

ВЛИЯНИЕ ГАЛОПЕРИДОЛА ПРИ ЕГО ВВЕДЕНИИ С АДЬЮВАНТОМ – ГИДРООКИСЬЮ АЛЮМИНИЯ НА УРОВНИ ДОФАМИНА, НОРАДРЕНАЛИНА И АУТОАНТИТЕЛ К НЕЙРОРЕЦЕПТОРАМ В ТКАНИ ПЕРЕДНЕГО МОЗГА КРЫС

¹Батурина М. В. ORCID ID 0000-0003-2745-403X, ²Джандарова Т. И.

¹*Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация, e-mail: nimdark@mail.ru;*

²*Северо-Кавказский государственный федеральный университет, Ставрополь, Российская Федерация*

Изучение фармакодинамики антипсихотических средств остается актуальной задачей. Цель исследования – изучить действие галоперидола при его введении с адьювантом на уровни аутоантител к нейрорецепторам, содержание дофамина и норадреналина в ткани переднего мозга крыс. Опыты выполнены на 25 крысах. Было сформировано 4 группы животных: I и II группам однократно вводили галоперидол (внутрибрюшинно - 0,5 мг/кг) в смеси с адьювантом (гидроокись алюминия); III и IV группам вводили галоперидол с адьювантом два раза с интервалом 7 суток. У животных I группы забирали кровь и извлекали головной мозг через 3 суток после инъекции. У II группы забор крови и головного мозга проводили через 7 дней после инъекции. В III группе через 3 дня, а в IV - через 7 суток после второй инъекции нейролептика. В ткани переднего мозга крыс определяли содержание дофамина, норадреналина. Уровни аутоантител методом иммуноферментного анализа определяли в мозге и в крови. По сравнению с контрольной группой у всех опытных животных отмечалось снижение уровня дофамина и норадреналина в ткани переднего мозга. Во всех группах по сравнению с контролем увеличивалось содержание аутоантител в мозге и в крови. Самые низкие уровни дофамина были обнаружены у крыс III группы. Именно в этот период обнаруживались высокие концентрации аутоантител в ткани мозга и в сыворотке. Следовательно, выявляется параллелизм между влиянием галоперидола на дофаминергическую систему мозга и уровнями аутоантител к нейрорецепторам.

Ключевые слова: галоперидол, адьювант, гидроокись алюминия, крысы, передний мозг, аутоантитела, NMDA рецепторы, дофаминовые рецепторы.

EFFECT OF HALOPERIDOL ADMINISTERED WITH ALUMINUM HYDROXIDE AS AN ADJUVANT ON THE LEVELS OF DOPAMINE, NORADRENALINE, AND AUTOANTIBODIES TO NEURORECEPTORS IN THE FOREBRAIN TISSUE OF RATS

¹Baturina M. V. ORCID ID 0000-0003-2745-403X, ²Dzhandarova T. I.

¹*Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation, e-mail: nimdark@mail.ru;*

²*North Caucasus State Federal University, Stavropol, Russian Federation*

Studying the pharmacodynamics of antipsychotic drugs remains a pressing issue. The aim of the study was to investigate the effect of haloperidol administered with an adjuvant on the levels of autoantibodies to neuroreceptors, and the content of dopamine and norepinephrine in the forebrain tissue of rats. The experiments were performed on 25 rats. Four groups of animals were formed: groups I and II received a single intraperitoneal injection of haloperidol (0.5 mg/kg) mixed with an adjuvant (aluminum hydroxide); groups III and IV received haloperidol with an adjuvant twice with an interval of 7 days. Blood and brain samples were collected from animals in group I 3 days after the injection. Blood and brain samples from group II were collected 7 days after the injection. In group III, the samples were collected 3 days later, and in group IV, 7 days after the second injection of the neuroleptic. Dopamine and norepinephrine levels were determined in the forebrain tissue of rats. Autoantibody levels were determined in the brain and blood using enzyme-linked immunosorbent assay. Compared to the control group, all experimental animals showed decreased levels of dopamine and norepinephrine in the forebrain tissue. Autoantibody levels in the brain and blood increased in all groups compared to the control group. The lowest dopamine levels were found in rats in Group III. It was during this period that high concentrations of autoantibodies were detected in brain tissue and serum. Therefore, a parallelism was found between the effects of haloperidol on the brain's dopaminergic system and the levels of autoantibodies to neuroreceptors.

