

УДК 616.89-008.441.13-092.9-08:615.846

*В.И. Пономарев***НЕЙРОМЕДИАТОРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПАРОВ АЦЕТОНА У КРЫС ПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА И ЕЕ ПОДАВЛЕНИЯ ПРИМЕНЕНИЕМ ИМПУЛЬСНЫХ ТОКОВ КРАЙНЕ ВЫСОКОЙ ЧАСТОТЫ И КРАЙНЕ НИЗКОЙ МОЩНОСТИ**

Харьковский национальный медицинский университет

Ключевые слова: ацетон, биогенные амины, зависимость, сыворотка крови, головной мозг, крысы пубертатного периода, электромагнитные излучения.

Перспективным направлением исследований природы и механизмов патологического влечения подростков к «легким» наркотикам (алкоголь, курение, ацетон, клей «Момент» и др.) является создание реалистических моделей на лабораторных животных с последующим изучением на их основе особенностей не только нейроповеденческих реакций активности мозга, но и биохимических коррелятов развития зависимости [1].

Не менее важным является поиск безмедика-

ментозных методов избавления подростков от возникшей зависимости, к числу которых в последнее время относят использование слабых и сверхслабых полей и электромагнитных излучений [2].

Целью данной работы явилось исследование нейромедиаторных механизмов формирования зависимости от паров ацетона у крыс пубертатного возраста и ее подавления воздействием электромагнитных излучений сверхслабой интенсивности и сверхвысокой частоты.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 36 белых беспородных крысах-самцах пубертатного возраста. Для эксперимента были отобраны животные строго одного возраста пубертатного периода, массы тела. Поведенчески крысы характеризовались умеренной двигательной активностью и низкой эмоциональностью в тесте «открытого поля». Подобный отбор позволил сформировать однородные группы животных с одинаковыми конституционными особенностями, которые практически однотипно реагировали на действие различных факторов.

Воздействие импульсными токами крайне высокой частоты и крайне слабой мощности осуществляли в течение 10 минут частотой импульсов 5 МГц, длиной волны от 1 мм и мощностью 0,5 мкВт/см² на протяжении 10 дней с использованием аппарата «Рамед эксперт» (ЭМИ КВЧ), разработанным Центром радиофизической диагностики и терапии НАН Украины, сертифицированным и разрешенным для применения в медицинской практике [3, 4].

Животные были разделены на 4 группы, по 9 в каждой:

1 группа – контрольная группа, интактные животные;

2 группа – животные в 1-й день абстиненции после 40-дневного вдыхания паров ацетона;

3 группа – животные в 10-й день абстиненции без воздействия электромагнитными импульсами с помощью аппарата «Рамед эксперт»;

4 группа – животные с 10-дневной абстиненцией, которых в течение 10 дней подвергали воздействию электромагнитными импульсами с помощью аппарата «Рамед эксперт».

Для слежения за развитием влечения у крыс к ацетону использовали прозрачную, герметичную камеру объемом 5 литров, заранее наполненную парами ингалянта. Крысу в камеру помещали на 10 минут. Сеансы ингаляции проводили в течение 40 дней.

Лабиринтная методика, в которой проводили тестирование крыс на влечение к парам ацетона, состояла из двух камер, соединенных лабиринтным переходом. Стенки боковых камер, которые выходили в лабиринтный переход представляли собой открывающиеся заслонки. Во время тестирования крыс размещали в центральной части лабиринта и в течение 10 минут наблюдали за их поведением, регистрировали число побежек к камере, где далее они могли полу-

чать пары ацетона. В процессе эксперимента учитывали количество лабиринтных переходов, выраженность ориентировочно-исследовательских реакций, судорожных проявлений двигательных реакций, признаки груминга (положительного и отрицательного), время замирания.

Через 40 дней во всех группах прекращали процесс ингаляции ацетона. На следующий день животных 1-й и 2-й групп забивали путем мгновенной декапитации.

