

## СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ МОРФИНА И АНТИТЕЛ К ОПИАТНЫМ $\mu$ -РЕЦЕПТОРАМ: ВЛИЯНИЕ НА ПОТРЕБЛЕНИЕ КИСЛОРОДА

И.Ф.Павлов, О.И.Эпштейн\*

*НИИ молекулярной биологии и медицины СО РАМН, Новосибирск; \*Научно-производственная фирма “Материя Медика Холдинг”, Москва*

У крыс после однократного внутрибрюшинного введения морфина 5 мг/кг определяли уровень потребления кислорода. Одновременно с морфином часть животных получала *per os* сверхмалые дозы морфина или антител к опиатным  $\mu$ -рецепторам, полученные по технологии потенцирования. Показано, что введение потенцированных веществ достоверно снижает потребление животными кислорода, повышенное после морфинизации, при этом потенцированный морфин снижает потребление кислорода до уровня интактных животных. Полученные данные подтверждают способность сверхмалых доз морфина модулировать эффекты его токсических доз (бипатический феномен), эта модуляция носит нормализующий характер. Модулирующее воздействие потенцированных антител к  $\mu$ -рецептору на эффект введения морфина указывает на их возможную активность в отношении индукции опиоидной зависимости.

**Ключевые слова:** *потребление кислорода, морфин, сверхмалые дозы, антитела, опиатные  $\mu$ -рецепторы*

Социальная значимость проблемы аддикций определяет активный поиск средств, способных воздействовать на развитие состояний зависимости. Показана способность различных биологически активных веществ в сверхмалых дозах (СМД), полученных по технологии потенцирования, модулировать эффекты высоких доз тех же веществ при одновременном введении (бипатический феномен) [5].

Изучение влияния СМД веществ на эффекты морфина началось с исследования воздействия потенцированных форм морфина (ПМ) на различные варианты поведения животных [2,4], а также анализа модификации эффектов морфина при его бипатическом введении [3].

Создание двух новых лекарственных препаратов на основе СМД антител — к белку S100 для лечения алкогольного абстинентного синдрома [4] и к морфину для лечения опиоидного абстинентного синдрома — подтверждает перспективность применения СМД для лечения аддиктивных расстройств.

В связи с этим актуально изучение механизмов воздействия СМД экзогенных и эндогенных веществ на различных этапах развития зависимости и оценка антиаддиктивной активности новых субстанций.

Введение опиатов грызунам сопровождается появлением мышечной ригидности [1,9], которая при увеличении их дозы приводит к катаlepsии [10]. Усиление мышечного тонуса, в свою очередь, должно приводить к увеличению потребления кислорода мышечной тканью и снижению его содержания в выдыхаемом животным воздухе, что не сложно зарегистрировать кислородным анализатором. Таким образом, увеличение потребления кислорода животными в покое при введении морфина может служить показателем нарастающей мышечной ригидности или каталептогенного эффекта морфина.

Целью настоящей работы явилось изучение влияния ПМ (в рамках феномена бипатии) и потенцированных антител к опиатным  $\mu$ -рецепторам (ПАТ- $\mu$ P; в рамках скрининга активности новых субстанций) на изменение потребления кислорода, вызванные однократным введением морфина.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Опыты проводили на крысах-самцах Вистар массой 200-250 г, полученных из питомника Новосибирской государственной медицинской академии и содержащихся попарно в клетках в усло-

виях естественной освещенности при свободном доступе к воде и пище.

Морфина гидрохлорид в дозе 5 мг/кг, вызывающей мышечную ригидность у крыс [9] и рост потребления ими кислорода [8] (соответствует нейротоксической дозе (ТД) выше  $TD_{50}$  [3], сопоставимой с таковой при введении для достижения наркотического опьянения), вводили животным внутривенно. В других группах крысам одновременно с морфином перорально вводили морфина гидрохлорид и поликлональные антитела к опиатным  $\mu$ -рецепторам в сверхмалых дозах, полученных по гомеопатической технологии (потенцированные): морфин (ПАТ-М) в разведениях С30 или С200, антитела к ПАТ- $\mu$ Р в смеси разведений С30+С200. Потенцированные вещества применяли в виде водного раствора перорально в объеме 500 мкл. Животным контрольных групп внутривенно вводили изотонический раствор NaCl, перорально — дистиллированную воду. В каждой группе было по 9 животных.

Через 20 мин после введения животных помещали в цилиндрическую полупрозрачную камеру высотой 18 см и диаметром 8 см, через которую прокачивался воздух объемом 0.8 л/мин. В качестве анализатора кислорода использовали прибор “Спиролит”, сопряженный с измерительно-вычислительным комплексом на базе ПК. Потребление кислорода животными регистрировали в течение 15 мин, результаты измерений усредняли каждые 3 мин.

Полученные данные обрабатывались с помощью общепринятых статистических методов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Животные, помещенные в экспериментальную камеру после введения исследуемых препаратов и контрольные, вначале проявляли беспорядочную активность, затем успокаивались и многие из них засыпали, что сопровождалось закономерным снижением потребления кислорода к концу периода наблюдения ( $p < 0.01$ ).

Потребление кислорода у инъекрованных морфином животных увеличивалось по сравнению с контролем (табл. 1). По-видимому, это объясняется усилением мышечного тонуса, что характерно для действия экзогенных и эндогенных опиатов [1,9,10].