Keywords: haloperidol, adjuvant, aluminum hydroxide, rats, forebrain, autoantibodies, NMDA receptors, dopamine receptors.

Введение животным лекарственных средств в сочетании с адъювантами усиливает специфический иммунный ответ и пролонгирует действие использованных веществ [1; 2]. При проведении длительного эксперимента с внутрибрюшинным введением крысам галоперидола было обнаружено, что у животных резко нарастает содержание аутоантител к рецепторам (дофаминовым и NMDA-рецепторам) [3; 4]. При этом нарастание уровней аутоантител (ААТ) происходит как в сыворотке крови, так и в ткани переднего мозга крыс [5]. Применение нейролептика с адъювантом также обеспечивало аутоиммунный ответ, практически сопоставимый с длительным (ежедневным) применением галоперидола в аналогичной разовой дозе в течение одного месяца [6].

Цель исследования

Поскольку нейролептики способны воздействовать на дофаминергическую и адренергическую системы головного мозга, представлялось интересным изучить изменение содержания дофамина и норадреналина в ткани переднего мозга крыс (где представлены в том числе стриатум и лобная кора) и сопоставить эти изменения с вариативностью концентрации ААТ к нейрорецепторам в гомогенатах ткани переднего мозга и в сыворотке крови.

Материалы и методы исследования

Эксперименты проведены с соблюдением международных и российских этических норм и стандартов лабораторной практики (Европейская конвенция о защите позвоночных животных, 1986; Принципы надлежащей лабораторной практики ГОСТ Р 53434-2009; Приказ МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 и др.). Этический комитет при ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Минздрава России одобрил проведение выполненных опытов на животных (Протокол № 114 от 15.12.2022 г.).

Опыты выполнены на белых крысах-самцах линии Вистар в возрасте 3 месяца с массой тела 260-290 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария, при свободном доступе к корму и воде. Были сформированы 4 экспериментальные группы животных (по 5 крыс в каждой), размещавшихся в отдельных клетках. I и II группам крыс вводили внутрибрюшинно галоперидол в дозе 0,5 мг/кг в сочетании с адъювантом - алюминия гидроокись (ААГ) однократно, III и IV группам – галоперидол (0,5 мг/кг) с ААГ двукратно с интервалом 7 суток. Животным контрольной группы, также 5 крыс, внутрибрюшинно вводили физиологический раствор также два раза. Таким образом, в исследовании было использовано 25 крыс. Все инъекции осуществляли с 9 до 10 часов. Суспензию галоперидола с адъювантом - Imject Alum готовили согласно инструкции производителя - Thermo Fisher Scientific (США).

У контрольных животных забирали венозную кровь (из хвостовой вены) через 3 суток после второй инъекции физиологического раствора. Затем животных под общим наркозом декапитировали, и извлекали из черепа головной мозг. Очищали от сосудистой сети и замораживали в морозильной камере при температуре -40°C . У крыс I группы через 3 суток после применения галоперидола забирали из вены хвоста кровь. У животных II группы кровь брали через 7 суток после однократного инъекции нейролептика. Головной мозг извлекали и замораживали по аналогичной схеме. В III группе забирали кровь из вены хвоста через 3 суток после второй инъекции галоперидола, а в IV – через 7 суток второго введения галоперидола с ААГ. Головной мозг извлекали и замораживали по аналогичной схеме. Из венозной крови животных получали сыворотку, которая хранилась также в морозильной камере при -40°C .

