

УДК 547.015+615.212.7.015.156.015.4
© Коллектив авторов

ХРОНИЧЕСКАЯ МОРФИНОВАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ И ОБМЕН НЕЙРОАКТИВНЫХ АМИНОКИСЛОТ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС

А.Г. Виницкая, М.Н. Курбат, А.В. Козловский, В.В. Лелевич

Лаборатория медико-биологических проблем наркологии ЦНИЛ, кафедра
биохимии, Гродненский государственный медицинский университет,
Беларусь, 230015 г. Гродно, ул. Горького, 80;
тел.: (0152) 33-55-59, факс. (0152) 33-53-41,
эл. почта: vinnic@grsmi.unibel.by

Исследовали влияние хронической морфиновой интоксикации различной длительности (7, 14 и 21 суток) на содержание нейроактивных аминокислот (ГАМК, глутамата, глутамина, аланина, аспартата, глицина, таурина) и ферментов их обмена (ГАМК-трансаминазы, дегидрогеназы янтарного полуальдегида, аланин- и аспартаминотрансферазы) в отделах мозга крыс с высоким содержанием ГАМК-ергических нейронов. В коре больших полушарий во все сроки хронической морфиновой нагрузки наблюдали значительное уменьшение уровня глутамата и увеличение - ГАМК и аспартата. В стволе мозга морфинизированных животных отмечено достоверное увеличение концентраций ГАМК, глутамина и таурина, с тенденцией к их уменьшению по мере увеличения срока интоксикации. В этом же отделе мозга наблюдали дозозависимое увеличение уровней глутамата, аспартата и глицина по мере удлинения срока введения наркотика. В мозжечке увеличение срока введения морфина до 21 суток привело к снижению роста концентраций ГАМК, глутамата, аланина и глицина. При 21-дневной морфинизации животных наблюдали наиболее выраженное угнетение активностей СДГ и ЦО в стволе и мозжечке.

Наблюдаемые сдвиги в динамике уровней исследуемых аминокислот и активности ферментов их обмена могут носить характер опосредованной адаптации отделов мозга с низкой и высокой концентрацией опиатных рецепторов на длительное введение наркотика. Увеличение срока фармакологического воздействия усиливает обозначенные тенденции, и может сигнализировать о скрытой готовности нервной ткани к генерации симптомов абстинентного синдрома при отмене морфина.

Ключевые слова: хроническая морфиновая интоксикация, ГАМК-шунт, сукцинатдегидрогеназа, цитохромоксидаза, нейроактивные аминокислоты

ВВЕДЕНИЕ. В последние годы в Беларуси диагноз "опийная наркомания" выставляется все большему количеству потребителей психоактивных веществ [1]. Показано, что в основе развития физической зависимости от опиатов (в частности, морфина) лежат изменения на уровне метаболизма и функционирования нервной ткани [2,3]. Для моделирования опийной зависимости широко используется

НЕЙРОАКТИВНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПРИ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

центральный наркотический анальгетик - морфина гидрохлорид, который равномерно распределяется по отделам головного мозга, независимо от концентрации в них опиатных рецепторов [4]. Имеются сведения об участии пейромединаторных аминокислот возбуждения (глутамат, аспартат) и торможения (глицин, ГАМК) в проявлении действия алкоголя и опиатов, вызывающих физическую зависимость при длительном поступлении в организм [3,5,6]. Данные биохимических и фармакологических исследований свидетельствуют о вовлечении системы γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) в реализацию ряда эффектов морфина, формирование толерантности и зависимости от наркотика [3,5]. Полагают, что около 17% от всей активности ЦТК в целом мозге приходится на обходной путь превращения α -кетоглутарата в сукцинат через переаминирование ГАМК, и анаплеротический ГАМК-шунт используется клетками нервной ткани для восполнения дефицита субстратов и энергии при некоторых экстремальных воздействиях [6-8].

Целью данного исследования явилась комплексная оценка изменений концентраций ряда нейроактивных аминокислот и определение особенностей катаболизма γ -аминомасляной кислоты в отделах мозга крыс с высоким содержанием ГАМК-ергических нейронов (большие полушария, ствол и мозжечок) после хронической морфиновой интоксикации различной длительности.

