

УДК 577.112.386:615.212.7:[612.11:612.35]–092.9

УРОВНИ ГОМОЦИСТЕИНА И ПОКАЗАТЕЛИ ПУЛА СВОБОДНЫХ СЕРОСОДЕРЖАЩИХ СОЕДИНЕНИЙ В ПЛАЗМЕ КРОВИ И ПЕЧЕНИ КРЫС НА ФОНЕ ОСТРОГО ВВЕДЕНИЯ МОРФИНА ГИДРОХЛОРИДА В РАЗЛИЧНЫХ ДОЗАХ

Новгородская Я.И., Дорошенко Е.М., Курбат М.Н.

УО «Гродненский государственный медицинский университет», Гродно, Беларусь

Целью работы является исследование метаболических взаимоотношений пула серосодержащих аминокислот при экспериментальной острой морфиновой интоксикации. Определение аминокислот в плазме и печени крыс проводили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Установлено, что однократное введение морфина вызывает торможение транспорта аминокислот в клетку, влияет на реакции транссульфурирования и заключительные этапы синтеза таурина в печени (последнее – в большей степени через 6 ч после введения морфина). Введение морфина в дозе 40 мг/кг приводит к развитию гипергомоцистеинемии через 6 ч.

Ключевые слова: серосодержащие аминокислоты, кровь, печень, морфин.

Общеизвестно, что морфиновая интоксикация сопровождается изменениями концентраций свободных аминокислот (АК), в том числе нейроактивных [6]. Существенным фактором, влияющим на формирование фонда медиаторных АК и предшественников биогенных аминов в ЦНС, является пул свободных АК плазмы крови и метаболизм АК в печени, а одним из основных механизмов пополнения фонда свободных АК в мозге служит их транспорт с помощью гамма-глутамильного цикла, для функционирования которого принципиальное значение имеют уровни и доступность цистеина и синтез глутатиона в печени.

Концентрации серосодержащих АК и соотношения между ними являются одним из наиболее чувствительных индикаторов аминокислотного дисбаланса при патологических состояниях [3], интоксикациях и алкогольной зависимости [8, 9], могут служить показателями эффективности метаболической коррекции [9]. Алкогольная интоксикация крыс за счет торможения декарбоксилирования цистеата приводит к изменению основного пути синтеза таурина в мозге [4]. Морфиновая интоксикация также сопровождается сдвигами в фонде серосодержащих АК в структурах ЦНС [5].

Целью исследования является оценка изменений в пуле свободных серосодержащих АК плазмы и печени крыс после однократного введения морфина.

Материалы и методы. Эксперимент выполнен на 56 крысах-самцах массой 220-240 г, содержащихся на стандартном рационе вивария со свободным доступом к воде. Животные трех опытных групп (по 8) получали внутривенно морфина гидрохлорид (1% раствор) в дозе 10 (группа 1), 20 (группа 2) и 40 мг/кг (группа 3) с декапитацией через 1 час. Животные групп 4, 5 и 6 получали морфин в тех же дозах с декапитацией через 6 часов. Животные контрольной группы получали внутривенно 0,9% раствор NaCl 2 мл/кг. Проведение эксперимента соответствовало правилам биоэтики и нормам гуманного обращения с животными.

Определение свободных серосодержащих АК и родственных соединений. Пробы плазмы крови депротенинизировали смешиванием (1:1) с 1 М раствором хлорной кислоты, содержащим 0,2 мМ о-аминовалериановой кислоты (dAVA), 50 мг/л ЭДТА, 50 мг/л Na₂S₂O₅, центрифугировали при 4°C 15 мин. при 16000g, супернатанты отделяли аспирацией и хранили при –18°C не более 15 суток. Пробы печени крыс, хранившиеся в жидком азоте, гомогенизировали (1:10) в 0,2 М хлорной кислоте, содержащей 0,2 мМ

dAVA, 50 мг/л ЭДТА, 50 мг/л Na₂S₂O₅, дальнейшая обработка проб аналогична пробам плазмы крови.

