

6. Granger, D.L. Measurement of nitrate and nitrite in biological samples using nitrate reductase and griess reaction / D.L. Granger [et al.] // Methods in enzymology. – 1996. – Vol. 268. – P. 142–151.

7. Celemajer, D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celemajer, K.E. Sorensen, V.M. Gooch et al. // Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 1111–1115.

8. Williams, C.L. Cardiovascular Health in Childhood. A Statement for Health Professionals From the Committee on Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young (AHOY) of the Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association / C.L. Williams // Circulation. – 2002. – V.106. – P.143.

РОЛЬ ГЛУТАМАТА И ГАМК В МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ АЛКОГОЛЬНОГО И МОРФИНОВОГО АБСТИНЕНТНОГО СИНДРОМА

Виницкая А.Г., Лелевич В.В.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Глутамат и гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) известны, как универсальные нейромедиаторы, обнаруженные практически во всех отделах ЦНС. Эти аминокислоты происходят из одного предшественника – глутамина, и их обмен пространственно разделен между глутамат- и ГАМК-ергическими нейронами и окружающими их глиальными клетками. Обмен этих аминокислот между нейронами и глией получил название глутамин/глутамат/ГАМК цикла [1]. Функциональная активность глутамат- и ГАМК-ергической систем ЦНС определяется множеством взаимосвязанных факторов, в числе которых процессы метаболизма этих аминокислот, напрямую связанные с реакциями цикла трикарбоновых кислот [2].

В последние годы много внимания уделяется взаимоотношениям тормозной ГАМК-ергической системы ЦНС с глутаматергическими нейронами при разных патологиях [2, 3]. В большинстве отделов ЦНС, задействованных в формирование синдрома зависимости от психоактивных веществ, ГАМК-ергические интернейроны непосредственно регулируют активность возбуждающих глутаматергических или дофаминергических нейронов [3]. Изменениям в активности этих нейромедиаторных систем приписывают появление симптомов гиперактивности ЦНС спустя 10-20 часов после последнего приема алкоголя [4]. Задачами исследований является определение места этих процессов в генезе некоторых патологических состояний ЦНС, в том числе синдрома отмены от алкоголя и опийных наркотиков.

Целью исследования явился сравнительный анализ показателей глутамина/глутамат/ГАМК цикла в головном мозге крыс, подвергнутых хронической алкогольной и морфиновой интоксикации и в разные сроки отмены этих психоактивных веществ.

Методы исследования. Были проведены модели алкогольного и

морфинового абстинентного синдромов (ААС и МАС). В экспериментах были использованы белые беспородные крысы-самцы массой 180–220 г.

В модели ААС использовали метод интрагастральных интубаций по Майхровичу в нашей модификации [5]. Животным внутрижелудочно вводили 25%-ный раствор этанола (2 раза в сутки по 5 г/кг массы тела) с интервалом 12 ч на протяжении 5 суток. Контрольные животные (I группа) получали 0,9%-ный раствор NaCl внутрижелудочно, дважды в сутки, в течение 5 суток. Декапитацию подопытных и контрольных крыс проводили через 3 ч, 3-е и 7 суток после последней инъекции алкоголя и физиологического раствора.

В модели МАС крысам внутрибрюшинно вводили 1% раствор морфина гидрохлорида (дважды в сутки) в увеличивающихся дозах 10, 20 и 40 мг/кг/ на протяжении 7,5 суток. В контрольной группе проводили внутрибрюшинное введение физиологического раствора (дважды в сутки) на протяжении 7,5 суток. Декапитацию крыс осуществляли через 3 часа, 3-е и 7 суток после последней инъекции морфина и физиологического раствора.

В обеих моделях у животных извлекали головной мозг и выделяли кору больших полушарий и средний мозг (включая область четверохолмия и нижележащие структуры). В гомогенатах отделов мозга определяли активность ключевого фермента катаболизма ГАМК – ГАМК-трансаминазы (ГАМК-Т) [6]. Определение уровней ГАМК, глутамата и глутамина проводили в хлорнокислых экстрактах отделов головного мозга методом обращенно-фазной хроматографии [7]. Концентрации исследуемых показателей выражали в нмоль/мг белка в минуту и нмоль/грамм ткани. Достоверность различий между группами оценивали параметрическим методом с применением дисперсионного анализа (ANOVA) и измерения t критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Форсированная алкогольная и морфиновая интоксикация сопровождаются разными по направленности сдвигами показателей глутамин/ глутамат/ ГАМК цикла, что можно объяснять различиями в молекулярных мишенях действия этих психоактивных веществ [3, 8].

Так, через 3 часа после последнего введения алкоголя (группа ААС-3 час) в коре больших полушарий достоверно снизились уровни глутамата и глутамина без изменения содержания ГАМК. В среднем мозге не было отмечено достоверных изменений. Через 1 час после форсированной морфиновой интоксикации (группа МАС-1 час) в обоих изученных отделах ЦНС наблюдали снижение уровня ГАМК на фоне уменьшения активности ГАМК-Т в среднем мозге.

Прекращения действия алкоголя вызывает развитие абстинентного синдрома, который выражается у животных появлением симптомов «спонтанной абстиненции» – повышения агрессивного поведения, тремора, эпизодов «скрежетания» зубами, феномена «отряхивания мокрой собаки» (wet dog shakes), и других [8]. На 3-и сутки ААС наблюдалось исчезновение симптомов «спонтанной абстиненции». В обоих отделах ЦНС повысились уровни глутамата и глутамина относительно группы ААС-3 часа, что сопровождалось достоверным угнетением катаболизма ГАМК в коре больших

полушарий. Увеличение длительности ААС до 7 суток усилило эту тенденцию и привело к еще большему угнетению катаболизма ГАМК на фоне повышения уровней глутамата и ГАМК в изученных отделах ЦНС.

