

УДК 615. 212. 7: 612. 396. 2]- 092.9

АКТИВНОСТЬ ФЕРМЕНТОВ ГЛИКОЛИЗА В ПЕЧЕНИ, СОСТОЯНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗ КРЫС ПРИ МОРФИНОВОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ

С.В. Лелевич, Ю.В. Киселевский

Курс клинической биохимии

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Морфиновый абстинентный синдром оказывает влияние на функционирование гликолиза в печени крыс, степень выраженности которого зависит от сроков абстиненции. Наиболее выраженные изменения наблюдаются спустя одни и семь суток после отмены морфина.

Ключевые слова: морфин, гликолиз, гексокиназа, глюкокиназа, инсулин.

Morphine withdrawal (MW) syndrom influences glycolysis functioning in the rat liver, the severity depending from the terms of withdrawal. The most pronounced changes are observed after the first and seventh days after MW.

Key words: morphine, glycolysis, hexokinase, glycokinase, insulin.

Введение

Абстиненция – это состояние, возникающее в результате внезапного прекращения приема веществ, вызывающих токсикоманическую зависимость, или после введения их антагонистов. Абстинентный синдром характеризуется психическими, вегетативно-соматическими и неврологическими расстройствами, клиническая картина которых зависит от типа вещества, дозы и продолжительности его употребления [5]. Абстиненция является не только наиболее достоверным диагностическим признаком наркомании, но и одной из причин возникновения тяжелых осложнений – острых психозов и судорожных припадков, соматических расстройств [1, 3]. Внешняя симптоматика проявлений абстинентного синдрома сопряжена с выраженными нейрохимическими и метаболическими нарушениями в организме [4, 6]. Одним из пусковых механизмов развития абстинентного состояния после хронической наркотизации опиатами является дефицит опиоидергической нейротрансдачи [5]. Причем, это состояние авторы понимают как нарушение многих звеньев трансмиссии – синтеза и экзоцитоза опиоидных нейропептидов, изменения функционального состояния соответствующих рецепторов, сопряженных с ними внутриклеточных трансдукторных механизмов экспрессии генов. Несомненно, что определенный вклад в проявление тяжести абстинентных состояний при опиоидной наркомании вносят метаболические нарушения в паренхиматозных органах. Механизмы данных нарушений, их временная детализация при развитии абстиненции всесторонне могут быть выяснены при соответствующем экспериментальном моделировании.

Целью данной работы явилось изучение функционирования гликолиза в печени крыс при морфиновом абстинентном синдроме (МАС).

Материалы и методы

Опыты выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 160-180 г. Животных содержали на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Морфиновый абстинентный синдром моделировали путем внутрибрюшинного введения 1 % раствора морфина гидрохлорида в течение 7 дней в возрастающих дозах. В первые двое суток эксперимента доза наркотика составляла 10 мг/кг массы тела, на 3-4 сутки – 20 мг/кг и 40 мг/кг, начиная с пятых суток до конца эксперимента. Декапитацию животных производили спустя 1 час (2-ая группа), 1 сутки, 3 и 7 суток (3-ья, 4-ая и 5-ая группы соответственно) после последней инъекции морфина. Контрольные животные (1-ая группа) получали эквивалентные количества физиологического раствора. Скорость ферментов определяли в надосадочной фракции печени (10000 g · 20 мин). Энзиматическими методами устанавливали активность гексокиназы (ГК) (К. Ф. 2.7.1.1.) и глюкокиназы (ГЛК) (К. Ф. 2.7.1.2.) [11], фосфофруктокиназы (ФФК) (К.Ф. 2.7.1.11.) [12] и пируваткиназы (ПК) (К.Ф. 2.7.1.40.) [10]. Активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (К.Ф. 1.1.1.27.) устанавливали по скорости окисления НАДН [7]. Уровень глюкозы в крови устанавливали глюкозооксидазным методом с использованием стандартных наборов «АНАЛИЗ-Х», а содержание инсулина, тироксина и трийодтиронина радиоиммунологическими наборами ИБОХ НАНБ. Белок определяли по Лоури.

Результаты и обсуждение

Семидневное форсированное введение наркотика приводит к снижению активности некоторых ферментов гликолиза в печени (табл.). У животных 2-ой группы статистически значимо в сравнении с контролем понижается активность ГК, ФФК И ЛДГ. Степень ингибирования при этом выражена практически в одинаковой степени для всех трех ферментов. Эти изменения согласуются с уменьшением профиля гликемии и гормональным дисбалансом в данных условиях (рис.). При стабильном уровне инсулина, статистически значимо в сыворотке крови понижается содержание тироксина и трийодтиронина, что указывает на нарушение функции щитовидной железы на фоне многократного назначения морфина и согласуется с имеющимися литературными данными [9].