Определение проводили с помощью обращенно-фазной ВЭЖХ с градиентным элюированием и предколоночной дериватизацией АК непосредственно перед вводом путем смешивания пробы (0,4 мкл для плазмы и 0,2 мкл для печени) с 5-кратным объемом 0,4% о-фталевого альдегида и 0,3% 3-меркаптопропионовой кислоты в 0,4М Na-боратном буфере pH 9,4, и нейтрализацией 0,2 М HClO₄. Метод анализа [1] был нами доработан с целью улучшения разрешения пиков цистеиновой (СА) и цистеинсульфиновой (CSA) кислот.

Условия разделения: колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 3x150 мм. Подвижная фаза: 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 7,05, 20 мг/л ЭДТА (А); ацетонитрил/вода 7/3 (об/об) (В), метанол/вода 7/3 (об/об) (С), 0,1 М Na-ацетатный буфер, pH 5,85, 20 мг/л ЭДТА (D). Градиентное элюирование оптимизированным профилем от 2 до 100% В, с изменением соотношения В/С и А/D в ходе анализа, за 74 мин.; температура 35°C. Детектирование по флуоресценции (231/445 нм) [1,2]. Обработка хроматограмм по методу внутреннего стандарта.

Использовали стандартную смесь физиологических АК Aldrich (США), в которую дополнительно вносили СА и CSA, L-глутамин, L-аспарагин, О-фосфоэтанолламин. Смесь обрабатывали так же, как пробы плазмы или ткани.

Определение общего цистеина, гомоцистеина, цистеинилглицина и глутатиона в плазме крови. Метод основан на предколоночной дериватизации SH-содержащих соединений с аммоний-7-фторбензол-2-оксо-1,3-диазола-4-сульфонатом (SBD-F) [11] с изократическим разделением производных обращенно-фазной ВЭЖХ. Для восстановления тиолов использовали трис-(карбоксиэтил)-фосфин гидрохлорид (ТСЕР) [12]. Пробы плазмы (50 мкл) смешивали с 10 мкл 0,5 мМ N-ацетилцистеина (внутренний стандарт [9]) и 5 мкл раствора ТСЕР (100 мг/мл), через 30 мин. осаждали белки 50 мкл 10% ТХУ и центрифугировали при 4°C 15 мин. при 16000 g. Для дериватизации к смеси 2 мкл 1,55 М NaOH, 12,5 мкл 0,125 М Na-боратного буфера pH 9,5 и 5 мкл раствора SBD-F (1 мг/мл) в таком же буфере добавляли 10 мкл супернатанта и инкубировали 1 час при 60°C. В систему вводили 5 мкл реакционной смеси. Колонка Zorbax Eclipse Plus C18, 2,1x150 мм. Подвижная фаза: 0,05 М NaN₂PO₄, 8,5 мМ CH₃COOH, pH 3,65, 40 мг/л ЭДТА, 1,8% ацетонитрила. Скорость потока 0,2 мл/мин, 25°C. Детектирование по флуо-

ресценции, 379/510 нм. Смесь стандартов цистеина (Cys), гомоцистеина (Hcy) и глутатиона (GSH) по 100 мкМ в 0,1 М HClO₄ обрабатывали как пробы плазмы. Пик цистеинилглицина (CysGly) идентифицировали как наиболее высокий, следующий за пиком Hcy [12], коэффициент чувствительности для него условно принимали равным таковому для Hcy.

При определении использовали прибор ВЭЖХ Agilent 1200 с 4-канальной системой подачи растворителя с вакуумным дегазатором, термостатируемый автосамплер, термостат колонок, детектор флуоресценции. Обработка хроматограмм производилась программой Agilent ChemStation B.04.02. Использовались реактивы для приготовления подвижных фаз квалификации осч, трижды дистиллированная вода, центрифуга Biofuge Primo R+.