МЕТОДИКА. Эксперименты были выполнены на белых беспородных крысах самцах массой 180-200 г. Животные были разделены на четыре группы по восемь особей в каждой из них. Контрольным животным вводили эквивалентные количества 0,9% раствора хлорида натрия (I группа). Хроническую морфиновую интоксикацию вызывали внутривентральным (в/вр) введением 1% раствора морфина гидрохлорида, модифицируя известную из литературы методику [9]. Во II группе крыс использовали следующую схему введения наркотика в течение 7 суток: 1-2 сутки морфин вводили в суммарной суточной дозе 10 мг/кг (дважды в сутки), 3-4 сутки – в дозе 20 мг/кг и 5-7 сутки – в дозе 40 мг/кг массы тела. В III группе морфин вводили в течение 14 суток: 1-2 сутки – в суммарной суточной дозе 10 мг/кг, 3-4 сутки – в дозе 20 мг/кг, 5-14 сутки – в суммарной дозе 40 мг/кг. В IV группе в/вр введение морфина увеличили до 21 суток по следующей схеме: 1-2 сутки использовали суммарную суточную дозу 10 мг/кг, 3-4 сутки – доза 20 мг/кг, 5-21 сутки – суммарная суточная доза 40 мг/кг. Декапитацию крыс проводили через 1 час после последней инъекции морфина и физиологического раствора, извлекали головной мозг и быстро выделяли кору больших полушарий, ствол и мозжечок.

В гомогенатах отделов мозга крыс определяли активность сукцинатдегидрогеназы (СДГ; КФ 1.3.99.1) [12], цитохромоксидазы (ЦО; КФ 1.9.3.1), ГАМК-аминотрансферазы (ГАМК-Т; КФ 2.6.1.19) и дегидрогеназы янтарного полуальдегида (ЯПА-ДГ; КФ 1.2.1.24) [10,11]. Белок определяли по методу Лоури [12]. Содержание нейроактивных аминокислот (ГАМК, глутамат, глутамин, глицин, аланин, аспартат) в хлорных экстрактах структур мозга определяли посредством катионообменной хроматографии одноколоночным методом на автоматическом анализаторе аминокислот Т-339М по модифицированному методу Benson, Peterson [13]. Достоверность различий между группами оценивали параметрическим методом с применением t критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ. Согласно данным литературы, в/вр введение крысам морфина в течение 7-14 суток приводит к формированию у них физической зависимости от наркотика, и его отмена сопровождается появлением симптомов абстинентного синдрома [9].

На 7-е сутки после введения морфина (II группа) в коре больших полушарий наблюдали повышение уровня аспартата на 53,8% и значительное на 74,7% уменьшение концентрации глутаминовой кислоты без достоверных сдвигов других исследуемых показателей (таблица; рис. 1). По последним данным, в нейронах коры больших полушарий присутствуют две различные популяции

митохондрий с высокой и низкой скоростью превращения субстратов в ЦТК. Если в первом случае имеет место обычный оборот субстратов с целью производства энергии, то во второй популяции митохондрий из метаболитов ЦТК синтезируются, главным образом, глутамат, ГАМК и аспартат [8]. По другим сведениям, в корковых структурах соотношение окислительного метаболизма глюкозы и глутаматного цикла равно 1:1, и большинство энергии, производимой в коре используется для функционирования глутаматергических нейронов [14]. На основании этих данных можно предположить, что значительное падение уровня глутамата в коре больших полушарий свидетельствует о низкой активности глутаматергических нейронов в этом отделе мозга на фоне длительной морфиновой интоксикации (рис. 1).

Таблица. Активность ферментов катаболизма ГАМК, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и цитохромоксидазы (ЦО) в структурах мозга крыс при хронической морфиновой интоксикации (ХМИ) различной длительности (нмоль/ мг белка мин; n = 8)

