

ВОПРОСЫ АЛКОГОЛИЗМА

ВЛИЯНИЕ ТАУРИНА НА СОДЕРЖАНИЕ В ЦНС НЕЙРОАКТИВНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПРИ СИНДРОМЕ ОТМЕНЫ ЭТАНОЛА

Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко¹

Исследовано влияние таурина на содержание в ЦНС нейроактивных соединений при синдроме отмены этанола. Установлено, что синдром отмены этанола сопровождается выраженным дисбалансом в фонде центральных нейроактивных соединений. Наиболее выраженные сдвиги отмечены в показателях серотонинергической системы и отражают ее функциональную недостаточность. Внутривенное введение таурина в дозе 650 мг/кг за 1 ч до декапитации на фоне синдрома отмены этанола корригирует нарушения в функционировании серотонинергической системы, а также повышает отношение концентрации тормозных аминокислот-медиаторов к возбуждающим. Менее выраженные эффекты нормализации показателей дофаминергической системы, очевидно, носят вторичный характер.

Ключевые слова: таурин, нейромедиаторы, синдром отмены этанола

ВВЕДЕНИЕ

Большинство аминокислот при введении их в организм в более высоких дозах, чем они поступают с пищей, вызывают специфические фармакологические эффекты [5]. Поскольку аминокислоты являются биологически активными соединениями природного происхождения, то созданные на их основе препараты выгодно отличаются отсутствием побочных эффектов и, следовательно, возможностью длительного приема. Условно незаменимая аминокислота таурин является активным природным соединением, обладающим антиоксидантными, мембраностабилизирующими и адаптогенными свойствами [4]. Результаты экспериментальных и клинических исследований, проведенных в последние годы, позволяют рассматривать это соединение как эффективное средство метаболической коррекции широкого спектра патологических состояний. Таурин является наиболее часто встречающейся в ЦНС аминокислотой и играет интегральную роль в процессах осморегуляции, нейропротекции, нейромодуляции [3]. Таурин ингибирует передачу нервных импульсов и, таким образом, является тормозным нейромодулятором. Являясь аллостерическим модулятором ГАМК-, NMDA-, а также глициновых рецепторов, таурин способен корригировать нейрхимические и поведенческие эффекты этанола и является перспективным средством лечения алкогольной зависимости [2, 15]. Известно, что этанол нарушает функции ЦНС, модулируя активность практически всех нейромедиаторных систем [13]. Однако механизмы, посредством которых эти эффекты реализуются, до настоящего вре-

мени не совсем понятны. Симптоматика, развивающаяся при синдроме отмены этанола (СОЭ), может быть следствием повышения активности механизмов возбуждения, которые реализуются через NMDA-рецепторы, и снижения активности тормозных механизмов, реализуемых посредством ГАМК-рецепторов [18]. Острое введение алкоголя вызывает быстрое дозозависимое повышение уровня таурина в различных отделах головного мозга [16]. С помощью техники микродиализа установлено, что при СОЭ в *nucleus accumbens* (область мозга, вовлеченная в подкрепляющие эффекты этанола) отмечается повышение уровня глутамата, которое блокируется внутривенным введением таурина в дозе 45 мг/кг [8]. Показано также, что прием таурина внутрь в дозе 10,6 мг/кг предотвращает развитие синдрома отмены у алкоголиков [12]. Производное таурина акампросат (Са N-ацетилгомотаурин) снижает потребление алкоголя крысами, увеличивает период ремиссии и применяется в качестве препарата противорецидивной профилактики алкогольной зависимости [9]. Акампросат, взаимодействуя с глутаматергическими и ГАМК-рецепторами, снижает уровень глутамата и повышает уровень таурина в *nucleus accumbens* [6, 7]. Предполагается, что этот механизм опосредует способность таурина снижать гиперовозбудимость и повышенную судорожную активность при СОЭ [19]. Кроме центральных эффектов таурин обладает гепатопротекторными свойствами, улучшая экскреторную и обезвреживающую функцию печени [2, 17, 19]. Так, назначение таурина на фоне хронической алкогольной интоксикации снижает уровень ПОЛ, а также полностью предотвращает развитие алкогольного стеатоза [11]. Показано, что назначение таурина внутрь активизирует АлДГ и снижает уровень токсического метаболита ацетальдегида в плазме, пол-

¹ Лаборатория медико-биологических проблем наркологии Гродненского государственного медицинского университета, Беларусь, Гродно, 230015, ул. Горького, 80.