На 3-е сутки МАС в коре больших полушарий наблюдался эффект накопления глутамата и глутамина на фоне снижения уровня ГАМК и активации ГАМК-Т. В среднем мозге при этом снизился уровень ГАМК и вырос уровень ее предшественника – глутамина. Наиболее выраженная активация ГАМК-трансаминазы в обоих отделах ЦНС произошла на 7-е сутки МАС, что сопровождалось значительным снижением уровней ГАМК и ростом содержания глутамата и глутамина.

Таким образом, сравнение эффектов ААС и МАС на показатели, характеризующие активность ГАМК-ергической и глутаматергической систем ЦНС, позволили сформулировать следующие выводы:

1. Форсированное алкогольная интоксикация по Майхровичу и введение морфина на протяжении 7,5 суток сопровождается ослаблением функциональной активности ГАМК- и глутаматергических путей в исследуемых отделах ЦНС, о чем может свидетельствовать снижение уровней показателей глутамин/глутамат/ГАМК цикла.

2. Прекращение поступления в организм алкоголя и морфина сроком на 3-е и 7 суток приводит к однотипным сдвигам в уровнях ГАМК и глутамата: снижается уровень ГАМК за счет активации ее катаболизма и происходит накопление ее предшественников (глутамата и глутамина). Эти сдвиги являются свидетельством активации нейротрансмиттерных путей возбуждения на фоне снижением активности системы ГАМК в отдаленные сроки отмены алкоголя и морфина.

ЛИТЕРАТУРА

1. The glutamine-glutamate/ GABA cycle: regional differences in glutamate and GABA production and effects of interference with GABA metabolism / A.B Walls, [et al] // *Neurochem. Res.* – 2015. – Vol. 40, № 2. – P. 402-409.

2. Metabolism of [U-¹³C] Glutamine and [U-¹³C] Glutamate in isolated rat brain mitochondria suggests functional phosphate-activated glutaminase activity in matrix // L.K. Bak, [et al] // *Neurochem. Res.* – 2008. – Vol. 33. – P. 273-278.

3. Davis, K. Role of glutamatergic and GABAergic systems in alcoholism / R. Davis, J.Y. Wu, // *J Biomed Sci.* – 2001. – Vol. 8, N 1. – P. 7-19.

4. Becker, H.C. Animal models of alcohol withdrawal / H.C. Backer // *Alcohol Res Health.* – 2000. – Vol. 24, N 2. – P. 105-113.

5. Лелевич, В.В. Метаболические механизмы алкогольной абстиненции (экспериментальные аспекты) / В.В. Лелевич, А.Г. Виницкая, С.В. Лелевич // *Наркология* – 2017. – № 11. – С. 92-106.

6. De Boer, Th. Assay and properties of 4-aminobutyric-2-oxoglutaric acid transaminase and succinic semialdehyde dehydrogenase in rat brain tissue / Th. De Boer, J. Bruinvels // *J. Neurochem.* - 1977. - Vol. 28. - P. 471-478.

7. Современные проблемы биохимии: методы исследований: учеб. пособие для магистрантов высш. образования, по биол. и мед. специальностям / под ред. А.А.Чиркина. – Минск: Вышэйшая школа, 2013. – С. 113-132.

8. 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.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ГИПЕРАМИЛАЗЕМИИ У РЕБЕНКА

¹Волкова М.П., ²Кротков О.В.

¹УО «Гродненский государственный медицинский университет»

²УЗ «Волковысская центральная районная больница»

Актуальность. Гиперамилаземия – клинический феномен, с которым нередко встречаются практические врачи. Чаще всего данный симптом является маркером заболеваний поджелудочной железы, но встречаются клинические ситуации, когда доступными методами диагностики невозможно выявить поражение поджелудочной железы.

α -Амилаза относится к группе гидролаз, катализирующих гидролиз полисахаридов, включая крахмал и гликоген, до простых моно- и дисахаридов. Наиболее богаты амилазой поджелудочная и слюнные железы. Амилаза секретируется в кровь главным образом из этих органов. Плазма крови человека содержит α -амилазы двух типов: панкреатическую (Р-тип), вырабатываемую поджелудочной железой, и слюнную (S-тип), продуцируемую слюнными железами. В физиологических условиях активность данного фермента в сыворотке крови на 40% представлена панкреатической амилазой, на 60% – слюнной амилазой. Определение активности α -амилазы имеет важное значение в диагностике заболеваний поджелудочной железы. Основная ценность определения Р-типа α -амилазы заключается в том, что увеличение её активности высокоспецифично для заболеваний поджелудочной железы. Активность общей амилазы в этом случае повышена за счёт панкреатической фракции.

Оценка результатов исследования активности амилазы в крови и моче затруднена тем, что фермент также содержится в слюнных железах, толстой кишке, скелетных мышцах, почках, лёгких, яичниках, маточных трубах, предстательной железе. Поэтому активность амилазы может быть повышена при целом ряде заболеваний, имеющих сходную картину с острым панкреатитом: острым аппендиците, перитоните, перфоративной язве желудка и двенадцатиперстной кишки, кишечной непроходимости, холецистите, тромбозе брыжеечных сосудов, а также при феохромоцитоме, диабетическом ацидозе, после операций по поводу пороков сердца, после резекции печени, приёма больших доз алкоголя, приёма сульфаниламидов, морфина, тиазидных диуретиков, пероральных контрацептивов [1, 2]. Гиперамилаземию вызывают многие фармакологические вещества, кортикостероидные препараты, салицилаты, тетрациклин, фуросемид, гистамин.