

ISSN 1029-8940 (Print)

ISSN 2524-230X (Online)

УДК 612.821:[615.281.8+615.214.32]-092.9

<https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-3-217-223>

Поступила в редакцию 12.12.2023

Received 12.12.2023

Н. И. Филина, М. Н. Курбат

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Республика Беларусь

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ И СЕРТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ СИСТЕМ НЕКОТОРЫХ ОТДЕЛОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРЕПАРАТОВ AZT (ЗИДОВУДИН) И S-АДЕНОЗИЛ-L-МЕТИОНИН

Аннотация. Известно, что антиретровирусный препарат зидовудин (AZT), зарекомендовавший себя не только в лечении ВИЧ-инфекции, оказывает побочные эффекты на центральную нервную систему. В основе патогенеза всех психопатологических симптомов лежат процессы активации и торможения нейромедиаторных систем, поэтому целью данной работы являлось сравнение показателей, характеризующих основные моноаминергические системы головного мозга крыс, включая уровни аминокислот-предшественников и метаболитов, в различных его отделах при воздействии лекарственных средств зидовудин (AZT) и гептрал (SAM) по отдельности и в комбинации и оценка возможного корректирующего эффекта S-аденозилметионина в условиях эксперимента. Последний обладает потенциальным нейропротекторным действием, уменьшая выраженность когнитивных нарушений при старении мозга, что связано с ингибированием окислительного стресса и нейровоспаления. Результаты эксперимента показали, что эффект AZT в большей степени проявляется на функционировании дофаминергической нейромедиаторной системы гипоталамуса (повышение уровня дофамина), а также стриатума и ствола головного мозга крыс (снижение содержания нейромедиатора), при этом увеличение концентрации серотонина наблюдается только в стволе. Применение SAM на фоне AZT приводило к нормализации содержания дофамина в гипоталамусе, стриатуме и стволе головного мозга крыс, а применение серотонина нормализовало его уровень в стволе, что свидетельствует о корректирующем эффекте препарата в отношении исследуемых показателей. При комбинированном применении SAM и AZT показатели концентрации серотонина во всех изученных отделах головного мозга крыс увеличивались и были близки к их значениям в группе животных, получавших только SAM.

Ключевые слова: AZT, SAM, дофамин, головной мозг крыс, серотонин, нейромедиаторная система, корректирующий эффект

Для цитирования: Филина, Н. И. Особенности функционирования дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем некоторых отделов головного мозга крыс при введении препаратов AZT (зидовудин) и S-аденозил-L-метионин / Н. И. Филина, М. Н. Курбат // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. біял. навук. – 2024. – Т. 69, № 3. – С. 217–223. <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-3-217-223>

Nina I. Filina, Mikhail N. Kurbat

Grodno State Medical University, Grodno, Republic of Belarus

FEATURES OF THE FUNCTIONING OF DOPAMINERGIC AND SEROTONERGIC NEUROTRANSMITTER SYSTEMS OF SOME PARTS OF THE RAT BRAIN AFTER AZT (ZIDOVUDINE) AND S-ADENOSYL-L-METHIONINE DRUGS ADMINISTRATION

Abstract. Zidovudine (AZT) is an antiretroviral drug that has proven itself not only in treating HIV infection, but is associated with side effects on the central nervous system. All psychopathological symptoms are based on the processes of activation and inhibition of neurotransmitter systems, therefore, the purpose of this work was a comparative study of indicators characterizing the main monoaminergic systems of the brain of rats, including levels of amino acids precursors and metabolites, in different parts of the brain of rats when exposed to drugs zidovudine (AZT) and heptal (SAM) individually and in combination; to evaluate a possible corrective effect of S-adenosyl-L-methionine under experimental conditions. The latter has a potential neuroprotective effect on improving cognitive impairment during brain aging, which is associated with inhibiting oxidative stress and neuroinflammation. The results of the experiment showed that the effect of AZT is reflected to a greater extent on the functioning of the dopaminergic neurotransmitter system of the hypothalamus (increased dopamine levels), the striatum and midbrain of rats (decreased neurotransmitter content), an increase in serotonin concentration was noted only in the midbrain. The use of SAM against the background of AZT led to normalizing the dopamine content in the hypothalamus, striatum and brain stem of rats, serotonin – in the stem, which indicates the corrective effect of the drug on the studied neurotransmitter systems. The combined use of SAM and AZT leads to increasing serotonin concentrations in all studied parts of the brain of rats and are close to the values in the group of animals treated only with SAM.

