

ЕСТЕСТВЕННЫЕ НЕЙРОТРОПНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА К НЕЙРОРЕЦЕПТОРАМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Абдуллаева М.И.

SURUNKALI ALKOGOL BILAN ZAHARLANISHDA NEYRORETSEPTORLARGA NISBATAN TABIIY AUTOANTITANACHALARNING PAYDO BO'LISHI

Абдуллаева М.И.

NATURAL NEUROTROPIC AUTOANTIBODIES TO NEURORECEPTORS AT CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

Abdullayeva M.I.

Ташкентская медицинская академия

Maqsad: surunkali alkogol bilan zaharlanishda kalamushlar qon zardobida neyromediatorlar retseptorlariga nisbatan neyrotrop autoantitanachalarning miqdorini aniqlash. **Material va usullar:** tadqiqotlarda 130-150 gr og'irlikdagi 48 ta oq rangli kalamushlardan foydalanildi. Kalamushlarda surunkali alkogoldan zaharlanish modeli Liber C.S., De Carli L.M. usulida chaqirildi. Tadqiqotlar tajribaning 7, 14, 21, 28-kunlarida o'tkazildi. **Natijalar:** surunkali etanol bilan zaharlanishda 1 haftadan boshlab autiantitanalar miqdori ortib bordi. Tajribaning oxirgi muddatlarida glutamat, dofamin, GAMK retseptorlariga nisbatan anti-AT'lar miqdori 6 marta ortgan bo'lsa, opiat, β -endorfin, serotonin va atsetilxolin retseptorlariga nisbatan esa 4 marta ortgani kuzatildi. **Xulosa:** kalamushlarga etanol yuborish bosh miya turli retseptorlariga nisbatan auto-AT miqdorining ortishiga olib keladi, uning namoyon bo'lish darajasi etanolni qabul qilish uzoqligiga bog'liq.

Kalit so'zlar: etanol, neyrotrofik autoantitanachalar, neyromediatorlar, neyoretseptorlar.

Objective: To determine the concentration of natural neurotropic autoantibodies to receptors of neurotransmitters in the serum of rats during chronic alcohol intoxication. **Material and Methods:** The experiments were conducted on 48 Wistar male rats weighing 130-150 g. Simulation of chronic alcohol intoxication in rats was performed according to Liber C.S., DeCarli L.M. Control animals were injected with saline intraperitoneally at a dose of 0.3 ml/100 g. The duration of the experiment was 4 weeks. Studies were conducted on the 7th, 14th, 21st and 28th day from the beginning of the experiment. The content of neurotropic auto-AT, directed to neuroreceptors: Glu-R, GABA-R, DA-R, m-OR, R- β -end, Ser-R, Xol-R in serum was determined with the help of ELI-N-Testa IIC "Immunculus", Moscow. **Results:** At the 1st week the concentration of auto-AB to all neuroreceptors gradually increased. The concentration of auto-AB to Glu-R, GABA-R, DA-R increased more than 6 times, while auto-AB to m-OR, R- β -end, Ser-R, Xol-R increased 4 times. **Conclusions:** The injection of ethanol to rats leads to increase of auto-AB to brain receptors, the severity of which depends on the duration of ethanol consumption.

Key words: ethanol, neurotropic autoantibodies, neurotransmitters, neuroreceptors.

В настоящее время алкоголизм является одной из наиболее важных медицинских и социальных проблем в мире, так как зависимостью от алкоголя в мире страдают более 2 млрд человек [7]. Уровень преждевременной смертности вследствие хронической алкогольной интоксикации составляет 5%, инвалидами становятся 30-40% людей с алкогольной зависимостью [20,24]. Привыкание к алкоголю опосредовано его воздействием на головной мозг, изменением синтеза нейромедиаторов и их рецепторов в головном мозге. Согласно данным литературы, этанол и продукт его биотрансформации ацетальдегид обладают выраженным нейротропным действием, вследствие изменения физико-химических характеристик липидных компонентов мембран, содержания и функции нейромедиаторов в мозге, передачи нервного импульса, что определяет метаболические, психические, вегетативные, неврологические проявления [12]. Так, ацетальдегид вступает в реакцию с дофамином и серотонином, образуя алкогольные опиоиды, реагирующие с опиат-

ными рецепторами и являющиеся факторами развития алкогольной эйфории и влечения к алкоголю, а также влиянием на молекулы-переносчики нейромедиаторы [1,2].