ностью предотвращая развитие вызванной этанолом гипертензии [10]. В связи с потенциальной возможностью использования таурина в качестве антиалкогольного препарата представляется обоснованным исследование его влияния на формирование фонда свободных аминокислот и биогенных аминов в головном мозге при синдроме отмены этанола.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки специфической активности таурина при энтеральном введении проведено экспериментальное изучение его влияния на показатели, характеризующие основные нейромедиаторные системы головного мозга у крыс при синдроме отмены этанола. Нами исследовано содержание серотонина (5-НТ), триптофана (Trp), 5-окситриптофана (5-НТП), 5-оксииндолилуксусной кислоты (5-НИАА); дофамина (DA), 3-метокситирамина (3-МТ), тирозина (Tyr), диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), норадреналина (NE), норметанефрина (NM), гомованилиновой кислоты (HVA), аспартата (Asp), глутамата (Glu), глутамина (Gln), ГАМК (GABA), глицина (Gly), таурина (Tau), а также аланина (Ala), бета-аланина (bAla), серина (Ser), аргинина (Arg), треонина (Thr), фосфоэтанолamina (PEA)

в различных отделах головного мозга (кора, гипоталамус, ствол, мозжечок, стриатум) в период отмены этанола и на фоне введения таурина. В эксперименте использовано 18 крыс самцов линии Вистар (по 6 в каждой группе). Таурин вводили внутривентрикулярно в дозе 650 мг/кг однократно на фоне синдрома отмены этанола за 1 ч до декапитации. Синдром отмены этанола (СОЭ) вызывали после форсированной алкоголизации крыс по Е. Majchrowicz [14] в течение 7 сут, вводя этанол внутривентрикулярно с интервалами 12 ч. Срок отмены этанола — 12 ч (максимальная выраженность проявлений абстиненции). Определение нейроактивных аминокислот, биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в отделах головного мозга проводили на ВЭЖХ-системе Waters-206 ("Millipore-Waters", США). Нейроактивные аминокислоты определяли методом обращенно-фазной хроматографии на колонке 3 × 150 мм, Диасорб-130 C₁₆T (8 мкм) ("Элсико", Россия) с изократическим элюированием после предколоночной дериватизации с о-фталевым альдегидом и 2-меркаптоэтанолом и флуориметрическим детектированием (338/425 нм). Биогенные амины, их предшественники и метаболиты определяли методом ион-парной ВЭЖХ на колонке Сепарон SGX

Таблица 1. Содержание биогенных аминов, их предшественников и метаболитов, а также нейроактивных аминокислот, в мозжечке и стволе мозга крыс после отмены этанола и однократного внутривентрикулярного введения таурина (650 мг/кг), нмоль/г ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Отмена этанола	Отмена этанола + таурин, 650 мг/кг	Контроль	Отмена этанола	Отмена этанола + таурин, 650 мг/кг
Asp	1891 ± 317	2795 ± 499	2512 ± 350	3345,7 ± 94,2	3582 ± 248	2782 ± 144* [#]
Glu	6996 ± 984	9911 ± 2560	7844 ± 758	15415 ± 1531	25176 ± 2430*	20797 ± 1103*
Ser	753 ± 108	1227 ± 229	777 ± 103	1480 ± 209	2342 ± 230*	1401 ± 125 [#]
Gln	1272 ± 310	1397 ± 439	1706 ± 190	3086 ± 387	1988 ± 445	1652 ± 478*
Arg	260,3 ± 38,7	140,2 ± 25,4*	150,3 ± 19,3	99,3 ± 15,0	101,8 ± 13,0	61,1 ± 15,7
Gly	992,1 ± 47,6	890 ± 105 [#]	812,4 ± 85,0	783,9 ± 83,8	740,1 ± 80,3	421,2 ± 26,0* [#]
Thr	301,8 ± 56,8	297,4 ± 36,0	250,8 ± 32,0	486,0 ± 32,6	767 ± 348	256,0 ± 21,8*
PEA	1012 ± 143	1111 ± 262	996,3 ± 83,2	1277 ± 105	1586 ± 123	1034 ± 118 [#]
Ala	263,6 ± 57,1	308,9 ± 70,2	234,3 ± 27,5	553 ± 128	874,8 ± 78,9	491,4 ± 35,8 [#]
βAla	72,43 ± 6,83	40,06 ± 4,12*	66,61 ± 6,67 [#]	25,58 ± 2,33	44,2 ± 19,4	45,9 ± 11,9
Tau	1040,7 ± 71,0	1424 ± 422	1082 ± 174	3689 ± 304	4252 ± 313	3030 ± 318 [#]
GABA	2524 ± 305	1888 ± 261 [#]	2258 ± 218	1052,4 ± 89,5	1332 ± 133	944 ± 119
Tyr	31,60 ± 5,07	42,55 ± 4,48	34,32 ± 3,65	28,18 ± 4,16	31,00 ± 2,26	30,00 ± 4,20
NE	0,68 ± 0,06	0,52 ± 0,06	0,71 ± 0,13	0,88 ± 0,12	1,17 ± 0,135	0,74 ± 0,09 [#]
5-НТП	0,57 ± 0,128	0,32 ± 0,07	0,47 ± 0,01	0,15 ± 0,04	0,08 ± 0,036	0,06 ± 0,01
DOPAC	0,26 ± 0,04	0,076 ± 0,02*	0,15 ± 0,06	0,35 ± 0,05	0,40 ± 0,03	0,22 ± 0,04 [#]
NM	n.d.	n.d.	n.d.	0,26 ± 0,05	0,25 ± 0,039	0,193 ± 0,03
DA	0,39 ± 0,06	0,24 ± 0,04	0,39 ± 0,04 [#]	0,13 ± 0,02	0,14 ± 0,03	0,093 ± 0,025
5-НИАА	0,59 ± 0,09	0,28 ± 0,08*	0,63 ± 0,12 [#]	0,12 ± 0,08	0,046 ± 0,005	0,045 ± 0,012
Trp	5,99 ± 0,51	4,49 ± 0,73	4,99 ± 0,45	3,96 ± 0,36	5,78 ± 0,77	5,18 ± 0,48
HVA	0,22 ± 0,07	0,12 ± 0,01	0,207 ± 0,04 [#]	0,04 ± 0,01	0,03 ± 0,002	0,04 ± 0,007
5-НТ	1,87 ± 0,29	0,73 ± 0,19*	1,61 ± 0,41	0,17 ± 0,05	0,135 ± 0,02	0,115 ± 0,0267