Keywords: AZT, SAM, dopamine, brain of rats, serotonin, neurotransmitter system, corrective effect

For citation: Filina N. I., Kurbat M. N. Features of the functioning of dopaminergic and serotonergic neurotransmitter systems of some parts of the rat brain after AZT (zidovudine) and S-adenosyl-L-methionine drugs administration. *Vestsi Natsyyanal' nai akademii navuk Belarusi. Seryya biyalagichnykh navuk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Biological series*, 2024, vol. 69, no. 3, pp. 217–223 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1029-8940-2024-69-3-217-223>

Введение. В настоящее время миллионы ВИЧ-инфицированных людей во всем мире получают антиретровирусную терапию (АРТ), которая подавляет репликацию вируса и улучшает иммунные реакции хозяина. Антиретровирусный препарат (АРВП) зидовудин (AZT), нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы, показан для лечения не только ВИЧ-инфекции. Сегодня активно ведутся исследования по изучению противоопухолевых эффектов этого препарата, а также его способности ингибировать другие вирусы, например аденовирус и вирус гепатита В. АРВП оказывают различные побочные эффекты на центральную и периферическую нервную систему, включая манию, психоз и нейропсихиатрические осложнения (депрессия, когнитивные нарушения, ухудшение памяти и нарушение сна) [1–3].

Механизмы, лежащие в основе данных нарушений, изучены недостаточно, поэтому необходимы дополнительные исследования для разработки эффективных методов лечения.

В основе патогенеза всех психопатологических симптомов, как психотических и аффективных, так и невротических и психосоматических, лежат процессы активации и торможения одних и тех же нейромедиаторных систем: ГАМК-ергических, серотониновых, дофаминовых, норадреналиновых и многих других [4].

Результаты недавних исследований показали изменение содержания нейромедиаторов (дофамина и серотонина) и их метаболитов в спинномозговой жидкости (СМЖ) у получающих супрессивную АРТ ВИЧ-инфицированных лиц, у многих из которых диагностирована депрессия. Однако воздействие антидепрессантов на нейромедиаторы нельзя исключать как фактор, влияющий на результаты [5]. Несмотря на невозможность изучения непосредственно тканей головного мозга человека, актуальность этих исследований не вызывает сомнений.

Применение S-аденозил-L-метионина как универсального донора метила является перспективным в лечении критических нейропсихиатрических заболеваний, поскольку он эффективно устраняет депрессивные симптомы и когнитивную дисфункцию [6]. Вещество обладает потенциальным нейропротекторным действием, уменьшая выраженность когнитивных нарушений, характерных при старении мозга, что связано с ингибированием окислительного стресса и нейровоспаления, а также сигналов $\alpha_7\text{nAChR}$ [7].

Высокая биологическая активность SAM вызвала интерес к изучению его влияния на обмен моноаминов в мозге. Проведенные на животных эксперименты по изучению влияния SAM на различные звенья метаболизма моноаминов показали противоречивые результаты. Так, при его введении в дозе 10 мг/кг внутрибрюшинно уровень серотонина в структурах мозга животных увеличивался в 2 раза [8].

Достоверно известно о снижении концентрации S-аденозилметионина в СМЖ при ВИЧ-инфекции, а введение SAM в течение 14 сут повышала уровень вещества в СМЖ [9].

Цель работы – сравнение показателей, характеризующих основные моноаминергические системы головного мозга крыс, включая уровни аминокислот-предшественников и метаболитов, в различных его отделах при воздействии лекарственных средств зидовудин (AZT) и гептрал (SAM) по отдельности и в комбинации и оценка возможного корригирующего эффекта S-аденозилметионина в условиях эксперимента.

Материалы и методы исследования. Эксперименты проводили на 28 белых беспородных крысах-самцах массой 200–240 г, содержащихся на стандартном рационе вивария без ограничения доступа к воде. Крысы были разделены на четыре группы: контрольную и три опытные, по 7 особей в каждой. Все препараты вводили внутривенно (в/ж) через зонд в суспензии на 0,9%-ном растворе натрия хлорида. Животные 1-й группы («SAM») получали SAM в дозе 100 мг/кг/сут в течение 14 сут, 2-й группы («AZT») – AZT в дозе 100 мг/кг/сут в течение 21 сут. Животным 3-й группы («AZT + SAM») на фоне AZT вводили SAM, начиная с 8-х суток примене-

ния AZT. Контрольные животные получали в/ж эквивалентное количество 0,9%-ного раствора натрия хлорида. За 12 ч до забоя животных лишали пищи, но они имели доступ к воде как источнику питья.

