

ВКЛАД НАРУШЕНИЙ НЕЙРОМЕДИАЦИИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ И МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ В ПЕЧЕНИ И МЫШЦАХ КРЫС В МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Лелевич С. В.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Введение. Введение морфина в организм сопровождается многочисленными метаболическими нарушениями. Это как сдвиги в функционировании ключевых нейромедиаторных систем головного мозга, так и висцеральные патологии. Проведение комплексной оценки данных нарушений позволит сформировать целостное представление о механизмах формирования морфиновой интоксикации с последующим проведением ее метаболической коррекции.

Цель. Оценка вклада центральных и периферических метаболических нарушений в формирование морфиновой интоксикации.

Материал и методы. Проведено комплексное исследование компонентов основных нейромедиаторных систем в разных отделах головного мозга, а также показателей гликолиза и пентозофосфатного пути в печени и мышцах крыс при основных проявлениях морфиновой интоксикации (острой, хронической), морфиновом абстинентном синдроме.

Результаты. Выявлены признаки нарушения катехоламинаовой нейромедиации в таламической области и среднем мозге, проявляющиеся уже через три-четыре недели введения морфина. При острой интоксикации отмечается активация гликолиза в печени и скелетной мускулатуре. На фоне хронической интоксикации и абстиненции эффекты морфина проявляются в виде ингибирования метаболизма глюкозы в изученных тканях.

Выводы. Существуют центральные и периферические метаболические механизмы формирования морфиновой интоксикации. Полученные сведения имеют важное практическое значение и вносят существенный вклад в понимание биологических механизмов формирования этого заболевания. Результаты могут стать теоретическим обоснованием для разработки методов эффективной диагностики и лечения зависимости от морфина.

Ключевые слова: морфин, головной мозг, печень, мышцы, гликолиз.

Для цитирования: Лелевич, С. В. Вклад нарушений нейромедиации в головном мозге и метаболизма глюкозы в печени и мышцах крыс в механизмы формирования морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2019. Т. 17, № 2. С. 212-218. <https://doi.org/10.2598/2221-8785-2019-17-2-212-218>

Введение

Важную роль в патогенезе морфиновой зависимости играют нарушения функционирования отдельных нейромедиаторных систем и их взаимодействие [1-5]. Они имеют непосредственное отношение к формированию основных симптомокомплексов заболевания – мотивации, толерантности и абстинентного синдрома. Нейрохимические механизмы развития зависимости от опиатов базируются в основном в стволовых и лимбических структурах головного мозга, т. е. в тех областях, где располагается так называемая «система подкрепления» [6]. Однократное введение морфина оказывает влияние на содержание нейрогенных аминокислот в отдельных областях мозга экспериментальных животных [7]. Вместе с тем практически отсутствуют данные о нарушениях других нейромедиаторных систем головного мозга, в частности серотонинергической, норадренергической, ГАМК-ергической, а также об их региональной специфике при однократном введении морфина.

Несомненный интерес представляют сведения о специфических изменениях метаболизма при действии морфина. Нарушения биохими-

ческого гомеостаза в самых разнообразных его проявлениях при действии наркотика определяют его центральные эффекты, характерные изменения на периферии и токсические проявления. Одно из важных направлений исследования наркоманий – изучение закономерностей и особенностей нарушения гомеостатического равновесия, процессов саногенеза, реактивности и адаптации на всех уровнях организации – от молекулярного и мембранно-клеточного до органного и целостного организменного [8].

В зависимости от конкретного метаболического фона и состояния организма морфин сам может запускать начало патологических изменений либо вызывать такие нарушения в системах неспецифической резистентности клетки, которые снижают эффективность защитных реакций на неблагоприятное воздействие разного рода факторов – инфекций, гипоксии, недостаточного питания, эффектов ксенобиотиков и др. Все это служит молекулярным фундаментом развития полиорганной патологии при морфиновой зависимости [9-11].

Цель работы – интегральный анализ центральных (нейромедиаторы головного мозга)

и периферических (гликолиз и пентозофосфатный путь в печени, мышцах) метаболических нарушений при разных вариантах морфиновой интоксикации (острая, хроническая), а также абстинентном синдроме.