Группы Показатели	I. Контроль	II. ХМИ - 7 суток	III. ХМИ - 14 суток	IV. ХМИ - 21 суток
Кора больших полушарий				
ГАМК-Т	1,06 ± 0,10	1,04 ± 0,08	0,918 ± 0,126	1,38 ± 0,06 *
ЯПА-ДГ	14,78 ± 0,28	13,18 ± 0,87	14,43 ± 0,91	10,74 ± 0,21 *
СДГ	29,53 ± 0,80	27,56 ± 0,074	29,03 ± 0,49	27,73 ± 1,07
ЦО	5,64 ± 0,05	6,55 ± 0,85	6,68 ± 0,17 *	5,46 ± 0,47
Ствол				
ГАМК-Т	0,675 ± 0,131	1,59 ± 0,17 *	1,45 ± 0,17 *	1,50 ± 0,19 *
ЯПА-ДГ	12,51 ± 0,93	11,99 ± 0,27	11,23 ± 0,24	13,67 ± 0,067
СДГ	30,68 ± 1,08	27,83 ± 1,62	30,53 ± 0,98	26,52 ± 0,87 *
ЦО	4,98 ± 0,04	3,85 ± 0,50	5,98 ± 0,30	3,39 ± 0,55 *
Мозжечок				
ГАМК-Т	0,608 ± 0,131	0,958 ± 0,053 *	1,05 ± 0,12	1,07 ± 0,15
ЯПА-ДГ	10,65 ± 0,43	11,50 ± 0,48	14,06 ± 1,35 *	12,23 ± 2,07
СДГ	24,79 ± 1,33	23,74 ± 0,53	26,38 ± 1,43	23,72 ± 1,72
ЦО	3,66 ± 0,12	5,18 ± 0,31 *	5,05 ± 0,43 *	2,67 ± 0,09 *

Примечание: здесь представлены средние (± ошибка средней) величины удельной активности ферментов в контроле и опыте.

* - p < 0.05 достоверные различия между контрольной и опытными группами.

В стволе и мозжечке мозга крыс II группы на фоне накопления ГАМК было отмечено снижение (ствол) и повышение (мозжечок) уровней глутамата на 37,7% и 28,1%, соответственно (рис. 2, 3). Содержание глутамин достоверно увеличилось только в стволе на 103,5% (рис. 2). В обеих изученных структурах мозга зафиксирована активация ГАМК-Т на 135,5% (ствол) и на 57,6% (мозжечок) (таблица). Через 7 суток после введения морфина увеличилось содержание таурина и глицина в стволе (рис. 2), а аланина и глицина - в мозжечке (рис. 3). Активность ЦО в мозжечке превышала контроль на 41,5% (таблица). По данным литературы, в стволовой части мозга присутствует большее количество опиатных рецепторов по сравнению с корой больших полушарий и мозжечком [15]. В стволе и мозжечке обнаруживается более высокая концентрация ГАМК-ергических проводящих путей [16]. Другие авторы полагают, что в этих отделах мозга (в большей степени в мозжечке) преобладает обходной путь синтеза янтарной кислоты из ГАМК (ГАМК-шунт) по сравнению с обычным путем ее образования через α-кстоглутаратдегидрогеназный комплекс [17].

НЕЙРОАКТИВНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПРИ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

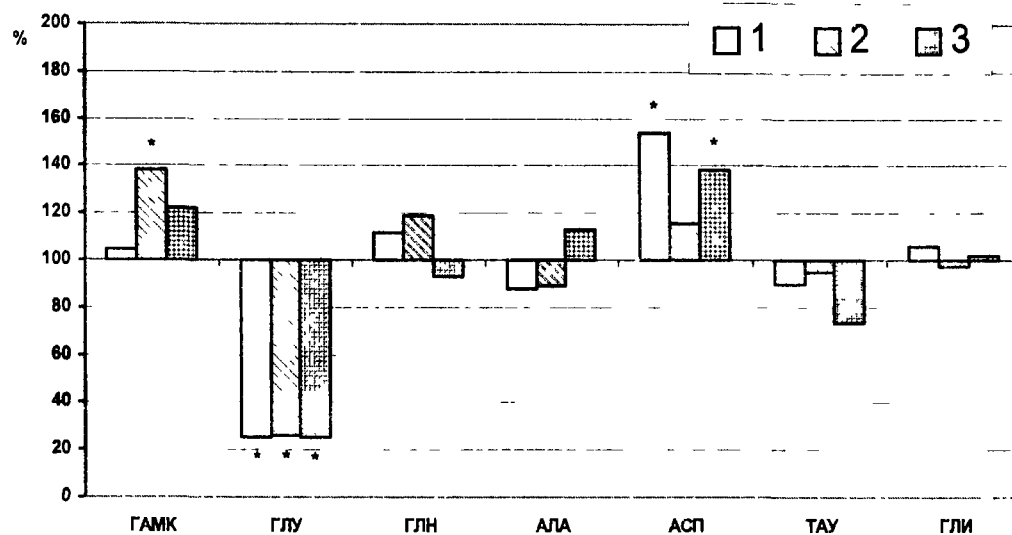


Рисунок 1.

