

Н. К. Харченко

Роль опіоїдної системи в механізмах формування алкогольної залежності

Изучали влияние налоксона на активность алкогольдегидрогеназы и альдегиддегидрогеназы в сыворотке крови и содержание катехоламинов в структурах мозга (гипоталамус, средний мозг, новая кора) и крови крыс при алкогольной зависимости. Показано участие опиоидных рецепторов в формировании алкогольной зависимости.

Вступ

Наркотичні речовини різні за своєю хімічною структурою та фармакологічним спектром дії викликають однотипні клінічні прояви. Спільним при дії наркотичних речовин, в тому числі й етанолу (Е) є їх здатність, втручаючись в обмін нейромедіаторів і нейропептидів, активувати емоційно-позитивні зони мозку, викликаючи ейфорію [1, 3, 7]. У нейрохімічних механізмах залежності від опіоїдів виключна роль належить їх рецепторам та екзогенним лігандам [13]. Не підлягає сумніву участь дофаміну (ДА) в «підкріплюючих» механізмах мозку. Гедонічні властивості лігандів опіоїдних рецепторів проявляються за допомогою активації мезолімбічної дофамінової системи [17]. Проте алкоголь не має своїх рецепторів. Спірною є точка зору, згідно з якою на опіоїдні рецептори можуть впливати морфіноподібні алкалоїди — продукти конденсації ацетальдегіду (АцА) з біогенними амінами [16]. Концентрація АцА, першого метаболіту Е, залежить від активності основних алкогольперетворюючих ферментів.

Метою нашого дослідження було вивчення ролі опіоїдних рецепторів у деяких механізмах формування алкогольної залежності на основі результатів впливу налоксону (інгібітора опіоїдних рецепторів) на вміст катехоламінів (КА) у структурах мозку (гіпоталамус, середній мозок і нова кора) та активність алкогольперетворюючих ферментів сироватки крові.

Методика

Досліди проведені на білих безпородних щурах-самцях віком 6–12 міс і масою 180–230 г. Щурів тестували на схильність до вживання алкоголю за методикою Бурова [2], надаючи їм свободу вибору між 15 %-м розчином Е та водою. В дослідях використовували щурів з вираженою схильністю до вживання алгоколю (не менше, ніж 3 г Е на 1 кг). Хронічну алкоголізацію тварин проводили протягом 5 міс. На 5-му місяці алкоголізації тваринам вводили налоксон (5 мг/кг, внутрішньоочеревинно) протягом 10 діб.

Активність алкогольдегідрогенази (АДГ) та альдегіддегідрогенази (АЛДГ) у сироватці крові вивчали спектрофотометричними методами [11, 18]. У крові та відділах мозку (гіпоталамусі, середньому мозку та новій

корі) визначали вміст КА флюорометричним методом [6]. Результати дослідів обробляли статистично з використанням критерію *t* Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Після 5-місячної алкоголізації тварин спостерігали підвищення активності АДГ на 180 % відносно контролю, в той час як активність АЛДГ знижувалася на 31 %. Співвідношення активності ферментів зсувалося в бік збільшення активності АДГ, тобто впливу налоксону — інгібітора опіоїдних рецепторів — на вміст накопичення АцА (табл. 1). Вміст норадреналіну (НА) в гіпоталамусі, середньому мозку та новій корі знижувався порівняно з контролем на 43,4, 62,5 і 50,0 %, а ДА підвищувався на 33, 91 і 23 % відповідно. Концентрація адреналіну (А) та ДА в крові підвищувалася на 50 %, а НА — знизилася на 31 % щодо контролю (табл. 2).

Після введення налоксону активність АДГ знижувалася порівняно зі значеннями у щурів, яким проводили хронічну алкоголізацію, проте була

Таблиця 1. Активність алкогольперетворюючих ферментів сироватки крові та їх співвідношення при хронічній алкогольній інтоксикації протягом 5 міс та після введення налоксону

Показник	Контроль	Хронічна алкоголізація	Хронічна алкоголізація та введення налоксону
Алкогольдегідрогеназа (АДГ), нмоль НАД · хв ⁻¹ · мг ⁻¹	0,103±0,11	0,290±0,025*	0,204±0,012*.**
Альдегіддегідрогеназа (АЛДГ), нмоль НАДН · хв ⁻¹ · мг ⁻¹	0,55±0,014	0,38±0,03*	0,60±0,016**
АДГ/АЛДГ	1:5,3	1:1,3*	1:2,9*.**

**P*<0,001 — 0,05 відносно контролю; ** *P*<0,001 — 0,05 відносно попереднього стану.

Таблиця 2. Динаміка вмісту катехоламінів у крові та структурах мозку щурів за умов хронічної алкогольної інтоксикації (5 міс) і впливу налоксону