Перед исследованием выделяли передний мозг, и его гомогенизировали. Для изучения ААТ (IgG) к гомогенату добавляли охлажденный фосфатно-солевой буферный раствор (рН 7,4) в соотношении «ткань: буфер – 1:3», осаждали центрифугированием при 3000 об./мин. в течение 10 минут. Надосадочная жидкость использовалась для проведения иммуноферментного анализа.

Определение уровней ААТ к NMDA-рецепторам (NR1, NR2A и NR2B субъединицы), и к дофаминовым рецепторам первого и второго типа (DR1 и DR2) в сыворотке крови и супернатанте гомогената головного мозга проводили с помощью ИФА тест-систем (ООО НПО «Иммунотэкс», Россия). Исследование проводили на иммуноферментном анализаторе вертикального сканирования «Лазурит» (США).

Выполняли также определение дофамина и норадреналина в гомогенате ткани переднего мозга животных с помощью флюориметрической методики, детально описанной в литературе [7]. Определение производили на флюориметре «Флюорат®-02-АБЛФ-Т» - полуавтоматический биохимический анализатор медицинского назначения. Результаты оценивались в нг/г ткани мозга.

Статистический анализ полученных результатов измерений проводился с применением прикладных программ Statistica 7 (StatSoft Inc., США). Поскольку распределение показателей отличалось от нормального, применяли критерии непараметрической статистики (критерии Краскела - Уоллиса и Манна - Уитни) [8; 9].

Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

В контрольной группе крыс уровень дофамина в ткани переднего мозга составил $M_e=1136$ нг/г ($Q1/3 - 1128/1154$), уровень норадреналина $M_e=389$ нг/г ($Q1/3 - 374/405$). У

всех крыс, получавших галоперидол, обнаруживались существенно меньшие уровни как дофамина, так и норадреналина в ткани головного мозга ($p < 0,05$) (табл. 1). У животных I группы (однократное введение галоперидола с ААГ) при тестировании через 3 суток после инъекции содержание дофамина было выше, чем у крыс II группы ($p = 0,012$). Содержание норадреналина в ткани мозга у животных II группы было меньше, чем у крыс I группы ($p = 0,047$).

Таблица 1

Сравнительная оценка содержания дофамина и норадреналина (нг/г) в ткани переднего мозга, а также уровней аутоантител в мозговой ткани и в сыворотке крови в группе контроля и у животных I и II групп [Me (Q1/Q3)]

| Показатели | Контрольная группа | I группа | II группа |
|--|--------------------|---------------------|---------------------|
| Дофамин, нг/г | 1136 (1128/1154) | 1053 (1028/1065) | 896 (894/937) |
| Норадреналин, нг/г | 389 (374/405) | 309 (308/324) | 273 (254/289) |
| ААТ в ткани переднего мозга к нейрорецепторам, ЕД/мл | | | |
| NR1 | 1,6 (1,6/1,9) | 7,3 (6,4/10,7) | 5,9 (4,8/6,7) |
| NR2A | 1,7 (1,1/3,1) | 12,0 (11,8/12,0) | 5,5 (3,2/10,0) |
| NR2B | 0,5 (0,5/0,5) | 8,1 (7,2/10,0) | 6,2 (5,3/6,4) |
| DR1 | 1,1 (1,0/1,2) | 8,5 (4,7/9,3) | 6,4 (5,8/6,6) |
| DR2 | 0,4 (0,4/0,5) | 5,9 (4,9/12,9) | 4,9 (4,0/6,4) |
| ААТ в сыворотке крови, ЕД/мл | | | |
| NR1 | 1,5 (0,9/2,0) | 64,9 (60,3/94,7) | 87,0 (86,6/141,1) |
| NR2A | 1,3 (0,9/2,0) | 91,3 (89,0/150,5) | 136,3 (114,5/163,4) |
| NR2B | 1,3 (0,8/1,9) | 75,3 (66,4/104,3) | 122,8 (102,3/160,3) |
| DR1 | 5,4 (4,1/10,9) | 139,2 (108,3/140,8) | 103,6 (95,5/142,5) |
| DR2 | 4,3 (2,9/6,9) | 95,6 (57,9/110,9) | 131,5 (92,2/148,0) |

