

УДК 615. 212. 7: 577. 154: 616. 36 - 092. 9  
©Лелевич

## ДОЗОЗАВИСИМЫЕ ЭФФЕКТЫ МОРФИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ ГЛИКОЛИЗА В ПЕЧЕНИ КРЫС

*С. В. Лелевич*

Гродненский государственный медицинский университет,  
230015, Беларусь, г. Гродно, ул. Горького, 80  
тел.: (8-01522) 2-45-34, факс.: (0152) - 33-53-41

Изучено влияние острой морфиновой интоксикации (10, 20 и 40 мг/кг массы тела) на функционирование гликолиза в печени крыс. Наибольший эффект проявляется при дозе 10 мг/кг и заключается в активации ключевых ферментов гликолиза - гексокиназы, глюкокиназы и фосфофруктокиназы. При этом повышается содержание глюкозы в крови и ткани печени. Увеличение дозы морфина не изменяет активность ферментов гликолиза, понижая содержание глюкозы и глюкозо-6-фосфата.

**Ключевые слова:** морфин, гликолиз, гексокиназа, глюкокиназа, фосфофруктокиназа, глюкоза

**ВВЕДЕНИЕ.** К настоящему времени накоплен обширный экспериментальный и клинический материал по детальному изучению поведенческих, неврологических и биохимических нарушений, вызываемых морфином [1]. Достаточно подробно изучены центральные нейрхимические механизмы формирования морфиновой зависимости. Острая морфиновая интоксикация приводит к снижению уровня дофамина в среднем мозге, гипоталамусе и коре больших полушарий [2]. Изменений содержания серотонина в мозге при однократном назначении морфина не обнаружено [3], а уровень норадреналина в ЦНС, высвобождение его из синапсом при этом увеличиваются [4]. Длительное введение морфина приводит к изменениям количества и свойств опиоидных рецепторов [5]. Это вызывает изменение метаболизма эндогенных опиоидных пептидов, за которым следуют изменения других, сопряженных с опиатной, пептидных и нейромедиаторных систем. Однако, помимо центральных эффектов, морфин оказывает влияние на метаболический фон во многих органах. Хроническое введение морфина приводит к активации процессов перекисного окисления липидов в печени и миокарде [6]. При этом повышается активность трансаминаз, снижается концентрация витаминов Е и С. Введение животным морфина в течение 5 недель приводит к двукратному увеличению удельной радиоактивности белков в сыворотке крови и скелетных мышцах [7]. При этом биосинтез белка в мозге увеличивается на 32 %, а в почках на 17 %.

Морфин оказывает определенное влияние на состояние углеводно-энергетического обмена. Введение морфина в семенники крыс приводит (через 1 и 4 часа) к снижению в них активности лактатдегидрогеназы и сорбитолдегидрогеназы [8]. При 6-дневном введении морфина снижается содержание некоторых субстратов гликолиза и ЦТК в печени [9]. Удлинение сроков введения наркотика до

### ЭФФЕКТЫ МОРФИНА НА ГЛИКОЛИЗ

5 недель приводит к нормализации уровня этих субстратов, что может свидетельствовать о реализации компенсаторных метаболических механизмов в данных условиях.

Целью данной работы явилось изучение дозозависимых эффектов морфина гидрохлорида на функционирование гликолиза в печени крыс.

**МЕТОДИКА.** Опыты проведены на 32 беспородных крысах-самцах массой 160-180 г., разбитых на 4 группы. Животных содержали на стандартном пищевом рационе вивария при свободном доступе к воде. Острую морфиновую интоксикацию вызывали однократным внутривентральным введением 1 % раствора морфина гидрохлорида. Животные 2-й группы получали наркотик в дозе 10 мг/кг массы тела, 3-й группы - 20 мг/кг, 4-й - 40 мг/кг. Контрольным особям (группа 1) вводили эквивалентное количество 0,9 % раствора NaCl. Декапитацию крыс проводили через 1 час после инъекции. Активность ферментов определяли в надосадочной фракции гомогената печени (центрифугирование при 10000 g в течении 20 мин). Активность гексокиназы (ГК) (КФ 2.7.1.1) и глюкокиназы (ГЛК) (КФ 2.7.1.2) определяли в системе, сопряженной с глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой [10]. Активности фосфофруктокиназы (ФФК) (КФ 2.7.1.11) определяли как описано [11]. В безбелковых центрифугатах определяли содержание глюкозы [12], глюкозо-6-фосфата [13] и пирувата [14]. Содержание глюкозы в крови определяли глюкозооксидазным методом с использованием стандартных наборов "Анализ - X". Белок определяли по методу Лоури.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ.** Назначение морфина гидрохлорида в дозе 10 мг/кг массы тела приводит к активации ключевых ферментов гликолиза в печени (табл.). Активность ГК при этом статистически значимо повышается на 55% ( $p < 0,01$ ), а ГЛК на 36 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контрольной группой. Одновременно отмечается увеличение активности лимитирующего фермента гликолиза - ФФК на 31 % ( $p < 0,02$ ). Синхронное изменение активности трех вышеперечисленных ферментов свидетельствует о повышении поточной скорости гликолиза в печени на фоне однократного назначения морфина в дозе 10 мг/кг. Выявленные эффекты, в определенной степени, могут быть обусловлены повышением содержания глюкозы в данных экспериментальных условиях (рис.). Уровень глюкозы в печени у особей 2-й группы имеет тенденцию к повышению, увеличиваясь на 21 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем.