Статистическую обработку данных проводили с применением t-критерия Стьюдента для независимых выборок при помощи пакета Statistica 10.0 (SN AXAR207F394425FA-Q). Нормальность выборок проверяли критериями Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро-Уилка. При отклонении распределения показателя от нормального достоверность различий проверяли с помощью U-критерия Манна-Уитни. Рассчитывали коэффициенты корреляции Пирсона.

Результаты и обсуждение. Однократное введение морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг на 1 ч не изменяло уровней Met, Hcy и продуктов его транссульфурирования (Ctn, Cys, Tau, CSA и CA) в плазме, однако снижало содержание CysGly, а в печени повышало содержание GSH и Ser (табл. 1). Это позволяет предположить торможение гамма-глутамильного пути транспорта АК в клетки,

так как CysGly является внутриклеточно высвобождаемым продуктом реакции, катализируемой гамма-глутамилтранспептидазой (ГТП), а GSH – субстратом этой реакции. Повышение концентрации Ser в печени может косвенно свидетельствовать о снижении скорости транссульфурирования.

Уровень общего Cys в плазме отрицательно коррелировал с уровнем восстановленного (но не общего) глутатиона ($r = -0,82$), в контрольной группе такая связь отсутствовала. В то же время уровень GSH в контроле, но не после введения морфина в дозе 10 мг/кг, высокодостоверно отрицательно коррелировал с уровнем CysGly ($r = -1,0$), что может служить подтверждением предположения о торможении гамма-глутамильного цикла под действием морфина.

В пользу возможного влияния морфина на транспорт АК может говорить и наличие корреляции уровней Tau и β Ala ($r = 0,96$), так как эти соединения являются структурными аналогами и конкурентными антагонистами в отношении системы активного транспорта в головной мозг [10]. В контрольной группе данная корреляция отсутствовала. Можно предполагать также наличие некоторого торможения синтеза Tau на этапе декарбокислирования SA, исходя из достоверных корреляций уровней: положительной – CSA и CA ($r = 0,96$) и отрицательной – CA и Tau ($r = -0,84$). Это, а также упомянутое снижение транспорта Tau в ЦНС могут являться факторами развития дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттерных соединений при введении алкалоидов опиума.

Увеличение дозы вводимого морфина до 20 мг/кг приводило к сохранению вышеописанных сдвигов, за исключением уровня GSH в печени, а также достоверному повышению уровней Met и Ctn в печени. Это

Таблица 1 – Уровни серосодержащих соединений в плазме крови (мкМ) и печени (нмоль/г) крыс после введения морфина гидрохлорида, 1 ч после введения, среднее \pm средняя ошибка среднего