Однако одновременное введение ПМ и этого же препарата в аллопатических дозах вызывало достоверное снижение потребления кислорода по сравнению с животными, получавшими только инъекции морфина (табл. 1). Эти экспериментальные группы существенно не отличались от контроля, что свидетельствует о “модифицирующем” действии морфина в гомеопатических дозах на его эффекты в обычных концентрациях.

Группа животных, получавших наряду с инъекциями морфина перорально ПАТ- $\mu$ Р, по потреблению кислорода занимала промежуточное положение между контрольной группой и животными, получавшими только морфин: в этом варианте эксперимента, начиная с четвертой минуты наблюдения, потребление кислорода достоверно превышало контроль ( $p < 0.01$ ). Тем не менее, потребление кислорода животными, получавшими морфин и потенцированные антитела, оказалось существенно ниже, чем у крыс, употреблявших только морфин (табл. 2).

Итак, применение ПМ и ПАТ- $\mu$ Р может модифицировать действие морфина, снижая его влияние на физиологические функции, в частности регулируемые экстрапирамидной системой мозга. Последнее можно связать с вмешательством морфина в обмен дофамина в полосатом теле, приводящее к увеличению содержания в *corpus striatum* его метаболитов после однократного системного введения морфина [7] и нормализующим влиянием потенцированных препаратов. Объясняя эффекты сверхмалых доз, естественно предположить, что ПМ и антитела к ПАТ- $\mu$ Р связываются с опиатными рецепторами, изменяя их состояние и приводя, таким образом, к изменению характера взаимодействия морфина с рецептивным полем. При этом дейст-

**Таблица 1.** Потребление животными кислорода ( $M \pm m$ , усл. ед.)

| Группа ( $n=9$ ) | Время, мин    |               |               |               |                |
|------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|----------------|
|                  | 3             | 6             | 9             | 12            | 15             |
| Контроль         | 250 $\pm$ 11  | 209 $\pm$ 11  | 198 $\pm$ 6   | 192 $\pm$ 8   | 190 $\pm$ 10   |
| Морфин           | 290 $\pm$ 11* | 276 $\pm$ 13* | 264 $\pm$ 12* | 258 $\pm$ 11* | 253 $\pm$ 14** |
| Морфин+ПМ (С30)  | 205 $\pm$ 14* | 181 $\pm$ 11  | 182 $\pm$ 11  | 178 $\pm$ 11  | 167 $\pm$ 15   |
| Морфин+ПМ (С200) | 218 $\pm$ 17  | 200 $\pm$ 14  | 183 $\pm$ 13  | 176 $\pm$ 12  | 191 $\pm$ 14   |

**Примечание.** \* $p < 0.01$  по сравнению с другими группами, \*\* $p < 0.05$  по сравнению с контролем.

**Таблица 2.** Потребление животными кислорода ( $M \pm m$ , усл. ед.)

| Группа ( $n=9$ ) | Время, мин |          |         |         |        |
|------------------|------------|----------|---------|---------|--------|
|                  | 3          | 6        | 9       | 12      | 15     |
| Контроль         | 236±14     | 191±8    | 180±12  | 158±10  | 147±5  |
| Морфин           | 322±19     | 319±23   | 317±17  | 290±17  | 238±13 |
| Морфин+ПАТ-μР    | 274±20     | 250±17** | 229±13* | 219±11* | 211±7  |

**Примечание.** \* $p < 0.01$ , \*\* $p < 0.05$  по сравнению с группой морфина.

вие ПМ менее, а ПАТ-μР более специфично, т.к. в последнем случае затрагивается определенный тип рецепторов.

Указанные свойства изученных потенцированных препаратов, возможно, распространяются и на другие характеристики действия морфина, в частности на его эйфоризирующий эффект, лежащий в основе подкрепления аддиктивного поведения [11]. В таком случае эти препараты могли бы использоваться в терапии опиоидной зависимости на стадии ремиссии или для снижения эффективности употребления наркотика.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Блюм Ф.Е., Россье Дж., Баттенберг Е.Л.Ф. и др. // Эндорфины. М., 1981.
2. Павлов И.Ф., Эпштейн О.И. // Бюл. СО РАМН. 1999. № 1. С. 92-94.
3. Колла В.Э., Сыропятов Б.Я. Дозы лекарственных средств и химических соединений для лабораторных животных. М., 1998.
4. Штарк М.Б., Воробьева Т.М., Эпштейн О.И. и др. // Сибирск. вестн. психиатр. и наркол. 2001. № 3. С. 111-113.
5. Эпштейн О.И., Воробьева Т.М., Берченко Ш.Г. и др. Информационно-онтологические модели адаптации. М., 1997.
6. Эпштейн О.И., Запара Т.А., Павлов И.Ф. и др. // Бюл. экспер. биол. 1999. Т. 128, № 12. С. 619-622.
7. Enrico P., Mura M.A., Esposito G. et al. // Brain Res. 1998. Vol. 797, N 1. P. 94-102.
8. Jorenby D.E., Keesey R.E., Baker T.B. // Behav. Neurosci. 1988. Vol. 102, N 6. P. 975-985.
9. Kolasiewicz W., Baran J., Wolfarth S. // Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. 1987. Vol. 335, N 4. P. 449-453.
10. Tzschenke T.M., Schmidt W.J. // Eur. J. Pharmacol. 1996. Vol. 295, N 2-3. P. 137-146.
11. White N.M. // Addiction. 1996. Vol. 91, N 7. P. 1-41.