Все манипуляции выполняли в соответствии с Хельсинкской декларацией о гуманном обращении с животными. После декапитации животных головной мозг извлекали, промывали охлажденным 0,9%-ным раствором натрия хлорида и выделяли исследуемые отделы, которые затем замораживали в жидком азоте.

Содержание катехоламинов, серотонина и их метаболитов, а также аминокислот-предшественников (тирозина, триптофана и 5-окситриптофана) определяли с помощью ион-парной ВЭЖХ с детектированием по флуоресценции (280/340 нм). Колонка 2,1×150 мм Zorbax Eclipse Plus C18, 3,5 мкм (Agilent Technologies, США) термостатировалась при 28 °С. Подвижная фаза: 0,1 М NaH₂PO₄, 0,034 М CH₃COOH, pH 3,65; 110 мг/л октилсульфоната натрия, 50 мг/л ЭДТА, 4,5 % (об.) ацетонитрила. Скорость потока 0,2 мл/мин [10]. Для идентификации определяемых соединений и количественной обработки хроматограмм использовали ванилиновую кислоту в качестве внутреннего стандарта.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 10.0 с применением *t*-критерия Стьюдента для независимых выборок после контроля нормальности распределения с помощью критерия Колмагорова–Смирнова. В случае отклонения распределения от нормального достоверность различий проверяли с помощью теста Краскела–Уоллиса и критерия Манна–Уитни. Все показатели выражали в виде среднего и стандартной ошибки среднего. Различия между группами считали достоверно значимыми при *p* < 0,05.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что AZT быстро абсорбируется и проникает через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), достигая максимальной концентрации через 0,5 ч после однократной дозы. Показано преимущественное распределение препарата в мозолистом теле, бледном шаре, полосатом теле и области неокортекса [11].

Т а б л и ц а 1. Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов (нмоль/г) в гипоталамусе и стволе головного мозга крыс при воздействии AZT и SAM по отдельности и в комбинации

Table 1. Content of neurotransmitters, their precursors, and metabolites (nmol/g) in the hypothalamus and midbrain of rats after AZT and SAM drug administration individually and in combination

Показатель	Контроль	«SAM» (1-я группа)	«AZT» (2-я группа)	«AZT + SAM» (3-я группа)
<i>Гипоталамус</i>				
Тирозин	98,57 ± 4,84	81,50 ± 5,56*	96,00 ± 11,68	76,61 ± 6,73*
Дофамин	2,72 ± 0,29	1,83 ± 0,24*	5,61 ± 0,46*	2,77 ± 0,27**
3,4-ДОФУК	0,56 ± 0,08	0,60 ± 0,08	0,54 ± 0,10	0,74 ± 0,09
ГВК	0,68 ± 0,05	0,74 ± 0,07	0,68 ± 0,09	0,70 ± 0,06
НА	7,23 ± 0,67	4,30 ± 0,70*	6,24 ± 1,11	5,25 ± 0,74**
Триптофан	21,64 ± 1,51	23,38 ± 1,10	16,92 ± 1,76	21,98 ± 1,62
5-Окситриптофан	0,07 ± 0,002	0,03 ± 0,005	0,04 ± 0,001	0,04 ± 0,002
Серотонин	2,85 ± 0,41	3,21 ± 0,43	2,37 ± 0,34	4,47 ± 0,42*♦
5-ОИУК	3,70 ± 0,90	4,01 ± 0,75*	1,88 ± 0,24	4,27 ± 0,70*♦
<i>Ствол головного мозга</i>				
Тирозин	118,78 ± 5,06	92,09 ± 4,46*	118,21 ± 10,86	94,27 ± 5,26*
Дофамин	1,06 ± 0,10	0,87 ± 0,04	0,82 ± 0,04*	1,00 ± 0,05♦
3,4-ДОФУК	0,53 ± 0,09	0,48 ± 0,08	0,48 ± 0,05	0,56 ± 0,07
ГВК	1,19 ± 0,11	0,83 ± 0,11*	1,63 ± 0,19	0,84 ± 0,12*♦
НА	2,42 ± 0,22	1,96 ± 0,14	2,85 ± 0,20	2,27 ± 0,19
Триптофан	20,86 ± 2,09	23,12 ± 1,27	18,04 ± 1,45	21,98 ± 1,17
5-Окситриптофан	0,022 ± 0,003	0,013 ± 0,001*	0,020 ± 0,002	0,014 ± 0,001*♦
Серотонин	0,09 ± 0,01	0,25 ± 0,01*	0,25 ± 0,02*	0,26 ± 0,02*
5-ОИУК	0,47 ± 0,03	0,61 ± 0,02	0,52 ± 0,03	0,39 ± 0,01*

