

УДК 612.015.11: 612.744: 615.212.7]- 092.9

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В МЫШЕЧНОЙ ТКАНИ КРЫС ПРИ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ РАЗЛИЧНОЙ ДЛИТЕЛЬНОСТИ

С.В. Лелевич, к.м.н.

Кафедра анестезиологии и реаниматологии

с курсом клинической биохимии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

При острой морфиновой интоксикации активность ферментов пентозофосфатного пути изменяется разнонаправленно: Г-6ФДГ понижается, а ТК – увеличивается. Длительное введение наркотика приводит к снижению активности Г-6ФДГ на ранних сроках интоксикации, на 14 и 21 сутки пониженной определяется активность ТК.

Ключевые слова: морфин, ферменты, мышца, транскетолаза.

The acute morphine intoxication acts differently on the activities of the pentosophosphate enzymes in rat muscle. The glucose-6-phosphate dehydrogenase activity was lower, and the transketolase activity was higher, compared to control. The protracted morphine administration led to the inhibition of glucose-6-ph-DH activity in the early terms of intoxication. The 14 and 21 days duration of morphine administration led to the decrease in transketolase activity.

Key words: morphine, enzymes, muscle, transketolase.

Введение

Мышечная ткань, наряду с другими, подвергается определенным изменениям при потреблении опиатов. Ишемизация поперечно-полосатой мускулатуры, развивающаяся при опийной наркомании, приводит к рабдомиолизу в миокарде и скелетных мышцах, клиническими проявлениями которого являются боль, парестезии, расстройства чувствительности, судороги, парезы и параличи [7]. Достаточно часто у больных опийной наркоманией отмечаются различные нарушения со стороны миокарда [5]. Причем, токсическая миокардиодистрофия отмечается почти у 60% детей, родившихся в семьях наркоманов [8]. Скелетная мускулатура привлекает меньшее внимание исследователей в данном отношении. Однако с учетом ее массы и метаболической активности она, несомненно, участвует в формировании патохимических нарушений при действии морфина. Ранее нами были выявлены изменения активности ключевых ферментов гликолиза в мышечной ткани крыс, как при однократном введении морфина, так и при хронической его интоксикации [2, 3]. Представилось интересным и важным исследовать функциональное состояние пентозофосфатного пути (ПФП) в скелетной мускулатуре при морфиновой интоксикации различной длительности.

Целью работы явилось определение активности основных ферментов ПФП в скелетной мускулатуре крыс при острой и хронической морфиновой интоксикации.

Материалы и методы

В исследовании по моделированию острой морфиновой интоксикации использовалось 32 животных, которые были разделены на 4 равные группы. Особи 2-ой группы получали 1% раствор морфина гидрохлорида внутривенно в дозе 10 мг/кг массы тела, 3-ей группы – 20 мг/кг и 4-ой – 40 мг/кг массы тела, соответственно. Контрольные животные (1-ая группа) получали эквивалентные количества физиологического раствора.

Хроническую морфиновую интоксикацию вызывали путем многократного введения 1% раствора морфина гидрохлорида. Особи 2-й группы получа-

ли наркотик в течение 7 суток, 3-ей группы – 14 суток, а 4-ой в течение 21 суток. Морфина гидрохлорид вводили внутривенно 2 раза в сутки в возрастающих дозах: 10 мг/кг массы тела – первые двое суток эксперимента, 20 мг/кг – 3-4 сутки, 40 мг/кг – начиная с пятых суток до конца эксперимента. Контрольные животные (1-ая группа) получали эквивалентные количества физиологического раствора. Декапитацию производили через 1 час после последней инъекции наркотика. Перед декапитацией животные голодали 12 часов.