Согласно данным литературы, этанол приводит к дисбалансу между стимулирующими и тормозными медиаторными системами, нарушению никотинамидадениндинуклеотид (НАД)-зависимых процессов ресинтеза аденозинтрифосфата (АТФ) в нервных клетках [5,21,23]. Установлена тесная взаимосвязь между нарушением функции нейромедиаторных систем и индукцией аутоантител к ним при различных формах патологии ЦНС [4]. Экспериментально-клинические исследования показали возможность образования аутоантител к нейромедиаторам (дофамину, норадреналину, серотонину) [9]. В связи с этим сформировалась гипотеза об алкогольной болезни как о нейроиммунопатологическом процессе: при хронической алкогольной интоксикации на фоне нейрогенного иммунодефицита выявлено развитие аутоиммунного состояния

с повышением уровня противомозговых антител в ответ на выброс аутоантигенов [15]. Роль таких механизмов в реализации эффектов этанола пока не установлена. В дальнейшем изучении нуждаются также патогенетическая роль и диагностическая значимость ауто-АТ к рецепторам нейромедиаторов. Наиболее важным местом действия этанола, изученным на настоящий момент, являются рецепторы постсинаптических мембран.

Цель исследования

Определение концентрации естественных нейротропных аутоантител к рецепторам нейромедиаторов в сыворотке крови крыс при хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы

Опыты были проведены на 48 крысах-самцах линии Wistar массой 130-150 г. Моделирование хронической алкогольной интоксикации у крыс проводилось согласно С.С. Liber, L.M. DeCarli [18]. Животные экспериментальной группы получали ad libitum жидкую диету, 36% энергетической ценности которой обеспечивалась за счет этанола. В контрольной изокалорической диете этанол замещался углеводным компонентом диеты. Животным контрольной группы вводили физиологический раствор внутривентрикулярно в дозе 0,3 мл/100 г. Длительность эксперимента – 4 недели. Исследования проведены на 7-е, 14-е, 21-е и 28-е сутки от начала опыта.

Содержание нейротропных ауто-АТ, направленных к глутаматным рецепторам (Глу-Р), дофаминовым рецепторам (DA-Р), ГАМК-рецепторам (ГАМК-Р), опиатным рецепторам (м-ОР), рецепторам β -эндорфина (Р- β -энд), серотонина (Сер-Р) и ацетилхолина (Хол-Р) в сыворотке крови определяли с помощью ЭЛИ-Н-Теста МИЦ «Иммункулус» (Москва) [11]. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета Excel и OriginPro 7.5 (Origin Lab Corporation, США).

Результаты и обсуждение

Результаты определения нейротропных ауто-АТ в сыворотке крови крыс в условиях моделирования хронической алкогольной интоксикации показаны на рисунке. Как видно из рисунка, при хроническом

воздействии этанола в течение 1-й недели содержание ауто-АТ имело лишь тенденцию к повышению, составляя для Глу-Р $2 \pm 0,06$ УЕ, для DA-Р – $1,41 \pm 0,06$ УЕ, для ГАМК-Р – $1,52 \pm 0,06$ УЕ, для м-ОР – $1,407 \pm 0,078$ УЕ, для Р- β -энд – $1,37 \pm 0,067$ УЕ, для Сер-Р – $2,22 \pm 0,097$ УЕ и для Хол-Р – $1,248 \pm 0,03$ УЕ. По мере удлинения продолжительности введения этанола содержание ауто-АТ к рецепторам нервной ткани в сыворотке подопытных животных постепенно достоверно возрастало. К 4-й неделе воздействия этанола наибольшие изменения наблюдались в содержании ауто-АТ к Глу-Р, DA-Р и ГАМК-Р, которые превышали показатели интактных крыс соответственно в $1,79 \pm 0,07$ УЕ; $1,22 \pm 0,68$ УЕ и $1,27 \pm 0,68$ УЕ, составляя $10,32 \pm 0,16$ УЕ; $7,07 \pm 0,16$ УЕ и $7,64 \pm 0,14$ УЕ. Статистически достоверно увеличивалась также концентрация ауто-АТ к м-ОР, Р- β -энд, Сер-Р и Хол-Р, составляя соответственно $4,03 \pm 0,19$ УЕ; $4,19 \pm 0,14$ УЕ; $8,06 \pm 0,2$ УЕ и $4,06 \pm 0,11$ УЕ.