Влияние хронической морфиновой интоксикации на содержание нейроактивных аминокислот в коре больших полушарий мозга крыс. (Здесь и на рисунках 2 и 3: По оси ординат - концентрации аминокислот в % к контролю; по оси абсцисс - 1. - ХМИ - 7 суток, 2. - ХМИ- 14 суток, 3 - ХМИ - 21 сутки.

* - $p < 0,05$ по сравнению с контролем)

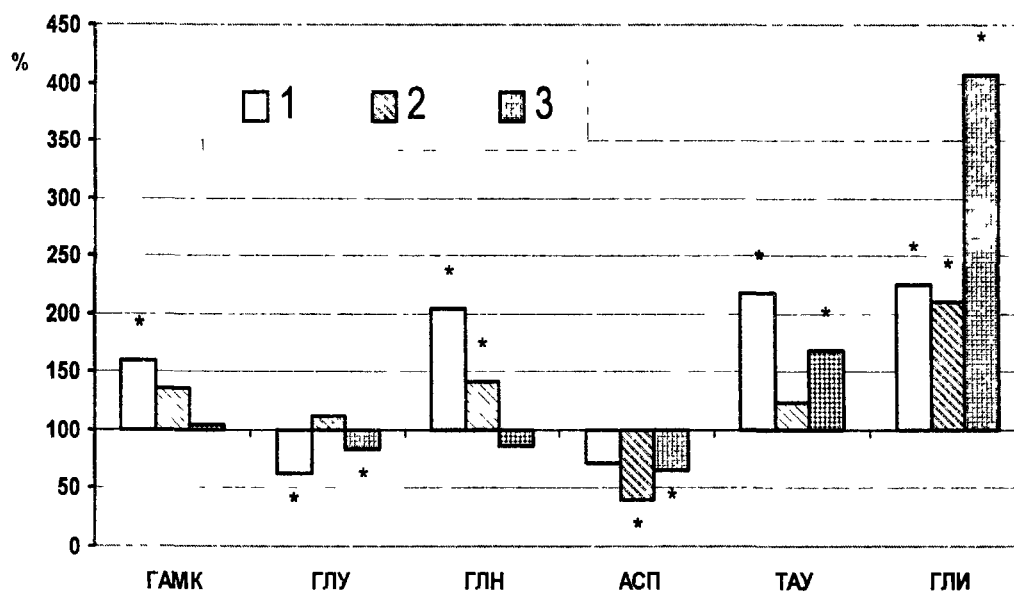


Рисунок 2.

Влияние хронической морфиновой интоксикации на содержание нейроактивных аминокислот в стволе мозга крыс.