Примечание. Число наблюдений в каждой группе — 6. Здесь и в табл. 2 и 3 различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группами: * — контроль и [#] — отмена этанола.

C₁₈, (5 мкм, 3 × 150 мм) с электрохимическим детектированием [1]. Статистическую обработку данных проводили с помощью программного пакета Statistica (*t*-критерий Стьюдента для независимых выборок, корреляционный анализ — корреляции Пирсона, дискриминантный анализ). Выбор дискриминантного анализа для описания значимости обусловлен тем, что этот способ является наиболее применяемым методом снижения размерности многомерных статистических данных, позволяющим наглядно представить эффекты факторов (в данном случае вводимого соединения) на массив взаимосвязанных показателей. Использование факторного анализа в данном случае затруднено диапазоном измеряемых показателей (на измеряемый массив данных может оказывать существенное влияние значительно более широкий круг связанных показателей: скорости ферментативных реакций, уровни субстратов углеводного обмена, гормонов и вторичных мессенджеров и т.д.). Результаты дискриминантного анализа получены с использованием пошаговой процедуры, граничные значения F-констант Фишера для включения — 2,0; для исключения — 1,9.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Через 12 ч после отмены этанола в мозжечке по отношению к контролю наблюдалось снижение уровней Trp (– 25 %), 5-НТР (– 48 %), 5-НТ (в 2,6 раза), 5-НИАА (в 2,1 раза), DA (– 38 %), DOPAC (в 3,4 раза), HVA (в 2 раза) (табл. 1). Корреляционный анализ выявил достоверную положительную корреляцию между 5-НТ и 5-НИАА ($r = 0,97$; $p < 0,001$, табл. 5), что свидетельствует об ускорении синаптической деградации серотонина. Введение таурина приводило к контрольным значениям уровни 5-НТР, 5-НТ, 5-НИАА, а также нормализовало уровни DA, DOPAC и HVA, что свидетельствует о корригирующем влиянии соединения на показатели серотониновой и дофаминовой системы при СОЭ. Кроме того, таурин снижал уровни возбуждающих аминокислот-медиаторов Glu и Asp, тенденция к повышению которых имела место при СОЭ. По данным дискриминантного анализа здесь, как и во всех исследованных отделах мозга, достигнута 100 % классификация реализаций по группам, что свидетельствует о корректности эксперимента. Кроме того, тест (χ^2) канонических дискриминантных функций (табл. 4) свидетельствует об их значимости ($p < 0,05$), кроме