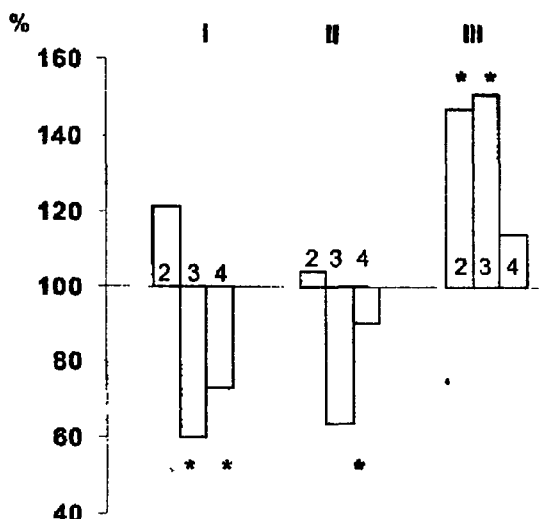


Рисунок.

Содержание глюкозы (I), глюкозо-6-фосфата (II) и пирувата (III) в печени крыс при однократном введении различных доз морфина гидрохлорида. За 100% приняты значения соответствующих показателей в контрольной группе. 2 - 4: номера экспериментальных групп;

\* - статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой.

### ЭФФЕКТЫ МОРФИНА НА ГЛИКОЛИЗ

Данный эффект морфина может являться следствием либо активации распада гликогена в этом органе, либо повышением доставки глюкозы по кровеносной системе. Последнее предположение подтверждается увеличением содержания глюкозы в сыворотке крови при введении наркотика (от  $5,01 \pm 0,32$  до  $6,38 \pm 0,45$  ммоль/л соответственно,  $p < 0,05$ ). Это согласуется с данными о повышении профиля гликемии у животных при введении аналогичной дозы морфина [15]. Содержание глюкозо-6-фосфата у особей 2-й группы не изменяется. В то же время у них отмечается статистически значимое увеличение уровня пирувата (рис.). Соотношение полученных результатов с указаниями на угнетение гликолиза в печени при 6-дневном назначении морфина в дозе 30 мг/кг [9] позволяют сделать заключение, что эффекты данного наркотика на гликолиз определяются длительностью его введения и дозой.

Увеличение дозы вводимого морфина до 20 мг/кг приводит к эффектам, отличающимся от таковых у животных 2-й группы. Активность изучаемых ферментов гликолиза у особей 3-й группы не отличаются от контрольного уровня (табл.). В то же время она ниже, чем у животных, получавших вдвое меньшую дозу наркотика. Так, скорость ГК снижается в сравнении с особями 2-й группы на 17 % ( $p > 0,05$ ), ГЛК - на 41 % ( $p < 0,01$ ), а ФФК - на 19 % ( $p > 0,05$ ). Содержание глюкозы в печени при этом понижается на 40 % в сравнении с контролем, а уровень глюкозо-6-фосфата - на 36 % (рис.). Противоположные сдвиги отмечаются и по концентрации пирувата - она повышается на 51% к контрольному уровню.

Снижение содержания субстратов начальных реакций гликолиза у особей 3-й группы может быть связано с активацией этого метаболического пути в более ранние сроки. Косвенно об этом свидетельствуют данные об активации ферментов гликолиза у животных 2-й группы, а также повышение содержания пирувата у особей данной группы. Профиль гликемии при этом статистически значимо не отличается от контрольного уровня.

Введение морфина в дозе 40 мг/кг не приводит к изменению активности ферментов гликолиза в сравнении с контролем (табл.). При этом активность ГК понижена в сравнении с особями 2-й группы, а ГЛК статистически значимо повышена в сравнении с 3-й группой. Содержание глюкозы в печени понижается на фоне назначения большой дозы наркотика на 27 % ( $p < 0,05$ ). Уровень глюкозо-6-фосфата и пирувата при этом не отличается от контроля (рис.).