П р и м е ч а н и е. Статистически значимые различия (*p* < 0,05): * – с контролем; ● – с 1-й группой; ♦ – со 2-й группой. То же в табл. 2. 3,4-ДОФУК – 3,4-диоксифенилуксусная кислота, ГВК – гомованилиновая кислота, НА – норадреналин, 5-ОИУК – 5-оксииндолуксусная кислота.

В стволе головного мозга животных 2-й группы («AZT») регистрировалось снижение в сравнении с контролем концентрации дофамина (на 23 %, $p < 0,05$), которая при совместном введении AZT и SAM (3-я группа) нормализовалась, достигнув контрольных значений. При этом содержание основного продукта метаболизма дофамина (ГБК) в этой группе было повышено на 37 %. Метаболический индекс дофамина в группе «AZT» вырос до $1,99 \pm 0,21$ в сравнении с контрольным значением – $1,16 \pm 0,12$ ($p < 0,05$).

Метаболические индексы дофамина (ГБК/ДА) и серотонина (5-ОИУК/серотонин) принято рассматривать как показатели, характеризующие уровень их обратного захвата. Вероятно, в условиях воздействия AZT в стриатуме и стволе головного мозга растет уровень обратного захвата дофамина пресинаптическими нейронами, где, собственно говоря, и локализованы ключевые ферменты его метаболизма.

В стриатуме прослеживается та же закономерность во 2-й группе («AZT»): снижение концентрации дофамина на 28 % ($p < 0,05$) при незначительном увеличении содержания ГБК и НА. При этом метаболический индекс дофамина вырос с $0,022 \pm 0,002$ в контрольной группе до $0,039 \pm 0,003$ в группе животных, получавших AZT. У животных 3-й группы («AZT + SAM») значения концентраций самого нейромедиатора и его метаболита (3,4-ДОФУК) были близки к таковым в контрольной группе. Содержание ГБК в данных экспериментальных условиях возросло на 45 % ($p < 0,05$), а НА, наоборот, снизилось на 45 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю. Это может быть связано со снижением активности дофамин- β -гидроксилазы, а неизменное в сравнении с контролем и 2-й группой содержание 3-метокситирамина на фоне возросшего уровня ГБК может указывать на усиление метилирования внеклеточной 3,4-ДОФУК с активацией катехол-О-метилтрансферазы при комбинированном воздействии AZT и SAM.

В гипоталамусе наблюдался обратный эффект: в условиях воздействия AZT (2-я группа) концентрация дофамина повысилась на 105 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем при неизменных концентрациях его метаболитов. Можно предположить блокирование транспортера дофамина, обеспечивающего обратный захват и метаболизм нейромедиатора. Подтверждением этому является тот факт, что молекулярное профилирование некоторых АРВ-препаратов выявило их взаимодействие с транспортерами катехоламинов и индоламинов, рецепторами ГАМК_A и 5-НТ_{2A}, а также другими рецепторами, известными в опосредовании наркотических эффектов [13]. При введении SAM на фоне AZT концентрация дофамина нормализовалась до контрольных значений, при этом, аналогично изменению в стриатуме, заметно уменьшилась концентрация НА (в сравнении с контролем – на 28 %, $p < 0,05$; в сравнении с группой «AZT» – на 16 %, $p < 0,05$).

В наименьшей степени изменения исследованных параметров коснулись коры больших полушарий головного мозга крыс и мозжечка, что проявилось в снижении содержания ГБК в этих отделах (в коре – на 65 %, $p < 0,05$; в мозжечке – на 35 %, $p < 0,05$) у животных 1-й («SAM») и 3-й («AZT + SAM») групп. При этом уровни дофамина были близки к контрольным значениям.