Показатель	контроль, n=8	морфин, 10 мг/кг, n=8	морфин, 20 мг/кг, n=8	морфин, 40 мг/кг, n=8
Плазма				
CA	0,52 \pm 0,04	0,78 \pm 0,14	0,52 \pm 0,05	0,39 \pm 0,04*
CSA	0,23 \pm 0,02	0,29 \pm 0,03	0,24 \pm 0,04	0,29 \pm 0,03
GSH	0,91 \pm 0,08	0,86 \pm 0,17	0,86 \pm 0,24	0,94 \pm 0,09
Ser	576,04 \pm 44,24	574,85 \pm 67,53	644,63 \pm 60,15	628,24 \pm 56,63
Gly	95,44 \pm 6,95	83,34 \pm 16,86	116,78 \pm 9,24	100,38 \pm 7,26
β Ala	2,27 \pm 0,24	2,89 \pm 0,53	3,39 \pm 0,50	3,21 \pm 0,51
Tau	216,4 \pm 16,3	255,2 \pm 44,5	265,3 \pm 33,5	324,8 \pm 39,7*
Met	62,74 \pm 4,15	67,74 \pm 9,23	81,45 \pm 8,59	73,68 \pm 10,66
Ctn	1,06 \pm 0,20	1,63 \pm 0,53	2,67 \pm 0,62	1,50 \pm 0,11
Cys	69,01 \pm 4,81	57,19 \pm 6,14	55,89 \pm 4,58	77,15 \pm 5,36
tHcy	4,73 \pm 0,36	3,93 \pm 0,27	4,03 \pm 0,08	4,27 \pm 0,47
CysGly	8,02 \pm 0,462	6,20 \pm 0,46*	5,71 \pm 0,29*	8,21 \pm 0,83
tGSH	34,0 \pm 2,3	35,0 \pm 4,5	33,4 \pm 2,3	40,34 \pm 2,23
Печень				
CA	3,57 \pm 1,07	3,58 \pm 0,88	5,31 \pm 0,68	3,66 \pm 0,52
CSA	7,24 \pm 0,94	15,15 \pm 3,50	10,42 \pm 1,32	9,41 \pm 1,24
GSH	8299,8 \pm 445,9	13189,6 \pm 1029,8*	11114,7 \pm 1247,7	9935,4 \pm 400,4*
Ser	1247,8 \pm 154,4	1929,5 \pm 192,8*	2112,2 \pm 114,6*	2413,5 \pm 251,5*
Gly	805,8 \pm 24,80	1147,6 \pm 143,6	895,6 \pm 46,7	999,8 \pm 51,8*
β Ala	102,4 \pm 24,3	116,6 \pm 22,8	155,8 \pm 12,3	182,54 \pm 35,53
Tau	2225,2 \pm 557,0	1285,5 \pm 164,2	1672,9 \pm 237,0	1495,3 \pm 107,7
Met	35,54 \pm 2,91	44,56 \pm 4,54	54,96 \pm 6,14*	60,13 \pm 4,52*
Ctn	3,35 \pm 0,670	9,08 \pm 2,60	9,99 \pm 1,86*	6,14 \pm 0,98*

Примечание: CA – цистеиновая кислота, CSA – цистеинсульфиновая кислота, GSH – глутатион восстановленный, tGSH – общий глутатион, Ser – серин, Gly – глицин, β Ala – β -аланин, Tau – таурин, Met – метионин, Ctn – цистатионин, tHcy – общий гомоцистеин;

* – $p < 0,05$ по отношению к контролю

может говорить о повышении активности транссульфурирования Hcy. Как и после введения морфина в дозе 10 мг/кг, уровни Tau и CA в плазме крови не коррелировали между собой, в отличие от контрольной группы. Появление положительной корреляции уровней Ctn печени и общего Cys плазмы ($r = 0,94$) может свидетельствовать, что торможение транссульфурирования связано с цистатионин- β -синтазной реакцией, т.е. количество образующегося Ctn определяет наработку Cys.

Применение дозы 40 мг/кг изменяло показатели пула свободных серосодержащих соединений плазмы крови по сравнению с таковыми как в контроле, так и при более низких использованных дозах. Основным отличием можно считать повышение содержания Tau на фоне более низкой концентрации SA. Влияние морфина на показатели транспорта АК с помощью гамма-глутамильного механизма при этой дозе не было отмечено. Вероятно, в данном случае имела место активация синтеза Tau за счет декарбокислирования SA. Уровни GSH плазмы и печени отрицательно коррелировали ($r = -1,0$), чего не наблю-

далось в предыдущих группах и в контроле. В то же время между уровнями Gly в плазме и печени наблюдалась положительная корреляция ($r=0,98$). Уровни Gly и Ser в печени достоверно повышались. Это может объяснять существенное повышение уровня Met в печени повышением скорости его ресинтеза из Hcy, так как источником одноуглеродных групп для ресинтеза является сериноксиметилтрансферазная реакция. Повышение уровня Ctn в печени, как и при дозе 20 мг/кг, можно считать проявлением активации транссульфурирования. Оба механизма, вероятно, препятствуют развитию гипергомоцистеинемии.