Таблица 2. Содержание биогенных аминов, их предшественников и метаболитов, а также нейроактивных аминокислот, в коре большого мозга и гипоталамусе крыс после отмены этанола и однократного внутривенного введения таурина (650 мг/кг), нмоль/г ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Отмена этанола	Отмена этанола + таурин, 650 мг/кг	Отмена этанола + таурин, 650 мг/кг		
				Контроль	Отмена этанола	Отмена этанола + таурин, 650 мг/кг
Кора больших полушарий мозга				Гипоталамус		
Asp	3791 ± 151	3383 ± 398	2924 ± 466	5254 ± 509	4227 ± 1102	3614 ± 632
Glu	19147 ± 1034	17830 ± 2388	16417 ± 2442	19835 ± 2225	17078 ± 4054	17128 ± 3399
Ser	1988 ± 136	2086 ± 294	1966 ± 241	1467 ± 178	1548 ± 352	1290 ± 267
Gln	2858 ± 294	1816 ± 497	1875 ± 259*	2491 ± 615	1722 ± 624	1784 ± 279
Arg	128,9 ± 13,9	152,3 ± 20,2	92,7 ± 16,3 [#]	116,1 ± 21,5	107,51 ± 6,93	121,2 ± 24,9
Gly	829,6 ± 73,3	891 ± 188	617,0 ± 79,2	1024 ± 141	1350 ± 128	1029 ± 136
Thr	534,2 ± 35,0	346,1 ± 54,4*	241,7 ± 36,6*	802,0 ± 61,7	382 ± 134*	288,2 ± 23,9*
PEA	1910 ± 139	2488 ± 293	2135 ± 251	2525 ± 283	2580 ± 304	2610 ± 487
Ala	642,9 ± 41,8	581 ± 110	464,4 ± 87,7	476,0 ± 70,6	541 ± 107	754 ± 406
βAla	43,0 ± 10,3	48,4 ± 11,9	34,81 ± 4,43	61,7 ± 10,7	86,1 ± 13,7	76,5 ± 38,5
Tau	3405 ± 115	3208 ± 477	3033 ± 422	1418 ± 101	1838 ± 254	2247 ± 441
GABA	930,4 ± 61,5	1671 ± 438	1124 ± 106	3967 ± 333	3933 ± 324	3846 ± 637
Tyr	51,79 ± 4,02	43,06 ± 6,79	52,18 ± 7,66	30,51 ± 7,61	28,07 ± 5,50	23,90 ± 2,09
NE	1,13 ± 0,13	0,89 ± 0,12	0,91 ± 0,09	5,82 ± 1,29	5,78 ± 0,81	6,87 ± 0,71
E	n.d.	n.d.	n.d.	0,33 ± 0,06	0,23 ± 0,02	0,27 ± 0,04
5-НТР	0,85 ± 0,12	0,61 ± 0,11	0,65 ± 0,08	0,63 ± 0,13	0,56 ± 0,04	0,55 ± 0,04
DOPAC	0,22 ± 0,03	0,25 ± 0,09	0,22 ± 0,03	0,61 ± 0,11	0,28 ± 0,03*	0,64 ± 0,14 [#]
NM	0,34 ± 0,05	0,22 ± 0,0148	0,16 ± 0,03*	0,47 ± 0,08	0,41 ± 0,07	0,53 ± 0,08
DA	0,34 ± 0,04	0,54 ± 0,12	0,66 ± 0,21	2,36 ± 0,504	1,94 ± 0,33	3,52 ± 0,67
5-НИАА	0,34 ± 0,04	0,44 ± 0,07	0,24 ± 0,039 [#]	0,86 ± 0,19	0,71 ± 0,05	1,10 ± 0,25
Trp	7,3 ± 0,41	5,53 ± 0,52*	6,19 ± 0,45	7,56 ± 1,28	6,44 ± 0,89	6,39 ± 0,25
HVA	0,47 ± 0,03	0,34 ± 0,06	0,34 ± 0,04*	0,24 ± 0,04	0,23 ± 0,02	0,23 ± 0,02
5-НТ	1,65 ± 0,38	2,07 ± 0,46	1,505 ± 0,29	3,19 ± 0,91	3,140 ± 0,388	4,07 ± 0,31

второго корня в стриатуме. Согласно коэффициенту лямбда Уилкса $0,01 F(14,12) = 7,6 p < 0,0001$ (табл. 4) мощность дискриминации достаточно высока, что видно по распределению реализаций контрольной и опытной группы на плоскости двух главных компонент (рисунок). Наиболее информативным показателем по значению F-констант Фишера оказался только β Ala ($F = 11,4$) (табл. 4, 5).