Следует отметить, что эффекты этанола обусловлены ГАМКА-, глутаматными, в том числе NMDA-рецепторами, 5-НТЗ-серотониновыми и никотиновыми холинорецепторами, потенциалзависимыми кальциевыми каналами [1]. Однако, как показали наши исследования, перечень нейромедиаторных систем-мишеней, модифицируемых алкоголем, этим списком не ограничивается. Хронические воздействия этанолом сопровождаются изменениями опиоидергических, аденозинергических, ГАМКВ-ергических, глицинергических и других систем, а также процессов трансдукции сигнала (вторичные и третичные мессенджеры).

В результате наших исследований выявлена более выраженная интенсивность аутоиммунных реакций при алкогольной интоксикации, о чем свидетельствует достоверное возрастание концентрации ауто-АТ к нейрорецепторам. На наш взгляд, уровень антител к нейромедиаторам (дофамину, норадреналину, серотонину, глутамату, ГАМК) может отражать изменения в нейротрансмиттерных системах головного мозга, а различная степень выраженности этих изменений позволяет выявить особенности действия этанола.

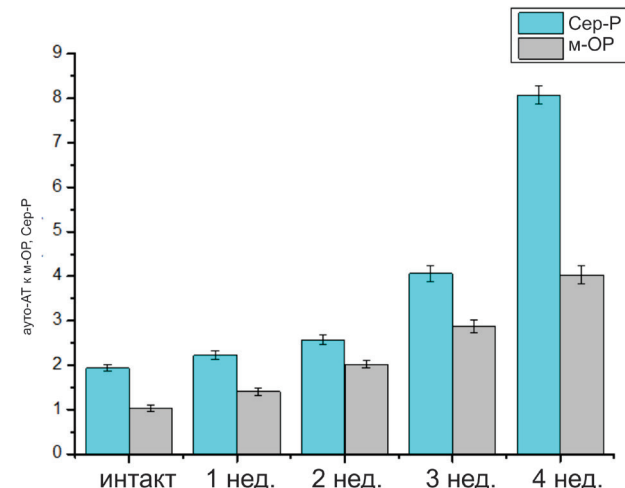
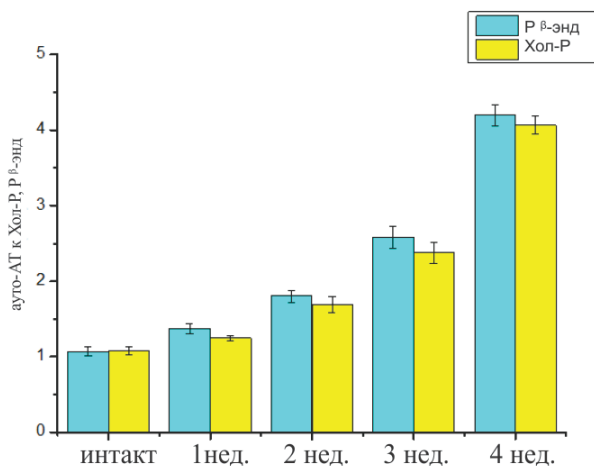


Рисунок. Содержание нейротропных аутоантител (УЕ) в сыворотке крови крыс с хроническим отравлением этанолом, $M \pm m$, $n=7-8$.

