

Влияние острой кровопотери на выраженность синдрома отмены при зависимости от героина у крыс

КАЗАРЦЕВ В.В.

зав. отделением острых отравлений, ГКБ №3, Челябинск

ЩЕРБА Е.Е.

м.н.с. клинического отдела Челябинского государственного института лазерной хирургии, Челябинск

Проведено исследование влияния стрессорного воздействия (острой кровопотери) на проявление синдрома отмены у наркозависимых крыс. Экспериментально показано, что при развитии стресс-реакции выраженность синдрома отмены, его тяжесть и продолжительность резко уменьшаются. Полученный эффект рассматривается с точки зрения возможной активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на фоне наркозависимости и значимости этого феномена в экспрессии синдрома отмены.

Первичное введение наркотика сопровождается значительной перестройкой как в системе эндогенных опиоидов (ЭО), так и в системе гипоталамус-гипофиз-надпочечники (ГН). Последняя — одна из главных адаптивных систем организма, при этом гуморальные факторы ГН системы, такие, как кортикотропин-рилизинг-фактор (КРФ), АКТГ и кортизол выступают не только как гормоны, но и как нейромедиаторы. К сожалению, основные научные устремления наркологов направлены в большей степени на возникающие при наркозависимости изменения в функциональном состоянии опиоидных рецепторов и нарушения метаболизма μ -эндорфинов и κ -энкефалинов в различных структурах ЦНС. Однако следует подчеркнуть, что не только при однократном, но и при повторяющихся введениях наркотика ГН система выполняет свою адаптивную роль в отношении возникших повреждающих эффектов наркотического вещества. Показано, что при длительном регулярном употреблении морфина или героина система ГН становится гиперчувствительной, а синдром отмены развивается по принципу стресс-реакции [13]. Поэтому возникает вопрос: в какой степени система ГН сохраняет способность функционально влиять на выраженность синдрома отмены у наркозависимых животных, подвергшихся впервые действию наркотика? Данный аспект патофизиологического механизма развития синдрома отмены является чрезвычайно важным. Это обусловлено прежде всего тем, что объективное научное представление одного из проявляющихся синдромов влечения к наркотикам определяет эффективность проводимой в этот период терапии.

Безусловно, при длительном употреблении наркотиков формируются нарушения в функциональном взаимодействии гипоталамуса, гипофиза и надпочечников. При этом остаются недостаточно изученными вопросы концентрации КРФ в различных центральных образованиях нервной системы, в том числе в гипофизе и гипоталамусе, а также экспрессии R-1 и R-2 рецепторов КРФ [9, 11, 12]. Такой функциональный настрой в системе ГН характеризуется развитием ряда патологических синдромов, которые, очевидно, могут быть расценены как проявления дистресс-реакции.

Кроме алкоголизма мало изучен вопрос раннего влечения системы ГН в процесс формирования наркозависимости и механизма реализации синдрома отмены при этом состоянии [4].

Целью настоящего экспериментального исследования явилось изучение влияния адаптивной системы ГН на экспрессию синдрома отмены при первично индуцированной героиновой зависимости у крыс. В качестве модели стрессорного воздействия при этом была выбрана острая кровопотеря.

Материалы и методы

Эксперимент проводили на 20 взрослых белых крысах линии Вистар массой 150—180 г. У крыс воспроизводилась наркозависимость путем внутривенных инъекций 1%-ного раствора героина с возрастающей во времени концентрацией в течение 20 дней. Первичная доза равнялась 10 мг на 1 кг массы животного, а конечная — 150 мг/кг. Начиная с 21-го дня введение героина прекращалось с целью воспроизведения синдрома отмены. Оценка состояния крыс в период развития синдрома отмены включала следующие показатели: пилоэрекция, поиск, скрежет зубами (груминг), поза "сидя на стуле", симптом отряхивания "мокрой собаки", частота писка, диарея. Первые три признака оценивали по принципу наличие/отсутствие, остальные по количеству повторов за период наблюдения. Длительность наблюдения за каждым животным составляла стандартный отрезок времени — 10 мин.

