РОЛЬ ОКИСЛИТЕЛЬНОГО СТРЕССА В МЕХАНИЗМАХ НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ЭФФЕКТОВ ПСИХОСТИМУЛЯТОРОВ

Башкатова В.Г.¹, Prast H.²

¹ФБГНУ «НИИ нормальной физиологии им. П.К. Анохина», Москва, Россия

²Department of Pharmacology and Toxicology, University of Innsbruck,
Austria

v.bashkatova@nphys.ru

В последние десятилетия во все мире наблюдается значительный рост употребления психоактивных веществ. В ряде стран препараты психостимуляторы занимают первое место среди других средств, вызывающих развитие болезней зависимости. В тоже время, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению различных сторон действия этих веществ, многие звенья нейрохимических эффектов психостимуляторов остаются во многом неясными. В настоящее время установлено, что в механизмах физиологических эффектов психостимуляторов принимают участие разнообразные нейротрансмиттерные системы мозга, в первую очередь дофаминергическая. Предполагается, что свободнорадикальные процессы также могут быть вовлечены в нейрофизиологические механизмы действия психомоторных стимуляторов. Целью работы было сравнительное изучение влияния психомоторных стимуляторов на показатели окислительного стресса в мозге крыс.

Эксперименты выполнены на самцах крыс линии Спрэг-Дули. Эксперименты проводились в соответствии с требованиями приказа № 267 МЗ РФ (19.06.2003 г.), а также в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных в Австрии (Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, Austria, Kommission für Tierversuchsangelegenheiten). Интенсивность окислительного стресса оценивали по уровню генерации нейронального мессенжера оксида азота (NO) и концентрации содержанию продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Для определения содержания NO в структурах мозга использовали прямой количественный метод электронного парамагнитного резонанса. Уровень продуктов ПОЛ определяли спектрофотометрическим методом.

В результате проведенных экспериментов было показано, что однократное введение амфетамина сопровождалось двукратным увеличением содержания NO в коре и стриатуме мозга крыс. После субхронического введения амфетамина обнаружено еще более выраженное усиление генерации NO, причем уровень NO в стриатуме достоверно превышал значение данного показателя в коре мозга. Установлено, что при субхроническом введении этого психостимулятора наблюдалось также значительное увеличение содержания продуктов ПОЛ в обеих исследованных структурах мозга. При исследовании влияния кофеина на показатели окислительного стресса показано, что однократное введение только высоких доз кофеина сопровождалось усилением генерации NO, а также снижением концентрации продуктов ПОЛ в структурах мозга крыс. Установлено, что в ранний постнатальный период уровень NO был значительно ниже в мозге крысят, получавших как амфетамин, так и кофеин *in utero* по сравнению с животными контрольной группы, получавшими в пренатальный период воду.

Таким образом, в нашем исследовании показано, что исследуемые психостимуляторы могут не однонаправленно влиять на различные показатели окислительного стресса. Полученные в нашей работе данные свидетельствуют о вовлечении различных звеньев свободнорадикальных процессов в механизмы физиологических эффектов психостимуляторов амфетамина и кофеина. Работа поддержана программой Российско-Австрийского научного сотрудничества (проект 1.6.) и частично грантом РФФИ 16-04- 00722.

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN MECHANISMS OF NEUROPHYSIOLOGICAL EFFECTS OF PSYCHOSTIMULANT DRUGS

Bashkatova V.G.¹, Prast H.²

¹P.K. Anokhin Institute of Normal Physiology, Moscow, Russia

²Department of Pharmacology and Toxicology, University of Innsbruck

v.bashkatova@nphys.ru

In recent decades, there has been a significant increase in the use of psychoactive substances all over the world. In number of countries, psychostimulant drugs rank first among other drugs that cause the development of addiction diseases in number of countries. At the same time, despite of significant amount of research devoted to study of various aspects of the action of these substances, many links of neurochemical effects of psychostimulants remained unclear. Now it has been established that various neurotransmitter systems of the brain, primarily dopaminergic, take part in mechanisms of physiological effects of psychostimulants. It is assumed that free radical processes may also be involved in neurophysiological mechanisms of action of psychomotor stimulants. The aim of this work was a comparative study of effect of psychomotor stimulants on indices of oxidative stress in brain of rats

Experiments were performed on male Sprague-Dawley rats. The experiments were carried out in accordance with the requirements of Order No. 267 of the Ministry of Health of the Russian Federation (June 19, 2003), as well as in accordance with the "Rules for work with experimental animals in Austria (Bundesministerium für Wissenschaft, Forschung und Kunst, Austria, Kommission für Tierversuchsangelegenheiten). Intensity of oxidative stress was estimated by generation of neuronal messenger nitric oxide (NO) and content of lipid peroxidation (LPO) products. To determine the content of NO in brain structures, direct quantitative method of electron paramagnetic resonance was used. Levels of LPO products was determined by spectrophotometric technique.

As result of our experiments, it was shown that a single injection of amphetamine was accompanied by a twofold increase in the content of NO in cortex and striatum of rat brains. After subchronic administration of amphetamine, increase in NO generation in striatum was more pronounced in compare with NO level in cerebral cortex. Content of LPO products in both studied brain structures was also significant increased after subchronic administration of this psychostimulant. In the study of the

effect of caffeine on parameters of oxidative stress, it was shown that a single injection of only high doses of caffeine was accompanied by increase in NO generation, as well as by decrease in the concentration of LPO products in brain structures of rats. It was established that in the early postnatal period NO level was significantly lower in the brain of rat pups, which received amphetamine or caffeine in utero in compared with that of control animals received water during the prenatal period.

Thus, in our work it was shown that studied stimulants might produced not unidirectional effect on various indicators of oxidative stress. The data obtained in our work indicate involvement of various chains of free radical processes in mechanisms of physiological effects of psychostimulants amphetamine and caffeine. This work was supported by the program of the Russian-Austrian scientific cooperation (project 1.6.) And partly by the RFBR grant 16-04-00722.