

ISSN 1814-6023 (Print)

ISSN 2524-2350 (Online)

УДК 577.175.82:[611.814+611.815]:[547.943+547.262]-092.9

<https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-212-219>

Поступила в редакцию 14.12.2020

Received 14.12.2020

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

*Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь*

## **ИЗМЕНЕНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ В ГИПОТАЛАМУСЕ И СРЕДНЕМ МОЗГЕ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ КОМПЛЕКСНОЙ АЛКОГОЛЬНО-МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**Аннотация.** В последнее время все чаще стали выявлять случаи отягощения алкогольной патологии приемом наркотиков и наоборот. Имеются данные о важной роли дофаминовой системы в формировании пристрастия к наркотикам и алкоголю. Экспериментально длительное сочетанное действие психоактивных веществ (ПАВ) на нейромедиаторные изменения дофаминергической системы в головном мозге изучено недостаточно и требует более подробного рассмотрения.

Цель исследования – изучить изменения дофаминергической системы в гипоталамусе и среднем мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации, а также при комплексном введении морфина и этанола.

Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах. С помощью метода ВЭЖХ в отделах головного мозга были определены уровни дофамина и его метаболитов при хронической алкогольной интоксикации, а также при комплексном введении морфина и этанола с различной продолжительностью (7, 14 и 21 сут).

Хроническая алкогольная интоксикация приводила к признакам ускорения оборота дофамина только в гипоталамусе на 7-е и 14-е сутки и к его накоплению при трехнедельной алкоголизации. В среднем мозге отмечалось снижение концентрации нейромедиатора при введении этанола на протяжении 7 сут. Совместное введение ПАВ сопровождалось несколько иными изменениями: комплексная 7- и 21-дневная алкогольно-морфинная интоксикация сопровождалась накоплением дофамина в гипоталамусе и снижением оборота нейромедиатора в среднем мозге на 14-е и 21-е сутки.

**Ключевые слова:** этанол, морфина гидрохлорид, средний мозг, гипоталамус, дофамин, норадреналин

**Для цитирования:** Величко, И. М. Изменения дофаминергической системы в гипоталамусе и среднем мозге крыс при хронической комплексной алкогольно-морфинной интоксикации / И. М. Величко, С. В. Лелевич, В. В. Лелевич // Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук. – 2021. – Т. 18, № 2. – С. 212–219. <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-212-219>

**Ihona M. Vialichko, Sergei V. Lelevich, Vladimir V. Lelevich**

*Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus*

## **CHANGES IN THE DOPAMINERGIC SYSTEM IN THE HYPOTHALAMUS AND MIDBRAIN OF RATS AT CHRONIC COMPLEX ALCOHOL-MORPHINE INTOXICATION**

**Abstract.** Recently, there have been more and more indications of alcoholic pathology burdened by drug use and vice versa. It is evident that the dopamine system plays an important role in the development of addiction when using drugs and alcohol. Experimentally, the long-term combined effect of psychoactive substances on neuromediator changes in the dopaminergic system in the brain is poorly understood and requires more detailed consideration.

The aim of the study was to examine the changes in the dopaminergic system in the hypothalamus and midbrain of rats during chronic alcohol intoxication, as well as a complex administration of morphine and ethanol.

The experiments were carried out on white outbred male rats. Using the HPLC method, the levels of dopamine and its metabolites were determined in the regions of the brain during chronic alcohol intoxication, as well as with a combined administration of morphine and ethanol with various durations (7, 14 and 21 days).

Chronic alcohol intoxication led to the signs of acceleration of the dopamine turnover only in the hypothalamus on the 7th and 14th days and its accumulation during three weeks of alcoholization. In the midbrain, a decrease in the concentration of the neurotransmitter was revealed when ethanol was injected for 7 days. Co-administration of surfactants was accompanied by slightly different changes: complex 7- and 21-day alcohol-morphine intoxication is accompanied by the dopamine accumulation in the hypothalamus and the decrease in the neurotransmitter turnover in the midbrain on the 14th and 21st days.

**Keywords:** ethanol, morphine hydrochloride, midbrain, hypothalamus, dopamine, norepinephrine

**For citation:** Vialichko I. M., Lelevich S. V., Lelevich V. V. Changes in the dopaminergic system in the hypothalamus and midbrain of rats at chronic complex alcohol-morphine intoxication. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seriya meditsinskikh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series*, 2021, vol. 18, no. 2, pp. 212–219 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1814-6023-2021-18-2-212-219>

**Введение.** Хроническая алкогольная и наркотическая интоксикация представляют собой распространенные примеры длительных экзогенных химических воздействий на организм. Психоактивные вещества (ПАВ) действуют на определенные нейромедиаторные системы головного мозга, что вызывает формирование синдрома зависимости [1–4]. Среди структур, особенно чувствительных к токсическому действию этанола и опиоидов, одно из первых мест занимает центральная нервная система (ЦНС) [3–5].