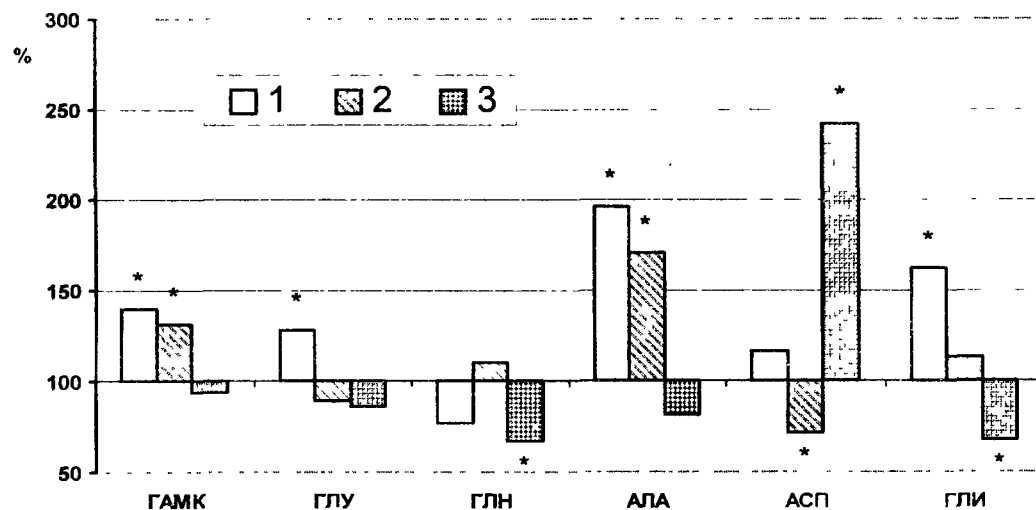


Рисунок 3.

Влияние хронической морфиновой интоксикации на содержание нейроактивных аминокислот в мозжечке мозга крыс.

Таким образом, повышение уровня ГАМК на фоне активации ГАМК-Т в стволе и мозжечке может свидетельствовать об активации в этих отделах ГАМК-ергического проведения за счет того, что фермент синтеза ГАМК – глутаматдекарбоксилаза, находится в телах нейронах, а ГАМК-Т – преимущественно в астроцитах [16]. Параллельное увеличение концентрации глицина в стволе и мозжечке крыс этой группы также может указывать на активацию тормозных процессов в этих отделах головного мозга на фоне хронической морфинизации животных. По данным литературы, в нейронах основным источником ГАМК является глутамат, который образуется из глутамин, поступающего из окружающих синапс глиальных клеток [8,9,18]. Следовательно, в стволе мозга крыс этой группы глутаминовая кислота могла использоваться двояко: в нервных окончаниях из нее образовывалась ГАМК, а в глиальных клетках – глутамин. В мозжечке 7-дневное введение морфина, по-видимому, вызывало сдвиг продукции из глутамата аланина и ГАМК, но не глутамин, содержание которого достоверно не изменялось.

Интересным фактом является повышение уровней таурина в стволе и глицина в стволе и мозжечке в этой группе животных (рис. 2, 3). По последним данным, в головном мозге млекопитающих таурин выполняет функции тормозного нейромодулятора NMDA-рецепторов и агониста ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов [18]. Таурин образуется при декарбоксилировании цистеинсульфоната; полагают, что активность декарбоксилазы цистеинсульфоната изменяется параллельно с глутаматдекарбоксилазой, так как эти два фермента могут находиться в одном метаболическом компартменте нервного окончания [20]. Таким образом, увеличение концентраций ГАМК и таурина в стволе мозга крыс этой группы может свидетельствовать о параллельной активации их синтеза в нервном окончании.

Значительное увеличение глицина в стволе и мозжечке крыс этой группы при хронической морфинизации животных может свидетельствовать о важной роли этой аминокислоты в развитии адаптации этого отдела к длительному присутствию наркотика. Известно, что в ЦНС глицинергические синапсы, в основном, локализованы в стволе и спинном мозге и меньше – в мозжечке [21]. По мнению автора, некоторые тормозные синапсы в этих отделах мозга могут продуцировать глицин наряду с ГАМК, что доказывает не только нейромедиаторную, но и нейромодуляторную функцию глицина [21]. Можно предположить, что в этих отделах мозга увеличение содержания данной

НЕЙРОАКТИВНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПРИ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

аминокислоты носит вторичный характер в ответ на длительное действие морфина на μ -опиатные рецепторы.

Увеличение срока введения морфина до 14 суток (III группа) привело к повышению в коре больших полушарий содержания ГАМК на 38,5% при сохранении снижения содержания глутамата на 74,3%, что может свидетельствовать об активном синтезе ГАМК из глутамата в нервных окончаниях (рис. 1). При этом активности изученных ферментов ГАМК-шунта не изменились, а активность ЦО повысилась на 18,4% (таблица). В стволе мозга крыс этой группы активация ГАМК-Т на 114,8% сопровождалась тенденцией к увеличению уровня ГАМК, достоверным повышением концентраций глутамина и глицина при снижении уровня аспартата (таблица; рис. 2). Активация синтеза глутамина в нервной ткани может свидетельствовать о защитной реакции организма по уменьшению токсической продукции ионов аммония, которая активируется во время некоторых интоксикаций [22].