Животных 3-й группы содержали еще 10 дней в условиях вивария, с тем, чтобы сравнить их уровни содержания биогенных аминов в сыворотке крови и структурах головного мозга с таковыми у животных 4-й группы, которые в течение этих 10 дней ежедневно подвергались воздействию электромагнитных излучений крайне высокой частоты и крайне низкой мощности. Затем животных 3-й и 4-й групп также забивали путем мгновенной декапитации.

У крыс всех групп определяли уровни содержания биогенных аминов (адреналина, норадреналина, дофамина и серотонина) в сыворотке крови и структурах головного мозга (неокортексе, миндалевидном комплексе, гиппокампе, гипоталамусе). Забор исследуемого материала осуществляли после декапитации животных. Определение биогенных аминов проводили после их очистки на ионообменной смоле [5]. Экстрак-

цию моноаминов из ткани головного мозга и сыворотки крови призывали на льду с помощью экстрагирующей жидкости (0,4 N перхлорная кислота с добавлением 0,01мл 5% метабисульфита натрия на 1 мл и 0,02 мл 10% ЭДТА на 1мл). Экстрагированные из тканей моноамины разделяли на фракции в хроматографических колонках с сильноокислой катионнообменной смолой (Dowex 50w x 4; 200-400 mesh,натриевая форма). Содержание моноаминов во фракциях определяли флюорометрическим методом с использованием спектрофотометра Hitachi-M. Флюоресценцию серотонина измеряли при $\lambda=303/330$; норадреналина – при $\lambda= 395/495$; адреналина – при $\lambda= 385/480$; дофамина – при $\lambda= 330/325$. Элюирование дофамина производили с помощью N-этанольной (50%) HCL; серотонина - N-этанольной HCL (после эмоциидофамина); адреналина и норадреналина – N-водной HCL. После эмоции адреналина и норадреналина для определения их концентрации производили дифференциальное окисление (по Осинской).

Статистическую обработку и анализ экспериментальных данных проводили с помощью параметрических и непараметрических методов. Как критерий оценки вероятности изменений, которые наблюдались, использовали t-критерий Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение.

Полученные результаты представлены в таблицах 1 и 2.

Следует отметить, что содержание адреналина в исследованных нами отделах мозга всех групп животных было очень низким и находилось в пределах погрешности метода. В связи с этим данные относительно его уровня не обсуждаются.

Анализ полученных данных показал, что в группе контроля содержание дофамина, норадреналина и серотонина наибольшим было в гипоталамусе. Серотонин при этом был относительно равномерно распределен во всех изученных структурах головного мозга (таблица 1).

В сыворотке крови у крыс 1-й группы содержание дофамина и серотонина было наибольшим (таблица 2).

После длительной ингаляции паров ацетона в состоянии абстинентного синдрома (2-я группа) отмечена тенденция к повышению уровня содержания биогенных аминов во всех исследованных структурах головного мозга, за исключением дофамина в гипоталамусе и серотонина в неокортексе (таблица 1).

Уровень содержания катехоламинов в сыворотке крови животных этой группы, наоборот, был достоверно снижен, за исключением норадреналина, который был достоверно выше (таблица 2).

У животных в состоянии 10-дневной абстиненции, которые не подвергались воздействию электромагнитных излучений (3-я группа) сохранялась тенденция изменений в том же направлении, что и во 2-й группе. Особенно внимания заслуживает снижение уровня дофамина и повышение норадреналина в гипоталамусе. Серотонин повышался во всех структурах головного мозга, за исключением неокортекса.

Снижение всех биогенных аминов, особенно серотонина, наблюдалось в сыворотке крови в 3-й группе крыс.