Имеются данные, что нейрохимической основой зависимости от алкоголя и опиоидов является дисфункция дофаминовой нейротрансмиттерной системы мозга, затрагивающая в основном лимбические структуры мозга [1–5]. При хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) развивается дефицит катехоламинов, который может принимать угрожающий для жизнедеятельности организма характер [6, 7]. Длительное введение морфина в организм сопровождается менее выраженными изменениями содержания катехоламинов в мозге в сравнении с однократным действием наркотика, что указывает на развитие толерантности к эффектам наркотика [8–11].

ХАИ и хроническая морфиновая интоксикация (ХМИ) являются экспериментальным прообразом болезненного состояния, которое развивается у человека при длительном потреблении ПАВ. Формирование зависимости связывают с повреждающим действием этанола и опиоидов на мембраны клеток мозга [4], с торможением синтеза нуклеиновых кислот и белков [7, 8], а также с изменением функциональной активности нейромедиаторных систем [3, 5, 6, 10, 12].

В клинической практике нередко отмечают случаи совместного или попеременного потребления алкоголя и наркотических веществ [13, 14]. Проблема гетерогенности аддиктивных состояний в настоящее время является одной из главных в клинике наиболее тяжелых наркологических заболеваний. В связи с этим сохраняется острота дискуссии в отношении клинического толкования феномена опиоидной наркомании, осложненной алкоголизмом, и наоборот [13–15].

В экспериментальной практике отсутствуют данные об изменениях показателей дофаминергической системы при совместном длительном введении этанола и морфина, что явилось предпосылкой для выполнения данного исследования.

Цель исследования – изучение показателей дофаминергической системы в среднем мозге и гипоталамусе крыс при хронической алкогольной и комплексной алкогольно-морфиновой интоксикации.

Задача исследования – определить содержание дофамина, его предшественников и метаболитов в среднем мозге, а также в гипоталамусе крыс при ХАИ и комплексном воздействии этанола и морфина.

**Объекты и методы исследования.** Эксперименты были выполнены на беспородных крысах-самцах массой 180–220 г, находящихся на стандартном рационе вивария при свободном доступе к воде. Все опыты проводили с учетом «Правил и норм гуманного обращения с биологическими объектами исследований» (протокол № 1 от 30.01.2018 г. УО «ГрГМУ» на заседании комитета по биомедицинской этике). При моделировании ХАИ животным внутрижелудочно вводили 25 %-ный раствор этанола в дозе 3,5 г/кг 2 раза в сутки в течение 7, 14 и 21 сут. Комплексную морфиново-алкогольную интоксикацию (ХМИ + ХАИ) моделировали следующим образом: внутрибрюшинно вводили 1 %-ный раствор морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг, а через 12 ч внутрижелудочно – этанол в дозе 3,5 г/кг на протяжении 7, 14 и 21 сут. Особи контрольной группы получали эквивалентные количества изотонического раствора хлористого натрия. Декапитацию проводили через 1 ч после последнего введения этанола или физиологического раствора. Были сформированы следующие экспериментальные группы: 1 – контрольная; 2, 4, 6 – ХАИ на протяжении 7, 14 и 21 сут соответственно; 3, 5, 7 – ХМИ + ХАИ на протяжении 7, 14 и 21 сут соответственно.

После декапитации у крыс извлекали головной мозг и на холоде отбирали правый верхний и нижний холмик среднего мозга вместе с покрывкой и черной субстанцией и гипоталамус, которые замораживали в жидком азоте. Затем образцы тканей (20–80 мг) взвешивали и гомогенизировали в 10 объемах 0,2 М  $\text{HClO}_4$ , содержащей ванилиновую кислоту (VA, 10 мкМ), а также 50 мг/л ЭДТА и 50 мг/л  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  в качестве антиоксиданта, после чего 15 мин центрифугировали при 16 000 г и 4 °С, супернатант немедленно отделяли от осадка.

Уровни биогенных аминов, их предшественников и метаболитов (тирозина, диоксифенилаланина (ДОФА), дофамина, 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (3,4-ДОФУК), гомованилино-

вой кислоты (ГВК), норадреналина (НА)) определяли на колонке Zorbax Eclipse Plus C<sub>18</sub>, 3,5 мкм, 2,1×150 мм (Agilent); подвижная фаза: 0,1 М NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, 24 ммоль/л CH<sub>3</sub>COOH, pH 3,55, октилсульфонат натрия 110 мг/л, ЭДТА 0,1 мМ, с добавлением 5,2 об. % ацетонитрила. Скорость потока 0,2 мл/мин, температура колонки 27 °С. Детектирование по природной флуоресценции (280/340 нм). Калибровку осуществляли с помощью смеси стандартов, содержащей 10 мкМ определяемых веществ. Для приема и обработки хроматограмм использовали программно-аппаратный комплекс Agilent OpenLab C.01.05 с применением метода внутреннего стандарта [16].