Таким образом, морфин при однократном назначении оказывает влияние на состояние ферментов гликолиза в печени. Наибольший эффект проявляется при дозе 10 мг/кг и заключается в активации ключевых ферментов данного метаболического пути. Это может быть обусловлено повышением содержания глюкозы в крови и ткани печени в данных условиях. При введении аналогичной дозы морфина схожие наибольшие изменения наблюдаются в метаболизме нейроактивных аминокислот в коре больших полушарий головного мозга [16], что согласуется с превалированием при острой морфиновой интоксикации процессов возбуждения. Увеличение дозы морфина до 20 и 40 мг/кг не изменяет активность ключевых ферментов гликолиза, понижая содержание глюкозы и глюкозо-6-фосфата.

*Таблица.* Активность ферментов гликолиза (нмоль/мин·мг белка) в печени крыс при однократном введении различных доз морфина гидрохлорида

Фермент	Экспериментальные группы				p
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа	
Гексокиназа	$2,77 \pm 0,19$	$4,30 \pm 0,45$	$3,13 \pm 0,35$	$3,06 \pm 0,30$	$p_{1-2} < 0,01$ ; $p_{2-4} < 0,05$ ; $p_{2-3} > 0,05$
Глюкокиназа	$6,63 \pm 0,71$	$9,01 \pm 0,82$	$5,31 \pm 0,61$	$7,98 \pm 0,80$	$p_{1-2} < 0,05$ ; $p_{2-3} < 0,01$ ; $p_{3-4} < 0,02$
Фосфофруктокиназа	$9,14 \pm 0,59$	$12,02 \pm 0,80$	$9,77 \pm 0,90$	$9,65 \pm 1,40$	$p_{1-2} < 0,02$ ; $p_{2-3} < 0,05$

ЛИТЕРАТУРА

1. Лелевич В. В., Селевич М. И., Панченко Л. Ф. и др. (1999) Вопросы мед. химии, № 5, 357-367.
2. Анохина И. П. (1982) в кн. Актуальные вопросы наркомании. Омск, с. 3-6.
3. Atbee L. (1980) *Biol. Med.*, **58**, 38-44.
4. Калман М., Чифликян М., Арменян А. и др. (1986) *Нейрохимия*, **5**, 286-290.
5. Мещяряков А. Ф., Судаков С. К. (1991) Вопросы наркологии, **2**, 33-39.
6. Панченко Л. Ф., Пирожков С. П., Соловьева А. Г. (1991) 5 Конф. биохимиков респ. Сред. Азии и Казахстана (Ташкент), с. 79.
7. Сумкова В. В., Стогний Н. А., Касьянова Н. Н. (1992) *Укр. биохим. журн.*, **64**(4), 116-119.
8. Sreenivasan P., Vijagan E. (1996) *Indian J. Exp. Biol.*, **34**(4), 363-365.
9. Гулый М. Ф., Синицкий Н. А., Стогний Н. А. и др. (1992) Вопросы мед. химии, **38**(3), 48-50.
10. Salas M., Vinuela E., Sols F. (1963) *J. Biol. Chem.*, **238**, 3535-3538.
11. Underwood A., Newsholme E. (1965) *Biochem. J.*, **95**, 868-875.
12. Мильман Л. С., Юровицкий Ю. Г., Ермолаева Л. П. (1974) Методы биологии развития. М., с. 415-433.
13. Hohorst H., Krentz F., Bucher T. (1959) *Biochem. Z.*, **332**, 18-46.
14. Прохорова М. И. (1982) Методы биохимических исследований, Л., 272с.
15. Ali B. (1995) *Endocrinology*, **136** (1), 407-409.
16. Курбат М. И., Лелевич В. В. (2002) *Эксперим. и клин. фармакол.*, **65**(5), 27-28

Поступила 30.04.2003

DOSE-DEPENDENT EFFECTS OF MORPHINE HYDROCHLORIDE ON THE FUNCTION-  
ING OF GLYCOLYSIS IN THE RAT LIVER

*S.V. Lelevich*

Grodno State Medical University, ul.Gorkogo, 80, Grodno, 230015 Belarus  
tel.: (01522) 2-45-34; fax: (0152) 33-53-41

The effect of acute morphine intoxication (10, 20 and 40 mg/kg body weight) on the functioning of glycolysis in the rat liver was studied. The most pronounced effect was noted at the dose of 10 mg/kg. It included activation of key glycolytic enzymes: hexokinase, glucokinase and phosphofructokinase and increase blood and liver tissue glucose being increased. The elevated morphine dose did not change glycolytic enzyme activities, decreasing glucose and glucose-6-phosphate contents.

**Key words:** morphine, glycolysis, hexokinase, glucokinase, glucose, phosphofructokinase.