Материал и методы

В экспериментах по моделированию острой (ОМИ) и хронической (ХМИ) морфиновой интоксикации, а также морфинового абстинентного синдрома (МАС) использованы белые беспородные крысы-самцы массой 180-220 г.

Моделирование острой морфиновой интоксикации в экспериментальной наркологии осуществляется с использованием достаточно широкого диапазона доз наркотика. Анализ литературных данных по эффектам однократно вводимого морфина на метаболизм у экспериментальных животных, а также задача изучения дозозависимых эффектов позволили остановиться на дозах 10, 20 и 40 мг/кг массы тела. Крысы 2-й группы получали 1% раствор морфина гидрохлорида (производитель – РУП «Белмедпрепараты», г. Минск, Республика Беларусь) внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела (n=8); 3-й группы – 20 мг/кг (n=8); 4-й группы – 40 мг/кг (n=8) массы тела, соответственно. Контрольным животным (1-я группа, n=9) вводили равные по объему количества физиологического раствора хлорида натрия. Декапитацию животных проводили через час после введения наркотика и физраствора.

При моделировании хронической морфиновой интоксикации использованы наиболее распространенные сроки введения наркотика. ХМИ вызывали путем многократного введения 1% раствора морфина гидрохлорида. Животные 2-й группы (n=8) получали наркотик в течение семи суток, 3-й группы (n=8) – 14-ти, 4-й (n=8) – в течение 21 суток. Наркотик вводили внутривенно, 2 раза в сутки, в возрастающих дозах: 10 мг/кг массы тела – первые двое суток эксперимента, 20 мг/кг – 3-4-е сутки и 40 мг/кг – начиная с пятых суток до конца эксперимента. Контрольным особям (1-я группа, n=9) вводили равные по объему количества физиологического раствора. Декапитацию животных проводили через час после последнего введения наркотика и физраствора.

Морфиновый абстинентный синдром (синдром отмены) при проведении экспериментов на животных моделируется в разных вариантах [12]. Нами применен один из них. Абстинентный синдром моделировали путем внутривенного введения морфина гидрохлорида: первые двое суток в дозе 10 мг/кг массы тела, 3-4-е сутки – 20 мг/кг, 5-7-е сутки – 40 мг/кг массы тела. Животных декапитировали через 1 ч (2-я группа, n=8), 36 ч (3-я группа, n=8), трое суток (4-я группа, n=8) и семь суток (5-я группа, n=8) после последнего введения наркотика. Контрольные особи (1-я группа, n=12) получали равные по объему количества физиологического раствора хлорида натрия. Декапитацию животных проводили через час после последнего введения наркотика и физраствора.

Эксперименты выполнялись в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», утвержденными на заседании этической комиссии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет», требованиями Всемирного общества защиты животных (WSPA), а также Европейской конвенции по защите экспериментальных животных.

В коре больших полушарий, среднем мозге, таламической области, а также мозжечке головного мозга экспериментальных животных методом ВЭЖХ исследовали концентрацию основных нейромедиаторов, ряда их предшественников и метаболитов (дофамин (ДА), 3,4-диоксифенилуксусная кислота (3,4-ДОФУК), гомованилиновая кислота (ГВК), норадреналин (НА), серотонин, 5-окситриптофан, 5-оксииндоуксусная кислота (5-ОФУК), ГАМК).

В печени и скелетной мускулатуре с помощью высокочувствительных биохимических методов определяли активность ключевых ферментов гликолиза и пентозофосфатного пути (ПФП), а также содержание субстратов углеводного обмена (гексокиназа (ГК), глюкокиназа (ГЛК), фосфофруктокиназа (ФФК), пируваткиназа (ПК), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), 6-фосфоглюконатдегидрогеназа (6-ФГДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа (Г-6-ФДГ), транскетолаза (ТК), глюкоза, глюкозо-6-фосфат (Г-6-Ф), пируват, лактат, пентозы). В крови с помощью иммунохимических методов исследовали уровень гормонов (инсулин, тиреоидные гормоны) и гликемии.

