

4. Battaglioli, G. Kinetic differences between the isoforms of glutamate decarboxylase: implications for the regulation of GABA synthesis / G. Battaglioli, H. Liu, D. L. Martin // *Journal of neurochemistry*. – 2003. – Т. 86. – №. 4. – С. 879-887.
5. γ -Aminobutyric acid (GABA) signalling in human pancreatic islets is altered in type 2 diabetes / Taneera J. et al. // *Diabetologia*. – 2012. – Т. 55. – №. 7. – С. 1985-1994.
6. GABA, γ -aminobutyric acid, protects against severe liver injury / T. Hata, [et al] // *Journal of surgical research*. – 2019. – Т. 236. – С. 172-183.
7. Protective effect of gamma-aminobutyric acid (GABA) against cytotoxicity of ethanol in isolated rat hepatocytes involves modulations in cellular polyamine levels / T. Norikura, [et al] // *Amino Acids*. – 2007. – Vol. 32, N 3. – P. 419-423.
8. Involvement of gamma-aminobutyric acid transporter 2 in the hepatic uptake of taurine in rats / S. Ikeda, [et al] // *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. – 2012. – Vol. 303, N 3. – P. G291-297.
9. Purification and expression of a processing protease on beta-alanine-oxoglutarate aminotransferase from rat liver mitochondria / T. Ohyama, [et al] // *FEBS Lett*. – 2004. – Vol. 572, N 1-3. – P. 251-255.
10. Lou, G. Effects of acute ethanol exposure on polyamine and gamma-aminobutyric acid metabolism in the regenerating liver / G. Lou, M. Zhang, G.Y. Minuk // *Alcohol*. – 1999. – Vol. 19, N 3. – P. 219-227.
11. Krantis, A. GABA in the Mammalian Enteric Nervous System / A. Krantis // *News Physiol Sci*. – 2000. – Vol. 15. – P. p. 284-290.
12. Enzymatic and immunologic identification of succinic semialdehyde dehydrogenase in rat and human neural and nonneural tissues / K.L. Chambliss, [et al] // *J Neurochem*. – 1995. – Vol. 65, N 2. – P. 851-855.
13. Особенности обмена гамма-аминомасляной кислоты в печени крыс при разных режимах алкогольной абстиненции / В.В. Лелевич, [и соавт.] // *Биомедицинская химия*. – 2014. – Т. 60, Вып. 5. – С. 561-566.

**ХАРАКТЕРИСТИКА ПУЛА НЕЙРОМЕДИАТОРНЫХ
АМИНОКИСЛОТ В ОТДЕЛАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ
ПРЕРЫВИСТОЙ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ВВЕДЕНИИ
АМИНОКИСЛОТНОЙ КОМПОЗИЦИИ**

Виницкая А.Г., Лелевич В.В., Глива И.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

г. Гродно, Республика Беларусь

Актуальность. Дисфункция отдельных нейромедиаторных систем имеет непосредственное отношение к формированию основных симптомокомплексов опийной наркомании, включая мотивацию, толерантность, компульсивное поведение, и др. [1]. Ключевое значение в

этом имеют структуры «системы награды» ЦНС, анатомическое строение которой и локализация достаточно хорошо изучены [2]. В частности в стволовой части мозга располагаются дофаминергические, глутаматергические и ГАМК-ергические нейроны вентральной области покрышки с проекциями в прилежащее ядро и префронтальную кору [3]. Таламическая область и стриатум являются частью нигростриатного дофаминергического пути, физиологическими антагонистами которого являются ацетилхолин и ГАМК [4]. Известно, что морфин способен напрямую взаимодействовать с некоторыми нейромедиаторными системами. В некоторых отделах мозга опиоидные рецепторы, с которыми реагирует морфин, модулируют активность как ГАМК-ергических, так и глутаматергических нейронов [5].

Целью исследования явилась оценка пула нейромедиаторных (ГАМК, глутамат, аспартат, глицин) и метаболически близких им аминокислот (глутамин, аспарагин) в стволе и таламусе головного мозга крыс, подвергнутых прерывистому введению морфина и назначению на его фоне аминокислотной композиции.

Методы исследования. Модель прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ) заключалась в субхроническом, циклическом введении крысам 1% раствора морфина гидрохлорида (внутрибрюшинно), как описано в предыдущем исследовании [6]. В группе ПМИ было проведено три цикла введения по схеме «*4 суток морфин + 3 суток отмена морфина*». В группе «ПМИ + Тритарг» использовали ту же схему введения морфина, однако в свободные от препарата периоды времени внутрижелудочно (в два приема) вводили аминокислотно-минеральную композицию Тритарг в суточной дозе 350 мг/кг массы тела. Тритарг был составлен из аминокислот таурин, триптофан, аргинин и цинка диаспартат в определенном соотношении [7]. Контрольная группа состояла из животных, которым внутрибрюшинно и внутрижелудочно вводили эквивалентные количества физиологического раствора, используя прерывистые схемы введения, как в группах ПМИ и ПМИ + Тритарг. Длительность эксперимента во всех группах составила 22-е суток.

После декапитации крыс были выделен головной мозг и разделен на отделы (стволовая часть и таламус), которые хранились в условиях глубокой заморозки. Количественная и качественная идентификация свободных аминокислот в хлорнокислых экстрактах отделов мозга проводили методом обращенно-фазной хроматографии на хроматографе Agilent 1100. Помимо содержания отдельных аминокислот, в ткани головного мозга были измерены суммарные пулы заменимых, незаменимых и нейромедиаторных аминокислот.