В мышечной ткани определяли активность ферментов ПФП: глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6ФДГ) и 6-фосфоглюконатдегидрогеназы (6-ФГДГ) [10], транскетолазы (ТК) [9]. Белок определяли по Лоури. Статистическую обработку данных выполняли с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Введение морфина в дозе 10 мг/кг не оказывает влияния на активность ферментов окислительной и неокислительной стадий ПФП (табл.). Это регистрируется на фоне ненарушенного функционирования гликолиза в мышечной ткани животных [2]. Увеличение дозы вводимого наркотика до 20 мг/кг сопровождается повышением активности транскетолазы при неизменной скорости дегидрогеназных реакций. Увеличение активности ТК у животных 2-ой экспериментальной группы, возможно, связано с увеличением в сыворотке крови уровня тироксина [4]. Причиной возрастания активности транскетолазы предположительно является увеличение функциональной стабильности и скорости биосинтеза фермента в данных условиях [1]. При тяжелой морфиновой интоксикации (4-ая группа) отмечаются несколько иные сдвиги в активности ферментов ПФП: активность Г-6ФДГ статистически значимо снижается в сравнении с контрольной группой, а у 6-ФГДГ отмечается тенденция к снижению ($P > 0,05$). В то же время скорость транскетолазной реакции остается выше контрольного уровня (табл.). Снижение активности Г-6ФДГ у особей 4-ой группы на фоне активизации ферментов гликолиза [2] можно рассматривать как компенсаторные сдвиги различных путей метаболиз-

Таблица. Активность ферментов ПФП (нмоль/ мг белка/ мин) в скелетной мускулатуре крыс при острой морфиновой интоксикации

ФЕРМЕНТ	Экспериментальные группы			
	1-ая группа контроль	2-ая группа 10 мг/кг	3-я группа 20 мг/кг	4-ая группа 40 мг/кг
Г-6-ФДГ	2,30±0,22	2,34±0,26	3,12±0,36	1,69±0,15* ^Δ
6-ФГДГ	0,74±0,057	0,69±0,071	0,65±0,069	0,60±0,048
Транскетолаза	2,50±0,19	2,27±0,23	4,51±0,37* ^ε	3,51±0,30* ^ε

* - статистически значимые различия с 1-ой группой;

ε - статистически значимые различия со 2-ой группой;

Δ - статистически значимые различия с 3-ей группой

ма Г-6-Ф [6]. Разнонаправленные изменения активности ферментов окислительной и неокислительной стадий ПФП при введении 40 мг/кг морфина обусловлены, очевидно, индивидуальными механизмами их регуляции [2].

Изменения активности ферментов ПФП в мышечной ткани при хронической морфиновой интоксикации имеют определенную аналогию с гликолизом [3]. На фоне 7-суточного введения морфина отмечается статистически значимое снижение активности Г-6-ФДГ, тогда как активность 6-ФГДГ и транскетолазы не отличается от контрольной группы (рис.). Снижение активности первого фермента ПФП у особей 2-ой группы находится в логическом соответствии с уменьшением в мышечной ткани содержания Г-6-Ф [3]. При двухнедельной морфиновой интоксикации функционирование ПФП в мышечной ткани соответствует контрольным значениям. Через 21 сутки введения морфина отмечается снижение активности транскетолазы в сравнении с интактными животными при неизменной скорости дегидрогеназных реакций ПФП (рис.). Данный эффект можно расценивать как перераспределение функциональной активности окислительной и неокислительной ветвей ПФП на фоне трехнедельной морфиновой интоксикации. Снижение активности ТК у особей 4-ой группы согласуется с уменьшением уровня тироксина в сыворотке в данных экспериментальных условиях [4].

Анализ представленных результатов позволяет заключить, что при морфиновой интоксикации различной длительности отмечаются нарушения метаболизма глюкозы по ПФП в мышечной ткани. Выраженность этих нарушений зависит как от дозы, так и от длительности введения наркотика. Следует отметить определенное сходство ингибирующих эффектов хронической морфиновой интоксикации и их временную синхронизацию на функционирование гликолиза [3] и ПФП в скелетной

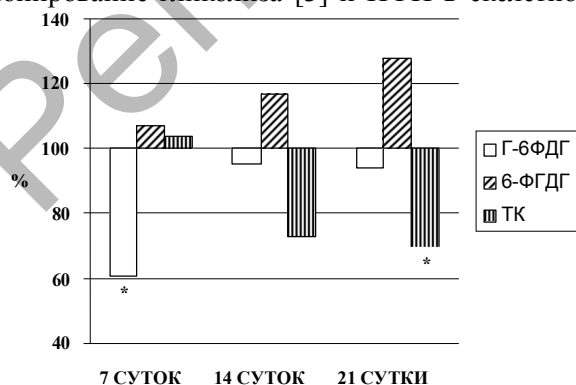


Рис. Активность ферментов ПФП в мышечной ткани крыс при хронической морфиновой интоксикации (% по отношению к контролю)