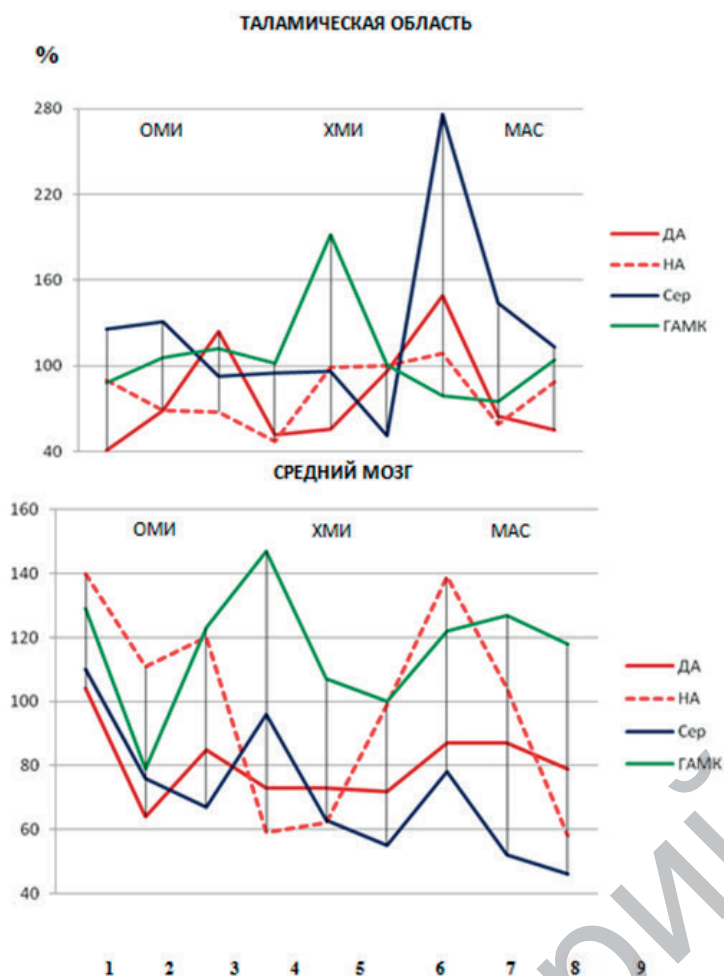
Для оценки состояния основных нейромедиаторных систем головного мозга нами использовано процентное отношение их ключевых параметров – дофамина (ДА), норадреналина (НА), серотонина (Сер) и ГАМК – по отношению к контрольной группе, которое составило 100% (рисунок). При описании изменений показателей углеводного обмена в печени и скелетной мускулатуре в качестве метода статистической обработки применен пошаговый дискриминантный анализ (Statistica 10.0).

Результаты и обсуждение

Характеризуя нейромедиаторные изменения в отдельных образованиях ЦНС при разных вариантах воздействия морфина следует подчеркнуть два важных аспекта.

Во-первых, наиболее специфические изменения отмечены в катехоламиновой системе, в отличие от серотонинергической и ГАМК-ергической. Во-вторых, выраженность данных изменений в большей степени проявлялась в таламической области и среднем мозге.

Острая морфиновая интоксикация приводит к снижению уровня дофамина в большей степени в таламической области и среднем мозге (рис. 1). Выраженность данного эффекта зависит от дозы, имеет региональную специфику. Если в таламической области максимальный эффект проявляется при малой и средней дозах наркотика и нивелируется при большой, то в среднем



1 – ОМИ (10 мг/кг); 2 – ОМИ (20 мг/кг); 3 – ОМИ (40 мг/кг); 4 – ХМИ (7 суток); 5 – ХМИ (14 суток); 6 – ХМИ (21 сутки); 7 – МАС (1 сутки); 8 – МАС (3 суток); 9 – МАС (7 суток); данные представлены в % по отношению к контролю; 100% – контроль

Рисунок 1. – Состояние нейромедиаторных систем таламической области и среднего мозга крыс при разных вариантах морфиновой интоксикации и отмене наркотика

Figure 1. – A condition of neuromediator systems of thalamic area and a midbrain of rats at various options of morphine intoxication and withdrawal

мозге снижение уровня дофамина отмечается только при введении средней дозы морфина.