Через 6 ч после введения морфина в дозах 10 и 40 мг/кг фиксировалось понижение уровня восстановленного, но не общего, GSH плазмы, что можно рассматривать как проявление окислительного стресса (таблица 2). После дозы 10 мг/кг повышались уровни β Ala и Ctn в плазме. Последний факт может свидетельствовать об активации транссульфурирования на уровне цистатионин- β -синтазы, не сопровождавшейся ускорением дальнейших превращений серосодержащих АК и синтеза Tau, уровень которого в печени после применения доз 10 и 20 мг/кг существенно снижался. Возможной причиной этого является повышение уровня CSA (наблюдалось также после применения доз 10 и 20 мг/кг).

Только после использования дозы морфина 20 мг/кг было отмечено снижение уровня CysGly в плазме, которое не сопровождалось изменениями уровня восстановленного GSH ни в плазме, ни в печени. Тем не менее, вероятно, и в этой опытной группе сохранялось торможение гамма-глутамильного цикла транспорта АК в клетку. В этой же группе было зарегистрировано повышение уровня Ctn в печени. Повышение уровня Gly в печени после применения дозы 40 мг/кг сохранялось и через 6 ч после введения морфина. Данная опытная группа была единственной, в которой достоверно повышался уровень общего Hcy плазмы. Отсутствие различий уровней Met и Ctn с контрольными может говорить о том, что вышеупомянутые механизмы предотвращения гипергомоцистеинемии через 1 ч после введения морфина в сроке 6 ч не действуют.

Уровни Gly в плазме крови и печени достоверно коррелировали ($r=0,88$) через 6 ч после введения морфина в дозе 20 мг/кг. Только в этой группе положительно коррелировали уровни GSH и Gly в печени, что может говорить об ограничении ско-

Таблица 2 – Уровни серосодержащих соединений в плазме крови (мкМ) и печени (нмоль/г) крыс после введения морфина гидрохлорида в сроке 6 ч, среднее \pm средняя ошибка среднего

Показатель	контроль, n=8	морфин 10 мг/г, n=8	морфин 20 мг/г, n=7	морфин 40 мг/г, n=9
Плазма				
CA	0,51 \pm 0,03	0,45 \pm 0,05	0,52 \pm 0,06	0,40 \pm 0,04
CSA	0,23 \pm 0,01	0,29 \pm 0,04	0,21 \pm 0,01	0,25 \pm 0,02
GSH	0,90 \pm 0,08	0,50 \pm 0,09*	0,92 \pm 0,09	0,41 \pm 0,05*
Ser	576,04 \pm 44,24	513,40 \pm 32,58	514,13 \pm 33,73	507,36 \pm 26,68
Gly	95,44 \pm 6,94	91,61 \pm 5,18	83,86 \pm 5,76	101,95 \pm 5,89
β Ala	2,27 \pm 0,23	3,20 \pm 0,24*	2,51 \pm 0,42	3,40 \pm 0,47
Tau	216,45 \pm 16,33	244,16 \pm 22,78	225,94 \pm 18,13	244,69 \pm 28,29
Met	62,73 \pm 4,15	56,99 \pm 4,14	52,64 \pm 3,14	67,89 \pm 6,26
Ctn	1,06 \pm 0,20	1,81 \pm 0,27*	0,75 \pm 0,09	2,23 \pm 0,55
Cys	69,01 \pm 4,81	66,86 \pm 4,64	54,35 \pm 6,03	86,21 \pm 6,20*
tHcy	4,73 \pm 0,36	4,78 \pm 0,50	4,64 \pm 0,63	6,90 \pm 0,83*
CysGly	8,02 \pm 0,46	8,45 \pm 0,81	5,92 \pm 0,69*	8,86 \pm 0,53
tGSH	34,05 \pm 2,30	29,36 \pm 2,69	28,71 \pm 1,26	35,51 \pm 3,08
Печень				
CA	3,57 \pm 1,07	2,51 \pm 0,34	3,51 \pm 0,88	2,84 \pm 0,53
CSA	7,24 \pm 0,94	22,24 \pm 3,60*	23,69 \pm 4,82*	24,82 \pm 7,57
GSH	8299,8 \pm 445,9	6682,5 \pm 653,1	8032,1 \pm 1391,1	9999,8 \pm 1830,1
Ser	1247,8 \pm 154,4	1251,9 \pm 159,7	1362,1 \pm 244,8	1899,9 \pm 297,4
Gly	805,8 \pm 24,8	938,3 \pm 97,4	1179,6 \pm 227,7	1537,4 \pm 263,4*
β Ala	102,47 \pm 24,39	79,70 \pm 6,50	121,67 \pm 16,09	171,62 \pm 29,50
Tau	2225,2 \pm 557,0	805,5 \pm 64,6*	1019,8 \pm 48,8*	1320,8 \pm 302,4
Met	35,54 \pm 2,91	39,89 \pm 3,74	44,26 \pm 5,29	58,82 \pm 16,68
Ctn	3,35 \pm 0,67	3,79 \pm 0,59	7,08 \pm 0,97*	4,68 \pm 1,60

