Wpływ kokainy na metabolizm endogennych związków siarki u szczurów

Danuta Kowalczyk-Pachel

Kokaina, substancja o silnym działaniu psychostymulującym i uzależniającym, należy do najczęściej używanych nielegalnych narkotyków na świecie. Jej farmakologiczne działanie polega na hamowaniu wychwytu zwrotnego dopaminy, noradrenaliny i serotoniny, co prowadzi do nagromadzenia tych neurotransmiterów w przestrzeni synaptycznej, co skutkuje efektami pobudzenia. Konsekwencją tego jest m.in. stan euforii, opóźnienie objawów zmęczenia, zwiększenie poczucia pewności siebie, zmniejszenie potrzeby odżywiania i snu. Stosowanie kokainy prowadzi do stanu uzależnienia charakteryzującego się silną potrzebą ciągłego pozyskiwania narkotyku w celu ponownego doświadczenia efektu euforycznego lub uniknięcia dyskomfortu związanego z jego brakiem.

Większość dotychczasowych badań związanych z kokainą dotyczyła jej wpływu na centralny układ nerwowy, ale udokumentowano również wielonarządową toksyczność tego narkotyku tłumaczoną głównie generowaniem reaktywnych form tlenu. W niniejszej rozprawie po raz pierwszy zbadano wpływ kokainy na metabolizm związków tiolowych w narządach obwodowych. Do rozpoczęcia tych badań skłoniły nas wcześniejsze prace, w których wykazano, że podanie szczurom w okresie odstawienia od narkotyku dużych dawek N-acetylocysteiny, będącej prekursorem cysteiny zmniejsza ryzyko nawrotu do uzależnienia. Sugeruje to, że proces uzależnienia od kokainy może być związany z zaburzeniami metabolizmu związków tiolowych.

Dlatego celem przedstawianej pracy było zbadanie wpływu kokainy na tiolowy stan redoksowy, beztlenowy i tlenowy metabolizm cysteiny oraz stres oksydacyjny w wątrobie, nerkach i osoczu szczurów. W badaniach wykorzystano dwa modele podawania kokainy: model ostrego i chronicznego dootrzewnowego podania kokainy oraz model dożylnego samopodawania z podtrzymaniem nałogu oraz z odstawieniem narkotyku.

Przeprowadzone badania wyraźnie wskazują na istotną rolę kokainy w generowaniu zmian w metabolizmie cysteiny. Wykazano, że kokaina przesuwa ten metabolizm w kierunku przemian beztlenowych, które prowadzą do nadprodukcji reaktywnych form siarki (głównie siarki sulfanowej i H_2S). Kokaina może tym samym wywierać wpływ na metabolizm energetyczny komórki, dzięki produkcji endogennego H_2S będącego w niskich dawkach

donorem elektronów do generowania ATP w mitochondrialnym łańcuchu oddechowym. Co ciekawe w przedstawionych badaniach wykazano także różny wpływ kokainy na niektóre formy redoksowe tioli w grupie zwierząt otrzymujących narkotyk z własnej woli (aktywnie) oraz w grupie otrzymującej go biernie, co sugeruje iż ważnym elementem decydującym o wpływie kokainy jest aspekt motywacyjny.

Wykazano także, że kokaina zmienia aktywność i ekspresję enzymów biorących udział w syntezie i/lub transporcie reaktywnych form siarki. Zmiany te są różne w zależności od tkanki i sposobu podania kokainy. Tym samym sądzić można, że tiolowa regulacja redoks pełni ważną rolę w farmakologicznym i motywacyjnym działaniu kokainy.