595. doi: 10.4067/s0034-98872018000500585.
  11. Doroshenko EM, Lelevich VV. Biogenic monoamines, their precursors, and metabolites in the brain of rats under experimental circulatory failure. *Neurochemical Journal*. 2020;37(3):240-248. doi: 10.31857/S1027813320030036. edn: KQWRZK. (Russian).
  12. Sheibak VM. *Obmen svobodnyh aminokislot i KoA pri alkohol'noj intoksikacii*. Grodno: GrGMU; 1998. 153 p. (Russian).
  13. Ostrovskij JuM. Aminokisloty v patogeneze, diagnostike i lechenii alkogolizma. Minsk: Nauka i tekhnika; 1995. 280 p. (Russian).
  14. Borisenko SA, Burov JuV. Vlijanie nekotoryh farmakologicheskikh veshhestv na izmenenie pronicaemosti gematojencefalicheskogo bar'era dlja 14s-tirozina, vyzvanoe jetanolom. *Byulleten' Eksperimental'noj Biologii i Mediciny*. 1987;103(1):78-80. (Russian).
  15. Smirnov VYu, Razvodovsky YuYe, Darashenka YaM. Chronic ethanol intoxication and pools of free amino acids of blood plasma, periferal tissues and brain of rats. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2014;4(48):70-74. edn: TEWGYT. (Russian).
  16. Panusheva NN, Dovedova EL. Metabolizm biogennyh aminov v subkletochnyh strukturah dvigatel'noj sistemy golovnogogo mozga krysv pri dlitel'noj gipokinezii. *Neurochemical Journal*. 1985;4(3):268-275. (Russian).
  17. Shtemberg AS, Kudrin VS, Klodt PM, Narkevich VB, Bazyan AS. Effects of space flight factors simulated in a ground-based experiment on the behavior, discriminant learning, and exchange of monoamines in different brain structures of rats. *Proceedings of the Russian Academy of Sciences. Biological Series*. 2014;2:168-175. doi: 10.7868/S0002332914020118. edn: RVAJFR. (Russian).
  18. Lelevich SV. Central'nye i perifericheskie mehanizmy alkohol'noj i morfinovoj intoksikacii. Grodno: GrGMU; 2015. 252 p. (Russian).
  19. Gushcha VK, Lelevich SV, Sheibak VM. Neurotransmitter disorders in some parts of the rat brain and their correction in chronic and intermittent alcohol intoxication. *Biomedicinskaya himiya*. 2019;65(1):21-27. doi: 10.18097/PBMC20196501021. edn: YZAAHB. (Russian).

## EFFECTS OF CHRONIC ALCOHOL ABUSE AND PHYSICAL INACTIVITY ON THE PARAMETERS OF THE DOPAMINERGIC SYSTEM OF SOME PARTS OF THE RAT BRAIN

A. E. Mamedova, V. V. Lelevich, E. M. Doroshenko, V. Y. Smirnov

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

*Purpose of work.* To determine the nature of changes in the content of dopamine and its metabolites in the cerebral cortex, hypothalamus and cerebellum of rats with chronic alcohol intoxication (CAI) against the background of physical inactivity (PI).

*Material and methods.* The experiments were carried out on outbred white male rats weighing 180-220 g. Modeling of PI was carried out by placing rats in individual cages-pencil cases, limiting their mobility, for periods of 14 and 28 days. To simulate CAI, the animals were provided with an ethanol solution as the only source of fluid for 14 and 28 days.

*Determination of the content of the components of the dopaminergic system* (tyrosine, 3,4-dioxyphenylalanine, dopamine, homovanillic acid (HVA), dihydroxyphenylacetic acid (DOPAC) and norepinephrine) was carried out using ion-pair high-performance liquid chromatography.

*Results.* PI for 14 days is accompanied by signs of activation of the dopaminergic system in the hypothalamus and cerebral cortex of rats. With CAI for a period of 28 days, there are signs of a decrease in the activity of the dopaminergic system in the cerebral cortex. The combined effect of PI and CAI for 14 and 28 days leads to an increase in dopamine turnover in the cerebral cortex of rats.

*Conclusions.* With the combined effect of CAI and PI, the most pronounced changes are observed in the cerebral cortex and are accompanied on the 14th day by an increase in the levels of HVA and DOPAC, and on the 28th day by an increase in the concentration of HVA.

**Key words.** Hypothalamus, cerebral cortex, cerebellum, dopamine, ethanol.

**For citation:** Mamedova AE, Lelevich VV, Doroshenko EM, Smirnov VY. Effects of chronic alcohol abuse and physical inactivity on the parameters of the dopaminergic system of some parts of the rat brain. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2023;21(2):172-178. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2023-21-2-172-178>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Financing.** The study was performed without external funding.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee.

**Об авторах / About the authors**

\*Мамедова Анастасия Евгеньевна / Mamedova Anastasija, e-mail: kopats\_93@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9186-3216

Лелевич Владимир Валерьянович / Lelevich Vladimir, e-mail: kbh@grsmu.by, ORCID: 0000-0001-9465-0255

Дорошенко Евгений Михайлович / Doroshenko Evgeny, e-mail: dgi03@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9939-8749

Смирнов Виталий Юрьевич / Smirnov Vitaly, e-mail: vit\_sm@mail.ru, ORCID: 0000-0002-9162-0613

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 06.02.2023

Принята к публикации / Accepted for publication: 21.03.2023