рости синтеза GSH в печени доступностью Gly.

Заключение.

Влияние морфина на фонд свободных серосодержащих соединений в плазме крови и печени не является дозозависимым. В сроке 6 ч все зарегистрированные эффекты представляют собой опосредованные эффекты введения морфина. Основными проявлениями морфиновой интоксикации со стороны пула серосодержащих соединений являются торможение транспорта аминокислот в клетку, модулирующее влияние на реакции транссульфурирования и заключительные этапы синтеза таурина в печени. Последний эффект является единственным, который был более выражен через 6 ч после введения морфина. Доза 40 мг/кг приводит к развитию гипергомоцистеинемии через 6 ч, в более раннем сроке этому, вероятно, препятствует активация ресинтеза метионина и транссульфурирования.

Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований (грант № M13-030).

Литература

1. Лелевич, В.В. Нейромедиаторные нарушения в различных отделах головного мозга крыс при острой морфиновой интоксикации / В.В. Лелевич, С.В. Лелевич, Е.М. Дорошенко // Нейрохимия, 2009. – Т. 3, № 1. – С. 56–60.
2. Колбасова, Е.А. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови у женщин с хирургической и естественной менопаузой / Е.А. Колбасова, Н.И. Киселева, Е.М. Дорошенко, М.Н. Курбат, Я.И. Новгородская // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 84–90.
3. Разводовский, Ю.Е. Гепатопротекторные эффекты аминокислот с разветвленной углеводородной цепью и таурина при экспериментальной субхронической алкогольной интоксикации и отмене этанола / Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко, Н.И. Прокопчик, В.Ю. Смирнов, С.Ю. Островский // Биомедицинская химия. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 64–72.
4. Смирнов, В.Ю. Влияние композиции аминокислот с

Literature

1. Lelevich, V.V. Nejrromediatory'e narusheniya v razlichny'x otdelax golovnogogo mozga kry's pri ostroj morfinoj intoksikacii / V.V. Lelevich, S.V. Lelevich, E.M. Doroshenko // Nejroximiya, 2009. – Т. 3, № 1. – С. 56–60.
2. Kolbasova, E.A. Soderzhanie svobodny'x aminokislot v sy'vorotke krvi u zhenshin s xirurzhicheskoy i estostennoj menopauzoy / E.A. Kolbasova, N.I. Kiseleva, E.M. Doroshenko, M.N. Kurbat, Ya.I. Novogrodskaya // Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta. – 2013. – Т. 12, № 3. – С. 84–90.
3. Razvodovskij, Yu.E. Gepatoprotekorny'e e'ffekty' aminokislot s razvetvlennoj uglevodородной cep'yu i taurina pri e'ksperimental'noj subxronicheskoy alkogol'noj intoksikacii i otmene e'tanola / Yu.E. Razvodovskij, E.M. Doroshenko, N.I. Prokopchik, V.Yu. Smirnov, S.Yu. Ostrovskij // Biomeditsinskaya ximiya. – 2004. – Т. 50, № 1. – С. 64–72.
4. Smirnov, V.Yu. Vliyanie kompozicii aminokislot s