В мозжечке 14-дневное введение морфина привело к активации обоих ферментов ГАМК-шунта - ГАМК-Т и ЯПА-ДГ, а также ЦО на 72,7%, 32% и 37,95%, соответственно (таблица). Существует мнение, что мозжечок обладает наибольшей концентрацией ГАМК-катаболизирующих ферментов и ГАМК-ергических нейронов по сравнению с корой и стволовой частью мозга [16]. На фоне повышенной окислительной деградации ГАМК мы наблюдали увеличение в гомогенатах мозжечка уровней ГАМК и аланина на фоне снижения содержания аспартата (рис.3). Эти изменения могут указывать на активацию в этом отделе мозга ГАМК-ергического проведения, а накопление аланина, по-видимому, свидетельствует об его активном синтезе в глиальных клетках, где он аккумулируется как дополнительный энергетический субстрат для нейронов [7,14,19].

При увеличении срока морфинизации до 21 суток (IV группа), в отделах мозга крыс были отмечены наиболее выраженные сдвиги в изученных показателях по сравнению с группами крыс, получавшими морфин более короткое время. В коре больших полушарий наблюдали активацию ГАМК-Т на 30,2% и снижение активности ЯПА-ДГ на 27,3% (таблица). Концентрация глутамата в этом отделе мозга также была значительно ниже контроля на фоне тенденции к увеличению уровня ГАМК и достоверного повышения содержания аспартата на 38,4% (рис. 1). В стволе мозга крыс этой группы активация ГАМК-Т на 122,2% сопровождалась достоверным снижением активностей СДГ и ЦО на 13,7% и 31,9%, соответственно (таблица). При этом снижение концентраций глутамата и аспартата (на 16,5% и 33,8%) в стволе сопровождалось значительным ростом содержания таурина и глицина на 68,9% и 306,4%, соответственно (рис. 2). В мозжечке крыс этой группы сохранилась активация ГАМК-Т на 75,9% и снизилась активность ЦО на 27,1% (таблица). Снижение уровней глутамина и глицина произошло на фоне значительного увеличения содержания аспартата на 141,9% (рис. 3).

Можно предположить, что хроническая морфиновая интоксикация максимальной длительности вызывает наиболее значимое нарушение процессов производства энергии в ЦТК и цепи тканевого дыхания, о чем свидетельствуют низкие активности СДГ и ЦО в стволе и мозжечке. В этом случае, активации ГАМК-Т явно недостаточно для восполнения синтеза янтарной кислоты и компенсации снижения оборота субстратов в ЦТК на фоне длительной морфиновой интоксикации. Эти данные подтверждаются результатами исследований других авторов, наблюдавших угнетение в ткани мозга активности ряда ферментов и снижения концентрации некоторых промежуточных продуктов ЦТК на фоне хронической морфиновой интоксикации [23]. Интересно, что 21-дневная нагрузка морфином привела в стволе мозга к наиболее значительному (4-х кратному) повышению уровня глицина. Можно предположить, что источником глицина являются глутамат, аспартат и, по-видимому, пируват, количество которого уменьшается в мозге при хронической морфиновой интоксикации [23].

Таким образом, длительное поступление морфина в организм животных приводит к формированию в ткани мозга серьезного дисбаланса в уровнях нейроактивных аминокислот, а также изменяет компенсаторную мощь обходного пути производства субстратов ЦТК – катаболизма ГАМК. Степень и направленность этих изменений определяется, по-видимому, как длительностью введения наркотика, так и реакцией опиатных рецепторов в отдельных отделах мозга, связанных и не связанных с ГАМК-ергическими нейронами. В коре больших полушарий хроническая морфиновая интоксикация, независимо от ее срока, приводит к значительному падению концентрации глутаминовой кислоты за счет увеличения уровней ГАМК и аспартата. Так как в корковых структурах очень мало опиатных рецепторов [15], данные изменения можно трактовать, как вторичные и отражающие адаптацию глутамат- и ГАМК-ергических нейронов коры к длительному воздействию морфина. В стволе мозга крыс увеличение сроков введения морфина приводит к дозозависимому росту и затем к уменьшению уровней ГАМК, глутамата и таурина. Однако уровни глутамата, аспартата и глицина, напротив, меняются в сторону увеличения по мере удлинения срока поступления наркотика в организм. Так как в стволовых структурах находится много опиатных рецепторов, глицинергических и ГАМК-ергических синапсов [15,16,21], указанные сдвиги могут свидетельствовать о метаболических перестройках соответствующих клеток ствола мозга в ответ на введение морфина. В мозжечке удлинение срока введения морфина приводит к ослаблению тенденции к росту содержания ГАМК, глутамата, аланина и глицина, что может отражать уменьшение компенсаторных возможностей обходного ГАМК-шунта. Следует также отметить, что в отделах мозга с наибольшим содержанием ГАМК-ергических путей (ствол, мозжечок) при максимальном сроке введения морфина наблюдали явное угнетение производства энергии и субстратов в ЦТК и ЦТД, о чем свидетельствует достоверное угнетение активностей СДГ и ЦО.