Выявлены также некоторые особенности в изменении показателей дофамин- и серотонинергической нейромедиаторных систем в изученных отделах головного мозга после воздействия препарата гептрал (1-я группа, «SAM») в сравнении с контролем. Содержание тирозина заметно снизилось, а триптофана – увеличилось во всех изученных отделах. В коре, стволе и гипоталамусе концентрация тирозина в группах «SAM» и «AZT + SAM» была снижена в среднем на 25 % ($p < 0,05$). Отмечалась тенденция к снижению концентраций дофамина и НА, а также к увеличению уровня серотонина во всех отделах. Полученные данные согласуются с результатами ряда исследований о влиянии SAM на метаболизм моноаминов в головном мозге крыс [6, 8].

Введение AZT не вызвало существенных изменений показателей серотонинергической нейромедиаторной системы в изученных отделах головного мозга. Однако в стволе головного мозга отмечалось увеличение содержания серотонина на 177 % ($p < 0,05$) относительно контроля. При этом воздействие SAM на фоне AZT не повлияло на изменение данного показателя. Коэффициент оборота серотонина 5-ОИУК/серотонин составил $3,4 \pm 0,41$ во 2-й группе («AZT») и $1,74 \pm 0,19$ в 3-й («AZT + SAM»), что было значительно ниже контрольного значения – $5,61 \pm 0,73$ ($p < 0,05$). Это может свидетельствовать о снижении MAO-опосредованного обмена серотонина. Возможно, на фоне воздействия препаратов создается некий дефицит фермента моноаминоксидазы.

Т а б л и ц а 2. Содержание нейромедиаторов, их предшественников, метаболитов (нмоль/г) в стриатуме, мозжечке и коре больших полушарий головного мозга крыс при воздействии AZT и SAM по отдельности и в комбинации

T a b l e 2. Content of neurotransmitters, their precursors, and metabolites (nmol/g) in the striatum, the cerebellum and the cerebral cortex of the brain of rats after AZT and SAM drug administration individually and in combination

Показатель	Контроль	«SAM» (1-я группа)	«AZT» (2-я группа)	«AZT + SAM» (3-я группа)
<i>Кора больших полушарий</i>				
Тирозин	115,82 ± 7,91	85,38 ± 6,35*	106,07 ± 8,54	85,89 ± 7,65*
Дофамин	1,26 ± 0,14	1,08 ± 0,12	1,46 ± 0,10	1,52 ± 0,09*
3,4-ДОФУК	0,69 ± 0,14	0,50 ± 0,08	0,62 ± 0,09	0,41 ± 0,06
ГВК	1,75 ± 0,16	0,62 ± 0,10*	1,58 ± 0,08	0,54 ± 0,10*
НА	3,22 ± 0,30	3,21 ± 0,27	3,23 ± 0,29	2,91 ± 0,14
Триптофан	19,33 ± 1,93	24,74 ± 1,31*	13,17 ± 0,62*	23,89 ± 1,82*
5-Окситриптофан	0,030 ± 0,003	0,019 ± 0,002*	0,025 ± 0,002	0,019 ± 0,002*
Серотонин	0,64 ± 0,06	2,96 ± 0,39*	0,58 ± 0,05	2,36 ± 0,29*
5-ОИУК	0,73 ± 0,09	2,05 ± 0,16*	0,64 ± 0,05	1,46 ± 0,09**
<i>Стриатум</i>				
Тирозин	111,61 ± 5,79	102,06 ± 6,80	101,82 ± 7,65	96,37 ± 7,49
Дофамин	162,50 ± 5,48	152,45 ± 13,46	118,74 ± 11,08*	167,92 ± 11,78*
3,4-ДОФУК	5,06 ± 0,44	3,66 ± 0,31*	2,88 ± 0,32*	4,08 ± 0,32*
ГВК	3,55 ± 0,27	4,03 ± 0,48	4,24 ± 0,27	5,09 ± 0,42*
НА	1,22 ± 0,19	1,19 ± 0,25	2,08 ± 0,57	0,67 ± 0,04*
3-Метокситирамин	1,96 ± 0,03	1,78 ± 0,07	1,66 ± 0,05	2,12 ± 0,09
Триптофан	20,23 ± 1,74	27,16 ± 0,84*	16,79 ± 1,08	28,41 ± 1,54*
5-Окситриптофан	0,027 ± 0,002	0,020 ± 0,001*	0,023 ± 0,002	0,014 ± 0,001**
Серотонин	1,22 ± 0,14	5,34 ± 0,48*	1,46 ± 0,17	4,60 ± 0,21*
5-ОИУК	1,27 ± 0,16	5,91 ± 0,58*	1,36 ± 0,13	5,16 ± 0,27*
<i>Мозжечок</i>				
Тирозин	76,20 ± 4,16	65,85 ± 4,45	75,86 ± 4,35	65,83 ± 4,69
Дофамин	1,05 ± 0,13	1,44 ± 0,21	1,07 ± 0,11	1,17 ± 0,10
3,4-ДОФУК	0,77 ± 0,09	0,78 ± 0,07	0,52 ± 0,09	0,58 ± 0,05*
ГВК	1,08 ± 0,07	0,64 ± 0,06*	0,93 ± 0,07	0,79 ± 0,08*
НА	4,75 ± 0,35	3,96 ± 0,49	4,31 ± 0,43	5,56 ± 0,56
Триптофан	20,39 ± 1,87	22,29 ± 0,97	16,82 ± 0,80	21,20 ± 1,14*
5-Окситриптофан	0,050 ± 0,006	0,027 ± 0,003*	0,053 ± 0,006	0,038 ± 0,004
Серотонин	3,13 ± 0,21	4,81 ± 0,58*	2,80 ± 0,39	5,43 ± 0,35*
5-ОИУК	2,78 ± 0,17	4,27 ± 0,64*	2,78 ± 0,38	5,26 ± 0,52*