Таблица составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Содержание ААТ в ткани головного мозга у животных, получавших нейролептик, было статистически достоверно выше, чем у контрольной группы крыс ($p < 0,05$). Самые высокие уровни ААТ были обнаружены у I группы крыс (табл. 1). При этом для ААТ к NR2A различия между I и II группами крыс были значимыми ($p = 0,040$).

У животных, получавших галоперидол с ААГ, уровни всех видов изученных ААТ в сыворотке крови были выше по сравнению с контролем. Различий между I и II группами не было выявлено.

У крыс, которым галоперидол с адьювантом вводился два раза, также прослеживалось достоверное снижение уровня мозгового дофамина и норадреналина по сравнению с контрольными животными ($p < 0,05$). Самые низкие уровни дофамина были обнаружены у крыс III группы (определение катехоламинов и ААТ через 3 суток после второго введения препарата) (табл. 2). При этом именно у крыс III группы были обнаружены самые высокие значения содержания ААТ в ткани мозга к NR2A [Me=20,8 ЕД/мл (Q1/3 - 20,6/21,5)], NR2B [Me=16,5 ЕД/мл (Q1/3 - 14,8/16,6)]. У этих же животных были наиболее высокие уровни ААТ в крови к NR2A субъединице NMDA рецептора (табл. 2).

Таблица 2

Сравнительная оценка содержания дофамина и норадреналина (нг/г) в ткани переднего мозга, а также уровней аутоантител в мозговой ткани и в сыворотке крови в группе контроля и у животных III и IV групп [Me (Q1/Q3)]

| Показатели | Контрольная группа | III группа | IV группа |
|--|--------------------|---------------------|---------------------|
| Дофамин, нг/г | 1136 (1128/1154) | 583 (573/596) | 749 (736/758) |
| Норадреналин, нг/г | 389 (374/405) | 187 (186/207) | 168 (157/174) |
| ААТ в ткани переднего мозга к нейрорецепторам, ЕД/мл | | | |
| NR1 | 1,6 (1,6/1,9) | 12,9 (12,5/15,5) | 6,9 (5,9/9,0) |
| NR2A | 1,7 (1,1/3,1) | 20,8 (20,6/21,5) | 8,9 (8,8/9,7) |
| NR2B | 0,5 (0,5/0,5) | 16,5 (14,8/16,6) | 7,8 (6,8/8,1) |
| DR1 | 1,1 (1,0/1,2) | 14,7 (14,6/14,9) | 9,1 (8,7/10,4) |
| DR2 | 0,4 (0,4/0,5) | 13,4 (12,6/16,3) | 7,1 (5,9/10,1) |
| ААТ в сыворотке крови, ЕД/мл | | | |
| NR1 | 1,5 (0,9/2,0) | 115,3 (94,4/123,8) | 101,7 (58,0/127,6) |
| NR2A | 1,3 (0,9/2,0) | 209,2 (158,2/216,2) | 102,4 (90,5/112,2) |
| NR2B | 1,3 (0,8/1,9) | 123,8 (122,6/131,3) | 92,3 (92,0/106,9) |
| DR1 | 5,4 (4,1/10,9) | 169,1 (108,3/170,4) | 173,9 (162,9/191,4) |
| DR2 | 4,3 (2,9/6,9) | 124,3 (93,9/155,3) | 125,1 (96,0/154,4) |

Таблица составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

У крыс IV группы при тестировании через 7 суток после второй инъекции нейролептика содержание дофамина в ткани мозга значительно превышало его уровень у животных III группы ($p = 0,012$). Содержание норадреналина в ткани мозга между этими группами практически не различалось.

