

DOI: 10.34921/amj.2023.3.025

T.S.Məmməd həsənov

**ALKOHOLUN UZUN MÜDDƏT TƏSİRİ NƏTİCƏSİNDƏ AĞ SIÇOVULLARIN BAŞ BEYNİ STRUKTURLARINDA MONOAMİNLƏRİN MİQDARI DƏYİŞİKLİKLƏRİNİN KORREKSİYASI***Azərbaycan Tibb Universitetinin Farmakologiya kafedrası, Bakı, Azərbaycan*

**Xülasə.** *Məqalədə xronik alkohol qəbulu fonunda ağ siçovullarda baş beyinin müxtəlif strukturlarında monoaminlərin miqdarında baş verən dəyişikliklərə meksidol və pirasetamin korrektor təsirinin farmakoloji tədqiqinə həsr edilmiş tədqiqat işi haqqında məlumat verilmişdir.*

*Tədqiqatın nəticələrinin təhlili göstərmişdir ki, meksidol və pirasetamin təyini fonunda xronik alkohol qəbulu ilə bağlı ağ siçovulların baş beyinin müxtəlif strukturlarında (hipotalamus, striatum, frontal qabıq) monoaminlərin miqdar dəyişikliklərini əhəmiyyətli dərəcədə aradan qaldırır. Ən yaxşı effekt meksidol və pirasetamin birlikdə istifadəsi zamanı müşahidə edilir.*

**Açar sözlər:** *alkohol, meksidol, pirasetam, dofamin, norepinefrin, serotonin*

**Ключевые слова:** *алкоголь, мексидол, пирацетам, дофамин, норадреналин, серотонин*

**Key words:** *alcohol, mexidol, piracetam, dopamine, norepinephrine, serotonin*

Т.С.Мамедгасанов

**ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ СОДЕРЖАНИЯ МОНОАМИНОВ В РАЗНЫХ СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА БЕЛЫХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ АЛКОГОЛЯ***Кафедра фармакологии Азербайджанского медицинского университета, Баку, Азербайджан*

*Представлены результаты исследования, проведенного с целью фармакологического изучения возможности корректирующего действия мексидола и пирацетама на изменение количества моноаминов в разных структурах головного мозга белых крыс при длительном воздействии алкоголя.*

*Анализ результатов проведенных исследований показал, что изменение количества моноаминов в разных структурах головного мозга белых крыс (гипоталамус, стриатум, лобная кора) при длительном применении алкоголя приближается к исходному уровню под влиянием мексидола и пирацетама. Более быстрая нормализация содержания моноаминов наблюдалась при совместном применении мексидола и пирацетама.*

Злоупотребление алкоголем является одним из важнейших факторов, влияющих на возникновение и течение хронических заболеваний, а также одной из прямых или косвенных причин ранней инвалидизации относительно молодого и работоспособного населения [1,2]. Формирование алкогольной зависимости, абстинентного синдрома и толерантности обусловлено нарушением функционирования различных биохимичес-

ких и физиологических процессов, причем многие из них можно рассматривать как первичные патогенетические факторы развития заболевания [1,3].

Длительное поступление этанола в организм сопровождается существенными нарушениями функционирования нейромедиаторных систем, возникновением эндокринных и метаболических расстройств.

Вследствии хронического применения алкоголя страдает структура мозга и нейромедиаторные системы в особенности, глутаматергическая, ГАМК-ергическая, дофаминергическая, серотонинергическая, норэпинефринергическая и опиоидная системы [4,5].

Спектр влияния этанола на различные подкорковые структуры мозга достаточно широк: в малых дозах алкоголь проявляет антидепрессивное действие; при потреблении же больших доз этанола развивается более распространенное угнетение значительного числа разных структур ЦНС, ведущее к дезорганизации и нарушениям высокоинтегрированных процессов [5]. Следует отметить, что важнейшую роль в формировании признаков алкогольной интоксикации занимают нарушения функционального состояния нейромедиаторов головного мозга под влиянием этанола [6]. Причем алкоголь влияет не только на синтез, высвобождение и метаболизм отдельных нейромедиаторов, но и на процесс их рецепции [7].