В 4-ой группе животных с длительной (в течение 40 дней) ингаляцией паров ацетона и последующей 10-ти дневной абстиненцией (синдром отмены) воздействия электромагнитными импульсами, указанной выше мощности и частоты вызывали значительные (достоверные) из-

менения в уровнях всех изучаемых биогенных аминов, как в мозгу, так и в сыворотке крови,

при этом имелась тенденция приближения к их уровням 1-й группы.

Таблица 1

Содержание биогенных аминов в структурах головного мозга (нмоль/г)

Структуры мозга	1 группа n=9	2 группа n=9	3 группа n=9	4 группа n=9
Дофамин				
Неокортекс	1,49±0,01	2,64±0,11*	3,62±0,12	1,31±0,10**
Гиппокамп	5,32±0,30	6,53±0,16*	6,81±0,16	5,24±0,41**
Гипоталамус	9,11±0,57	6,25±0,21*	4,35±0,11	8,10±0,01**
Миндалина	4,76±0,12	6,89±0,10*	6,87±0,02	4,55±0,12**
Норадреналин				
Неокортекс	1,21±0,01	2,24±0,01*	3,96±0,02	1,17±0,01**
Гиппокамп	0,99±0,05	2,75±0,10*	2,01±0,06	1,08±0,01**
Гипоталамус	5,12±0,04	9,10±0,01*	11,5±0,11	6,37±0,44**
Миндалина	1,58±0,10	2,71±0,01*	3,54±0,05	2,07±0,01**
Адреналин				
Неокортекс	0,04±0,001	0,05±0,001	0,04±0,001	0,03±0,001
Гиппокамп	0,08±0,001	0,06±0,001	0,07±0,001	0,08±0,001
Гипоталамус	1,05±0,001	1,09±0,001	1,22±0,001	1,01±0,001
Миндалина	0,10±0,001	0,09±0,001	0,08±0,001	0,11±0,001
Серотонин				
Неокортекс	5,26±0,01	4,60±0,10	3,28±0,06	5,14±0,01**
Гиппокамп	5,64±0,14	10,22±0,03*	11,45±0,32	5,28±0,06**
Гипоталамус	6,95±0,13	8,65±0,71*	8,96±0,19	6,13±0,02**
Миндалина	5,27±0,11	9,95±0,36*	8,60±0,04	5,25±0,10**
Примечание: * - достоверность различия с группой контроля при p<0,05 ** - достоверность различия с 3-й группой при p<0,05				

Таблица 2

Содержание биогенных аминов в сыворотке крови (нмоль/л) у крыс в состоянии абстиненции вследствие лишения ингаляции паров ацетона и после воздействия электромагнитным импульсом сверхнизкой мощности и сверхвысокой частоты аппаратом «Рамед эксперт», (M±m)

Биогенный амин	1 группа n=9	2 группа n=9	3 группа n=9	4 группа n=9
Дофамин	22,10±1,00	20,03±2,03*	19,61±1,30	26,7±1,02**
Норадреналин	1,44±0,09	2,76±0,03*	2,53±0,01	1,65±0,01**
Адреналин	3,20±0,20	2,81±0,1	2,80±0,01	3,16±0,1
Серотонин	476,03±19,04	302,41±19,67*	233,30±13,60	422,72±18,07**
Примечание: * - достоверность различия с группой контроля при p<0,05; ** - достоверность различия с 3-й группой при p<0,05				

Таким образом, изменения содержания нейромедиаторов у трехмесячных крыс, обнаруженные при продолжительном ингалировании ацетона подтверждают нейрофизиологические особенности реагирования животных данного возраста на употребление летучих органических соединений.

Полученные нами данные свидетельствуют об усилении обмена норадреналина в гипоталамусе при длительном воздействии ацетона (2-я группа), что может быть расценено как критерий эмоционального напряжения, сопровождающегося активацией систем метаболизма этого медиатора.