Во 2-й опытной группе («AZT») во всех изученных отделах мозга наблюдалась тенденция снижению содержания триптофана. В коре больших полушарий головного мозга падение концентрации данной аминокислоты составило 32 % ($p < 0,05$) в сравнении с контролем. У животных 3-й опытной группы («AZT + SAM») концентрация данной аминокислоты во всех отделах, за исключением стриатума, была близка к таковой в контрольной группе.

Установлено, что АРВП вызывают клеточный стресс, приводя к старению эндотелиальных клеток, о чем свидетельствует снижение пролиферации и увеличение уровня маркеров воспаления. Это приводит к снижению целостности ГЭБ и нарушению функций эндотелиальных клеток [14]. Исходя из этого, можно предположить нарушение транспорта аминокислот через ГЭБ.

У животных 1-й и 3-й опытных групп достоверно уменьшалось содержание 5-окситриптофана в сравнении с контролем во всех отделах, кроме гипоталамуса. При этом значения его концентраций были близки в обеих группах.

Уровни же самого нейромедиатора и его основного метаболита (5-ОИУК) в изученных отделах головного мозга крыс 3-й опытной группы («AZT + SAM») возросли в сравнении с таковыми в контроле ($p < 0,05$) и во 2-й группе («AZT») ($p < 0,05$). Значения коэффициента 5-ОИУК/серотонин в гипоталамусе и стриатуме в 3-й опытной группе не отличается от его значений во 2-й группе.

Отличия между 1-й («SAM») и 3-й («AZT + SAM») опытными группами в содержании исследованных показателей незначительны, за исключением снижения содержания 5-ОИУК при сочетанном воздействии AZT и SAM в стволе (на 36 %, $p < 0,05$) и коре больших полушарий (на 30 %, $p < 0,05$) в сравнении с контролем.

Выводы

1. Выраженность нейромедиаторных нарушений в мозжечке и коре больших полушарий крыс менее существенна, чем в гипоталамусе, стриатуме и стволе головного мозга.

2. Эффект АРВП AZT (зидовудин) в большей степени проявляется на функционировании дофаминергической нейромедиаторной системы гипоталамуса (повышение уровня дофамина), стриатума и ствола головного мозга крыс (снижение содержания нейромедиаторов).

3. Применение SAM на фоне AZT приводит к нормализации уровня дофамина в гипоталамусе, стриатуме и стволе головного мозга крыс, что свидетельствует о корригирующем эффекте препарата в отношении дофаминергической нейромедиаторной системы.

4. Введение AZT влияет на изменение содержания серотонина (увеличение концентрации) только в стволе головного мозга крыс, а воздействие SAM на фоне AZT данный показатель не нормализует.

5. Комбинированное применение SAM и AZT приводит к увеличению концентрации серотонина во всех изученных отделах головного мозга крыс, которая близка к ее значению у животных, получавших только SAM.