Прослеживалась общая тенденция к уменьшению концентрации ААТ при более поздних определениях. Уровень всех ААТ в мозге был ниже при тестировании через 7 суток (IV группа), чем через 3 дня после повторного введения препарата (III группа) ($p < 0,05$). Содержание ААТ в крови также имело тенденцию к снижению. Однако статистически достоверными были различия по концентрации сывороточных ААТ к субъединице NR2A ($p = 0,037$). Можно предположить, что образование ААТ связано с экспрессией определенных рецепторов. Действительно, ранее было обнаружено, что длительное введение галоперидола вызывает увеличение количества дофаминовых рецепторов (DR1) в ткани переднего мозга крыс [10]. Именно к этим рецепторам и были обнаружены наиболее высокие уровни ААТ.

Факт снижения уровня дофамина в структурах головного мозга под влиянием нейролептиков хорошо известен и подтвержден для атипичных антипсихотиков [11; 12]. Однако важно подчеркнуть, что снижение уровня катехоламинов под влиянием галоперидола совпадало с более высоким содержанием ААТ и в переднем мозге крыс, и в сыворотке крови. При этом самые высокие уровни ААТ были обнаружены у крыс III группы, у которых по сравнению с другими животными выявлялись минимальные значения мозгового дофамина. Можно предположить, что есть взаимосвязь тормозного воздействия нейролептика на дофаминергическую систему с аутоиммунным ответом. Если учесть, что общее количество введенного галоперидола (с адьювантом) было минимальным, логично предположить, что его антидофаминовое действие при одно- или двукратном введении было потенцировано (или реализовано) блокирующим действием ААТ (IgG) на соответствующие рецепторы (DR1, DR2) и NMDA (субъединицы NR1, NR2A, NR2B). Аутоиммунным ответом на введение минимальных доз нейролептика, вероятно, можно объяснить и терапевтическое действие сверхмалых доз антипсихотических средств, обнаруженное в психиатрической клинике [13, с. 30, с. 153]. Видимо, с этим же механизмом можно связывать обнаруженное действие минимальных доз психотропных средств в экспериментах на животных, в частности выявленное влияние сверх малых доз галоперидола [14]. Если учесть, что повторный ответ иммунной системы организма в меньшей степени зависит от дозы, а уровень циркулирующих антител может резко увеличиваться при повторном поступлении небольших количеств антигена [15], возможность такого аутоиммунного влияния нейролептиков на психические функции представляется весьма вероятной.

Заключение

Таким образом, введение крысам галоперидола с адьювантом (гидроокись алюминия) вызывает снижение в ткани переднего мозга содержания дофамина и норадреналина. Эти изменения совпадают с увеличением в ткани мозга и в сыворотке крови аутоантител к дофаминовым рецепторам 1 и 2 типа и к NMDA-рецепторам.