Хроническая морфиновая интоксикация сопровождается снижением уровня катехоламинов, особенно в среднем мозге. Аналогичные эффекты отмечались и при хронической алкогольной интоксикации [13], что указывает на сходство реакций дофаминергической системы при длительном воздействии алкоголя и морфина. Такое сходство проявляется и при морфиновой абстиненции и сопровождается накоплением катехоламинов в таламической области и среднем мозге через одни сутки после отмены (рис. 1).

Через трое суток морфиновой абстиненции отмечаются признаки снижения концентраций катехоламинов в таламической области и среднем мозге. К концу недельного срока МАС остается сниженным уровень дофамина в тала-

мической области и норадреналина в среднем мозге.

Анализируя полученные данные, необходимо отметить следующее. Дофамин и норадреналин, как отдельные звенья катехоламиновой системы, в ряде случаев проявляют индивидуальность изменений своих уровней в изученных отделах мозга. С одной стороны, это может отражать их компенсаторные взаимоотношения внутри данной системы, с другой стороны – является следствием нарушения биохимических реакций на стадии превращения дофамин-норадреналин.

Таким образом, на основании полученных данных можно предположить, что основа предрасположенности к злоупотреблению опиатами – это особая функциональная реактивность катехоламиновой системы в таламической области и среднем мозге. Морфин модифицирует дофаминовую нейромедиацию в «системе подкрепления» мозга, что является важным патогенетическим звеном развития опиатной наркомании.

Изменения состояния серотонинергической системы при морфиновой интоксикации носят менее закономерный характер (рис. 1). На фоне ОМИ уровень серотонина в таламической области несколько повышается, а в среднем мозге снижается. К концу месячного срока интоксикации морфином содержание серотонина в исследуемых отделах мозга снижается. С нашей точки зрения, изменения серотонинергической системы в разных отделах головного мозга при действии наркотика отражают ее сложные взаимоотношения с другими нейромедиаторными системами, участвующими в формировании эмоционально-психологического фона.

Изменения содержания ГАМК при действии морфина также не позволяют выстроить какую-то закономерность, которую можно было бы рассматривать в качестве патогенетической компоненты морфиновой наркомании (рис. 1).

Острая морфиновая интоксикация активирует лимитирующие ферменты гликолиза и ПФП в печени. Данный эффект наиболее четко проявляется при введении малой дозы морфина. При средней и тяжелой формах острой морфиновой интоксикации показатели суммарной активности ферментов гликолиза и ПФП дозозависимо не изменяются [14].

Результаты пошагового дискриминантного анализа, который был использован в качестве дополнительного метода статистической обработки полученных данных с целью выявления межгрупповых различий при ОМИ, показывают

отсутствие дозозависимого эффекта однократно вводимого морфина на функционирование гликолиза в печени (рис. 2).

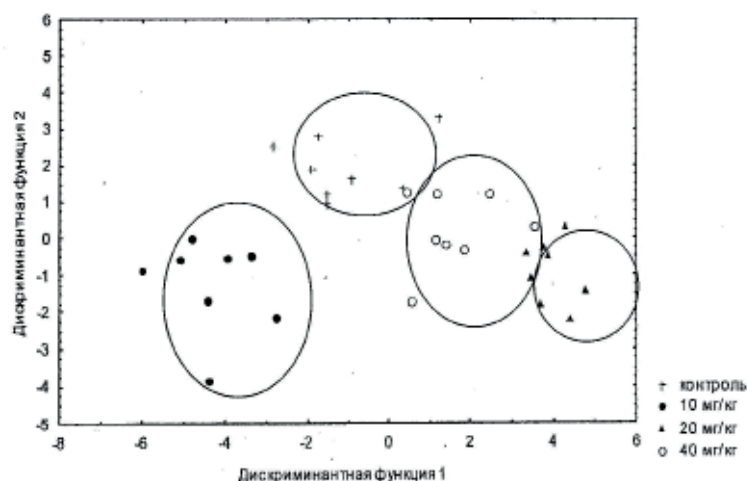


Рисунок 2. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей гликолиза в печени крыс на плоскости двух главных компонент при острой морфиновой интоксикации
Figure 2. – Arrangement of realization of experimental groups for a pool of the studied glycolysis indicators in a liver of rats on the plane two main a component at acute morphine intoxication