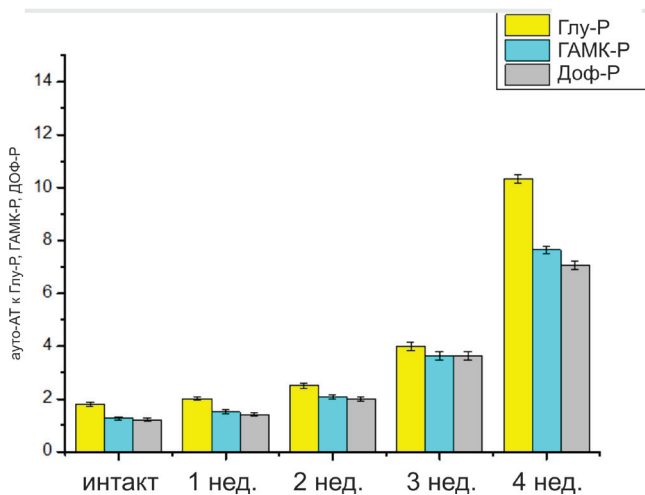


Рисунок. Содержание нейротропных аутоантител (УЕ) в сыворотке крови крыс с хроническим отравлением этанолом, $M \pm m$, $n=7-8$.

Следует сказать, что NMDA-рецепторы обеспечивают нормальное функционирование всех систем головного мозга, играют решающую роль в запоминании, адаптации. NMDA-рецепторы обнаружены во всех отделах центральной нервной системы, в постсинаптических и частично пресинаптических мембранах. Установлена их важная роль в астроцитах и в коре полушарий [3,17]. В частности, при алкогольной зависимости отмечается гиперпродукция NMDA-рецепторов и связанное с этим увеличение их чувствительности к глутамату. При гиперактивации пре- и постсинаптических глутаматных рецепторов наблюдается массивный вход Ca^{2+} в нервные клетки, повышается его внутриклеточный уровень, что запускает каскад реакций, которые завершаются быстрой гибелью клеток по механизму апоптоза или некроза. Доказано, что у больных с алкогольной зависимостью имеются достаточно устойчивые и повторяющиеся признаки заболевания: умеренные колебания уровня аАТ к NMDA-рецепторам и их субъединице NR2A в сыворотке крови [10].

В последнее время все больше внимание исследователей привлекает участие в реализации эффектов этанола ГАМК-рецепторного ионофорного комплекса. ГАМК (А) рецептор представляет собой Cl-канал, который обеспечивает гиперполяризацию и торможению передачи сигнала в синапсах. ГАМК – один из основных тормозных нейротрансмиттеров при синдроме мозга [13]. Рецепторы ГАМК (А) являются также одной из ключевых «целей» для этанола. Обнаружено, что при низких концентрациях этанол связывается с ГАМК-рецептором по аллостерическим характеристикам, вызывая потерю страха, усиление атаксии и аппетита. Оказалось, что этанол непосредственно усиливает ток ионов хлора через мембранный канал, увеличивает ГАМК-ергическую тормозную передачу. Считают, что в основе эффекта алкоголя лежит потенцирование ингибиторного эффекта ГАМК, при этом ГАМК (А) рецепторы, являясь мишенями для алкоголя, занимают центральное место в опосредовании его действия. Этим

представлениям соответствуют данные о снижении ГАМК-ергической нейротрансмиссии у больных алкоголизмом и лиц с высоким риском развития алкогольной зависимости [6,16].

Фундаментальными исследованиями установлена ведущая роль мезолимбической дофаминергической нейромедиаторной системы в формировании зависимости от этанола. Доказано, что дефект гена DA-P 2-го подтипа (DRD2) приводит к высокому уровню алкогольной мотивации у мышей. В настоящее время накоплено достаточное количество фактов, свидетельствующих о дисфункции как пресинаптических, так и постсинаптических дофаминовых рецепторных звеньев при алкогольном заболевании. Было показано уменьшение количества пре- и постсинаптических DA-P и их связывания с лигандами при хроническом действии алкоголя [14]. Оказалось также, что определенный вариант (аллель TaqA1) гена рецептора дофамина DRD2 чаще встречается у алкоголиков. При этом варианте гена уменьшается плотность рецепторов [8]. В процессе формирования зависимости от алкоголя обмен ацетилхолина в нервной ткани, вероятно, не изменяется, однако при поражениях центральной нервной системы отмечают редукцию холинергических нейронов коры мозга [20].

При регулярном и длительном воздействии этанола выявляется снижение плотности 5-HT3-рецепторов и снижение активности нейронов дофаминергической системы, что может быть важным механизмом влияния этанола на систему подкрепления и развитие алкогольной зависимости [22]. При длительном приеме алкоголя и алкоголизме в сыворотке крови обнаружены антитела к нейромедиаторам – серотонину и катехоламинам.