Острая кровопотеря производилась на 22 день эксперимента. Объем кровопотери составлял 2—3 мл., в зависимости от массы животного, т.е. около 20% от объема циркулирующей крови. Выраженность эффекта острой кровопотери характеризовалась резким учащением дыхательных движений, похолоданием конечностей, бледностью видимых кожных покровов и слизистых оболочек. В этот и последующие 3 дня проводилась оценка поведения животного согласно вышеперечисленным критериям.

Контролем служила группа из пяти крыс с индуцированной зависимостью от героина, без проведения кровопотери в период развития синдрома отмены. Состояние крыс контрольной группы также оценивалось по вышеперечисленным критериям в течение 5 дней (с 21-го по 25-й дни эксперимента).

Результаты исследования

Первоначально в эксперимент были вовлечены 20 крыс, 5 из которых погибли в различные периоды формирования героиновой зависимости. В первые 2—3 дня от начала введения наркотика крысы активно сопротивлялись инъекциям. При этом животные пытались убежать от экспериментатора, отталкивали и кусали инструменты, пищали. В последующие дни подобное поведение прекращалось. При проведении процедуры введения наркотика животные вели себя податливо. В ходе эксперимента изменилось пищевое поведение животных — уменьшилось количество потребляемой пищи и воды, наблюдалось снижение массы тела на 10—15% (средняя масса животных на начало эксперимента составляла 165 15,7 г, на 20-й день — 140 8,4 г). Кроме того, животные стали не-

Выраженность синдрома отмены героина в опытной и контрольной группах в период с 21-го по 25-й день эксперимента

Группа	Признаки синдрома отмены	21-й день	22-й день		23-й день	24-й день	25-й день
			До кровопотери	После кровопотери			
Опыт	Пилоэрекция	+	+	+/-	+/-	+/-	+/-
	Поиск	+	+	—	+/-	+/-	—
	Груминг	+	+	—	—	—	—
	Поза “сидя на стуле”	5	7	—	2	—	—
	Отряхивание “мокрой собаки”	4	8	—	—	—	—
	Писк	8	14	—	6	—	—
	Диарея	4	6	—	—	—	—
Контроль	Пилоэрекция	+	+	+	+	+	+
	Поиск	+	+	+	+	+	+
	Груминг	+	+	+	+	+	+
	Поза “сидя на стуле”	4	6	8	6	6	6
	Отряхивание “мокрой собаки”	5	9	10	6	5	5
	Писк	10	13	16	15	12	12
	Диарея	4	6	5	3	4	4

Примечание. Цифрами показано количество повторений признака за время наблюдения; «+» — наличие признака; «—» — отсутствие признака; «+ / —» — признак сомнителен.

опрятными, шерстный покров оставался неухоженным, грязным. По достижении переносимости дозы героина 150 мг/кг, что происходило обычно к 20-му дню эксперимента, введения наркотика были отменены. У животных появились признаки синдрома отмены героина (см. табл.).

На 22-й день эксперимента поиск, груминг, пилоэрекция становились более интенсивными, поза “сидя на стуле”, отряхивание “мокрой собаки”, писк, диарея повторялись большое количество раз за период наблюдения. В этот день подопытным животным искусственно производилась кровопотеря. Через 2 ч после кровопотери животные выглядели ослабленными, были малоподвижны, часто пили воду. Все признаки синдрома отмены, за исключением пилоэрекции, отсутствовали.

На 23-й день эксперимента у животных экспериментальной группы груминг, диарея и отряхивание “мокрой собаки” не отмечались, реакции поиска и пилоэрекция проявлялись слабо. Остальные признаки синдрома отмены отмечались все реже до полного исчезновения. Изменилось пищевое поведение, увеличилось активное потребление корма.

