

УДК 612.015.32: (591.436)

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ПЕНТОЗОФОСФАТНОГО ПУТИ В КОРЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА И КРОВИ У КРЫС ПРИ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

В.В. Климович, к.м.н., доцент

Гродненский государственный медицинский университет

В статье обсуждаются изменения активности ключевых ферментов пентозофосфатного пути (ПФП): глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и транскетолазы в некоторых тканях у крыс в условиях экспериментальной морфиновой интоксикации. Показано, что изменения в активности изученных ферментов является зависимым от дозы и продолжительности поступления наркотика.

Ключевые слова: морфин, ферменты пентозофосфатного пути.

The article presents the activity alterations of the pentosephosphate pathway key enzymes: glucose-6-phosphate dehydrogenase and transketolase in some tissues in the rats under experimental morphine intoxication condition. It has been shown that the alterations in the activity of the studied enzymes depend on the dose and duration of narcotic consumption.

Key words: morphine, enzymes of pentosephosphate pathway.

Наркотические вещества, поступающие в организм, приводят к выраженным метаболическим сдвигам в головном мозге и других тканях [2]. Продукты метаболизма морфина, взаимодействуя с функционально активными группами белков, ферментов и изменяя тем самым регуляторные процессы, приводят к существенным сдвигам в обмене веществ в органах и тканях. При этом активируется перекисное окисление липидов, истощается концентрация внутриклеточных антиоксидантов, в том числе восстановленного глутатиона [2]. Морфин ухудшает микроциркуляцию, что обусловлено снижением текучести мембраны и повышением осмотической ломкости, приводящей к гемолизу эритроцитов. Данные литературы свидетельствуют, что морфин непосредственно воздействует на мембрану эритроцитов [7].

Одной из функций ПФП является обеспечение клетки НАДФН₂ для восстановительных биосинтезов и регенерации окисленного глутатиона, а также наработка пентозофосфатов.

Представилось обоснованным изучить активность ключевых ферментов ПФП – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ; КФ 1.1.1.49) и транскетолазы (ТК; КФ 2.2.2.1) в условиях острой разнородной и хронической морфиновой интоксикации. Во-первых, активность Г6ФДГ отражает процессы наработки восстановленного НАДФ, во-вторых, активность фермента неокислительной части ПФП ТК характеризует обеспеченность организма тиаминем, который участвует в углеводном и энергетическом метаболизме организма.

Материалы и методы. Исследования проводили на белых беспородных крысах-самцах массой

180-200 г, которые находились на стандартном пищевом рационе вивария. Опытным животным внутрибрюшинно однократно вводили раствор морфина гидрохлорида в дозе 10, 20 и 40 мг/кг массы тела с последующей декапитацией через 1 час (острая интоксикация). Другая группа опытных крыс получала внутрибрюшинно возрастающую дозу наркотика: 10 мг/кг в течение первых двух дней, 20 мг/кг в течение последующих двух дней, 40 мг/кг – в последующие три, десять, семнадцать дней с декапитацией через час после последней инъекции морфина (хроническая интоксикация). Введение морфина осуществлялось 2 раза в сутки – в 8⁰⁰ и 20⁰⁰. В гомогенатах ткани коры головного мозга, гемолизатах цельной крови определяли активность Г6ФДГ [5] и ТК по Брунсу [3]. Активность ферментов в цельной крови рассчитывали на грамм гемоглобина, который определяли по Держвицу и Воробьеву [1], а в тканях – на белок, определённый методом Лоури [6]. Полученные результаты обработаны методом вариационной статистики.

Результаты и обсуждение. В результате проведенных исследований установлено, что при острой разнородной морфиновой интоксикации активность Г6ФДГ в коре головного мозга повышается по сравнению с интактными крысами в группах опытных животных, получавших морфин в дозе 20 и 40 мг/кг соответственно (табл. 1). Это повышение ферментной активности, возможно, обусловлено адаптационными процессами метаболизма, связанными с повышенной потребностью в НАДФН₂ для регенерации окисленного глутатиона, концентрация которого истощается при поступлении наркотических веществ [2]. При этом необ-

ходимо заметить, что зарегистрированные изменения являются дозозависимыми, так как в опытной группе животных, получавших морфин в дозе 10 мг/кг, активность фермента не изменяется. В функционировании ТК достоверных отличий не отмечается ни в одной из опытных групп по сравнению с контрольными значениями.

В случае хронической морфиновой интоксикации наблюдается снижение активности Г6ФДГ в гемолизатах цельной крови на 14 и 21 сутки эксперимента (табл. 2). Это свидетельствует о снижении компенсаторного потенциала эритроцитов, который оставался стабильным до 7 дня опытов. Именно мембрана эритроцитов более других клеток нуждается в защитном антиоксидантном действии системы глутатиона. По-видимому, непосредственное воздействие морфина на мембрану эритроцитов [7], начиная со второй недели потребления наркотика, сопровождается декомпенсацией метаболических процессов, связанных с регенерацией окисленного глутатиона.

Последствиями таких изменений в функционировании ПФП в эритроцитах может быть снижение их осмотической резистентности и повышенный гемолиз с последующей анемией и углублением нарушений функций в целом организме.