Показник	Контроль	Хронічна алкоголізація	Хронічна алкоголізація та введення налоксону
Адреналін у крові, мкг/л	1,08±0,13	2,0±0,72*	1,40±0,16*
Норадреналін			
у крові, мкг/л	1,60±0,19	1,1±0,11*	1,20±0,12*
у гіпоталамусі, мкг/г	0,358±0,023	0,170±0,015*	0,22±0,017*.**
у середньому мозку, мкг/г	0,049±0,003	0,018±0,002*	0,023±0,001*.**
у новій корі, мкг/г	0,016±0,002	0,008±0,003*	0,012±0,001*.**
Дофамін			
у крові, мкг/мл	0,120±0,013	0,18±0,01*	0,15±0,012*.**
у гіпоталамусі, мкг/г	2,40±0,12	3,2±0,16*	2,8±0,14*.**
у середньому мозку, мкг/г	0,267±0,021	0,56±0,023*	0,38±0,020*.**
у новій корі, мкг/г	0,297±0,022	0,378±0,019*	0,360±0,017*

**P*<0,001 — 0,05 відносно контролю; ** *P*<0,001 — 0,05 відносно попереднього стану.

вищою порівняно зі значеннями контрольних тварин. Активність АЛДГ при цьому нормалізувалася. Співвідношення активності алкогольперетворюючих ферментів після дії налоксону зсунуто в бік збільшення активності АЛДГ тобто зменшення концентрації АцА. За цих умов спостерігали тенденцію до нормалізації вмісту А, НА та ДА в крові. У гіпоталамусі, середньому мозку та новій корі вміст НА після введення налоксону підвищувався на 29, 27 і 50 % відповідно порівняно з його значенням у щурів, які знаходилися за умов п'ятимісячної алкоголізації. Проте вміст НА залишався нижчим від контрольних значень на 39,0, 53,1 і 25 % відповідно. В той же час концентрація ДА знижувалася в гіпоталамусі та середньому мозку на 12,5 та 24 %, хоча перевищувала контрольні значення. Концентрація ДА в новій корі після введення налоксону перевищувала контрольний рівень на 20 %.

Отже, підвищення активності АДГ у результаті хронічної алкогольної інтоксикації, очевидно, призводить до накопичення АцА, про що свідчать попередні дані [8, 12]. До збільшення концентрації АцА, очевидно, підключається також мікросомальна етанолокиснююча система [2, 10]. У підвищеній концентрації АцА пригнічує активність АЛДГ, що повинно спричинити вторинне ще більш значне накопичення АцА, який втручається в різні метаболічні та нейрофізіологічні процеси, оскільки являє собою надзвичайно хімічно активну та токсичну сполуку. АцА у підвищених концентраціях може вступати в реакцію конденсації з біогенними амінами з утворенням морфіноподібних алкалоїдів, котрі в змозі спричинити наркотичні ефекти алкоголю [8, 15]. Вміст у НА при хронічній алкогольній інтоксикації може знижуватися й іншими способами, у яких бере участь АцА, а саме: пригнічення АцА мембранного потенціалу, а отже, синтезу КА, а також у результаті пригнічення активності дофамін- β -гідроксилази, що призводить до накопичення ДА та зниження концентрації НА [4]. Процес розпаду НА за цих умов, очевидно, не відіграє важливої ролі, оскільки вміст А, першого метаболіту НА, значно підвищений.

Факт утворення морфіноподібних алкалоїдів при алкогольній залежності наводить на думку про спільну точку їх дії з опіоїдами на їх рецептори [14]. У випадку опіоїдної залежності виключна роль належить ДА, який активує структури позитивного підкріплення, викликаючи ейфорію, що лежить в основі реакції самостимуляції. Блокатори опіоїдних рецепторів знижують залежність від опіоїдів [5].

Підвищенню вмісту ДА (див. табл. 2) при алкогольній залежності також можуть сприяти процеси, пов'язані з впливом морфіноподібних алкалоїдів на опіоїдні рецептори. Це припущення підтверджується певною чутливістю досліджуваних процесів до дії блокатора опіоїдних рецепторів налоксону, під впливом якого вміст ДА знижується. Зі зниженням концентрації ДА та підвищенням НА гальмуються також процеси, що сприяють накопиченню АцА — знижується активність АДГ (хоча вона ще перевищує норму) і підвищується (нормалізується) активність АЛДГ. При цьому знижується середньодобове вживання алкоголю щурами з $8,8 \pm 0,22$ до $3,5 \text{ г/кг} \pm 0,18 \text{ г/кг}$.

Отримані результати узгоджуються з даними дослідів по вивченню впливу налоксону на вміст Е, АцА та алкогольну залежність у тварин [9]. Автори довели, що в результаті блокади опіоїдної системи налоксоном істотно знижується вміст Е, АцА та алкогольна мотивація у щурів при хронічній алкогольній інтоксикації.