В стволе мозга на фоне СОЭ по сравнению с контролем наблюдалось снижение уровня 5-НТР (в 2 раза), 5-НТ (-18%), 5-НИАА (в 2,6 раза) (табл. 1). С помощью корреляционного анализа выявлена положительная корреляция между 5-НТ и 5-НТР ($r = 0,72$; $p < 0,001$, табл. 5). Эти данные свидетельствуют, что в стволе на фоне СОЭ отмечается снижение функциональной активности серотонинергической системы. Кроме того, при СОЭ в стволе мозга отмечалась тенденция к повышению уровня NE и DOPAC, что может свидетельствовать об активизации дофаминовой системы, а также отмечалось повышение уровня глутамата. Введение таурина на фоне СОЭ не оказывало существенного влияния на показатели серотониновой системы. В то же время таурин снижал уровень NE и DOPAC, оказывая, таким образом, нормализующее влияние на показатели дофаминовой системы. Кроме того, таурин снижал уровни возбуждающих аминокислот-медиаторов — глутамата и аспартата. Согласно данным дискриминантного анализа, значение коэффициента лямбда Уилкса $0,02 F(14,8) = 7,37 p < 0,0001$ (табл. 4) свидетельствует о хорошей дискриминации, что видно по расположению групп и реализаций на плоскости двух главных компонент (рисунок). Наиболее информативными показателями, характеризующими пул исследованных соединений, согласно F-константам Фишера явились 5-НТР ($F = 4,99$), NM ($F = 4,4$), Gly ($F = 6,5$), Ala ($F = 9,1$)).