Концентрации исследуемых показателей выражали в нмоль на грамм ткани. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ Statistica 10. Достоверность различий между группами оценивали при помощи дисперсионного анализа (ANOVA) с применением

критерия Тьюки для апостериорных групп при нарушении условий применимости параметрического теста.

Результаты и их обсуждение.

Введение крысам морфина в циклическом режиме оказало влияние на уровни нейромедиаторных аминокислот только в стволовой части мозга. Здесь наблюдали рост общего пула возбуждающих аминокислот, что сопровождалось достоверным повышением соотношения «возбуждающие / тормозные аминокислоты». Однако статистически значимо увеличилась концентрация только аспартата. Такие изменения могли свидетельствовать о повышении активности возбуждающих нейронов в стволовых структурах животных, подвергнутых прерывистому введению морфина. Одновременно в этом отделе мозга стволе повысилась активность ГАМК-синтезирующего фермента – глутаматдекарбоксилазы, без изменения уровня самой ГАМК. В таламической области крыс группы ПМИ не были отмечены достоверные изменения пула аминокислот.

Назначение аминокислотной композиции Тритарг в свободные от морфина периоды времени сопровождалось выраженными сдвигами в содержании изученных аминокислот в обоих отделах ЦНС как в сравнении с контролем, так и группой ПМИ. Так, в стволе произошло повышение уровня ГАМК на фоне снижения глутамината и отсутствия достоверных изменений активности глутаматдекарбоксилазы. Наиболее вероятным объяснением повышением уровня ГАМК может быть синтез нейромедиатора из глутамината, что происходит в структурах ЦНС, имеющих сопряженные ГАМК-ергические и глутаматергические синапсы [8]. Накопление тормозного нейромедиатора в стволовой части мозга на фоне введения Тритарга могло свидетельствовать о корригирующей способности аминокислот к снижению возбуждения, возникшего в ответ на введение морфина. На это также указывает тенденция к нормализации уровня аспартата в этой группе по сравнению с контролем. В таламической области введение Тритарга сопровождалось снижением содержания глутамината и глутамината, по отношению группы ПМИ. Помимо этого, компоненты Тритарга на фоне ПМИ способствовали статистически значимому снижению в таламусе пула заменимых аминокислот, что привело к уменьшению соотношения «заменяемые / незаменимые аминокислоты».

Результаты проведенных исследований позволили сформулировать следующие выводы:

Выводы.

1. Прерывистая морфиновая интоксикация на протяжении 21 суток сопровождается накоплением в стволовой части мозга возбуждающих аминокислот и повышением соотношения «возбуждающие / тормозные аминокислоты». Это указывает на вероятное повышение возбудимости структур ствола мозга вследствие прерывистого введения морфина.

2. Композиция Тритарг (таурин, триптофан, аргинин, цинка диаспарат), вводимая на фоне ПМИ приводит к повышению уровня ГАМК в стволе возможно за счет синтеза из глутамина. В таламической области компоненты Тритарга на фоне ПМИ способствует уменьшению пула заменимых аминокислот, и в частности, глутамата и глутамина, что может свидетельствовать об повышении интенсивности обмена этих аминокислот в этом отделе мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Liu, J.F. Drug addiction: a curable mental disorder? / J.F. Liu, J.X. Li // *Acta Pharmacol Sin.* – 2018. – Vol. 39, N 12. – P. 1823-1829. doi: 10.1038/s41401-018-0180-x. Epub 2018 Oct 31. PMID: 30382181; PMCID: PMC6289334.
2. Шабанов, П.Д. Участие ГАМК- и дофаминергических механизмов ядра ложа конечной полоски в подкрепляющих эффектах психотропных средств, реализуемых через латеральный гипоталамус / П.Д. Шабанов, А.А. Лебедев // *Российский физиологический журнал им. ИМ Сеченова.* – 2011. – Т. 97. – №. 8. – С. 804-813.
3. 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.
4. Dopamine D(4) receptor activation decreases the expression of mu-opioid receptors in the rat striatum // B. Gago, [et al] // *J Comp Neurol.* – 2007. – Vol. 502, N 3. – P. 358-366. doi: 10.1002/cne.21327. PMID: 17366605.
5. Chronic and intermittent morphine treatment differently regulates opioid and dopamine systems: a role in locomotor sensitization / T. Le Marec, [et al] // *Psychopharmacology.* – 2011. – Vol. 216, N 2. – P. 297-303. doi: 10.1007/s00213-011-2223-6. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21340469.
6. Коррекция пула свободных аминокислот в тканях крыс при прерывистой морфиновой интоксикации / В.В. Лелевич, [и др.] // *Вопросы наркологии.* – 2017. – № 10. – С. 64-75.
7. Средство для коррекции нарушений функции печени при прерывистой алкогольной интоксикации : заявка 20130219 Респ. Беларусь : МПК А61К31/195 (2006.01) / С.В. Лелевич, В.В. Лелевич, В.М. Шейбак ; дата публ. : 30.10.2014.
8. Astroglia and Brain Metabolism: Focus on Energy and Neurotransmitter Amino Acid Homeostasis Colloquium Series on Neuroglia in Biology and Medicine / A. Schousboe, [et al]. - *Physiology to Disease.* – 2015. - 64 p. (<https://doi.org/10.4199/C00130ED1V01Y201506NGL007>)