разветвленной углеводородной цепью, триптофана и таурина на обмен аминокислот в экспериментальных моделях алкоголизма / В.Ю. Смирнов, Ю.Е. Разводовский, Е.М. Дорошенко, С.Ю. Островский // Украинский биохимический журнал. – 2003. – Т. 75, № 4. – С. 101–107.

5. Курбат, М.Н. Влияние однократного поступления этанола на баланс серосодержащих аминокислот в коре больших полушарий / М.Н. Курбат, Я.И. Новогородская, Е.М. Дорошенко, И.Г. Астрасhevская // Современные проблемы гигиены, радиационной и экологической медицины: сб. науч. работ, посв. памяти проф. В.М. Нижегородова. Гродно: ГрГМУ, 2012. – С. 124–127.

6. Курбат, М.Н. Сравнительный анализ содержания серосодержащих аминокислот в таламической области крыс при введении морфина и его отмене / М.Н. Курбат, В.В. Лелевич // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 4. – С. 37–39.

7. Дорошенко, Е.М. Методика определения свободных аминокислот и их производных в тканях и биологических жидкостях человека методом высокоэффективной жидкостной хроматографии / Е.М. Дорошенко, Л.И. Нефёдов, А.А. Глазев // МВИ. МН 806-98. Утв. БелГИМ, 2008.

8. Дорошенко, Е.М. Содержание свободных аминокислот в тромбоцитах: взаимоотношения с аминокислотным пулом плазмы крови / Е.М. Дорошенко [и др.] // Здравоохранение Беларуси, 1994. – №12. – С.20–23.

9. Смирнов, В.Ю. Эффекты недостаточности таурина в формировании фонда аминокислот, их производных в центральной нервной системе и периферических тканях / В.Ю. Смирнов, Е.М. Дорошенко, Л.И. Нефёдов, Б.И. Горенштейн, Л.М. Караедова // Весці АН Беларусі. Сер. хім. навук, 1997, №2 — С. 83–92.

10. Наумов, А.В. Определение гомоцистеина методом ВЭЖХ с предколонной дериватизацией в микрообъемах биологических жидкостей / А.В. Наумов, Е.М. Дорошенко // Сborn. тез. Республиканской научной конференции по аналитической химии «Аналитика РБ-2010». Минск, 2010. – С. 138.

11. Durand, P. Hyperhomocysteinemia induced by folic acid deficiency and me-thionine load – applications of a modified HPLC method / P. Durand, [et al.] // Clin. Chim. Acta – 1996. – V. 252, N. 1. – P. 83–93.

12. Krijt, J. Measurement of homocysteine and other amino thiols in plasma: ad-vantages of using tris(2-carboxyethyl) phosphine as reductant compared with tri-n-butylphosphine / J. Krijt, M. Vacková, V. Kozich // Clin. Chem. – 2001 – V. 47, N. 10. – P.1821–1828.

razvjetvlennoj uglevodородnoj cep'yu, triptofana i taurina na obmen aminokislot v e'ksperimental'ny'x modelyax alkogolizma / V.Yu. Smirnov, Yu.E. Razvodovskij, E.M. Doroshenko, S.Yu. Ostrovskij // Ukrainiskij bioximicheskij zhurnal. – 2003. – T. 75, № 4. – S. 101–107.