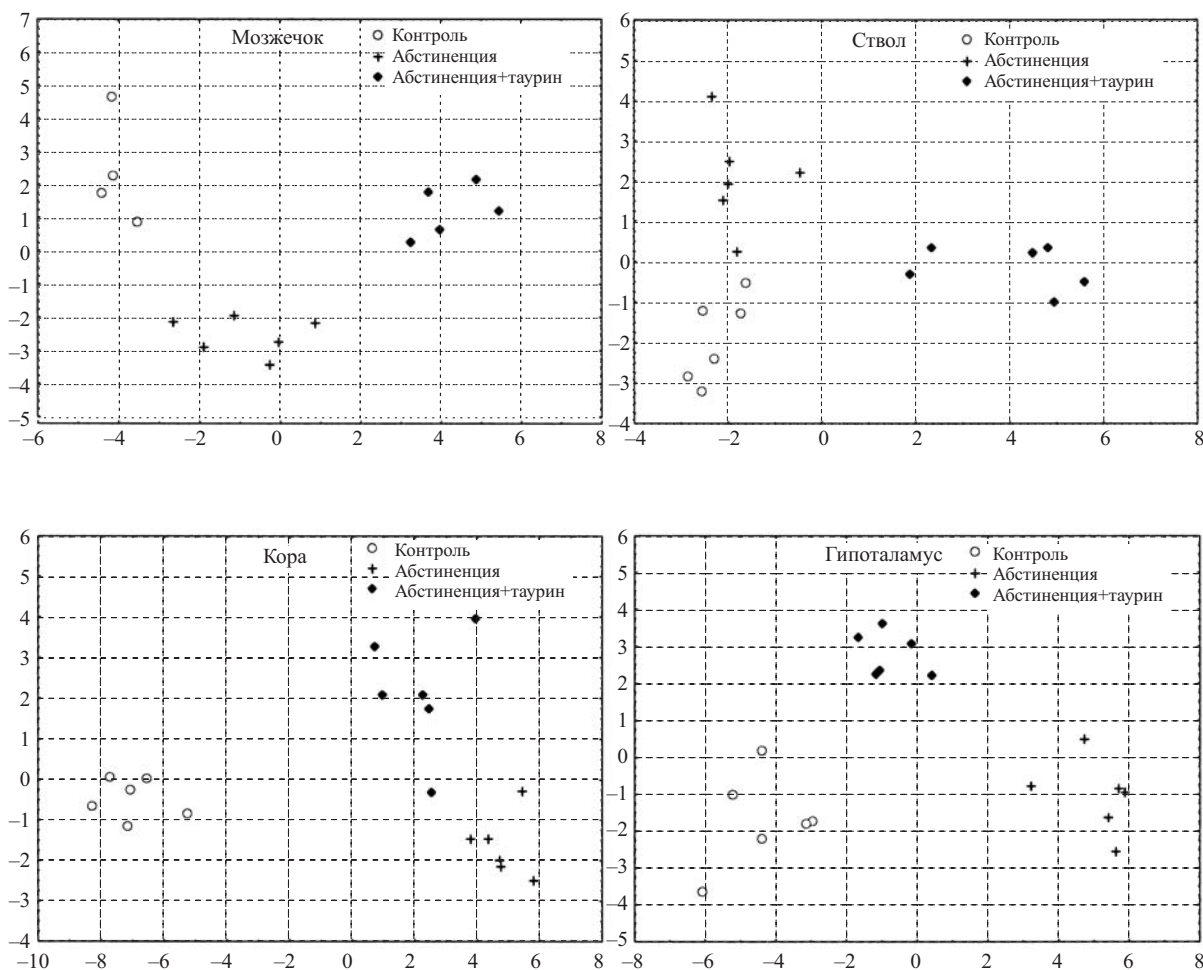
Таблица 3. Содержание биогенных аминов, их предшественников и метаболитов, а также нейроактивных аминокислот, в стриатуме крыс после отмены этанола и однократного внутривенного введения таурина (650 мг/кг), нмоль/г ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Отмена этанола	Отмена этанола + таурин, 650 мг/кг
Asp	3632 ± 538	3347 ± 319	3749 ± 331
Glu	17205 ± 2657	18757 ± 2599	20424 ± 1047
Ser	2098 ± 491	1924 ± 159	1610 ± 162
Gln	1252 ± 491	2016 ± 324	2794 ± 249*
Arg	144,9 ± 15,3	135,6 ± 11,7	163,4 ± 39,0
Gly	955 ± 156	795,0 ± 53,6	621 ± 134 [#]
Thr	578,1 ± 71,9	522,8 ± 82,8	423,9 ± 33,5
PEA	2016 ± 377	2425 ± 183	2886 ± 238
Ala	459,5 ± 37,5	653,8 ± 73,7*	542,5 ± 65,8
β Ala	52,7 ± 30,5	29,81 ± 9,21	51,7 ± 13,9
Tau	4286 ± 240	4940 ± 522	4261 ± 340
GABA	1249,2 ± 79,3	1471 ± 129	1345 ± 117
Tyr	40,48 ± 7,00	34,21 ± 4,97	28,53 ± 3,40
NE	0,95 ± 0,24	0,61 ± 0,18	0,84 ± 0,23
5-НТР	0,31 ± 0,03	0,41 ± 0,02*	0,48 ± 0,05*
DOPAC	3,97 ± 1,27	6,35 ± 0,46	4,69 ± 0,67
DA	51,13 ± 9,23	91,6 ± 11,6*	69,9 ± 11,1
5-НИАА	0,79 ± 0,20	0,98 ± 0,12	1,13 ± 0,15
Trp	6,92 ± 1,63	5,97 ± 0,36	5,98 ± 0,19
HVA	1,04 ± 0,13	1,28 ± 0,17	1,22 ± 0,09
3-МТ	0,72 ± 0,04	0,82 ± 0,12	0,78 ± 0,12
5-НТ	1,67 ± 0,49	2,47 ± 0,24	2,96 ± 0,38 [#]

В коре большого мозга на фоне СОЭ по отношению к контролю отмечалось снижение уровней Trp (-25%), 5-НТР (-28%) (табл. 2). Анализ корреляционных связей выявил существование положительной ассоциации между уровнями Trp и 5-НТР ($r = 0,56$, $p < 0,05$), Trp и 5-НТ ($r = 0,76$, $p < 0,05$) (табл. 5). Вве-

Таблица 4. Статистика χ^2 канонических дискриминантных функций

	Собственные значения	Канонический остаток	Лямбда Уилкса	χ^2	df	p
<i>Мозжечок</i>						
0	13,37	0,96	0,013	41,22	14	0
1	5,78	0,92	0,15	17,23	6	0,001
<i>Ствол</i>						
0	9,76	0,95	0,02	45,77	14	0
1	3,22	0,87	0,24	17,26	6	0,008
<i>Большие полушария</i>						
0	30,73	0,98	0	55,68	16	0
1	2,99	0,86	0,25	15,92	7	0,02
<i>Гипоталамус</i>						
0	18,17	0,97	0,009	56,35	14	0,000001
1	4,70	0,902	0,17	20,90	6	0,001
<i>Стриатум</i>						
0	0,95	0,69	0,40	13,04	4	0,01
1	0,25	0,45	0,79	3,29	1	0,06



Расположение реализаций и групп на плоскости двух главных компонент при дискриминантном анализе, оценка значимости канонических дискриминантных функций в отделах мозга.