Отже, за умов хронічної алкогольної інтоксикації під час підвищеного вмісту АцА стимулюється утворення морфіноподібних алкалоїдів, які, очевидно, беруть участь у формуванні алкогольної залежності, впливаючи на опіоїдні рецептори. Про це свідчать як біохімічні дослідження впливу налоксону на активність алкогольперетворюючих ферментів і вміст КА в структурах мозку та крові залежних від алкоголю щурів, так і зниження у тварин алкогольної мотивації.

N. K. Kharchenko

ROLE OF OPIATE SYSTEM IN MECHANISMS OF FORMATION OF ALCOHOLIC DEPENDENCE

Effect of naloxon on the activity of alcohol dehydrogenase (ADH) and aldehyde dehydrogenase (ALDH) in the blood serum and content of catecholamines (CA) in the brain structures (hypothalamus, midbrain, new cortex) and blood of rats under alcoholic dependence were studied. Participation of opiate structures of receptors in formation of alcoholic dependence is shown.

*Ukrainion Scientific Reseach Institute of Social and Forensic Psychiatry,
Ministry of Public Health of Ukraine, Kiev*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. *Анохина И.П.* О единстве патогенетических механизмов алкоголизма и наркоманий. VIII Всесоюзный съезд невропатологов. — М., 1988. — Т. I. — С. 307-310.
2. *Буров Ю.В., Ведерникова Н.Н.* Нейрохимия и фармакология алкоголизма. — М.: Медицина, 1985. — 239 с.
3. *Вальдман А.В., Звартау Э.Э., Козловская М.М.* Психофармакология эмоций. — М.: Медицина, 1976. — 186 с.
4. *Дроздов А.З.* Активность ферментов метаболизма дофамина при алкоголизме: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1986. — 22 с.
5. *Звартау Э.Э.* Современные подходы к применению лекарственных средств при лечении наркоманий и токсикоманий // *Вопр. наркологии.* 1990. — № 2. — С. 50-52.
6. *Матлина Е.А.* Флюорометрический метод определения адреналина и норадреналина в крови. — В кн.: *Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов.* — М.: Медицина, 1996. — С. 57-61.
7. *Пятницкая И.Н.* Наркомании: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1994. — 544 с.
8. *Синицкий В.Н., Харченко Н.К.* Биохимическая характеристика некоторых адаптационных механизмов при острой алкогольной интоксикации // *Укр. биохим. журн.* — 1995. — **67**, № 2. — С. 90-95.
9. *Синицкий В.Н., Оськина В.Н., Стогний Н.А., Тищенко Г.Н.* Влияние налоксона на некоторые биохимические процессы у животных с алкогольной зависимостью // *Архів психіатрії.* — 1997. — № 3-4. — С. 121-123.

10. Ханина Р.Л., Смелянская Г.Н. Кинетика активности каталазы в сыворотке крови, печени и структурах мозга при хронической алкоголизации животных. — В кн.: Алкогольная интоксикация и зависимость. Механизмы развития, диагностика, лечение. — Минск: Беларусь, 1988. — С. 70-78.
11. Харченко Н.К., Синицкий В.Н. Характеристика альдегиддегидрогеназной активности сыворотки крови при разных концентрациях ацетальдегида // Укр.биохим.-журн. — 1993. — **65**, № 5. — С. 53-58.
12. Харченко Н.К. Особливості метаболічних і психофізіологічних зрушень у хворих на різних стадіях хронічного алкоголізму // Фізіол. журн. — 1999. — **45**, № 3. — С. 79-96.
13. Чиченков О.Н. Эндогенные полипептиды с морфиноподобной активностью: энкефалины, эндорфины, анодинин // Фармакология и токсикология. — 1978. — №2. — С. 245-256.
14. Blum K., Trachtenberg M.C. Alcoholism Scientific basis of a neuropsychogenic disease // Int. J. Addict. — 1988. — **23**, № 8. — P. 781-796.
15. Davis V.S., Walsh M.J. Alcohol amines and alkaloids a possible biochemical basis for alcohol addiction // Science. — 1970. — **167**. — P. 1005-1007.
16. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction // Psychopharmacology. — 1997. — **129**. — P. 99-111.
17. Kalivas P.W., Stanley D., Widerlov E. et al. Enkephalin action on the mesolimbic system, a dopamine-dependent and a dopamine-independent increase in locomotor activity // J. Pharmacol. Exp. Ther. — 1983. — **227**. — P. 229-237.
18. Skyrsky L., Kowaz I., Stachova M.A. A sensitive photometric assay for alcohol dehydrogenase activity in blood // Serum. analyt. specific fluorescence assay for tissue serotonin // Biochem. Pharmacol. — 1965. — **14**, №11. — P. 831-841.

Укр. наук.-досл. ін-т соц. і суд. психіатрії
М-ва охорони здоров'я України, Київ

Матеріал надійшов
до редакції 30.11.99