При поступлении морфина в организм в течение 14 и 21 дня наблюдается значительное угнетение активности ТК в гемолизатах цельной крови, что может свидетельствовать о развитии В₁-гиповитаминозного состояния. По-видимому, животные, находясь под воздействием наркотика, не могли в достаточной мере потреблять корм рациона вивария и не получали витамин В₁ (как и другие витамины) с пищей в достаточном количестве. В то же время двух-трех недель вполне достаточно для развития В₁-гиповитаминозного состояния алиментарного характера.

Ранее нами было показано, что аналогичная направленность изменений в активности ферментов ПФП в гемолизатах цельной крови у крыс наблюдается и при морфиновом абстинентном синдроме (через 1 час, 1-ые, 3-и, 7-ые сутки после отмены наркотика) [4].

Таким образом, острая и хроническая морфиновая интоксикация в зависимости от полученной дозы приводит к существенным сдвигам в функционировании ключевых ферментов ПФП в органах и тканях. При однократном введении морфина наблюдается активация процессов утилизации глюкозы в ПФП коры головного мозга. При хронической наркотизации угнетается активность ПФП в эритроцитах, снижается их устойчивость к гемолизу и развивается тиаминный гиповитаминоз.

Таблица 1. Активность Г6ФДГ (нмоль НАДФН₂ · мг белка⁻¹ · мин⁻¹) и ТК (нмоль С-7-Ф · мг белка⁻¹ · мин⁻¹) в коре головного мозга крыс при острой разнородной морфиновой интоксикации (M ± m)

Показатель	Г р у п п ы ж и в о т н ы х			
	1 Контроль	2 10 мг/кг	3 20 мг/кг	4 40 мг/кг
Г6ФДГ M ± m n P	8 15,5±1,61	8 22,6±3,54	8 33,1±2,98 1-3 < 0,001 2-3 < 0,05	8 40,1±3,38 1-4 < 0,001 2-4 < 0,01
ТК M ± m n P	8 9,71±0,84	8 10,2±0,52	8 10,6±1,49	8 13,5±2,42

Таблица 2. Активность Г6ФДГ (мкмоль НАДФН₂ · гНв⁻¹ · мин⁻¹) и ТК (мкмоль С-7-Ф · гНв⁻¹ · час⁻¹) в цельной крови при хронической морфиновой интоксикации (M ± m)

Показатель	Г р у п п ы ж и в о т н ы х			
	1 Контроль	2 7 суток	3 14 суток	4 21 суток
Г6ФДГ M ± m n P	7 36,0±3,96	7 39,9±1,27	6 12,1±2,22 1-3 < 0,001 2-3 < 0,001	7 18,3±1,38 1-4 < 0,005 2-4 < 0,001 3-4 < 0,05
ТК M ± m n P	8 97,3±13,8	8 78,7±7,22	8 65,8±4,12 1-3 < 0,05	8 57,0±2,55 1-4 < 0,02 2-4 < 0,02

Основные обозначения: n – количество животных в группах;
P – достоверные различия в сравниваемых группах.

Литература

1. Дервич Г. В., Кац А. М., Кантарович А. С. О циангемоглобиновом методе определения гемоглобина и стандартизации гемоглобинометрии // Лаб. дело. – 1967. – № 1. – с. 29-33.
2. Лелевич В. В., Селевич М. И., Панченко Л. Ф. и др. Метаболические нарушения при наркоманиях // Вопр. мед. химии. – 1999. – Вып. 5. – Т. 45. – с. 357-367.
3. Bruns F. N., Dunwald H., Holtman E. Uber den Stoffwechsel von Ribose-5-Phosphat in Hamolysaten // Biochem. Ztschr. – 1958. – Bd. 330. – № 5. – S. 497-508.
4. Klimovich V. V., Razvadovsky Yu. E. The activity of the key pentosephosphate pathway enzymes upon morphine dependence and abstinent syndrome // Abstract in third European Methadone Conference, Slovenia, 1997. – P. 151.
5. Kornberg A., Horecher B. L. Glucose-6-phosphate dehydrogenase // Methods in Enzymology. – 1955. – Vol. 1. – P. 323-327.
6. Lowry O. H., Rosenbrough N. J., Farr A.L., Randall R. J. Protein measurement with the Folin phenol reagent // J. Biol. Chem. – 1951. – Vol. 193. – № 1. – P. 265-275.
7. Nie X., Zong-yao W., Lixos H. et. al. Effects of morphine on the theological characteristics of the rat red blood cell // Biorheology. – 1999. – Vol. 36. – № 1-2. – P. 37.

Resume

PECULIARITIES OF FUNCTIONING PENTOSEPHOSPHATE PATHWAY IN HEAD CORTEX AND BLOOD OF RATS WITH MORPHINE INTOXICATION

Klimovich V. V.

State Medical University, Grodno

The activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) in head cortex increases with acute morphine intoxication. Chronic narcotization within 14-21 days results in inhibition of G6PDH and transketolase activities in whole blood.

It may witness about erythrocyte resistance reduction to hemolysis and development of В₁-deficiency.