Распределение значений ряда показателей в группах не соответствовало закону нормальному распределению (согласно *W*-критерию Шапиро–Уилка, наличие различий между средними и медианами, а также смещение пика гистограмм). Данные обрабатывали с использованием непараметрических методов с помощью пакета программ Statistica 10,0 (SN: AXAR207F394425FA-Q). Множественные сравнения между независимыми группами были проведены с помощью ANOVA-теста Краскела–Уоллиса, попарные сравнения между независимыми группами – с использованием *U*-критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медианы (Me) и рассеяния (25-й, 75-й процентиля). В качестве дополнительного метода статистической обработки был использован пошаговый дискриминантный анализ.

**Результаты и их обсуждение.** Проведение 7-дневной алкогольной интоксикации (группа 2) сопровождалось достоверно значимым ростом в гипоталамусе крыс содержания тирозина, ДОФА, 3,4-ДОФУК, НА по отношению к контролю (табл. 1). Это является признаком ускорения оборота дофамина при недельном воздействии этанола, что подтверждает факт вовлечения дофаминергической системы в формирование патохимической картины, характерной для алкогольной интоксикации и согласуется с литературными данными [3, 5–10, 12]. Следует отметить, что ДОФА является ключевым субстратом для образования дофамина, НА и обладает важным свойством – в отличие от них, ДОФА проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) из крови к нейронам, что позволяет использовать его для синтеза катехоламинов [4, 7].

Таблица 1. Содержание дофамина и продуктов его метаболизма (нмоль/г) в гипоталамусе крыс при хронической алкогольной и комплексной интоксикации этанолом и морфином

Table 1. The content of dopamine and its metabolic products (nmol/g) in the hypothalamus of the rats in chronic alcoholic and complex intoxication with ethanol and morphine

Параметр	Группа 1 (n = 12)	Группа 2 (n = 8)	Группа 3 (n = 9)	Группа 4 (n = 9)	Группа 5 (n = 9)	Группа 6 (n = 9)	Группа 7 (n = 13)
Тирозин	48,65 (43,86; 53,30)	62,27* (57,32; 66,70)	76,66° (73,00; 78,66)	51,91 (47,83; 58,11)	66,54* (64,86; 76,56)	56,03* (54,48; 57,41)	69,96*# (65,53; 79,88)
ДОФА	0,09 (0,07; 0,10)	0,23* (0,17; 0,29)	0,04*° (0,03; 0,05)	0,32* (0,17; 0,35)	0,12* (0,09; 0,12)	0,10° (0,05; 0,11)	0,08* (0,07; 0,13)
Дофамин	0,83 (0,69; 1,16)	1,15 (0,87; 1,29)	1,39* (1,28; 1,41)	1,18 (1,00; 1,39)	0,81* (0,72; 1,07)	1,31* (1,02; 1,51)	1,17* (1,02; 1,29)
3,4-ДОФУК	1,15 (1,00; 2,10)	2,72* (2,19; 3,55)	1,76° (1,19; 2,18)	2,82* (2,28; 2,99)	1,10° (0,79; 1,55)	1,16° (1,01; 1,20)	1,36# (1,17; 1,68)
ГВК	0,92 (0,74; 1,12)	0,74 (0,49; 1,10)	1,01 (0,72; 1,12)	0,77 (0,69; 0,85)	0,83 (0,72; 1,00)	1,07 (0,90; 1,13)	1,00 (0,71; 1,22)
НА	27,48 (26,15; 30,05)	36,97* (35,76; 38,65)	30,69° (26,98; 34,25)	33,94* (32,72; 36,35)	31,13* (30,11; 31,47)	29,21° (26,59; 33,24)	32,03 (29,56; 34,51)

Примечание. Группы: 1 – контроль; 2 – ХАИ-7; 3 – ХМИ + ХАИ-7; 4 – ХАИ-14; 5 – ХМИ + ХАИ-14; 6 – ХАИ-21; 7 – ХМИ + ХАИ-21. Достоверно значимые отличия ( $p < 0,05$ ): \* – с контролем, ° – со 2-й группой; # – с 3-й; ° – с 4-й; ▲ – с 5-й; # – с 6-й группой. То же в табл. 2.

При 7-дневной комплексной интоксикации этанолом и морфином (группа 3) в гипоталамусе отмечался достоверно значимый рост концентраций тирозина, дофамина (на 67 %) и снижение уровня ДОФА (на 43 %) по сравнению с контролем (табл. 1). Содержание тирозина было достоверно значимо выше, а уровни ДОФА, 3,4-ДОФУК и НА были ниже, чем при ХАИ-7 (табл. 1). Данные изменения свидетельствуют о признаках накопления дофамина и снижения процессов его распада при совместном действии ПАВ, чего не наблюдалось при введении этанола с таким же сроком интоксикации.

Увеличение срока алкоголизации до 14 сут (группа 4) сопровождалось статистически значимым повышением в гипоталамусе уровней ДОФА, 3,4-ДОФУК и НА в сравнении с контролем (табл. 1). Показатели дофаминергической системы при двухнедельной алкоголизации не отличались от таковых при ХАИ-7 (группа 2). Таким образом, двухнедельная алкогольная интоксикация вызывает сходие с 7-дневной алкоголизацией изменения показателей дофаминергической системы в гипоталамусе без потенцирования эффекта. Эти сдвиги могут сопровождаться определенными отклонениями функциональной активности ЦНС. Повышенная активность дофаминергической системы сопровождается нарушением обработки сенсорной информации. Кроме того, гиперфункция дофаминергической системы может приводить к чрезмерному усилению сигнал/шум в нейронных цепях, что способствует инициации стереотипных ответов [4, 7].

