

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГАМК-ЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ И АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ЦТК В ТАЛАМИЧЕСКОЙ ОБЛАСТИ КРЫС

Виницкая А. Г., Лелевич В. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. В настоящее время опиная наркомания рассматривается, как болезнь «системы вознаграждения» ЦНС, анатомическое строение которой и локализация достаточно хорошо изучены. Основу «системы вознаграждения» составляют дофаминергические нейроны вентральной области покрышки, проектирующие аксоны через стволовые и таламические области в миндалину, префронтальную кору и другие отделы переднего мозга [3-5]. Имеются сведения о вовлечении в острые и хронические эффекты опиатов других нейромедиаторных систем, включая системы нейромедиаторных аминокислот – γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата [4]. В некоторых отделах мозга опиатные рецепторы расположены непосредственно на поверхности ГАМК-ергических нейронов [1, 3]. Однако недостаточно известно об особенностях воздействия морфина на метаболические процессы, пространственно разделенные между нейронами и окружающими глиальными клетками. К таким пространственно разделенным процессам относятся ЦТК, обмен ГАМК и некоторых других нейроактивных аминокислот [2, 6].

Целью исследования явилась оценка изменения параметров ГАМК-ергической системы (ферменты катаболизма ГАМК, содержание ГАМК и ее предшественников) и активности ферментов ЦТК в таламусе головного мозга крыс подвергнутых хронической морфиновой интоксикации различной длительности.

Метода исследования. На белых беспородных крысах самцах массой 180-200 г. была проведена модель хронической морфиновой интоксикации (ХМИ). Животные были разделены на четыре группы по восемь особей в каждой из них. ХМИ вызывали внутрибрюшинным, (в/бр) введением 1% раствора морфина гидрохлорида. В группе «ХМИ – 7 суток» использовали следующую схему введения наркотика: 1-2 сутки морфин вводился в суммарной суточной дозе 10 мг/кг (дважды в сутки), 3-4 сутки – в дозе 20 мг/кг

и 5-7 сутки – в дозе 40 мг/кг массы тела. В группе «ХМИ – 7 суток» морфин вводили по схеме: 1-2 сутки – в суммарной суточной дозе 10 мг/кг, 3-4 сутки – в дозе 20 мг/кг, 5-14 сутки – в суммарной дозе

40 мг/кг. Контрольным животным вводили эквивалентные количества 0,9% раствора хлорида натрия (I группа). Декапитацию крыс проводили через 1 час после последней инъекции морфина и физиологического раствора, извлекали головной мозг и быстро выделяли таламическую область.

В гомогенатах таламуса определяли активности ферментов катаболизма ГАМК – ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) и дегидрогеназы янтарного полуальдегида (ЯПА-ДГ), а также ферменты ЦТК – сукцинатдегидрогеназу (СДГ) и НАД⁺-зависимой изоцитратдегидрогеназы (НАД⁺-ИДГ). Содержание ГАМК, глутамата и глутамина в хлорных экстрактах структур мозга определяли методом ВЭЖХ.

Результаты и их обсуждение. По литературным данным, внутрибрюшинное введение крысам морфина в увеличивающихся дозах на протяжении 7-14 суток достаточно для формирования у них синдрома физической зависимости от наркотика, и отмена введения морфина приводит к появлению у них признаков абстинентного синдрома [3].

Введение морфина в течение 7 суток привело к достоверной активации в таламусе первого фермента катаболизма ГАМК - ГАМК-Т и НАД⁺-зависимой ИДГ. Одновременно регистрировалось снижение уровня ГАМК, и повышение уровня ее предшественника – глутамата. Увеличение морфиновой нагрузки до 14 суток (ХМИ – 14 суток) сопровождалось еще более выраженными изменениями в активности ферментов катаболизма ГАМК. Как и в предыдущей группе, активность ГАМК-Т была выше контрольного уровня, причем, в большей степени по сравнению с животными из группы ХМИ – 7 суток. Одновременно выросли активности ЯПА-ДГ и СДГ. Содержание ГАМК не изменилось относительно контроля, увеличилось содержание глутамата и уменьшилось – глутамина.