Эндогенные опиоиды (эндорфины, энкефалины и динорфины) – особая группа нейромедиаторов и нейромодуляторов, специализированных в отношении модуляции болевых возбуждений. Нейроны, синтезирующие эндогенные опиоиды, сконцентрированы в определенных зонах головного мозга, составляют основу эндогенной опиоидной антиноцицептивной системы. Эндогенные опиоиды реализуют свои эффекты посредством взаимодействия с метаболитными опиоидными рецепторами. Одним из звеньев воздействия этанола на нейромедиаторные системы мозга является опиоидная энкефалинергическая система – важнейшая тормозящая система мозга. Сам этанол и (или) его метаболиты могут взаимодействовать с опиоидными рецепторами. Имеются данные о прямом влиянии этанола на опиоидные рецепторы – о снижении их сродства к опиоидным пептидам [19]. Возможно, такая модификация функционального состояния опиоидной системы приводит к снижению уровня эндогенных пептидов и усилению влечения к этанолу.

Выявленная нами усиленная продукция аутоантител к нейромедиаторам при алкогольной интоксикации свидетельствует о вовлеченности иммунной системы в механизмы аддиктивных расстройств и дисрегуляции нейроиммунных взаимо-

действий при данной форме патологии. Кроме того, в механизме повреждающего действия этанола на мембраны нейроцитов лежит активизация свободнорадикальных процессов. Показана интенсификация ПОЛ при алкогольной интоксикации и повышенное образование малонового диальдегида [12]. Интенсивность ПОЛ возрастала по мере удлинения введения токсина и более выражено проявлялась в стволе мозга. На наш взгляд, интенсификация ПОЛ приводят к повышению проницаемости гематоэнцефального барьера, разрушению мембранных структур, образованию ауто-АТ к нейроспецифическим белкам и рецепторам нейромедиаторов.

Выводы

1. Введение этанола крысам приводит к увеличению ауто-АТ к различным рецепторам головного мозга, выраженность которых зависит от длительности применения.

2. Резкое, более чем в 6 раза, увеличение содержания ауто-АТ при введении этанола выявлено для рецепторов глутамата, ГАМК, дофамина, тогда как уровень ауто-АТ к рецепторам ацетилхолина, серотонина, β -эндорфинам и опиатным рецепторам возрастал в 4 раза.

Литература

- Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И., Мастерова Е.И. и др. Антитела к нейромедиаторам – нейроиммунные маркеры в персонализированной профилактике болезней зависимости // Пат. физиол. – 2017. – Т. 61, №3. – С. 31-37.
- Давыдова Т.В., Ветрилэ Л.А., Невидимова Т.И. и др. Антитела к нейромедиаторам – возможные биомаркеры предрасположенности к аддиктивному поведению // Патогенез. – 2014. – Т. 12, №3. – С. 16-19.
- Дегтярев В.П., Перцов С.С. Общая физиология нервной системы // Нейрофизиология. – М., 2018. – С. 74-95.
- Евсеев В.А. Антитела к нейромедиаторам в механизмах нейроиммунопатологии. – М.: Изд-во РАМН, 2007. – 144 с.
- Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврологические расстройства при интоксикациях, инфекционных, паразитарных, соматических заболеваниях и беременности // Неврология. – М., 2016. – С. 799-806.
- Лелевич С.В. Молекулярные механизмы алкогольной интоксикации // J. Grondo St. Med. Univer. – 2016. – №2. – С. 64-69.
- Менделевич В.Д., Сиволоп Ю.П. Алкоголизм и алкогольная болезнь // Наркология: Учебник. – М., 2017. – С. 72-174.
- Моисева В.С. Алкогольная болезнь. Поражение внутренних органов. – М., 2014. – С. 75-124.
- Мягкова М.А., Морозова В.С., Михайлов М.А. и др. Сравнительное определение нейроиммунных показателей для диагностики заболеваний зависимости // Патогенез. – 2012. – Т. 10, №3. – С. 59-60.
- Павленко В.П. Патогенетические механизмы алкогольной и опийной зависимости как основа ее объективной диагностики и контроля лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб, 2010. – 38 с.
- Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). – М.: Миклош, 2010. – 218 с.
- Таганович А.Д. Патобиохимия. – М.: БИНОМ, 2013. – С. 218-241.
- Capasso A., Gallo C. Anticonvulsant activity of new GABA prodrugs // Med. Chem. – 2009. – Vol. 5, №4. – P. 343-351.
- Forero D.A., Lopez-Leon S., Shin H.D. et al. Meta-analysis six genes (BDNF, DRD1, DRD3, DRD4, GRIN2B and MAOA) involve in neuroplasticity and the risk for alcohol dependence // Drug Alcohol Depend. – 2015. – Vol. 149. – P. 259-263.
- Gass J.T., CHive M.J.F. Neurochemical and neurostructural