* - статистически значимые различия с контрольной группой; 100 % - контроль

мускулатуре. Это, по всей вероятности, является проявлением действия интегральных механизмов регуляции метаболизма, индуцируемых морфином. Известно, что ПФП специфически реагирует на протекание многих физиологических, патологических и экстремальных состояний организма, определяя в известной мере его адаптационные возможности [1]. При этом важное значение отводится образованию фосфорилированных сахаров, уровень которых должен соответствовать метаболическим запросам, направленным на обеспечение клеточного гомеостаза, целостности структуры ткани и ее регенерационной способности. Возможно, именно ПФП отводится одна из основных ролей в компенсаторных реакциях, протекающих в некоторых тканях организма при введении морфина.

Выводы

1. Степень нарушений функционирования ПФП в мышечной ткани определяется дозой и длительностью введения морфина.
2. При острой морфиновой интоксикации активность ферментов ПФП изменяется разнонаправленно: Г-6ФДГ понижается, а ТК увеличивается.
3. Хроническая морфиновая интоксикация приводит к снижению активности Г-6ФДГ на ранних сроках, на 14 и 21 сутки пониженной определяется активность ТК.

Литература

1. Бароненко В.А. Пентозофосфатный путь обмена углеводов и его регуляция. – Свердловск: Изд-во Уральского университета, 1988. – 179 с.
2. Лелевич С.В. Состояние гликолиза в скелетной мускулатуре крыс при острой морфиновой интоксикации // Экологические проблемы профпатологии и гигиены труда, токсикологии, иммунологии и аллергологии: Материалы научно-практич. конф. – Минск, 2004. – С. 86-87.
3. Лелевич С.В. Изменение некоторых показателей углеводного обмена в скелетной мускулатуре крыс при длительной морфиновой интоксикации // Современные аспекты изучения алкогольной и наркотической зависимости: Материалы межд. симпозиума. – Гродно: ИБХ НАНБ, 2004. – С. 90-94.
4. Лелевич С.В. Особенности метаболизма глюкозы в печени и скелетной мускулатуре крыс при морфиновой интоксикации: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Минск, 2005. – 23 с.
5. Мишнаевский А.Л. Поражение сердца при опийной наркомании // Профилактика и реабилитация в наркологии. – 2002. – № 1. – С. 36-38.
6. Ньюсхолм Э., Старт К. Регуляция метаболизма. – М.: Мир, 1977. – 407 с.
7. Оленко Е.С., Скворцов Ю.И., Панченко Л.Ф. Особенности висцеропатий у больных опийной наркоманией // Вопросы наркологии. – 2001. – № 2. – С. 65-75.
8. Юлиш Е.И., Степанова Г.Г., Коренева Л.С. Состояние сердечно-сосудистой системы у детей раннего возраста в семьях больных наркоманией родителей // Педиатрия, акушерство и гинекология. – 2000. – № 2. – С. 47-48.
9. Bruns F., Dunwald H., Noltmann E. Über den Stoffwechsel von Ribose-5- phosphat in Hamolysaten // Biochem. Ztschr. – 1958. – № 5. – P. 497-508.
10. Glock G., Mc Lean P. Further studies on the properties and assay of glucose- 6- phosphate dehydrogenase and 6- phosphogluconate dehydrogenase of rat liver // Biochem. J. – 1953. – Vol. 53, № 3. – P. 400-401.

Resume

THE ACTIVITY OF THE PENTOSOPHOSPHATE PATHWAY ENZYMES IN RAT MUSCLE AFTER MORPHINE INTOXICATION S.V. Lelevich

The functioning of the pentozophosphate pathway has been studied in rat muscle in different terms after morphine intoxication. The diverse changes in the enzymes activities were detected after acute morphine intoxication. The enzymes activities were inhibited after protracted morphine administration.

Поступила 30.10.06