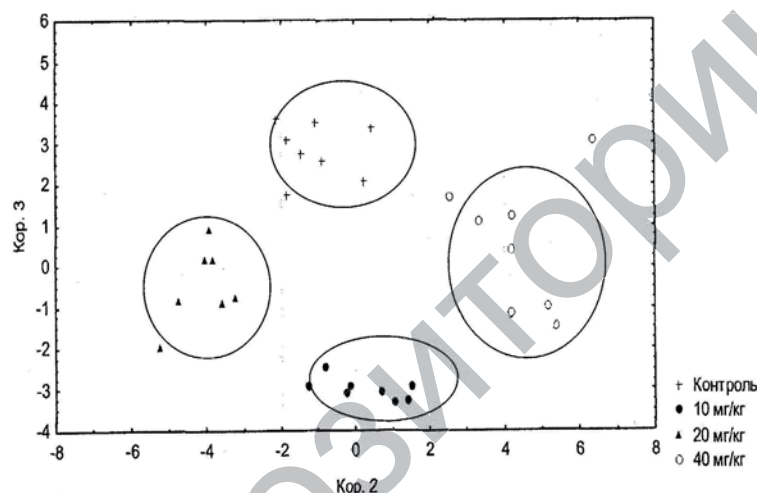


Рисунок 3. – Расположение реализаций экспериментальных групп для пула исследованных показателей гликолиза в скелетной мускулатуре крыс на плоскости двух главных компонент при острой морфиновой интоксикации

Figure 3. – Arrangement of realization of experimental groups for a pool of the studied glycolysis indicators in skeletal muscles of rats on the plane two main a component at acute morphine intoxication

В ходе его реализации получены следующие наиболее информативные показатели: глюкоза, пируват, ГЛК, ЛДГ, ГК и Г-6-Ф. Модель статистически значима ($F=10,62$; $p<0,0001$), так же как и дискриминантные функции (χ^2 -квадрат₁=100,41; $p<0,0001$; χ^2 -квадрат₂=36; $p<0,0001$). Коэффициент канонической корреляции ($R_1=0,96$) указывает на сильную взаимосвязь между исследуемыми группами и 1-й дискриминантой.

Наибольший вклад в разделительную способность этой функции вносили переменные

глюкоза и Г-6-Ф. Коэффициент канонической корреляции ($R_2=0,8$) указывает на зависимость средней степени между группами 1-4 по 2-й дискриминантной функции. В 64% случаев разброс переменных при этом происходил за счет показателей пируват, ЛДГ и ГК. На рисунке 2 по 1-й дискриминантной функции все экспериментальные группы достаточно хорошо различимы за счет переменных – глюкозы и Г-6-Ф, а по 2-й – за счет показателей пируват, ЛДГ и ГК. При этом не наблюдается перекрытия значений 1-й (контроль) и 2-й (10 мг/кг), а также 1-й и 3-й (20 мг/кг) групп. Положения групп 2, 3 и 4 при этом очень близки.

Эффекты ХМИ на метаболизм глюкозы в печени наиболее выражены уже через 7 суток с дальнейшим волнообразным проявлением. Данные изменения активности ферментов не прослеживают четкой связи с вариабельностью уровней инсулина и тироксина на фоне длительного введения морфина [15].

При морфиновой абстиненции направленность и временная динамика изменений метаболизма глюкозы в печени характеризуется ингибированием гликолиза через одни сутки, нормализацией его показателей через трое суток и повторным торможением к концу недельного срока абстиненции [13].

При однократном введении морфина отмечалось ингибирование гликолиза, но не ПФП в мышечной ткани. Для интерпретации межгрупповых различий исследованных показателей гликолиза при острой морфиновой интоксикации были построены дискриминантные функции, являющиеся линейной комбинацией дискриминантных переменных (рис. 3). Для подтверждения статистической значимости дискриминантных функций использован статистический критерий лямбда Уилкса. Чем меньше этот показатель, тем значимее соответствующая дискриминантная функция. Близкое к нулю значение лямбды Уилкса свидетельствует о хорошей дискриминации построенных функций. Между исследуемыми группами и дискриминантными функциями существовала сильная корреляционная связь, на что указывали коэффициенты канонической корреляции $R_1=0,99$ и $R_2=0,96$. По второй дискриминантной функции все четыре экспериментальные группы были хорошо различимы за счет переменных лактат и ГК, вносящих значительный вклад в разделительные способности данной функции. Группы образовывали отдельные множества, их центры находились далеко друг от друга. По

3-й дискриминантной функции группы отчетливо различимы за счет изменения показателя ПК. Центроиды экспериментальных групп 3 и 4 располагались недалеко друг от друга, но пересечения их объектов при этом не происходило.