plasticity in alcoholism // ACS Chem. Neurosci. – 2012. – Vol. 3, №7. – P. 494-504.

16. Guan YZ., Ye J.H. Ethanol blocks long-term potentiation of GABAergic synapses in the ventral tegmental area involving mu-opioid receptors // Neuropsychopharmacology. – 2010. – Vol. 35, №9. – P. 1841-1849.

17. Lee M.C., Ting K.K., Adams S. et al. Characterisation of the expression of NMDA receptors in human astrocytes // PLoS One. – 2010. – Vol. 5. – P. 14123-14130.

18. Lieber C.S., DeCarli L.M., Animal models of chronic ethanol toxicity // Methods Enzymol. – 1994. – Vol. 233. – P. 585-594.

19. Nealey M., Smith A.W., Davis S.M. et al. μ -opioid receptors are implicated in the increased potency of intra-accumbens nalmefene in ethanol-dependent rats // Neuropharmacology. – 2011. – Vol. 61, №1-2. – P. 35-42.

20. Rehm J., Mathers C., Popova S. et al. Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders // Lancet. – 2009. – Vol. 373. – P. 2223-2233.

21. Ron D., Messing R.O. Signaling pathways mediating alcohol effects // Curr. Top. Behav. Neurosci. – 2013. – Vol. 13. – P. 87-126.

22. Seneviratne C., Franklin J., Beckett K. et al. Association, interaction, and replication analysis of genes encoding serotonin transporter and 5-HT3 receptor subunits A and B in alcohol dependence // Hum. Genet. – 2013. – Vol. 132, №10. – P. 1165-1176.

23. Tabakoff B., Hoffman P. The neurobiology of alcohol consumption and alcoholism: an integrative history // Pharmacol. Biochem. Behav. – 2013. – Vol. 113. – P. 20-37.

24. Vera L.M., Bello C., Paredes J.F. et al. Ethanol toxicity differs depending on the time of day // PLoS One. – 2018. – Vol. 13, №1. – P. 369-406.

ЕСТЕСТВЕННЫЕ НЕЙРОТРОПНЫЕ АУТОАНТИТЕЛА К НЕЙРОРЕЦЕПТОРАМ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Абдуллаева М.И.

Цель: определение концентрации естественных нейротропных аутоантител к рецепторам нейромедиаторов в сыворотке крови крыс при хронической алкогольной интоксикации.

Материал и методы: опыты проведены на 48 крысах-самцах линии Wistar массой 130-150 г. Хроническую алкогольную интоксикацию у крыс моделировали согласно C.S. Lieber, L.M. De Carli. Длительность эксперимента составила 4 недели. Исследования проведены на 7, 14, 21 и 28 сутки от начала опыта. **Результаты:** при хроническом воздействии этанола в течение 1-й недели содержание ауто-АТ имело лишь тенденцию к повышению. Резкое, более чем в 6 раз, увеличение содержания ауто-АТ при введении этанола выявлено для рецепторов глутамата, ГАМК, дофамина, тогда как уровень ауто-АТ к рецепторам ацетилхолина, серотонина, β -эндорфинам и опиатным рецепторам возрастал в 4 раза. **Выводы:** введение этанола крысам приводит к увеличению содержания ауто-АТ к различным рецепторам головного мозга в зависимости от длительности применения.

Ключевые слова: этанол, нейротропные аутоантитела, нейромедиаторы, нейрорецепторы.