Таблица 5. Коэффициенты корреляции между уровнями биогенных аминов, их предшественников и метаболитов в отделах мозга крыс после отмены этанола ($p < 0,05$)

Показатель	Отмена этанола
	<i>Мозжечок</i>
5-НТ/5-Н1АА	0,97
	<i>Ствол мозга</i>
5-НТР/5-НТ	0,72
	<i>Большие полушария</i>
Трп/5-НТР	0,56
Трп/5-НТ	0,76
	<i>Стриатум</i>
DA/DOPAC	0,89
DA/HVA	0,64
DOPAC/HVA	0,90
3-МТ/DA	0,73
3-МТ/DOPAC	0,77
NE/DA	-0,75
NE/DOPAC	-0,96
NE/HVA	-0,68
NE/3-МТ	-0,64

дение таурина на фоне СОЭ приводило к снижению уровней 5-НТ и 5-Н1АА, что может свидетельствовать об ускорении оборота серотонина за счет усиления его синаптической деградации. При дискриминантном анализе установлено, что по распределению индивидуальных значений определяемых показателей группы различаются весьма существенно (рисунок). Коэффициент лямбда Уилкса равен 0,008 $F(16,16) = 10,2$ $p < 0$ (табл. 4), что свидетельствует о хорошей дискриминации. Наиболее информативными показателями, характеризующими пул исследованных соединений (по значениям F-констант Фишера), являлись 5-НТ ($F = 2,4$), 5-Н1АА ($F = 4,5$), Thr ($F = 11,9$).

В гипоталамусе на фоне СОЭ по сравнению с контролем наблюдалось снижение уровня DOPAC в 2,2 раза (табл. 2). Введение таурина на фоне СОЭ приводило к нормализации уровней DA и DOPAC, повышению уровней 5-НТ, 5-Н1АА. Таким образом, таурин повышает активность серотониновой системы и нормализует показатели дофаминовой системы в гипоталамусе при СОЭ. По данным дискриминантного анализа коэффициент лямбда Уилкса равен 0,009 $F(14,18) = 12,1$ $p < 0$ (табл. 4), что свидетельствует о

высокой дискриминации (что видно по распределению контрольной и опытной групп на плоскости двух главных компонент) (рисунок). Наиболее информативными показателями по значениям F-констант Фишера являются Thr (F = 13,7), Gly (F = 16,1), Ala (F = 4,3), GABA (F = 4,2).

В стриатуме СОЭ сопровождался повышением уровня DA (+ 79 %), 3-МТ (+ 15 %), DOPAC (+ 60 %), HVA (+ 24 %) (табл. 3). Уровень NE снизился на 36 %. Корреляционный анализ выявил достоверную положительную ассоциацию между следующими показателями: DA/DOPAC ($r = 0,89$; $p < 0,001$), DA/HVA ($r = 0,64$; $p < 0,05$), DOPAC/HVA ($r = 0,90$; $p < 0,001$), 3-МТ/DA ($r = 0,73$; $p < 0,001$), 3-МТ/DOPAC ($r = 0,77$; $p < 0,001$). Кроме того, выявлены отрицательные корреляции между следующими показателями: NE/DA ($r = -0,75$; $p < 0,001$), NE/DOPAC ($r = -0,96$; $p < 0,001$), NE/HVA ($r = -0,68$; $p < 0,05$), NE/3-МТ ($r = -0,64$; $p < 0,05$) (табл. 5). Эти данные свидетельствуют об ускорении кругооборота дофамина как за счет усиления синтеза медиатора, так и за счет его синаптического выброса и деградации, что согласуется с литературными данными [1, 13]. Снижение уровня NE, а также появление отрицательной корреляции между его уровнем и уровнем показателей, характеризующих дофаминовую систему, может свидетельствовать о возникновении функционального дисбаланса между центральными катехоламинергическими системами в пользу дофаминергической. Введение таурина на фоне СОЭ сопровождалось снижением уровней DA, 3-МТ и DOPAC, что свидетельствует о нормализующем влиянии препарата на показатели дофаминовой системы. По данным линейного дискриминантного анализа коэффициент лямбда Уилкса равен 0,4 $F(4,28) = 3,98$ $p < 0,01$, что свидетельствует о более слабой дискриминации по сравнению с другими отделами мозга (табл. 4). Наиболее информативными показателями по значениям F-констант Фишера являются Thr (F = 13,8), Gly (F = 16,1), Ala (F = 4,3), GABA (F = 4,2).