5. Kurbat, M.N. Vliyanie odнократного postupleniya e'tanola na balans serosoderzhashhix aminokislot v kore bol'shix polusharij / M.N. Kurbat, Ya.I. Novogrodskaya, E.M. Doroshenko, I.G. Astrashevskaya // Sovremenny'e problemy' gigeny', radiacionnoj i e'kologicheskoy mediciny': sb. nauch. rabot, posv. pamyati prof. V.M. Nizhegorodova. Grodno: GrGMU, 2012. – S. 124–127.

6. Kurbat, M.N. Sravnitel'ny'j analiz sodержaniya serosoderzhashhix aminokislot v talamicheskoy oblasti kry's pri vvedenii morfina i ego otmene / M.N. Kurbat, V.V. Lelevich // Zhurnal GrGMU. – 2007. – № 4. – S. 37–39.

7. Doroshenko, E.M. Metodika opredeleniya svobodny'x aminokislot i ix proizvodny'x v tkanyax i biologicheskix zhidkostyax cheloveka metodom vy'sokoe'ffektivnoj zhidkostnoj xromatografii / E.M. Doroshenko, L.I. Nefyodov, A.A. Glazev // MVI. MN 806-98. Utv. BelGIM, 2008.

8. Doroshenko, E.M. Soderzhanie svobodny'x aminokislot v trombocitax: vzaimootnosheniya s aminokislotny'm pulom plazmy' krovi / E.M. Doroshenko [i dr.] // Zdravooxranenie Belarusi, 1994. – №12. – S.20–23.

9. Smirnov, V.Yu. E'ffekty' nedostatochnosti taurina v formirovanii fonda aminokislot, ix proizvodny'x v central'noj nervnoj sisteme i perifericheskix tkanyax / V.Yu. Smirnov, E.M. Doroshenko, L.I. Nefyodov, B.I. Gorenshitejn, L.M. Karaedova // Vesci AN Belarusi. Ser. xim. navuk, 1997, №2 — S. 83–92.

10. Naumov, A.V. Opredelenie gomocisteina metodom VE'ZhX s predkolonochnoj derivatizaciej v mikroob'emax biologicheskix zhidkostej / A.V. Naumov, E.M. Doroshenko // Sborn. tez. Respublikanskoj nauchnoj konferencii po analiticheskoy khimii «Analitika RB-2010». Minsk, 2010. – S. 138.

11. Durand, P. Hyperhomocysteinemia induced by folic acid deficiency and me-thionine load – applications of a modified HPLC method / P. Durand, [et al.] // Clin. Chim. Acta – 1996. – V. 252, N. 1. – P. 83–93.

12. Krijt, J. Measurement of homocysteine and other amino thiols in plasma: ad-vantages of using tris(2-carboxyethyl) phosphine as reductant compared with tri-n-butylphosphine / J. Krijt, M. Vacková, V. Kozich // Clin. Chem. – 2001 – V. 47, N. 10. – P.1821–1828.

HOMOCYSTEINE LEVELS AND INDICATORS OF THE POOL OF FREE SULFUR-CONTAINING COMPOUNDS IN PLASMA AND LIVER OF RATS WITH ACUTE ADMINISTRATION OF MORPHINE HYDROCHLORIDE IN VARIOUS DOSES

Novogrodskaya Ya.I., Doroshenko Ye.M., Kurbat M.N.

Educational Establishment «Grodno State Medical University», Grodno, Belarus

Aim of study: evaluation of the relationships inside metabolic pool of sulfur-containing amino acids in experimental acute morphine intoxication. Amino acids in plasma and liver were determined by high performance liquid chromatography. Single administration of morphine was found to slow down the transport of amino acids as well as shift the rate of transsulfuration and final reactions of taurine synthesis in liver (the latter was more pronounced in 6 h following morphine administration. Dose of 40 mg/kg led to the rise of the homocysteinemia by 6 h after administration.

Keys words: sulfur-containing amino acids, blood plasma, liver, morphine.

Адрес для корреспонденции: e-mail: yananovogrodskaya@mail.ru

Поступила 24.01.2014