В настоящее время всё ещё актуальным остаётся вопрос поиска новых методов патогенетически направленной терапии алкоголизма. Все вышеизложенное отражает актуальность проведенного исследования, цель которого является – выяснение возможности коррекции уровня моноаминов – дофамина (ДА), норэпинефрина (НЕ) и серотонина (5-НТ) в различных структурах головного мозга крыс при хронической алкогольной интоксикации с применением мексидола и пирасетама.

**Материалы и методы исследования.** Опыты проводились на белых беспородных крысах обоего пола массой 180-210 г. Изучены влияния в отдельности и комбинированного применения мексидола и пирасетама на побочный эффект хронического применения этанола. Пирасетам (200 мг/кг) и мексидол (200 мг/кг) вводили внутривентриально за 30 мин до приема 25 %-ного раствора этанола в дозе 12мл/кг.

Для изучения корректорного действия применяемых препаратов, после их введения спустя 4 часа, забивали животных путем декапитации в период между 12 и 14 часами при температуре помещения 22±1 °С. На льду быстро извлекали мозг и выделяли фронтальную кору, стриатум и гипоталамус. Затем выделенные структуры размельчали в гомогенизаторе и определяли содер-

жание норэпинефрина, дофамина и серотонина флуориметрическим триоксииндолуксусным методом [8].

Исследования проведены на 5-и группах животных. Первую группу (5 крыс) составили контрольные животные, получавшие физиологический раствор, вторую группу (10 крыс) – животные, подвергшиеся алкоголизации 25% 12мл/кг этанолом в течение 21 дней, третью группу (10 крыс) – животные, получавшие 25% 12мл/кг этанола на фоне 200 мг/кг мексидол; четвертую группу (10 крыс) – животные, получавшие 25% 12мл/кг этанола на фоне 200 мг/кг пирасетам; пятую группу (10 крыс) – животные, получавшие 25% 12мл/кг этанола на фоне комбинации пирасетама+мексидола в дозе 200мг/кг.

Статистическую обработку результатов проводили методом вариационной статистики; достоверность установленных различий полученных данных определили по t-критерию Стьюдента.

**Результаты исследования и их обсуждение.** Как показывают наши исследования хроническое применение этанола сопровождается разнонаправленными изменениями в содержании серотонина (5-НТ) и норэпинефрина (НЕ) в корковых и подкорковых структурах головного мозга экспериментальных животных. Следует отметить, что хроническое применение этанола оказывает наибольшее влияние на активность норэпинефринергической системы. Таким образом, полученные экспериментальные результаты еще раз подтверждают наличия функциональных связей реципрокного характера между отдельными компонентами 5-НТ и НЭ-ергической системы. Однако, следует отметить важную роль дофаминергической системы в этих процессах, что послужило основой для исследования содержания ДА в корковых и подкорковых структурах головного мозга на фоне влияния этанола. Определение содержания ДА было проведено на фоне влияния изученных препаратов до приема этанола. Как показывают результаты экспериментальных исследований, изменения, происходящие в содержании ДА на фоне приема этанола, зависели от анатомического строения корковых и подкорковых структур. Результаты проведенной исследований отражены в таблице.

**Таблица.** Состояние нейромедиаторных систем в различных структурах головного мозга крыс на фоне введения мексидола и пирацетама при хронической алкогольной интоксикации ( $M \pm m, n=6$ )