ВЫВОДЫ

1. Синдром отмены этанола (СОЭ) у крыс характеризуется выраженным дисбалансом в содержании в ЦНС исследованных нейроактивных соединений. При этом наиболее выраженные сдвиги наблюдаются в показателях серотонинергической системы и отражают ее функциональную недостаточность.

2. На фоне СОЭ имеет место активация дофаминергической нейромедиации в стриатуме, а также повышение уровня возбуждающих аминокислот-медиаторов в мозжечке и стволе мозга.

3. Введение таурина на фоне СОЭ корригирует выявленные нарушения в функционировании серотонинергической и дофаминергической систем, а также повышает отношение концентраций тормозных аминокислот-медиаторов к возбуждающим преимущественно за счет снижения уровней последних.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. М. Дорошенко, *Автореф. дис. канд. биол. наук*, Минск (1994).
2. Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко, В. Ю. Смирнов, Л. И. Нефедов, *Актуальные вопросы современной медицины*, Гродно (2002), сс. 327 – 330.
3. К. С. Раевский, В. П. Георгиев, *Медиаторные аминокислоты*, Москва, Медицина (1986).
4. Л. И. Нефедов, *Вестн АН Беларуси*, **3 – 4**, 99 – 106 (1992).
5. *Amino Acids (Chemistry, Biology, Medicine)* Ed. Lubec., Rosental J. A. N. Y. Escom. P. 119 (1990).
6. F. Berton, W. G. Francesconi, S. G. Madamba, et al., *Alcohol Clin. Exp. Res.*, **22**(1), 183 – 191 (1998).
7. A. Dahchour and P. De Witte, *Alcohol.*, **18**(1), 77 – 81 (1999).
8. A. Dahchour and P. De Witte, *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **65**(2), 345 – 350 (2000).
9. K. A. Grant and W. L. Woolfverton, *Pharmacol. Biochem and Behav.*, **32**, 607 – 611 (1989).
10. H. Harada, K. Kitazaki, T. Tsujino, et al., *Hypertens. Res.*, **23**(3), 277 – 284 (2000).
11. M. D. Kerai, C. J. Waterfield, S. H. Kekyon, et al., *Alcohol Alcohol.* **35**(2), 215 (2000).
12. K. Kuriyama, R. J. Huxtable, H. Iwata, *Sulfur amino acids: Biochemical and clinical aspects*, Tokyo (1982).
13. J. M. Littleton and H. J. Little, *Addiction*, **89**, 1397 – 1412 (1994).
14. E. Majchrowicz and W. A. Hunt, *Similarities in some neurological, physiological and neurochemical aspects of the ethanol withdrawal syndrome in humans and experimental animals. Animal Models In Alcohol Reseach*, Eriksson K., Sinclair J. D., Kiinmaa K., eds. N. Y. Acad. Press. 419 – 424 (1980).
15. M. F. Olive, *Amino Acids*, **23**(4), 345 – 357 (2002).
16. E. Quertemont, F. Lallemand, G. Colombo, and P. De Witte, *Neuropsychopharmacol.*, **10**(5), 377 – 378 (2000).
17. W. Y. Wang and K. Y. Liaw, *J. Parenter. Enteral Nutr.*, **15**(3), 294 – 297 (1991).
18. M. A. Whittington, J. D. Lambert, and H. J. Little, *Alcoholism and Alcoholism*, **30**, 105 – 114 (1995).
19. C. C. Yan, E. Bravo, and A. Cantafora, *Proc. Exp. Biol. Med.*, **202**(1), 88 – 96 (1993).

Поступила 23.04.07

EFFECT OF TAURINE ON THE POOL OF CENTRAL NEUROACTIVE COMPOUNDS DURING ETHANOL WITHDRAWAL SYNDROME

Yu. E. Razvodovsky and E. M. Doroshenko

Laboratory of Narcology, Grodno State Medical University, ul. Gor'kogo 80, Grodno, 230015 Belarus

Influence of taurine on the pool of central neuroactive compounds during alcohol withdrawal syndrome has been investigated. Alcohol withdrawal syndrome was accompanied by a pronounced dysbalance in the formation of the pool of neuroactive compounds. The most remarkable changes were found in the levels of markers related to the central serotonergic system, as well as dopaminergic system. Taurine administration in a dose of 650 mg/kg (i.g.) one hour before decapitation during ethanol withdrawal syndrome alleviates disturbances in the functioning of serotonergic and (to a lesser extent) dopaminergic systems and improves the ratio of inhibitory and excitatory mediator amino acids.