Список использованных источников

1. Rubin, L. H. HIV, depression and cognitive impairment in the era of effective antiretroviral therapy / L. H. Rubin, P. M. Maki // *Curr. HIV/AIDS Rep.* – 2019. – Vol. 16, N 1. – P. 82–95. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00421-0>
2. Schneider, M. A. Combination of antiretroviral drugs Zidovudine and Efavirenz impairs tumor growths in a mouse model of cancer / M. A. Schneider, A. A. Buzdin // *Viruses.* – 2021. – Vol. 13, N 12. – P. 2396. <https://doi.org/10.3390/v13122396>
3. Shafiee, A. Alfa based regimens for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL): a systematic review and meta-analysis / A. Shafiee, N. Seighali // *Virology.* – 2023. – Vol. 20. – P. 118. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02077-0>
4. Сукиасян, С. Г. Мозг и психика: биологические основы психиатрии / С. Г. Сукиасян // *Sci. Eur.* – 2022. – Т. 90. – С. 42–53.
5. Cerebrospinal fluid levels of 5-HIAA and dopamine in people with HIV and depression / R. Fu [et al.] // *J. Neurovirol.* – 2023. – Vol. 29. – P. 440–448. <https://doi.org/10.1007/s13365-023-01142-2>
6. A comprehensive review on the efficacy of S-adenosyl-L-methionine in major depressive disorder / D. De Berardis [et al.] // *CNS Neurol. Disorder Drug Targets.* – 2016. – Vol. 15, N 1. – P. 35–44. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150821103825>
7. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation / Y. Zhang [et al.] // *J. Chem. Neuroanat.* – 2023. – Vol. 128. – P. 102232. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102232>
8. Otero-Losada, M. E. Acute changes in 5-HT metabolism after S-adenosyl-L-methionine administration / M. E. Otero-Losada, M. C. Rubio // *Gen. Pharmacol.* – 1989. – Vol. 20, N 4. – P. 403–406. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(89\)90186-9](https://doi.org/10.1016/0306-3623(89)90186-9)
9. S-Adenosylmethionine (SAME) for neuropsychiatric disorders: A clinical-oriented review of research / A. Sharma [et al.] // *J. Clin. Psychiatry.* – 2017. – Vol. 78, N 6. – P. 656–667. <https://doi.org/10.4088/jcp.16r11113>
10. Дорошенко, Е. М. Биогенные моноамины, их предшественники и метаболиты в мозге крыс при экспериментальной недостаточности кровообращения / Е. М. Дорошенко, В. В. Лелевич // *Нейрохимия.* – 2020. – Т. 37, № 3. – С. 240–248.
11. Zidovudine and Lamivudine as potential agents to combat HIV-associated neurocognitive disorder / S. Mdanda [et al.] // *Drug Dev. Tech.* – 2019. – Vol. 17, N 7. – P. 322–329. <https://doi.org/10.1089/adt.2019.941>
12. Gurevich, E. V. G protein-coupled receptor kinases as regulators of dopamine receptor functions / E. V. Gurevich, R. R. Gainetdinov, V. V. Gurevich // *Pharmacol. Res.* – 2016. – Vol. 111. – P. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.05.010>
13. The HIV antiretroviral drug efavirenz has LSD-like properties / B. Michael [et al.] // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – Vol. 38, N 12. – P. 2373–2384. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.135>
14. Bertrand, L. Cerebral vascular toxicity of antiretroviral therapy / L. Bertrand, M. Velichkovska, M. Toborek // *J. Neuroimmune Pharmacol.* – 2021. – Vol. 16, N 1. – P. 74–89. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09858-x>

References

1. Rubin L. H., Maki P. M. HIV, depression and cognitive impairment in the era of effective antiretroviral therapy. *Current HIV/AIDS Report*, 2019, vol. 16, no. 1, pp. 82–95. <https://doi.org/10.1007/s11904-019-00421-0>