Исследование серотонинергической системы, косвенно влияющей на адаптационные возможности организма путем воздействия на пластическое обеспечение (обмен белков и нуклеиновых кислот) [6] продемонстрировало ее вовлечение в патологические метаболические процессы (таблица 1), на что указывает повышение уровня содержания серотонина в гиппокампе. Кроме того, серотонин является одним из медиаторов, обеспечивающих функционирование системы положительного эмоционального подкрепления [7].

Снижение уровня дофамина при одновременном повышении уровней содержания норадреналина и серотонина в гипоталамусе в результате продолжительного ингалирования ацетона указывают на дифференцированное включение в активность катехоламин- и серотонинергической систем мозга на фоне общего снижения уровней биогенных аминов в сыворотке крови. Это, очевидно, является одним из механизмов в нейрохимическом обеспечении эмоционального мозга, являющегося первичным субстратом формирования влечения к летучим органическим соединениям.

Исследованиями, проведенными в лаборатории нейрофизиологии НИИ неврологии и психиатрии АМН Украины, установлено, что в качестве пусковых звеньев в развитии влечения к летучим органическим соединениям выступают «рабочие ансамбли»: медиальная обонятельная область – миндалевидный комплекс (50% случаев) или миндалевидный комплекс – медиальная обонятельная область (50% случаев). Латеральный гипоталамус и гиппокамп подключаются к инициации влечения к летучим органическим соединениям на начальных этапах. Лобно-фронтальная кора в формирование этого влечения и абстинентного синдрома включается пос-

ледней [8].

Эти данные подтверждают наши результаты, а именно снижение содержания дофамина и повышение норадреналина в гипоталамусе, свидетельствуют о том, что первой структурой, включающейся в реакцию на введение ацетона, является гипоталамус. Кроме того, повышение уровня серотонина во всех изученных структурах указывает на диффузное включение в активность катехоламин- и серотонинергических систем мозга при общем снижении уровней всех биогенных аминов в сыворотке крови. Это, очевидно, является одним из факторов, обеспечивающих процесс формирования у подростков влечения к летучим органическим соединениям.

Таким образом, выявленные изменения содержания нейромедиаторов у трехмесячных крыс в состоянии абстиненции, до и после воздействия электромагнитным импульсным током подтверждают предположение, что одним из механизмов снижения абстинентного синдрома электромагнитными излучениями является подавление гиперактивности симпатoadренальной системы головного мозга.

Выводы.

1. В патогенезе влечения к ингалированию паров ацетона существенное значение имеет нарушение медиаторных функций нервной системы и связанное с ним изменение содержания биогенных аминов.

2. Мозговая система позитивного подкрепления, включающая эмоциогенные центры лимбической системы – гипоталамус, миндалевидный комплекс, гиппокамп и неокортекс, является нейрофизиологическим субстратом мотивации (влечения) к ингаляции паров ацетона.

3. Хроническая интоксикация крыс парами ацетона приводит к формированию влечения к этому летучему органическому соединению, что подтверждается особенностями диффузного включения в активность катехоламин- и серотонинергической систем мозга при общем снижении уровней всех биогенных аминов в сыворотке крови.

4. Применение электромагнитных излучений крайне высокой частоты и крайне низкой мощности подавляет патологическое влечение к вдыханию паров ацетона, восстанавливая биохимический гомеостаз биогенных моноаминов.

5. Одним из механизмов снижения абстинентного синдрома электромагнитными излучениями является подавление гиперактивности симпатoadренальной системы головного мозга.

НЕЙРОМЕДІАТОРНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ПАРІВ АЦЕТОНУ У ЩУРІВ ПУБЕРТАТНОГО ВІКУ ТА ЇЇ ПРИГНІЧЕННЯ ВИКОРИСТАННЯМ ІМПУЛЬСНИХ ТОКІВ КРАЙ ВИСОКОЇ ЧАСТОТИ ТА КРАЙ НИЗЬКОЇ ПОТУЖНОСТІ

Харківський національний медичний університет

На моделі залежності від парів ацетону у щурів пубертатного віку вивчена роль біогенних моноамінів в біохімічних механізмах виникнення та пригнічення абстиненції впливом на тварин електромагнітними випромінюваннями край низької потужності та край високої частоти. Виявлені зміни змісту біогенних амінів при тривалому інгалюванні ацетону, котрі підтверджують нейрофізіологічні особливості реагування тварин даного віку на вживання летких органічних сполук. Показано позитивний вплив імпульсних токів край високої частоти та край низької потужності: пригнічення потягу до інгалювання парів ацетону, встановлення гомеостазу біогенних моноамінів. (Журнал психіатрії та медичної психології. — 2008. — № 2 (19). — С. 68-72).

V.I. Ponomaryov

NEUROMEDIATOR MECHANISMS OF FORMING OF DEPENDENCE ON ACETONE FUME IN PUBERTY AGE RATS AND ITS SUPPRESSION BY MICROWAVE FREQUENCY AND ULTRALOW POWER IMPULSE CURRENT

Kharciv National Medical University

The role of biogenic monoamines in biochemical mechanisms of origin and suppression of abstinence by influence of microwave frequency and ultralow power on animals were investigated on the model of dependence of acetone fume in puberty age rats. The changes of biogenic amines content in prolonged inhalation of acetone, were discovered. They confirm, neurophysiological features of animals reaction on use of the volatile organic compounds. The positive influence of microwave frequency and ultralow power impuls current was shown: suppression of inclination to inhalation of acetone fume, restoration of biogenic monoamine homeostasis. (The Journal of Psychiatry and Medical Psychology. — 2008. — № 2 (19). — P. 68-72).

Литература

1. Пономарев В.И. Роль индивидуально-личностных факторов в формировании зависимости от летучих органических соединений у детей и подростков/Материалы научного конгресса "Бехтерев-основоположник нейронаук: творческое наследие, история и современность".-Ж. "Неврологический вестник им. В. М. Бехтерева". - Т. 39, вып.1. - Казань "Медицина",2007.-С.212.
2. Айрапетов Р.Г., Дмитриева Т.Б., Занозин А.В. Клинико-катамнестическое исследование подростков с токсикоманиями / Актуальные вопросы наркологии.- №1. -1991. -С. 25-26.
3. Воробьева Т.М., Гарбузова С.Н., Сергиенко Н.Г. Концептуальная модель сходства и различия формирования нарко- и токсикоманий / Укр. вісник психоневрології. – Харків, 1993. – вип. 1. -С. 28-32.
4. Воробьева Т.М., Волошин П.В., Пайкова Л.Н. и др. Нейробиология патологических влечений: алкоголизма, токсико- и наркоманий /Х.; изд-во «Основа» при Харьк. ун-те. – 1993. - 176 с.
5. Colin A., Tor Magrusson "A Procedure for the isolation of noradrenaline (together with adrenaline), Dopamine, 5-hydroxytryptamine and Histamine from the Lane Tissue Sample using a Lingve Column of longly acitic cation exchange Resin" Acta pharmacol. et toxicol., 1978, 42, p. 35-57.
6. Голубков О.З., Рыбалко М.И., Авдеенко А.А. и др. О влиянии атропиновых ком на труднокурабельные эпилептические психозы и обмен серотонина у больных // УП Всес. съезд невропатологов и психиатров (М., 26-30 мая 1981 г.): Тез. докл.-М. - Медгиз, 1981. –Т.3. -С. 137-139.
7. Боянович В.В. Экспериментальное исследование серотонинергических механизмов эмоционального поведения в условиях воздействия на лимбико-кортикальные структуры: Автореф. дисс.к.б.н. –Х., 1979. -27с.
8. Воробьева Т.М. Нейробиология вторично приобретенных мотиваций. /Международный медицинский журнал, №1-2, 2002. -С.211-217.

Поступила в редакцию 24.09.2008