Через сутки после прекращения введения наркотика у животных и человека наиболее выражено проявляются симптомы абстиненции [5, 2, 8]. Активность ГЛК у животных 3-ей группы снизилась не только в сравнении с контролем, но и с особями 2-ой группы (табл.). Этот эффект логично ассоциирует с понижением уровня инсулина в данных экспериментальных условиях (рис.). Активность ЛДГ при этом повышается по сравнению с особями 2-ой группы, что можно расценивать как сдвиг метаболизма глюкозы по анаэробному пути. На высоте МАС содержание глюкозы в крови повышается по сравнению с предыдущей группой и достигает контрольных значений. Содержание тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови у животных 3-ей группы снижается (рис.).

Через трое суток после прекращения введения морфина (4-ая группа) в печени отмечаются разнонаправленные сдвиги по активности ферментов фосфорилирования глюкозы – ГК и ГЛК (табл.). Активность ГЛК достоверно значимо снижается в сравнении с показателями контрольной и 2-ой групп на 46 % и 37 % соответственно. Это сопряжено с понижением уровня инсулина в данных условиях, который составляет 73% от значений у контрольных животных (рис.). Повышение у осо-

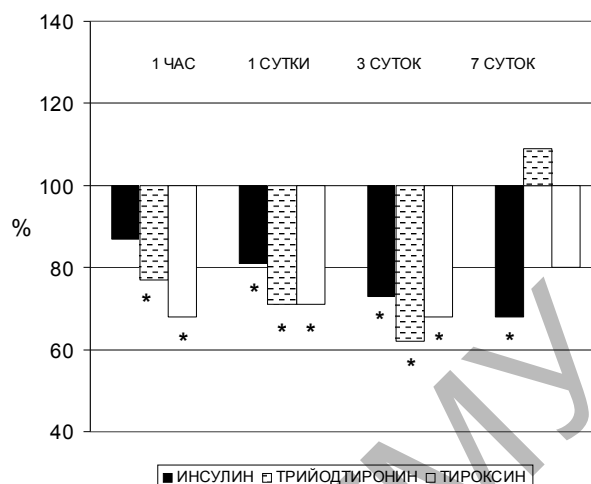


Рис. Содержание инсулина, тироксина и трийодтиронина в сыворотке крови крыс при морфиновом абстинентном синдроме. За 100 % приняты значения соответствующих показателей в контрольной группе.

* - статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой

бей 4-ой группы активности ГК можно рассматривать как компенсаторный сдвиг, который обеспечивает необходимый поток фосфорилирования глюкозы в данных условиях. Об определенной тенденции к нормализации активности ферментов гликолиза через трое суток после прекращения назначения морфина говорит повышение, в сравнении с животными 2-ой группы, активности ФФК (табл.). Активность ПК и ЛДГ у животных 4-ой группы не отличается от контроля. Содержание инсулина, тироксина и трийодтиронина к этому сроку абстиненции продолжает закономерно снижаться и составляет 73%, 68% и 62% от уровня контрольной группы (рис.).

Через неделю после прекращения введения морфина в печени отмечаются определенные отклонения в функционировании гликолиза по сравнению с предыдущими сроками абстиненции. Активность ГК соответствует контрольному уровню, однако превышает таковую у особей 2-ой группы (табл.). Скорость глюкокиназной реакции спустя 7 дней после отмены наркотика снижается и становится ниже соответствующих значений первых

Таблица. Активность ферментов гликолиза (нМоль · мг · белка · мин) в печени крыс в динамике морфинового абстинентного синдрома

Показатель	Экспериментальные группы				
	1-я группа контроль	2-я группа 1 час	3-я группа 1 сутки	4-я группа 3 суток	5-я группа 7 суток
Гексокиназа	2,92±0,19	2,17±0,16*	2,54±0,26	3,92±0,30*	3,38±0,31°
Глюкокиназа	9,50±0,84	8,14±0,69	5,76±0,63*	5,14±0,61*	5,06±0,57*
Фосфофруктокиназа	19,01±1,67	14,57±1,09*	21,56±3,01	24,24±2,44°	20,09±1,95°
Пируваткиназа	98,6±5,30	116,0±6,41	108,7±7,94	112,5±5,41	79,1±6,34*
Лактатдегидрогеназа	131,1±7,3	102,0±9,2*	133,9±10,6°	120,0±7,3	148,1±6,4°

