

эндотелиальной дисфункции. Дальнейшее изучение молекулярных мишеней аспирина позволит персонифицировать антиагрегантную терапию и повысить эффективность профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Dzeshka, M. S. Effects of Aspirin on Endothelial Function and Hypertension / M. S. Dzeshka, A. Shantsila, G. Y. H. Lip // Current Hypertension Reports. – 2016. – Vol. 18, № 11. – P. 83. – doi: 10.1007/s11906-016-0688-8.
2. Aspirin modulates production of pro-inflammatory and pro-resolving mediators in endothelial cells / K. M. Rood, N. Patel, I. M. Devengencie [et al.] // PLoS ONE. – 2023. – Vol. 18, № 4. – P. e0283163. – doi: 10.1371/journal.pone.0283163.
3. Tantry, U. Individualized antithrombotic therapy in acute coronary syndrome: The role of thrombin pathway inhibition and aspirin / U. Tantry, Y. H. Jeong, P. A. Gurbel // Kardiologia Polska. – 2026. – Vol. 84, № 1. – P. 19-27. – doi: 10.33963/v.phj.110607.

## ПРЕРЫВИСТАЯ МОРФИНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И АМИНОКИСЛОТНЫЙ ПУЛ ПЕЧЕНИ

Виницкая А.Г., Лелевич В.В.

*Гродненский государственный медицинский университет,  
Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Морфин, как опиный наркотик, активно применяется для моделирования опиной интоксикации у подопытных животных [1, 5-7]. В печени и головном мозге морфин метаболизируется до морфина-3-глюкоронида и морфина-6-глюкоронида, которые также обладают биологической активностью [9]. В процессе формирования наркомании как болезни токсические эффекты морфина начинают играть все более значительную роль. В печени усиление токсических свойств морфина происходит в результате его окисления в микросомах и цитозоле [3, 4]. Помимо этого, хроническое употребление опиатов приводит в печени к развитию окислительного стресса за счет накопления продуктов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой и снижения уровня восстановленного глутатиона [2].

Термином «прерывистая интоксикация» обозначают режим употребления психоактивного вещества с периодами отсутствия его приема [2, 7]. В литературе описаны несколько экспериментальных режимов прерывистого введения морфина, отличающихся дозами введения наркотика животным и длительностью периодов между приемами [1, 5-7].

**Целью** данного исследования явилась оценка уровней свободных аминокислот в печени крыс, подвергнутых прерывистой морфиновой интоксикации разной длительности.

**Материалы и методы исследования.** Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г. Животные были разделены на четыре группы по восемь особей в каждой из них.

Мы разработали модель прерывистой морфиновой интоксикации (ПМИ), основанную на циклическом, внутрибрюшном (в/бр), два раза в сутки, введении крысам 1% раствора морфина гидрохлорида в увеличивающихся дозах от 30 до 40 мг/кг по схеме «4 суток морфин + 3 суток отмена» [5, 6]. Выбор доз морфина был обусловлен необходимостью формирования толерантности животных к опиоиду и повышения их выживаемости при применении более высокой суточной дозы – 40мг/кг [5].

Контрольная группа крыс (1-я) была сформирована из животных, которым в/бр, 2 раза в сутки, вводили эквивалентные количества физиологического раствора, используя прерывистые схемы введения физиологического раствора, как в группах ПМИ [5, 6]. Во 2-й группе крыс (ПМИ-7 суток) крысам в/бр вводили 1% раствор морфина гидрохлорида в суточной дозе 30 мг/кг массы тела, два раза в сутки по схеме «4-х суток морфин + 3 суток отмена». Забой животных проводился на 4-е сутки после последней инъекции наркотика. В 3-й группе (ПМИ-14 суток) описанный выше недельный цикл был повторен 2 раза с увеличением суточной дозы морфина во 2-м цикле до 40 мг/кг. Забой проводился на 4-е сутки после последней инъекции. В 4-й группе (ПМИ-21 суток) было проведено 3 цикла ПИМ. Причем суточная доза морфина в 1-м цикле составила – 30 мг/кг, во 2-м и 3-м циклах - 40 мг/кг массы тела. Забой проводился на 4-е сутки после последней инъекции морфина.

После декапитации крыс была выделена печень и были заморожены в жидком азоте. Определение уровней свободных аминокислот (АК) проводили в хлорнокислых экстрактах печени методом обращено-фазной хроматографией с предколоночной дериватизацией [6]. Концентрации исследуемых соединений выражали в нмоль/грамм ткани. Достоверность различий между группами оценивали параметрическим методом с применением дисперсионного анализа (ANOVA) и измерения  $t$  критерия Стьюдента с использованием поправки Бонферрони.

**Результаты и их обсуждение.** Введение морфина в течение 4-х суток (2-й группа) оказало влияние только на уровни четырех заменимых аминокислот. Здесь достоверно снизились уровни серина, глицина, аланина, и вырос уровень таурина относительно контроля

В 3-й группе животных (ПМИ-14 суток) увеличение длительности ПМИ до 2-х циклов вызвало более выраженное воздействие на изученные показатели аминокислотного пула печени. Это выразилось в статистически значимом снижении концентраций триптофана и фенилаланина относительно контроля, на фоне снижения общего пула ароматических аминокислот (ААК). Сравнение пулов аминокислот печени крыс 3-й и 2-й групп показало уменьшение уровней незаменимых аминокислот – триптофана, фенилаланина, лейцина и лизина, а также аргинина и таурина, по отношению к значениям группе с меньшей морфиновой нагрузкой. Одновременно в 3-й группе зарегистрировано снижение общих пулов разветвленных, ароматических и кетогенных аминокислот.