Список литературы

1. Алпатова Н. А., Авдеева Ж. И., Лысикова С. Л., Головинская О. В., Гайдерова Л. А., Бондарев В. П. Общая характеристика адъювантов и механизм их действия (часть 2) // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2021. Т. 21. № 1. С. 20-30. DOI: 10.30895/2221-996X-2021-21-1-20-30.
2. Колесникович К. В., Красочко П. П. Подбор адъюванта при конструировании ассоциированной инактивированной вакцины // Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2023. Т. 222. № 4. С. 64-69. DOI: 10.53083/1996-4277-2023-222-4-64-69.
3. Батурина М. В., Бейер Э. В., Боев О. И. Влияние хронического введения нейролептиков на уровни нейроспецифических аутоантител в крови у крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2020. Т. 15. № 2. С. 243-246. DOI: 10.14300/mnnc.2020.15057.
4. Батурина М. В., Бейер Э. В., Батурин В. А. Влияние хронического введения галоперидола и рисперидона на уровень аутоантител к дофамину и дофаминовым рецепторам у крыс // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2021. Т. 84. № 7. С. 3-5. DOI: 10.30906/0869-2092-2021-84-7-3-5.
5. Батурина М. В., Грудина Е. В., Вартамян А. А. Изменение уровней аутоантител к нейрорецепторам в сыворотке крови и ткани головного мозга крыс при хроническом введении нейролептика галоперидола // Современные проблемы науки и образования. 2023. № 6. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=33107> (дата обращения: 25.11.2025). DOI: 10.17513/spno.33107.
6. Филев А. С., Вартамян А. А., Батурина М. В., Грудина Е. В., Филь А. А. Изучение динамики уровней специфических антител (IGG) к галоперидолу в сыворотке крови у крыс при различных схемах его хронического применения // Вестник молодого ученого. 2023. Т. 12. № 2. С. 48-51. URL: <https://stgmu.ru/upload/iblock/6db/76zjrtm9d47262k9i298a55ibcyq169v.pdf?ysclid=mie7q2d7zt716602488> (дата обращения: 25.11.2025). EDN: ZJPDPL.
7. Коган Б. М., Нечаев Н. В. Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в одной пробе // Журн. Лабораторное дело. 1979. № 5. С. 301-303. EDN: WJHEHF.
8. Гржибовский А. М., Иванов С. В., Горбатова М. А. Сравнение количественных данных трех и более парных выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии // Наука и здравоохранение. 2016. № 5. С. 5-29. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sravnenie-kolichestvennyh-dannyh-treh-i->

bolee-parnyh-vyborok-s-ispolzovaniem-programmnogo-obespecheniya-statistica-i-spss/viewer
(дата обращения: 25.11.2025). EDN: ХААОЕН.

9. Наркевич А. Н., Виноградов К. А., Гржибовский А. М. Множественные сравнения в биомедицинских исследованиях: проблема и способы решения // Экология человека. 2020. Т. 27. № 10. С. 55-64. DOI: 10.33396/1728-0869-2020-10-55-64.
10. Батурина М. В., Бейер Э. В., Попов А. В., Батурин В. А., Боев О. И. Влияние хронического введения галоперидола и рисперидона на количество дофаминовых рецепторов в ткани мозга у крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14. № 4. С. 697-698. DOI: 10.14300/mnnc.2019.14173.
11. Петрова Н. Н., Софронов А. Г. Антипсихотики: от первого к третьему поколению // Формулы Фармации. 2020. Т. 2. № 4. С. 82-89. DOI: 10.17816/phf55260.
12. Калитин К. Ю., Спасов А. А., Муха О. Ю., Придворов Г. В., Липатов В. А. Фармакологические мишени и механизм действия антипсихотических средств в рамках нейрхимической теории патогенеза шизофрении // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2021. Т. 107. № 8. С. 927-954. DOI: 10.31857/S0869813921080070.
13. Боев И. В., Боев О. И., Гончаров В. И. Сверхмалые дозы психотропных препаратов в психиатрии: учебное пособие. Ставрополь: Печатный Двор. 2024. 168 с. ISBN: 978-5-6052128-2-9.
14. Воронина Т. А., Белопольская М. В., Хейфец И. А. Дугина Ю. Л., Сергеева С. А., Эпштейн О. И. Исследование бипатического действия галоперидола // Бюлл. Эксп. Биол. Мед. 2008. Т. 145. № 5. С. 558-560. DOI: 10.1007/s10517-008-0156-9.
15. Супрун Е. Н. Динамика иммунного ответа // Аллергология и иммунология в педиатрии. 2014. Т. 37. № 2. С. 35-40. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/dinamika-immunnogo-otveta?ysclid=mie96axac5195544519> (дата обращения: 25.11.2025). EDN: WXBOCR.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.