При комплексной морфиново-алкогольной интоксикации в течение 14 сут (группа 5) значения показателей дофаминергической системы гипоталамуса не изменялись в сравнении с контролем, однако отмечалось повышение уровней тирозина и норадреналина (табл. 1). При этом концентрации ДОФА и 3,4-ДОФУК были достоверно значимо снижены, а содержание тирозина было повышено в сравнении с таковым при 14-дневной алкоголизации (группа 4). Показатели дофаминергической системы в группе 5 были во многом схожи с таковыми в группе 3, при этом концентрация ДОФА была достоверно значимо выше при совместном введении двух ПАВ на протяжении 14 сут (группа 5), а содержание дофамина было ниже, чем при 7-дневной комплексной интоксикацией этанолом и морфином (группа 3).

ХАИ в течение 21 сут (группа 6) сопровождалась повышением содержания дофамина (на 58 %) и тирозина в гипоталамусе по сравнению с контролем, тогда как значения других показателей дофаминергической системы при этом не изменялись (табл. 1).

Анализируя изменения изучаемых показателей в динамике алкогольной интоксикации в гипоталамусе, следует отметить, что содержание ДОФА, 3,4-ДОФУК и НА при 21-дневной алкоголизации, в отличие от 7- и 14-суточной (группы 2 и 4 соответственно), было снижено. Данные изменения могут свидетельствовать об ускорении оборота дофамина на ранних сроках алкоголизации и накоплении самого нейромедиатора при 21-дневной алкогольной интоксикации (табл. 1).

Поочередное введение двух ПАВ на протяжении 21 сут (группа 7) не приводило к достоверно значимым изменениям большинства показателей дофаминергической системы в гипоталамусе в сравнении с контролем, кроме увеличения содержания тирозина и дофамина (табл. 1). Концентрации тирозина и 3,4-ДОФУК в группе 7 превышали таковые при 21-дневном введении только алкоголя (группа 6), а содержание ДОФА было выше, чем в группе 3.

Следовательно, при комплексной интоксикации алкоголем и морфином наиболее выраженные отклонения показателей дофаминергической системы в гипоталамусе отмечались на 7-е и 21-е сутки и выражались в накоплении нейромедиатора. Схожий эффект в данном отделе мозга наблюдался и при 21-дневной алкогольной интоксикации.

В качестве дополнительного метода статистической обработки результатов был использован пошаговый дискриминантный анализ, который подтвердил наличие нарушений функционирования дофаминергической системы в гипоталамусе крыс при воздействии этанола и совместном влиянии морфина и алкоголя в разные сроки интоксикации.

Наибольшую отдаленность по 1-й и 2-й дискриминантным функциям в сравнении с контрольной группой регистрировали при 7-суточном введении ПАВ (рис. 1). По данным дискриминантного анализа, коэффициент лямбда Уилкса равен 0,08 ( $F(30,23) = 6,62, p < 0,000$ ), что свидетельствует о сильной дискриминации. Наиболее информативными показателями по значениям критерия Фишера являются ДОФА, тирозин, 3,4-ДОФУК и дофамин. Наибольший вклад в разделительную способность 1-й дискриминантной функции (кор. 1) вносили переменные дофамин и тирозин, значениями которых в 72 % случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции  $r = 0,87$ ). В 11,23 % случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями 3,4-ДОФУК, ДОФА и тирозина (коэффициент канонической корреляции  $r = 0,65$ ).

Результаты, отраженные на рис. 1, подтверждают нарушения показателей дофаминергической системы при алкогольной интоксикации, в большей степени они выражены при 7- и 14-суточном воздействии этанола. Совместное введение этанола и морфина на протяжении 7 сут