В период 24—25-го дней наблюдения поведение животных характеризовалось отсутствием признаков синдрома отмены, а у зависимых от героина животных контрольной группы, не подвергавшихся искусственной кровопотере, сохранялись все признаки синдрома отмены наркотика в течение периода отмены с 22-го по 25-й день.

Обсуждение результатов

В эксперименте на крысах показано, что при создании искусственной острой кровопотери в период отмены после хронического введения героина выраженность и продолжительность признаков синдрома отмены значительно снижаются. Острая кровопотеря (до 20% ОЦК) является мощным стрессорным фактором и, как известно,

стресс-реакция реализуется через систему ГГН [1, 5, 6]. Показано, что в процессе развития стресса последовательно активируется ряд гуморальных факторов. Так, в гипоталамусе, преимущественно в его супраоптическом и паравентрикулярном ядрах (6), происходит выброс КРФ, который по системе порталных вен достигает передней доли гипофиза и стимулирует выброс АКТГ. Последний посредством кровотока доставляется в надпочечники и стимулирует секрецию кортизола в корковом слое [1, 3, 5, 7]. Поскольку функция системы ГГН регулируется по принципу обратной связи, то воздействие кортизола модулирует как функцию секретирующих АКТГ клеток гипофиза, так и ядра гипоталамуса, клетки которых выделяют КРФ [1, 3, 4, 5, 7, 9]. С другой стороны, работами Dr. Kreek показано, что активность КРФ и АКТГ ингибируется ЭО, а также наркотиками [12]. При отмене наркотика ингибирующий эффект ЭО устраняется, и, как следствие, развивается синдром отмены по принципу стресс-реакции. Так как пусковым механизмом развития синдрома отмены является повышенная активность КРФ, то купирование данного синдрома должно заключаться в подавлении биологической активности КРФ и всей цепочки последующих реакций. При моделировании массивной кровопотери уровень эндогенного кортизола у героинзависимых крыс значительно повышается. И вполне очевидно, что именно это изменение гуморальной среды обуславливает купирование синдрома отмены.

Исследованиями Montgomery и Dafny [10] показано, что введение экзогенного кортизола морфинозависимым крысам также подавляет выраженность синдрома отмены. Но при сравнении результатов данного исследования с результатами нашего эксперимента выявлены значительные различия. Так, если после введения экзогенного кортизола выраженность признаков синдрома отмены (груминг, диарея, отряхивание “мокрой собаки”) значительно снижалась, то в нашем эксперименте после созда-

Список литературы

ния искусственной кровопотери данные признаки полностью снимались (отсутствовали). В этой связи следует заметить: в организме животных и человека кортизол находится как в свободном (активном), так и в связанном с транскортином (неактивным) состоянии [2, 3, 4, 7]. Транскортин также может находиться в свободном состоянии, при этом уровень свободного кортизола не зависит от уровня свободного транскортина [3, 5]. Отсюда можно сделать предположение, что при введении экзогенного кортизола последний связывается транскортином. Именно этим обстоятельством можно объяснить недостаточную эффективность экзогенно введенного кортизола в отношении подавления синдрома отмены опиоидов. В то же время острая кровопотеря обуславливает физиологическую секрецию эндогенного кортизола и подавление синдрома отмены проявляется в полной мере.

Наблюдаемый нами эффект подавления синдрома отмены у героинзависимых крыс после воспроизведения у них массивной острой кровопотери находит свое объяснение с позиций вышеописанных внутриклеточных событий при стрессовых состояниях. Кортикостероиды характеризуются своей специфичностью действия на экспрессию функции генов. Прежде всего известно их противовоспалительное действие путем ингибирования синтеза провоспалительных факторов. В данном случае можно предполагать механизм негативно действующих избирательных субстанций типа интерлейкинов. Тем более, что действие этих биологически активных веществ может проявляться как в центральных, так и в периферических эффектах. Подобные признаки присутствуют и при развитии синдрома отмены у героинзависимых животных, на экспрессию которых может влиять эндогенный кортизол, высвобождающийся при кровопотере. Считая подобное предположение вполне вероятным, мы полагаем, что для его подтверждения необходимы специальные эксперименты.

