Определение зависимости от этанола по методике условной реакции предпочтения места при введение антагонистов рецепторов грелина

С.О. Ереско, студент
П.М. Виноградов, аспирант
М.И. Айрапетов, к.м.н., научный руководитель

Ситуация, связанная со злоупотреблением алкогольной продукцией, остается в Новгородской области сложной. Областные показатели наркологических расстройств, связанных со злоупотреблением алкоголем, превышают средние значения по России. Остается значительным число отравлений со смертельным исходом этанолом и суррогатами алкоголя. Отмечается рост административных правонарушений, совершенных в состоянии опьянения. Значительно возросло количество несовершеннолетних, задержанных в состоянии опьянения в общественных местах. В 2014 году отмечался рост заболеваемости алкоголизмом и алкогольными психозами, тенденция сохранялась и в 1 квартале 2015 года по данным федеральной инспекции по Новгородской области. Таким образом, алкогольная зависимость является значимой социальной проблемой, для решения которой необходимо проведение новых исследований в изучении механизмов, подавляющих алкогольную зависимость.

Дофамин (ДА) – нейромедиатор, вырабатываемый в мозге людей и животных. Дофаминовая система находится в тесной связи с грелиновой системой, как показали исследования, проведенные в ФГБНУ «ИЭМ». Работы, посвящённые изучению дофаминовой системы среднего мозга как мишени для грелина, привели к предположению, что эта система может принимать в формировании зависимости от наркотиков и алкоголя [1,2].

Целью работы было исследование уровня мРНК грелина в мозге у взрослых крыс в условиях полунасильственной хронической алкоголизации и в процессе отмены алкоголя; определить зависимость по методике условной реакции предпочтения места (УРПМ) при введении антагонистов рецепторов грелина.

Методология исследования состояла в изучении биохимических последствий воздействия этанола на организм крыс Вистар. В качестве основного метода исследования было определение уровня мРНК рецептора грелина в головном мозге. Следующая часть работы состояла в моделировании элементов зависимости методом УРПМ при введении антагонистов рецепторов грелина, посредством которых возможно снижение экспрессии генов дофаминовых рецепторов. Одним из таких антагонистов является [D-LYS^3]-GHRP-6. Исследования выполнены с соблюдением всех правил доказательной медицины. Полученные данные исследования представлены в виде таблиц.

Таблица 1. Влияние алкоголизации и отмены алкоголя на уровень экспрессии грелинового рецептора в структурах мозга крыс.

	интактные	алкоголь	1-й день абстиненции	7-й день абстиненции
Фронтальная кора	1,33±0,45	1,53±0,59	5,80±1,05*#^	1,98±0,59
Прилежащее ядро	1,01±0,09	1,36±0,19	1,22±0,28	1,97±0,25*
Гипоталамус	1,32±0,40	1,99±0,23	1,53±0,25	0,64±0,33#
Миндалина	1,02±0,09	0,76±0,10	0,87±0,18	0,70±0,13
Гиппокамп	1,01±0,09	1,18±0,22	1,37±0,30	1,37±0,18
Вентральная тегментальная область	1,18±0,219	1,42±0,39	2,16±0,62	3,42±0,59*#

Примечание. * $p<0,05$ по отношению к группе интактных животных; # $p<0,05$ по отношению к группе алкоголизированных крыс; ^ $p<0,05$ по отношению к группе животных с отменой алкоголя в течение 7-ми дней.

Алкоголизация взрослых крыс 15% раствором алкоголя в течение 6-ти месяцев не влияла на уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в исследованных структурах мозга (табл.1). Однако в прилежащем ядре и гипоталамусе наблюдалась тенденция к увеличению мРНК грелинового рецептора ,что можно рассматривать, как развитие компенсаторных процессов в этих структурах мозга в ответ на снижение содержания ацилированного грелина в крови, развивающееся в процессе хронической алкоголизации [3].

Через сутки после отмены алкоголя отмечалось увеличение экспрессии мРНК во фронтальной коре, как по отношению к интактным, так и алкоголизированным животным. К 7-му дню абстиненции уровень мРНК грелинового рецептора во фронтальной коре нормализовался, однако было отмечено его увеличение в ВТО и прилежащем ядре. Показано, что введение грелина в вентральную тегментальную область увеличивает выделения дофамина в прилежащем ядре и локомоторную активность у крыс [4]. Таким образом, увеличение уровня экспрессии мРНК грелинового рецептора в первые сутки после отмены алкоголя во фронтальной коре и на 7-е сутки в вентральной тегментальной области и прилежащем ядре может быть направлено на активацию ДА-ергических механизмов и свидетельствовать о поддержании поискового поведения у животных направленного на возобновления потребления алкоголя.

Интересно отметить, что отдельные компоненты грелиновой системы мозга реагируют разнонаправлено на отмену алкоголя. Экспрессия мРНК грелинового рецептора увеличивается в прилежащем ядре и ВТО, ответственной за подкрепляющие эффекты алкоголя и снижается в гипоталамусе, ответственном за регуляцию пищевого поведения и энергетического обмена. Полученные данные указывают на сложность организации грелиновой системы в мозге и ее важную роль в регуляции различных функций организма.

Таблица 2. Время нахождения крыс в 2-й камерной установке при экспрессии УРПМ, %.

	1	2	3	4	5	6
Физ. раствор	48,82	46,03	39,25	49,76	53,42	49,07
Этанол	51,18	53,97	60,75	50,24	46,58	50,93

Данной серией экспериментов показано, что интраназальное введение пептидного антагониста грелина [D-LYS^3]-GHRP-6 блокировало УРМП этанола на 30% ($p<0,05$) (табл.2). Экспрессия УРМП этанола после двух дней ее угашения также снижалась антагонистом грелина на 35-40%.

В настоящей работе нами показано участие грелиновой системы в механизмах патологического влечения к алкоголю и возможность использования антагонистов грелина для снижения подкрепляющих свойств этанола. Таким образом, грелин и его рецепторы могут регулировать уровень потребления и контролировать поиск аддитивных веществ. Поэтому лечение пациентов с алкогольной зависимостью с помощью фармакологических веществ, действующих на грелиновую систему, может оказаться перспективным направлением психофармакологии и биологической наркологии.

Литература

1. Айрапетов, М.И. Влияние хронической алкоголизации и отмены этанола на уровень экспрессии мРНК грелинового рецептора в мозге крыс. / М.И. Айрапетов, Э.А. Сексте, П.П. Хохлов и др. // Наркология. – 2013. – №9 (141). – С.61-65.

2. Лебедев, А.А. Структурные изменения в мезокортиколимбической дофаминергической системе мозга при длительной алкоголизации крыс / А.А. Лебедев, А.В. Дробленков, П.Д. Шабанов // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 2008. — Т. 146, №12. — С. 698 –700.

3. Dickson, S.L. The role of the central ghrelin system in reward from food and chemical drugs / S.L. Dickson, E. Egecioglu, S. Landgren et al. // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2011. – V.340. – P. 80–87.

4. Jerlhag, E. Ghrelin administration into tegmental areas stimulates locomotor activity and increases extracellular concentration of dopamine in the nucleus accumbens. / E. Jerlhag, E. Egecioglu, S.L. Dickson et al. // Addiction Biology. – 2007. – №12 (1). – P. 6–16.