Группы животных	Контроль (NaCl)	Норэпинефрин мкг/мг	Дофамин мкг/мг	Серотонин мкг/мг
I группа	Гипоталамус	674,9±1,4	764,8±1,3	517,5±1,4
	Стриатум	553,1±1,2	617,8±1,3	417,9±1,5
	Фронтальная кора	528,6±1,5	571,4±1,6	341,5±2,0
II группа	Этанол 25% 12мл/кг	Норэпинефрин мкг/мг	Дофамин мкг/мг	Серотонин мкг/мг
	Гипоталамус	440±2,8*	951,6±2,0*	382±2,9*
	Стриатум	378±2,8*	819,3±3,1*	237±2,5*
	Фронтальная кора	339,4±2,8*	779,3±2,8*	224±2,4*
III группа	200мг/кг мексидол+ этанол 25% 12мл/кг	Норэпинефрин мкг/мг	Дофамин мкг/мг	Серотонин мкг/мг
	Гипоталамус	495,2±2,3*	762,7±2,6*	513,3±2,5*
	Стриатум	450,6±2,5*	502,4±2,4*	352,6±2,8*
	Фронтальная кора	453,2±2,4*	492,8±2,4*	346,6±1,9*
IV группа	200мг/кг пирацетам+ этанол 25% 12мл/кг	Норэпинефрин мкг/мг	Дофамин мкг/мг	Серотонин мкг/мг
	Гипоталамус	473,5±2,5*	725,5±2,0*	461,9±2,5
	Стриатум	420,6±1,9*	463±2,8	282,5±2,4
	Фронтальная кора	382±2,5*	446,9±2,4	298,6±3,1
V группа	200мг/кг мексидол+пирацетам+ этанол 25% 12мл/кг	Норэпинефрин мкг/мг	Дофамин мкг/мг	Серотонин мкг/мг
	Гипоталамус	540,9±2,87*	782,3±2,9*	544,8±2,3*
	Стриатум	505,2±1,98*	543,2±2,5*	404,5±2,9*
	Фронтальная кора	471,4±1,48*	545,6±1,88*	412,2±2,3*

**Примечание:** \* - достоверные различия данных при сравнении с контрольной группой

Результаты исследования показали некоторые различия в эффектах изученных препаратов на содержание ДА на фоне введения этанола в корковых и подкорковых структурах головного мозга. Как видно из рисунка, наибольшая активность ДА в исследуемых структурах наблюдается в гипоталамусе. На фоне хронического введения этанола содержание ДА статистически достоверно повышается в корковых и подкорковых структурах головного мозга. Так как, содержание ДА в гипоталамусе у контрольных животных была  $764,8 \pm 1,3$  мкг/мг, в то время как на фоне введения этанола она повышалась на 24,5% и составляла  $951,6 \pm 2,0$  мкг/мг. На фоне введения этанола изменения в содержании ДА в сторону повышения, при сравнении с контролем, наблюдается в стриатуме и во фронтальной коре, где концентрация исследуемого биогенного амина составляет  $819,4 \pm 3,1$  мкг/мг и  $779,3 \pm 2,8$  мкг/мг, соответственно. В отличие от других моноаминов, максимальное

содержание ДА, на фоне введения этанола, наблюдается в фронтальной коре.

Таким образом, содержание ДА в корковых и подкорковых структурах статистически достоверно повышается на фоне хронического применения этанола.

В общем, изменения, происходящие в содержании ДА несколько, облегчают интерпретацию результатов влияния изученных препаратов на содержание ДА в корковых и подкорковых структурах головного мозга. Влияние изученных препаратов на содержание моноаминов в структурах мозга на фоне хронического применения этанола вызывало следующие изменения: в гипоталамусе, стриатуме и в фронтальной коре на фоне введения мексидола концентрация дофамина составила  $762,7 \pm 2,6$  мкг/мг,  $502,4 \pm 2,4$  мкг/мг; и  $492,8 \pm 2,4$  мкг/мг, соответственно; на фоне введения пирацетама –  $725,5 \pm 2,0$  мкг/мг;  $463,0 \pm 2,8$  мкг/мг и  $446,9 \pm 2,4$  мкг/мг, соответственно. На фоне действия синергических препаратов содержание ДА повы-

шалось еще больше.

Эффект изученных препаратов на моноаминергическую систему в целом на фоне хронического введения этанола не отличалась от его влияния на отдельные компоненты этой системы. Так как после хронического приема этанола содержание НЭ и ДА достоверно снижается. При длительном действии изученных препаратов снижение содержания моноаминов не наблюдается, наоборот, этот показатель сильно повышается по сравнению с группой животных, подвергнутых хронической алкоголизации. Наряду с этим, отмечаются и отличительные особенности в активности эргических систем в результате влияния изученных препаратов. Как видно из рисунка, хроническое применение этанола больше всего оказывал влияние на НЭ-эргическую и ДА-эргическую системы.