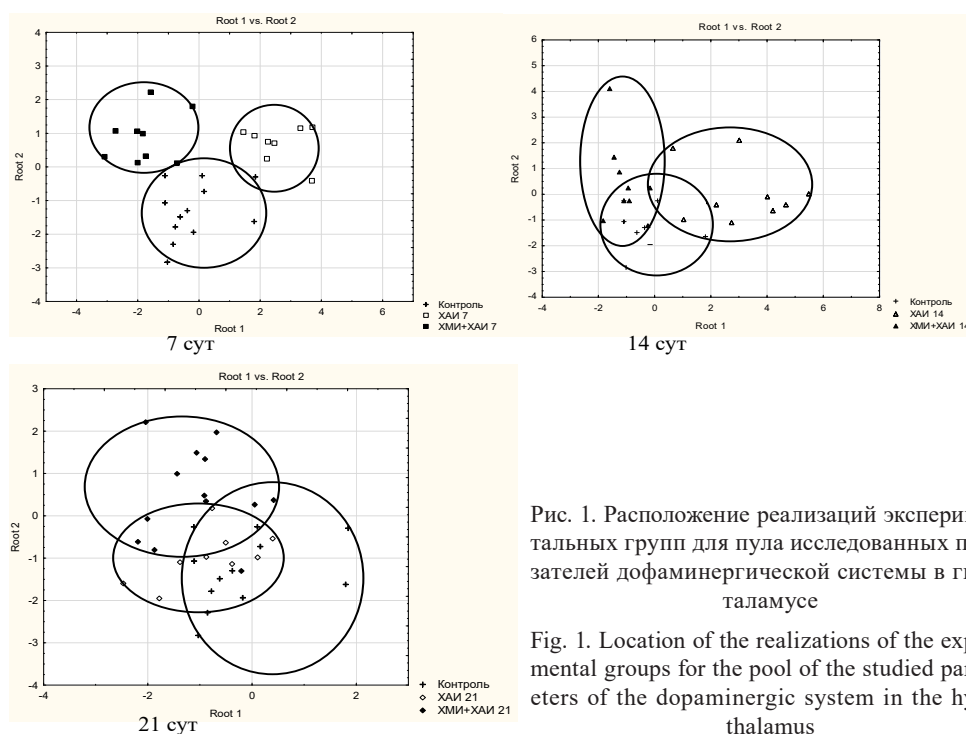


Рис. 1. Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в гипоталамусе

Fig. 1. Location of the realizations of the experimental groups for the pool of the studied parameters of the dopaminergic system in the hypothalamus

сопровождалось смещением показателей по отношению к таковым в контрольной группе. Важно отметить, что изменения показателей при 7-суточной хронической алкогольной и комплексной алкогольно-морфиновой интоксикации того же срока были разнонаправленными.

Вполне естественным является предположение, что изменения биохимических процессов при действии алкоголя и опиоида должны затрагивать и средний мозг, содержащий дофаминовые нейроны в вентральной области покрышки и в черной субстанции [4]. Алкогольная интоксикация в течение 7 сут сопровождалась снижением содержания дофамина (на 42 %) и НА, а также повышением уровня 3,4-ДОФУК в среднем мозге по сравнению с контролем, тогда как значения других показателей дофаминергической системы при этом не изменялись (табл. 2).

Комплексное введение ПАВ на протяжении 7 сут (группа 3) сопровождалось значительным снижением (на 43 %) содержания ДОФА в среднем мозге на фоне повышения уровня тирозина по сравнению с таковыми в контрольной группе. При этом концентрации дофамина и тирозина в группе 3 были статистически значимо выше, чем в группе 2 (табл. 2).

Увеличение срока алкоголизации до двух недель (группа 4) не выявило достоверно значимых изменений изучаемых показателей в среднем мозге крыс в сравнении с контролем (табл. 2). Однако концентрация 3,4-ДОФУК при 14-суточной алкоголизации (группа 4) была достоверно значимо ниже, а содержание дофамина выше, чем при 7-дневном введении этанола (группа 2).

Комплексное введение ПАВ на протяжении двух недель (группа 5) привело к снижению концентраций ДОФА, дофамина, 3,4-ДОФУК и повышению уровня тирозина в среднем мозге по сравнению с контролем (табл. 2). Показатели дофаминергической системы при совместном введении этанола и морфина на протяжении 14 сут не отличались от таковых при двухнедельной алкоголизации (группа 4) и комплексной 7-дневной интоксикации (группа 3), отмечалось только снижение концентрации дофамина в группе 5 по сравнению с группами 4 и 3 (табл. 2). Полученные результаты указывают, что при двухнедельной комплексной интоксикации этанолом и морфином отмечается снижение функциональной активности дофаминергической системы в среднем мозге, что подтверждается уменьшением концентрации нейромедиатора и продуктов его метаболизма.

Трехнедельная алкогольная интоксикация (группа 6) приводила к существенному повышению содержания НА (на 85 %) и тирозина в среднем мозге в сравнении с контролем (табл. 2). При этом уровень тирозина, дофамина и НА был выше, а концентрация 3,4-ДОФУК ниже, чем при 7-дневной алкоголизации (группа 2).

Таблица 2. Содержание дофамина и продуктов его метаболизма (нмоль/г) в среднем мозге при хронической алкогольной и комплексной интоксикации этанолом и морфином

Table 2. The content of dopamine and its metabolic products (nmol/g) in the midbrain in chronic alcoholic and complex intoxication with ethanol and morphine