Хроническая морфиновая интоксикация обладает определенными эффектами на метаболизм глюкозы в мышечной ткани, которые заключаются в ингибировании гликолиза и ПФП при трех- и четырехнедельной интоксикации.

В динамике развития МАС не проявляется синхронности отклонений метаболизма глюкозы в мышечной ткани, как это имело место в печени. Ингибирование гликолиза через одни сутки при отмене наркотика сменялось неоднотипными изменениями в более отдаленные сроки абстиненции.

Острая морфиновая интоксикация сопровождается снижением концентрации инсулина и ростом уровня тиреоидных гормонов в крови на фоне гипергликемии. Длительное введение наркотика на поздних сроках (28 суток) приводит к падению содержания изученных гормонов в крови, а морфиновый абстинентный синдром оказывает аналогичные эффекты на ранних сроках с нормализацией их концентрации спустя неделю после последнего введения наркотика.

Выводы

Из представленных выше данных и их обсуждения правомерны следующие заключения:

1. Существуют центральные (нейромедиаторные) и периферические (гликолиз и ПФП) метаболические механизмы формирования морфиновой интоксикации.

2. Среди нейромедиаторных систем головного мозга доминирующую роль при действии морфина играют изменения состояния дофами-

нергической системы в таламической области и среднем мозге. Эта система, участвующая в формировании эмоционально-положительных самоощущений, реагирует на острую морфиную интоксикацию секретацией нейромедиатора. При хроническом воздействии данного ПАВ в таламической области и среднем мозге формируется ускоренный кругооборот дофамина, на что указывает снижение концентрации самого нейромедиатора, а также рост уровня гомованилиновой кислоты в данных экспериментальных условиях. Причем этот эффект проявляется уже через три-четыре недели интоксикации. Серотонинергическая и ГАМК-ергическая системы не проявляют логической вовлеченности в формирование патохимической картины морфиновой интоксикации, их функциональное состояние при разных по длительности формах введения наркотика изменяется разнонаправленно.

3. Изменение метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре, а также гормонов в крови можно рассматривать как периферическое метаболическое звено морфиновой интоксикации. При ОМИ отмечается активация гликолиза в данных тканях с определенными дозовыми вариантами. На фоне хронической интоксикации и абстиненции эффекты морфина проявляются в виде ингибирования метаболизма глюкозы.

4. Полученные сведения о центральных и периферических звеньях патогенеза морфиновой наркомании имеют важное практическое значение и вносят существенный вклад в понимание биологических механизмов формирования данного заболевания. Эти результаты могут стать теоретическим обоснованием для разработки методов эффективной диагностики и лечения зависимости от морфина.