Изменения, происходящие на уровне гипоталамуса, указывают на важную роль его в поведенческих реакциях. Было установлено, что повышение содержания ОА в гипоталамусе на фоне хронического введе-

ния этанола затрудняет распознавание новизны сенсорной информации, участвующей в формировании условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ). В некоторых случаях поведенческие реакции у животных нарушаются, несмотря на оптимальный уровень эмоционального напряжения.

Таким образом, совместное применение мексидола и пирацетама у животных на фоне течения экспериментального алкоголизма способствовало ослаблению токсического действия хронической алкоголизации и оказывало направленное действие на отдельные компоненты моноаминергической системы мозга.

### Выводы

1. При хроническом приеме алкоголя нарушается уровень моноаминов в разных структурах головного мозга крыс;

2. На фоне применения мексидола и пирацетама нормализуется уровень моноаминов, нарушенная в связи с хроническим приемом алкоголя.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Rieger N.S., Guoynes, C.D., Monari P.K., Hammond E.R., Malone C. L., Marler C. A. Neuroendocrine mechanisms of aggression in rodents. *Motivation Science*, 2022, 8(2), 81.
2. Neufeld M., Ferreira-Borges C., Bunova A., Gornyi B. et al. Capturing Russian drinking patterns with the Alcohol Use Disorders Identification Test: An exploratory interview study in primary healthcare and narcology centers in Moscow // *Plos one*, 2022, 17(11), e0274166.
3. de Angelis C., Nardone A., Garifalos F., Pivonello C., Sansone A., Conforti A., Pivonello R. Smoke, alcohol and drug addiction and female fertility // *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2020, 18(1), 1-26.
4. Luo Z., Liu Y., Liu Y., Chen H., Shi S., & Liu Y. Cellular and molecular mechanisms of alcohol-induced osteopenia // *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2017, 74, 4443-4453.
5. Somkuwar S.S., Quach L.W., Quigley J.A., Purohit D.C., Fannon M.J., Koob G.F., Mandyam C.D. Ethanol reinforcement elicits novel response inhibition behavior in a rat model of ethanol dependence // *Brain Sciences*, 2018, 8(7), 119.
6. Vena, A. A., Zandy, S. L., Cofresí, R. U., Gonzales, R. A. Behavioral, neurobiological, and neurochemical mechanisms of ethanol self-administration: A translational review // *Pharmacology & therapeutics*, 2020, 212, 107573.
7. Baik J. H. Stress and the dopaminergic reward system. *Experimental & molecular medicine*, 2020, 52(12), 1879-1890.
8. Манухин Б.Н., Бердышева Л.В., Волина Е.В. Одновременное определение катехоламинов и серотонина после их очистки на ионообменной смоле//Вопросы медицинской химии, 1975, т.21, №3, с.317-321. [Manukhin B.N., Berdyшева L.V., Volina E.V. Simultaneous determination of catecholamines and serotonin after their purification on an ion-exchange resin//Issues of Medical Chemistry, 1975, vol. 21, No. 3, pp. 317-321.]

**T.S.Mamedgasanov**

**PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF CHANGES IN THE AMOUNT OF MONOAMINES  
IN DIFFERENT BRAIN STRUCTURES IN WHITE RATS WITH CHRONIC ALCOHOL  
ADMINISTRATION**

*Department of Pharmacology, Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan*

**Summary.** The article provides information about a pharmacological research study dedicated to changes in the levels of monoamines in the white matter of the brain during chronic alcohol consumption. This study focused on the corrective effects of “Mexidol” and “Piracetam”.

The analysis of the research findings showed that the changes in the levels of monoamines in different brain structures of white rats (hypothalamus, striatum, frontal cortex) during prolonged alcohol consumption approach the initial levels under the influence of “Mexidol” and “Piracetam”. A faster normalization of monoamine content was observed with the simultaneous administration of “Mexidol” and “Piracetam”.

**Автор, ответственный за корреспонденцию:**

**Тельман Мамедгасанов,** Кафедра фармакологии Азербайджанского Медицинского Университета

**E-mail:** telman012@rambler.ru