Параметр	Группа 1 (n = 12)	Группа 2 (n = 8)	Группа 3 (n = 9)	Группа 4 (n = 9)	Группа 5 (n = 9)	Группа 6 (n = 9)	Группа 7 (n = 13)
Тирозин	52,40 (45,09; 55,75)	49,46 (40,62; 56,51)	68,37* <sup>o</sup> (58,69; 74,29)	53,31 (43,74; 55,49)	61,71* (55,15; 70,75)	55,84* <sup>o</sup> (53,06; 60,34)	68,78* <sup>#</sup> (55,12; 78,34)
ДОФА	0,07 (0,06; 0,08)	0,06 (0,05; 0,07)	0,04* (0,03; 0,05)	0,056 (0,05; 0,09)	0,05* (0,04; 0,07)	0,05 (0,05; 0,07)	0,07* <sup>▲</sup> (0,06; 0,09)
Дофамин	0,46 (0,36; 0,53)	0,27* (0,22; 0,34)	0,43 <sup>o</sup> (0,29; 0,55)	0,43 <sup>o</sup> (0,42; 0,52)	0,30* <sup>•</sup> (0,26; 0,35)	0,49 <sup>o</sup> (0,40; 0,57)	0,30* <sup>#</sup> (0,27; 0,33)
3,4-ДОФУК	1,37 (0,99; 1,75)	1,93* (1,71; 2,26)	1,19 (0,90; 1,95)	0,94 <sup>o</sup> (0,71; 1,39)	0,78* (0,64; 1,17)	1,16 <sup>o</sup> (1,04; 1,38)	1,06 <sup>o</sup> (0,76; 1,20)
ГВК	0,79 (0,64; 0,90)	1,0 (0,78; 1,13)	0,82 (0,65; 1,18)	0,67 (0,60; 0,74)	0,71 (0,54; 0,83)	0,87 (0,65; 0,98)	0,72 (0,62; 0,78)
НА	8,64 (6,68; 11,46)	6,29* (5,64; 7,01)	7,74 (5,98; 8,28)	6,59 (5,11; 8,07)	6,71 (6,50; 8,67)	14,06* <sup>o</sup> (11,58; 17,06)	9,15 <sup>#</sup> (6,55; 9,78)

Комплексная 21-суточная морфиново-алкогольная интоксикация (группа 7) сопровождалась повышением содержания тирозина и снижением уровня 3,4-ДОФУК в среднем мозге по сравнению с контролем (табл. 2). В то же время концентрация дофамина и НА в данном отделе мозга при комплексной трехнедельной интоксикации была статистически значимо ниже, а тирозина выше, чем при алкогольной интоксикации такой же длительности (группа 6). При этом уровень ДОФА в группе 7 превышал таковой в группах 3 и 5, а концентрация дофамина была ниже, чем при 7-суточной комплексной интоксикации (группа 3).

Результаты пошагового дискриминантного анализа подтверждают изменения показателей дофаминергической системы в среднем мозге при хронической алкогольной интоксикации и комплексном введении алкоголя и морфина (рис. 2). Наиболее информативными показателями при этом были НА, тирозин, ДОФА и дофамин (коэффициент лямбда Уилкса равен 0,13F

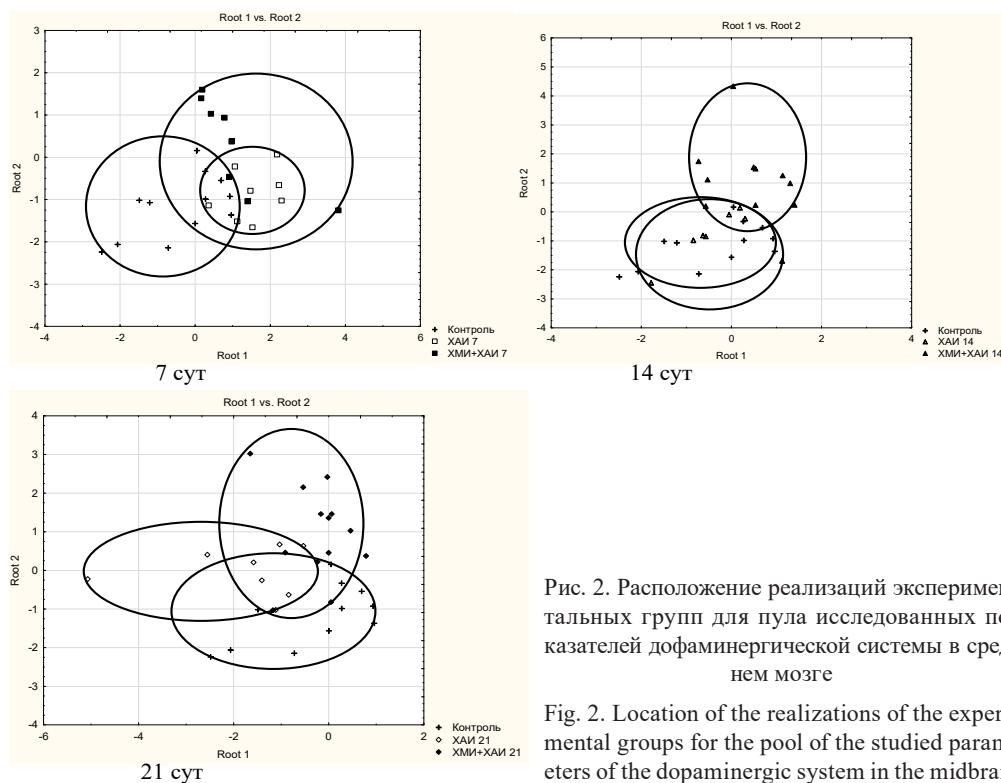


Рис. 2. Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей дофаминергической системы в среднем мозге