Литература

1. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы коры больших полушарий и мозжечка головного мозга при алкогольном и морфиновом постинтоксикационном синдроме / С. В. Лелевич // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2012. – Т. 75, № 3. – С. 26-30.
2. Лелевич, С. В. Нейромедиаторные системы ствола и мозжечка головного мозга при экспериментальной хронической алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – Т. 36, № 4. – С. 58-61.
3. Лелевич, С. В. Характеристика нейромедиаторных систем головного мозга крыс при экспериментальной алкогольной и морфиновой абстиненции / С. В. Лелевич // Вопросы наркологии. – 2011. – № 1. – С. 61-71.
4. Судаков, С. К. Церебральные механизмы опиатной зависимости / С. К. Судаков, К. В. Судаков // Наркология. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 38-43.
5. Шабанов, П. Д. Наркология / П. Д. Шабанов. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 832 с.
6. Анохина, И. П. Наследственная предрасположенность к злоупотреблению психоактивными веществами / И. П. Анохина // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 59-65.
7. Иванов, В. П. Об итогах оперативно-служебной деятельности ФСКН России в 2008 г. / В. П. Иванов // Наркология. – 2009. – Т. 8, № 4. – С. 15-16.
8. Чернобровкина, Т. В. Феноменология наркоманического гомеостаза: от энзимодиагностики к энзимотерапии / Т. В. Чернобровкина // Наркология. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 59-67.
9. Огулов, А. С. Особенности взаимодействия функциональных систем гомеостатического и метаболического уровней организации в динамике синдрома отмены опиоидов / А. С. Огулов // Наркология. – 2012. – Т. 11, № 6. – С. 48-54.
10. Пятницкая, И. Н. Общая и частная наркология / И. Н. Пятницкая. – Москва : Медицина, 2008. – 638 с.
11. Токсикологические проблемы современной наркологии / А. И. Головкин [и др.] // Наркология. – 2010. – Т. 9, № 9. – С. 52-62.
12. Antagonism of κ opioid receptor in the nucleus accumbens prevents the depressive-like behaviors following prolonged morphine abstinence / G. Y. Zan [et al.] // Behavioural Brain Research. – 2015. – Vol. 291. – P. 334-341. – doi: 10.1016/j.bbr.2015.05.053.
13. Лелевич, С. В. Центральные и периферические механизмы алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – 252 с.
14. Лелевич, С. В. Сравнительная характеристика метаболизма глюкозы в печени крыс при острой

- алкогольной и морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич // Биомедицинская химия. – 2011. – Т. 57, № 6. – С. 615-623. – doi: 10.18097/pbmc20115706615.
15. Лелевич, С. В. Тканевые особенности нарушений нейромедиаторного и углеводного обменов при хронической морфиновой интоксикации / С. В. Лелевич, Е. В. Барковский // Вопросы наркологии. – 2012. – № 5. – С. 39-47.
- ### References
1. Lelevich SV. Nejromediatornye sistemy kory bolshih polusharij i mozzhechka golovnogogo mozga pri alkoholnom i morfinovom postintoksikacionnom syndrome [Neuromediator Systems of Brain Cortex and Cerebellum under Alcohol and Morphine Withdrawal Syndrome Conditions]. *Jeksperimentalnaja i klinicheskaja farmakologija* [Russian Journal of Experimental and Clinical Pharmacology]. 2012;75(3):26-30. (Russian).
 2. Lelevich SV, Barkovskij EV. Nejromediatornye sistemy stvola i mozzhechka golovnogogo mozga pri jeksperimentalnoj hronicheskoy alkoholnoj i morfinovoj intoksikacii [Neuromediator systems of the trunk and cerebellum of the brain under experimental chronic alcohol and morphine intoxication]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2011;36(4):58-61. (Russian).
 3. Lelevich SV. Harakteristika nejromediatornyh sistem golovnogogo mozga kryz pri jeksperimentalnoj alkoholnoj i morfinovoj abstinencii [Characteristics of neuromediator systems in rats' brains in experimental alcoholic and morphine withdrawals]. *Voprosy narkologii*. 2011;1:61-71. (Russian).
 4. Sudakov SK, Sudakov KV. Cerebralnye mehanizmy opiatnoj zavisimosti. *Narkologija*. 2003;2(1):38-43. (Russian).
 5. Shabanov PD. Narkologija. Moscow: GJeOTAR-Media; 2012. 832 p. (Russian).
 6. Anohina IP. Nasledstvennaja predispozitsionnaja k zloupotrebleniju psihoaktivnymi veshhestvami. *Psihiatrija i psihofarmakoterapija*. 2001;3(3):59-65. (Russian).
 7. Ivanov VP. Ob itogah operativno-sluzhebnoj dejatel'nosti FSKN Rossii v 2008 g. *Narkologija*. 2009;8(4):15-16. (Russian).
 8. Chernobrovkina TV. Fenomenologija narkomanicheskogo gomeostaza: ot jenzimodiagnostiki k jenzimoterapii. *Narkologija*. 2004;3(3):59-67. (Russian).
 9. Ogudov AS. Osobennosti vzaimodejstviya funkcionalnyh sistem gomeostaticeskogo i metabolicheskogo urovnej organizacii v dinamike sindroma otmeny opioidov [The features of functional systems interaction of homeostatic and metabolic levels of organization in dynamic of syndrome of abolition of opioids]. *Narkologija*. 2012;11(6):48-54. (Russian).
 10. Pjatnickaja IN. Obshhaja i chastnaja narkologija [General and particular narcology]. Moscow: Medicina; 2008. 638 p. (Russian).
 11. Golovko AA, Sofronov AG, Sofronov GA, Shilov VV. Toksikologicheskie problemy sovremennoj narkologii [Toxicological problems of modern narcology]. *Narkologija*. 2010;9(9):52-62. (Russian).
 12. Zan GY, Wang Q, Wang YJ, Liu Y, Hang A, Shu XH, Liu JG. Antagonism of κ opioid receptor in the nucleus accumbens prevents the depressive-like behaviors following prolonged morphine abstinence. *Behavioural Brain Research*. 2015;291:334-341. doi: 10.1016/j.bbr.2015.05.053.
 13. Lelevich SV. Centralnye i perifericheskie mehanizmy alkoholnoj i morfinovoj intoksikacii. Grodno: GrGMU; 2015. 252 p. (Russian).
 14. Lelevich SV. Sravnitel'naja harakteristika metabolizma glukozy v pecheni kryz pri ostroj alkoholnoj i morfinovoj intoksikacii [Comparative feature of the glucose metabolism in liver of the rats under acute alcohol and morphine intoxication]. *Biomedicinskaja himija* [Biomeditsinskaya Khimiya]. 2011;57(6):615-623. doi: 10.18097/pbmc20115706615. (Russian).
 15. Lelevich SV, Barkovskij EV. Tkanevyje osobennosti narushenij nejromediatornogo i uglevodnogo obmenov pri hronicheskoy morfinovoj intoksikacii [Tissue specific disturbances in the metabolism of neuromediators and carbohydrates in chronic morphine intoxication]. *Voprosy narkologii*. 2012;5:39-47. (Russian).