2. Schneider M. A., Buzdin A. A. Combination of antiretroviral drugs Zidovudine and Efavirenz impairs tumor growths in a mouse model of cancer. *Viruses*, 2021, vol. 13, no. 12, p. 2396. <https://doi.org/10.3390/v13122396>
3. Shafiee A., Seighali N. Alfa based regimens for the treatment of adult T-cell leukemia/lymphoma (ATLL): a systematic review and meta-analysis. *Virological Journal*, 2023, vol. 20, p. 118. <https://doi.org/10.1186/s12985-023-02077-0>
4. Sukiasyan S. G. Brain and mentality: biological foundations of psychiatry. *Sciences of Europe*, 2022, vol. 90, pp. 42–53 (in Russian).
5. Fu R., Jinnah H., McKay J. L., Miller A. H., Felger J. C., Farber E. W., Sharma S., Whicker N. Cerebrospinal fluid levels of 5-HIAA and dopamine in people with HIV and depression. *Journal of Neurovirology*, 2023, vol. 29, pp. 440–448. <https://doi.org/10.1007/s13365-023-01142-2>
6. De Berardis D., Orsolini L., Serroni N., Girinelli G., Iasevoli F., Tomasetti C. A comprehensive review on the efficacy of S-adenosyl-L-methionine in major depressive disorder. *CNS Neurological Disorder Drug Targets*, 2016, vol. 15, no. 1, pp. 35–44. <https://doi.org/10.2174/1871527314666150821103825>
7. Zhang Y., Ma R., Deng Q., Wang W., Cao Ch., Yu Ch. S-adenosylmethionine improves cognitive impairment in D-galactose-induced brain aging by inhibiting oxidative stress and neuroinflammation. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, 2023, vol. 128, p. 102232. <https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2023.102232>
8. Otero-Losada M. E., Rubio M. C. Acute changes in 5-HT metabolism after S-adenosyl-L-methionine administration. *General Pharmacology*, 1989, vol. 20, no. 4, pp. 403–406. [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(89\)90186-9](https://doi.org/10.1016/0306-3623(89)90186-9)
9. Sharma A., Gerbarg P., Bottiglieri T., Massoumi L., Carpenter L., Lavretsky H., Muskin Ph., Brown R., Mischoulon D. S-Adenosylmethionine (SAMe) for neuropsychiatric disorders: A clinical-oriented review of research. *Journal of Clinical Psychiatry*, 2017, vol. 78, no. 6, pp. 656–667. <https://doi.org/10.4088/jcp.16r11113>
10. Doroshenko E. M., Lelevich V. V. Biogenic monoamines, their precursors and metabolites in the brain of rats with experimental circulatory insufficiency. *Neirokhimiya* [Neurochemistry], 2020, vol. 37, no. 3, pp. 240–248 (in Russian).
11. Mdanda S., Ntshangase S., Singh S. D., Naicker T., Kruger H. G., Baijnath S., Govender Th. Zidovudine and Lamivudine as potential agents to combat HIV-associated neurocognitive disorder. *Drug Development Technologies*, 2019, vol. 17, no. 7, pp. 322–329. <https://doi.org/10.1089/adt.2019.941>
12. Gurevich E. V., Gainetdinov R. R., Gurevich V. V. G protein-coupled receptor kinases as regulators of dopamine receptor functions. *Pharmacology Resourse*, 2016, vol. 111, pp. 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2016.05.010>
13. Gatch M. B., Kozlenkov A., Huang R., Yang W., Nguyen J., González-Maeso J., Rice K. C., France Ch., Dillon G. The HIV antiretroviral drug efavirenz has LSD-like properties. *Neuropsychopharmacology*, 2013, vol. 38, no. 12, pp. 2373–2384. <https://doi.org/10.1038/npp.2013.135>
14. Bertrand L., Velichkovska M., Tobore M. Cerebral vascular toxicity of antiretroviral therapy. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 2021, vol. 16, no. 1, pp. 74–89. <https://doi.org/10.1007/s11481-019-09858-x>

Информация об авторах

Филина Нина Ивановна – ст. преподаватель. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). E-mail: nina-filina-2017@mail.ru

Курбат Михаил Николаевич – канд. мед. наук, доцент, заведующий лабораторией. Гродненский государственный медицинский университет (ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно, Республика Беларусь). <https://orcid.org/0000-0002-8518-2450>. E-mail: vwmisha@mail.ru

Information about the authors

Nina I. Filina – Senior lecturer. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). E-mail: nina-filina-2017@mail.ru

Mikhail N. Kurbat – Ph. D. (Med.), Associate Professor, Head of the Laboratory. Grodno State Medical University (80, Gorky Str., 230009, Grodno, Republic of Belarus). <https://orcid.org/0000-0002-8518-2450>. E-mail: vwmisha@mail.ru