Fig. 2. Location of the realizations of the experimental groups for the pool of the studied parameters of the dopaminergic system in the midbrain

(36,24) = 4,1,  $p < 0,000$ , что свидетельствует о слабой дискриминации в данном отделе мозга). В разделительную способность 1-й дискриминантной функции наибольший вклад вносили ДОФА и дофамин, чем в 35 % случаев объяснялись различия между экспериментальными группами (коэффициент канонической корреляции  $r = 0,7$ ). В 33 % случаев разделительная способность 2-й дискриминантной функции (кор. 2) обеспечивалась показателями ДОФА, дофамина и ГВК (коэффициент канонической корреляции  $r = 0,69$ ).

### Выводы

1. Хроническая алкогольная интоксикация сопровождалась ускорением оборота дофамина в гипоталамусе через 7 и 14 сут и его накоплением в данном отделе мозга спустя 21 сут. При этом уровень дофамина в среднем мозге снижался при 7-дневной алкоголизации.

2. При комплексной 7- и 21-дневной морфиново-алкогольной интоксикации в гипоталамусе наблюдалось накопление дофамина.

3. В среднем мозге попеременное введение морфина и этанола сопровождалось уменьшением уровня ДОФА через 7 сут и снижением оборота дофамина на 14-е и 21-е сутки интоксикации, что подтверждается падением уровня нейромедиатора и продуктов его метаболизма.

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

### Список использованных источников

1. Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress / M. Melis [et al.] // *Alcohol*. – 2009. – Vol. 43, N 7. – P. 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.05.004>
2. Анохина, И. П. Структура и функция  $\alpha 2$ -адренергических рецепторов и их роль в развитии алкогольной и наркотической зависимости / И. П. Анохина, Н. Л. Векшина, В. А. Томилин // *Наркология*. – 2008. – № 1. – С. 22–28.
3. Пивоварчик, М. В. Участие опиоидной и дофаминовой систем мозга в реализации аддиктивных свойств этанола / М. В. Пивоварчик // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2003. – № 4. – С. 3–6.
4. Молекулярные и клеточные механизмы опиоидной наркомании / В. В. Внуков [и др.] // *Журн. фонд. медицины и биологии*. – 2013. – № 3. – С. 4–12.
5. Лелевич, С. В. Нейрохимические аспекты алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, И. М. Величко, В. В. Лелевич // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2017. – Т. 15, № 4. – С. 375–380.
6. 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.
7. Головкин, А. И. Нейрохимические парадоксы в современной наркологии / А. И. Головкин, Г. А. Софронов // *Нейрохимия*. – 2011. – Т. 28, № 1. – С. 5–18.
8. Центральные нейрохимические эффекты острого и хронического воздействия этанола. Механизмы толерантности и зависимости (обзор литературы) / В. Б. Долго-Сабуров [и др.] // *Medline.ru. Рос. биомед. журн.* – 2011. – Т. 12, № 4. – С. 1423–1436.
9. 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. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.043>
10. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы ствола и мозжечка головного мозга при экспериментальной хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2011. – № 4. – С. 58–61.
11. Dose- and time-dependent expression of anxiety-like behavior in the elevated plus-maze during withdrawal from acute and repeated intermittent ethanol intoxication in rats / Z. Zhang [et al.] // *Alcohol Clin. Exp. Res.* – 2007. – Vol. 31, N 11. – P. 1811–1819. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00483.x>
12. Лелевич, С. В. Особенности нейромедиации в головном мозге крыс при хронической алкогольной интоксикации / С. В. Лелевич, В. В. Лелевич, Е. М. Дорошенко // *Вопр. наркологии*. – 2010. – № 3. – С. 56–66.
13. Ялтонский, В. М. Сочетанное употребление наркотиков и других психоактивных веществ подростками как актуальная проблема наркологии / В. М. Ялтонский, Н. А. Сирота, А. В. Ялтонская // *Вопр. наркологии*. – 2017. – № 7. – С. 82–93.
14. 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 // *Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2012. – Т. 112, № 5, вып. 2. – С. 17–23.
15. Шарбичев, Ю. Т. Коморбидность – актуальная научная и научно-практическая проблема медицины XXI века / Ю. Т. Шарбичев, В. В. Антипов, С. И. Антипова // *Мед. новости*. – 2014. – № 8. – С. 6–11.
16. 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 // *Журн. Гродн. гос. мед. ун-та*. – 2017. – Т. 15, № 5. – С. 551–556.