CONTRIBUTION OF VIOLATIONS OF NEUROMEDIATION IN THE BRAIN AND METABOLISM OF GLUCOSE IN THE LIVER AND MUSCLES OF RATS TO MECHANISMS OF FORMATION OF MORPHINE INTOXICATION

Lelevich S. V.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Background. The introduction of morphine to the body is followed by numerous metabolic violations. They are both shifts in the functioning of key neuromediator systems of the brain and visceral pathologies. Complex assessment of these violations will enable to create a complete idea of mechanisms of the formation of morphine intoxication with its subsequent metabolic correction.

Purpose. Assessment of contribution of the central and peripheral metabolic violations to the formation of morphine intoxication.

Material and methods. The complex research of components of the main neuromediator systems in various departments of the brain as well as indicators of glycolysis and a pentose phosphate pathway in the liver and muscles of rats in the main manifestations of morphine intoxication (acute, chronic) and a morphine withdrawal was conducted.

Results. The signs of violation of catecholamine neuromediation in thalamic area and midbrain which manifest in three-four weeks after intoxication are revealed. In acute morphine intoxication the activation of glycolysis in the liver and skeletal muscles is noted. In chronic intoxication and withdrawal the effects of morphine manifest in the form of inhibited metabolism of glucose in the studied tissues.

Conclusions. There are central and peripheral metabolic mechanisms of formation of morphine intoxication. The received data have important practical value and contribute significantly to understanding biological mechanisms of formation of this disease. These results can be theoretical justification for elaboration of methods of effective diagnostics and treatment of morphine addiction.

Keywords: morphine, brain, liver, muscles, glycolysis

For citation: Lelevich SV. Contribution of violations of neuromediation in the brain and metabolism of glucose in the liver and muscles of rats in mechanisms of formation of morphine intoxication. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(2):212-218. <https://doi.org/10.2598/2221-8785-2019-17-2-212-218>

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The author declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.
Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

Лелевич Сергей Владимирович / Lelevich Sergey, e-mail: slelevich@yandex.ru, ORCID: 0000-0002-6794-6760

Поступила / Received: 08.02.2019

Принята к публикации / Accepted for publication: 22.03.2019