*- статистически значимые различия с 1-й группой

°- статистически значимые различия со 2-й группой

двух экспериментальных групп. Активность ФФК не меняется на всем протяжении после отмены наркотика, тогда как скорость ПК у животных 5-ой группы статистически значимо понижалась ($P < 0,05$). К концу недельного срока абстиненции отмечается активация ЛДГ в сравнении с особями 2-ой и 4-ой групп. Одной из причин нарушений функционирования гликолиза у животных 5-ой группы могут быть противоположные изменения эндокринной активности поджелудочной и щитовидной желез (рис.). Содержание инсулина продолжает закономерно снижаться, а концентрация тироксина и, в большей степени, трийодтиронина наоборот повышается, достигая значений контрольной группы. Можно заключить, что к концу недельного срока морфиновой абстиненции происходит нормализация секреторной функции щитовидной железы, тогда как в отношении инсулиносекреторной функции поджелудочной железы такой динамики не наблюдается. Гормональный дисбаланс поджелудочной и щитовидной желез, наблюдаемый при развитии МАС, оказывает определенное регуляторное влияние на функционирование гликолиза в данных условиях. Учитывая сложность межгормональных отношений, данный вопрос предполагается проанализировать в отдельной публикации.

Выводы

1. Изменение активности ферментов гликолиза в печени при МАС зависит от сроков отмены наркотика.
2. Активность глюкокиназы закономерно снижается на протяжении всего недельного периода МАС, тогда как скорость гексокиназы повышается через 3 суток, а пируваткиназы снижается через 7 суток после прекращения наркотизации.
3. Содержание инсулина, тироксина и трийодтиронина снижается через 1 и 3 суток, с нормализацией уровня двух последних гормонов спустя неделю после прекращения назначения морфина.

Литература

1. Альтшулер В.Б., Гадактионова Т.Е. Ингибиторы протеаз как средства лечения опиатного абстинентного синдрома // Современные проблемы наркологии: Материалы науч.-практ. конф. - Астрахань, 1998. - С. 3-9

2. Вербицкая Е.В., Кудряшова М.Ф. Влияние ритансерина на формирование и экспрессию опиатного абстинентного синдрома // Эксп. и клинич. фармакология. - 1997. - Т. 60, № 1. - С. 19-21
3. Гехт А.Б., Полунина А.Г., Брюн Е.А. Неврологические нарушения у больных героиновой наркоманией при острой абстиненции и в раннем постабстинентном периоде // Журн. неврологии и психиатрии. - 2003. - 103, № 2. - С. 9-15
4. Головкин А.И., Головкин С.И., Леонтьева Л.В. Ультрабыстрая опиатная детоксикация: нейробиохимические механизмы // Нейрохимия. - 2001. - 18, № 2. - С. 96-103
5. Головкин А.И., Леонтьева Л.В., Головкин С.И. Нейробиохимические механизмы формирования абстинентного синдрома при опиоидной наркомании: роль опиоидергических нейромедиаторных систем // Нейрохимия. - 2003. - Т. 20, № 4. - С. 245-258
6. Пишель В.Я. Некоторые патогенетические аспекты применения плазмозамещающей детоксикационной терапии опиоидного абстинентного синдрома // Совр. пробл. токсикологии. - 2000. - № 4. - С. 57-59
7. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований. - Л., 1982.
8. Судаков С.К. Влияние апродинина на содержание бета-эндорфина и субстанции Р в плазме крови у морфинзависимых крыс во время абстиненции // Нейрохимия. - 2000. - Т. 17, № 3. - С. 207-210.
9. Bakalska M., Donkova R. Effect of morphine on the thyroid gland morphology // Докл. А. Болг. АН. - 1994. - 47, № 8. - С. 109-112.
10. Bergmayer H. Methoden der enzymochon analize. - W., 1962.
11. Salas M., Vinuela E., Sols F. Insulin-dependent synthesis of liver glycokinase in the rat // J. Biol. Chem. - 1963. - № 11. - P. 3535-3538.
12. Underwood A., Newsholme E. Properties of phosphofructokinase from rat liver and their relation to the control of glycolysis and glycogenesis // Biochem. J. - 1965. - V. 95. - P. 868-875

Resume

ACTIVITY OF THE GLYCOLYSIS ENZYMES IN THE LIVER, THE STATE OF ENDOCRINE FUNCTIONING OF PANCREAS AND THYROID GLANDS IN MORPHINE WITHDRAWAL SYNDROME

Lelevich S. V., Kiselevsky Y. V.
Grodno State Medical University

The influence of morphine withdrawal (MW) syndrome on functioning glycolysis in the rat liver was investigated. The changes of the activities of the key glycolysis enzymes were highly depended upon the terms of MW. At the same time the hormonal imbalance was observed, especially in the plasma levels of insuline, T_3 and T_4 .