В заключение можно сделать вывод о том, что острая эксфузия крови в размере 20% от ОЦК способствует снижению выраженности синдрома отмены у крыс.

1. Баклваджян О.Г. Физиология вегетативной нервной системы. — Л.: Наука. — 1981. — 752 с.
2. Емельянов Н. А., Герасимова И. А. Кортикостероиды и обмен веществ в мозгу. — Л.: Наука. — 1990. — 124 с.
3. Марри. Р., Греннер. Д., Мейес. П., Родуэлл. В. Биохимия человека. — М.: Мир. — 1993. — 384 с.
4. Новиков Е.М. Алкоголизм и гипоталамическо-надпочечниковая система. — М.: "Антидор", 2001. — 291 с.
5. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. — М.: Мир, 1989. — 656 с.
6. Шмидт Р., Тевс Г. Физиология человека. — М.: Мир. — 1996. — 313 с.
7. Гриневич В. В., Данилова О. А., Черниговская Е. В., Поленов А. Л. Выявление кортиколиберина в нейросекреторных клетках гомори-положительных дополнительных центров гипоталамуса крыс // Труды института эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова РАН. — 1993. — С. 13—16.
8. Keenan Daniel M., Licinio Julio., Veldhuis Johannes D. A feedback-controlled ensemble model of the stress-responsive hypothalamo-pituitary-adrenal axis // PNAS. — 2001. — Vol. 98, № 7. — P. 4028—4033.
9. Lovenberg Timothy W., Liaw Chen W., Grigoriadis Dmitri E., Clevenger William, Chalmers Derek T., De Souza Errol B., Oltersdorf Tilman. Cloning and characterization of a functionally distinct corticotropin-releasing factor receptor subtype from rat brain // Neurobiology. — 1995. — Vol. 92. — P. 836—840.
10. Montgomery Stephen P., Nachum dafny. Cyclophosphamide and cortisol reduce the severity of morphine withdrawal.// Int. J. Immunopharmac. — 1987. — Vol. 9. — P.453 — 457.
11. Potter E., Sutton S., Donaldson C., Chen R., Perrin M., Lewis K., Sawchenko P. E., Vale W. distribution of corticotropin-releasing factor receptor mRNA expression in the rat brain and pituitary.// Neurobiology. — 1994.—Vol. 91. — P.8777 — 8781.
12. Potter Elen., Behan Dominic P., Linton Elizabeth A., Lowry Philip J., Sawchenko Paul E., Vale Wilie W. The central distribution of a corticotropin-releasing factor (CRF)-binding protein predicts multiple sites and modes of interaction with CRF.// Neurobiology. — 1992.—Vol. 89. — P.4192 — 4196.
13. Stocker Steven. Studies link stress and drug addiction.// Research Findings. — 1999. — Vol 14. — P. 1—3.

INFLUENCE OF ACUTE BLOODING ON WITHDRAWAL SIGNS IN EXPERIMENTAL HEROIN ADDICTION RATS

KAZARTCEV V.V. Head of acute intoxication Department of State Hospital N3, Cheliabinsk
SCHERBA E.E. postgraduated researcher, State laser surgery institute, Cheliabinsk

The research of influence stress reaction (severe bleeding) on display drug withdrawal in drug dependence rats is carried out. It's experimentally shown that expression of withdrawal weight and duration sharply decreases by stress reaction. The received effect is considered from the point of view of possible activation hypothalamo-pituitary-adrenal axis on a drug dependence background, and importance of this phenomenon in expression of withdrawal syndrome.