## References

1. Melis M., Diana M., Enrico P., Marinelli M., Brodie M. S. Ethanol and acetaldehyde action on central dopamine systems: mechanisms, modulation, and relationship to stress. *Alcohol*, 2009, vol. 43, no. 7, pp. 531–539. <https://doi.org/10.1016/j.alcohol.2009.05.004>
2. Anokhina I. P., Vekshina N. L., Tomilin V. A. Structure and function of  $\alpha 2$ -adrenergic receptors and their role in the development of alcohol and drug addiction. *Narkologiya* [Narcology], 2008, no. 1, pp. 22–28 (in Russian).
3. Pivovarchik M. V. Participation of the opioid and dopamine systems of the brain in the realization of the addictive properties of ethanol. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2003, no. 4, pp. 3–6 (in Russian).
4. Vnukov V. V., Chernikova I. V., Milyutina N. P., Ananyan A. A., Panchenko L. F. Molecular and cellular mechanisms of opium addiction. *Zhurnal fundamental'noi meditsiny i biologii* [Journal of fundamental medicine and biology], 2013, no. 3, pp. 4–12 (in Russian).
5. Lelevich S. V., Velichko I. M., Lelevich V. V. Neurochemical aspects of alcohol intoxication. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2017, vol. 15, no. 4, pp. 375–380 (in Russian).
6. Nikolishin A. E., Gofman A. G., Kibitov A. O. Alcohol dependence and depression: dopamine neuromediation as a key to studying comorbidity. *Narkologiya* [Narcology], 2016, no. 8, pp. 80–87 (in Russian).
7. Golovko A. I., Sofronov G. A. Neurochemical paradoxes in modern narcology. *Neirokhimiya* [Neurochemistry], 2011, vol. 28, no. 1, pp. 5–18 (in Russian).
8. Dolgo-Saburov V. B., Petrov A. N., Lisitskii D. S., Belyaev V. A. Central neurochemical effects of acute and chronic exposure to ethanol. Mechanisms of tolerance and addiction (literature review). *Medline.ru. Rossiiskii biomeditsinskii zhurnal* [Medline.ru. Russian biomedical journal], 2011. vol. 12, no. 4, pp. 1423–1436 (in Russian).
9. Almalki A. H., Das S. C., Alshehri F. S., Althobaiti Y. S., 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. *Neuroscience Letters*, 2018, vol. 665, pp. 61–66. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2017.11.043>
10. Lelevich S. V., Barkovskii E. V. Neurotransmitter systems of the brain stem and cerebellum in experimental chronic alcohol and morphine intoxication. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2011, no. 4, pp. 58–61 (in Russian).
11. Zhang Z., Morse A. C., Koob G. F., Schulteis G. Dose- and time-dependent expression of anxiety-like behavior in the elevated plus-maze during withdrawal from acute and repeated intermittent ethanol intoxication in rats. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 2007, vol. 31, no. 11, pp. 1811–1819. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2007.00483.x>
12. Lelevich S. V., Lelevich V. V., Doroshenko E. M. Features of neuromediation in the brain of rats with chronic alcohol intoxication. *Voprosy narkologii* [Narcology questions], 2010, no. 3, pp. 56–66 (in Russian).
13. Yaltonskii V. M., Sirota N. A., Yaltonskaya A. V. Combined use of drugs and other psychoactive substances by adolescents as an urgent problem of narcology. *Voprosy narkologii* [Narcology questions], 2017, no. 7, pp. 82–93 (in Russian).
14. Bokhan N. A., Blagov L. N., Kurgak D. I. Comorbidity of opioid drug addiction and alcoholism in young patients: clinical variants of dual diagnosis. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S. S. Korsakova* [Journal of neurology and psychiatry named after S. S. Korsakov], 2012, vol. 112, no. 5, iss. 2, pp. 17–23 (in Russian).
15. Sharabchiev Yu. T., Antipov V. V., Antipova S. I. Comorbidity is an urgent scientific and scientific-practical problem of medicine of the XXI century. *Meditsinskie novosti* [Medical news], 2014, no. 8, pp. 6–11 (in Russian).
16. Doroshenko E. M., Snezhitskii V. A., Lelevich V. V. The structure of the pool of free amino acids and their derivatives in blood plasma in patients with ischemic heart disease and manifestation of chronic heart failure. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta* [Journal of Grodno State Medical University], 2017, vol. 15, no. 5, pp. 551–556 (in Russian).

## Информация об авторах

Величко Илона Михайловна – ассистент. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [velichko.ilona@mail.ru](mailto:velichko.ilona@mail.ru)

Лелевич Сергей Владимирович – д-р мед. наук, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [slelevich@yandex.ru](mailto:slelevich@yandex.ru)

Лелевич Владимир Валерьянович – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: [vlelevich@yandex.ru](mailto:vlelevich@yandex.ru)

## Information about the authors

Ilona M. Vialichka – Assistant. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [velichko.ilona@mail.ru](mailto:velichko.ilona@mail.ru)

Sergei V. Lelevich – D. Sc. (Med.), Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [slelevich@yandex.ru](mailto:slelevich@yandex.ru)

Vladimir V. Lelevich – D. Sc. (Med.), Professor, Head of the Department. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: [vlelevich@yandex.ru](mailto:vlelevich@yandex.ru)