Результаты наших исследований показали, что ХМИ приводит к значительной активации НАД⁺-ИДГ в таламической области на фоне повышения активности ферментов катаболизма ГАМК. Поскольку НАД⁺-ИДГ является поставщиком α -кетоглутарата для ГАМК-трансаминазной реакцией [2], изменения активности этих ферментов взаимосвязаны и свидетельствуют об согласованности наблюдаемых

ферментативных сдвигах при хронической морфиновой интоксикации. Согласно данным радиоиммунных исследований, в таламической области находится высокая плотность опиатных рецепторов, а также ГАМК-ергических нейронов [3]. В отделах мозга, где присутствуют μ -опиатные рецепторы, длительный прием морфина способствует увеличению синтеза катехоламинов, и этот эффект модулируется параллельным угнетением ГАМК-ергического проведения. В нашем исследовании введение морфина в течение 7 суток привело к достоверному снижению в таламусе концентрации нейромедиатора торможения – ГАМК на фоне повышения концентрации глутамата – нейромедиатора возбуждения. Повышение уровня глутамата сопровождалось снижением его депо – глутамина. Увеличение длительности интоксикации способствовало еще большему накоплению глутамата и истощению его депо – глутамина.

Следовательно, в таламической области ЦНС хроническая морфиновая интоксикация приводит к увеличению концентрации нейромедиатора возбуждения – глутамата на фоне снижения ГАМК. Повышение уровней возбуждающих аминокислот при снижении синтеза тормозных возможно свидетельствует о повышенной возбудимости и агрессивности животных, которая усиливалась по мере увеличения продолжительности наркотизации. По литературным данным, длительный прием морфина способствует постепенному снижению функциональной активности и истощению ряда нейромедиаторных систем в отделах мозга, где присутствуют μ -опиатные рецепторы [5]. Это объясняет снижение уровня ГАМК в таламусе и повышение – глутамата в модели ХМИ.

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать следующие выводы:

Выводы.

1. Продолжительное введение морфина в течение 7 суток способствует угнетению в таламусе катаболизма ГАМК, на фоне снижения активности ферментов ЦТК, метаболически связанных с ГАМК. Этот эффект сопровождается уменьшением концентрации ГАМК и повышением – глутамата.

2. Увеличение длительности морфиновой интоксикации до 14 суток способствует еще большему угнетению катаболизма ГАМК на фоне снижения активности ферментов ЦТК.

3. Наблюдаемые эффекты ХМИ на параметры системы ГАМК и активность ЦТК в таламусе предположительно носят адаптационный

характер, и могут слагаться из комплекса изменений на уровне ГАМК-ергических (или глутаматергических) нейронов и окружающих их астроцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич, В. В. Метаболизм гамма-аминомасляной кислоты при действии морфина: экспериментальное исследование / В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая. – Saarbrücken: LAP Lambert Academic Publishing, 2012. – P. 156.
2. Лелевич, В. В. Современные представления об обмене обмена γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в головном мозге / В. В. Лелевич, А. Г. Виницкая, С. В. Лелевич // Нейрохимия. – 2009. – Т. 26, № 4. – С. 275-281.
3. Joffe, M. E. Biological substrates of addiction / M. E. Joffe, C. A. Grueter, B. A. Grueter // Wiley Interdisciplinary Reviews: Cognitive Science. – 2014. – Vol. 5, N 2. – P. 151-171.
4. Noori, H. R. Neurocircuitry for modeling drug effects / H.R. Noori, R. Spanagel, A. C. Hansson // Addiction Biology. – 2012. – Vol. 17, N 5. – P. 827-864.
5. Volkow, N. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction / N. Volkow, M. Morales [et al] // Cell. – 2015. – Vol. 162, N 4. – P. 712-725.
6. Waagepetersen, H. S. Compartmentation of glutamine, glutamate, and GABA metabolism in neurons and astrocytes: functional implications / H. S. Waagepetersen, U. Sonnewald // Neuroscientist. - 2003. – Oct. Vol. 9, N 5. – P. 398-403.

ПРИМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛОМА В ПРЕДИКЦИИ ХРОНИЧЕСКОЙ АНОВУЛЯЦИИ У ЖЕНЩИН С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Ганчар Е. П., Наумов А. В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Актуальность. Метаболический синдром – полиэтиологическое патологическое состояние, способствующее развитию многих заболеваний, являющихся основной причиной инвалидизации и высокой смертности населения на сегодняшний день. Проблемы патогенеза, диагностики и лечения МС активно дискутируются.