После 3-х циклов ПМИ (4-я группа) в печени крыс наблюдали статистически значимое увеличение концентраций аспартата, глутамина, лизина и снижение – аргинина и аланина относительно контроля. Сравнение уровней аминокислот в печени крыс 4-й группы с группой с наименьшей морфиновой нагрузкой (2-я группа) показало увеличение концентраций глицина и таурина, на фоне снижения фенилаланина. Одновременно здесь снизился пул ААК, и повысились уровни заменимых, гликогенных аминокислот на фоне роста соотношений «заменяемые/незаменяемые», «гликогенные/кетогенные аминокислоты».

Исследования последних лет выявили, что процессы протеолиза и биосинтеза белка в тканях, метаболизм отдельных аминокислот и активность белков-транспортёров, обеспечивающих транспорт аминокислот через клеточные мембраны, отвечают за гомеостаз свободных аминокислот [5, 6].

Наиболее значимым эффектом ПМИ в печени представляется снижение в 4-й группе так называемого индекса Фишера, или соотношения суммарных концентраций лейцина, валина и изолейцина к ароматическим аминокислотам. По данным литературы, молярное соотношение пулов этих аминокислот является показателем функционального состояния печени, и его определение используется для оценки функционального резерва печени и присутствия в ней патологических процессов [8]. Таким образом, снижение в печени индекса Фишера является еще одним свидетельством метаболического дисбаланса, возникшего на фоне прерывистого введения наркотика.

**Выводы.** 1. Введение морфина в прерывистом режиме вызывает в печени ряд изменений уровней свободных аминокислот с усилением дисбаланса по мере увеличения числа циклов ПМИ. 2. Наиболее выраженные изменения показателей регистрируется после применения 3-х циклов ПМИ: понижение индекса Фишера, свидетельствующее о степени поражения органа при максимальной нагрузке морфином.

## ЛИТЕРАТУРА

1 Веницкая, А. Г. Экспериментальные модели морфиновой интоксикации / А. Г. Веницкая, В. В. Лелевич // Биохимия и молекулярная биология. – 2023. – Т. 2, № 1 (2). – С. 116-120.

2 Влияние синдрома отмены морфина на показатели свободнорадикального гомеостаза и систему оксида азота в печени и тимусе крыс / Л. Ф. Панченко, Д. И. Перегуд, А. А. Яковлев [и др.] // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, № 5. – С. 460-470.

3 Востриков, В. В. Биохимические маркеры алкогольной и опиатной зависимости / В. В. Востриков, В. П. Павленко, П. Д. Шабанов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2004. – Т. 3, № 3. – С. 18-55.

4 Косторная, И. В. Клинико-морфологические особенности хронической гепатопатии при сочетании вирусной инфекции и хронической наркотической интоксикации / И. В. Косторная, О. М. Ермакова // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2010. – № 3. – С. 24-28.

5 Влияние прерывистой морфиновой интоксикации на состояние пула нейроактивных аминокислот и биогенных аминов в отделах головного мозга / В. В. Лелевич, А. Г. Веницкая, С. В. Лелевич [и др.] // Нейрохимия. – 2015. – Т. 32, № 3. – С. 252-258.

6 Коррекция пула свободных аминокислот в тканях крыс при прерывистой морфиновой интоксикации / В. В. Лелевич, А. Г. Веницкая, С. В. Лелевич [и др.] // Вопросы наркологии. – 2017. – № 10. – С. 64-75.

7 Chronic and intermittent morphine treatment differently regulates opioid and dopamine systems: a role in locomotor sensitization / T. Le Marec, C. Marie-Claire, F. Noble, N. Marie [et al.] // Psychopharmacology. – 2011. – Vol. 216, № 2. – P. 297-303. – doi: 10.1007/s00213-011-2223-6.

8 Ishikawa, T. Branched-chain amino acids to tyrosine ratio value as a potential prognostic factor for hepatocellular carcinoma / T. Ishikawa // World J Gastroenterol. – 2012. – Vol. 18, № 17. – P. 2005-2008. – doi: 10.3748/wjg.v18.i17.2005.

9 Morphine-3-Glucuronide, Physiology and Behavior / F. Gabel, V. Hovhannisyan, A. K. Berkati, Ya. Goumon // Frontiers in Molecular Neuroscience. – 2022. – Vol. 15. – Art. 882443. – doi: 10.3389/fnmol.2022.882443.

## **СОСТОЯНИЕ СЕРОТОНИНЕРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ КОРЫ БОЛЬШИХ ПОЛУШАРИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ КОМПЛЕКСНОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ХОЛОДОВОГО СТРЕССА И ОСТРОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ**

**Дробышевская А.А.**

*Гродненский государственный медицинский университет,  
Гродно, Беларусь*

**Актуальность.** Стрессоустойчивость – важнейший критерий жизнеспособности организма и его приспособленности к изменению условий обитания, экстремальным ситуациям, а также при других стрессорных воздействиях. Проблема избыточного употребления алкоголя не теряет своей актуальности и на сегодняшний день. Известно, что воздействие алкоголя приводит к дисфункции почти всех нейрохимических систем мозга [1-3].

**Цель.** Выявление особенностей функционирования серотонинергической нейромедиаторной системы коры головного мозга крыс при комбинированном воздействии алкоголя и стресса.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 180-220 г, находившихся на стандартном рационе вивария. Были выделены четыре экспериментальные группы. Особи *контрольной группы* получали однократно 0,9% раствора хлористого натрия внутривентрально (в/вр) в объеме, эквивалентном дозе этанола для опытных групп, за один час до декапитации. Моделирование *острой алкогольной интоксикации* (ОАИ) осуществлялось внутривентральным