Таким образом, наблюдаемые сдвиги в динамике уровней исследуемых аминокислот и активности ферментов их обмена могут носить характер опосредованной адаптации отделов мозга с низкой и высокой концентрацией опиатных рецепторов на длительное введение наркотика. Увеличение срока фармакологического воздействия усиливает обозначенные тенденции, и может сигнализировать о скрытой готовности нервной ткани к генерации симптомов абстинентного синдрома при отмене морфина.

ЛИТЕРАТУРА

1. Козловский А.В., Лелевич В.В., Виницкая А.Г., Максимчук В.П. (2000) Медицинские новости, № 2, 34-36.
2. Дубицкий А.Е., Беляев А.В., Рыжый С.М., Воликовская Е.В., Щегельский Д.А. (1992) Клиническая хирургия, № 6, 53-57.
3. Kreek M.J., Koob G.F. (1998) Drug Alcohol Dependence, **51**, 23-47.
4. Matos F. Fatima, Rollemans Hans, Taiwo Yetunde O., Levine Jon D., Basbaum A.I. (1995) Brain Res. **693**, 187-195.
5. Beani L., Bianchi C., Ferraro L., Morari M., Simonato M., Spalluto G., Tanganelli S. (1991) J. Pharmacol. Exp. Ther., **258**, 472-476.
6. Hassel B., Sonnewald U., Fonnum F. (1995) J. Neurochem. **64**, №6, 1511-1518.
7. Hassel B., Johannessen C.U., Sonnewald U., Fonnum F. (1998) J. Neurochem. **71**, № 4, 1511-1518.
8. Waagepetersen H.S., Sonnewald U., Larsson O.M., Schousboe A. (2000) Neurochem. Internat. **36**, 349-358.
9. Константинопольский М.А., Суркова Л.А., Тюрина И.В., Судаков С.К. (1992) Эксперим. клин. фармакология. **55**, № 2, 9-11.
10. De Boer Th., Bruinvels J. (1977) J. Neurochem., **28**, 471-478.

НЕЙРОАКТИВНЫЕ АМИНОКИСЛОТЫ ПРИ МОРФИНОВОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

11. Прохорова М.И. (1982) Методы биохимических исследований. Липидный и энергетический обмен. Л., Изд-во ЛГУ.
12. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. (1951) J. Biol. Chem. **193**, 265-275.
13. Нидервайзер А., Патаки Дж. (1974) Новые методы анализа аминокислот, пептидов и белков. М., Мир.
14. Sibson N.R., Dhankhar A., Mason G.F., Rothman D.L., Behar K.L., Shulman R.G. (1998) Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **95**, 316-321.
15. Булаев В.М. (1982) Итоги науки и техники. Фармакология. Химиотерапевтические средства. М., **13**, 101-184.
16. Ticku M.K., Kulkarni S.R. (1988) Pharmacol. Biochem. Behav. **30**, 501-510.
17. Розанов В.А., Карнович Г.А., Сергеева О.Н., Копелевич В.М., Гунар В.И. (1988) Вопр. мед. химии., № 8, 29-33.
18. Dahchour A., De Witte P. (2000) Pharmacol. Biochem. Behav., **65**, №2, 345-350.
19. Bedford J.J., Leader J.P. (1992) Am. J. Physiol., **264**, 1164-1179.
20. Legay F., Lecentre D., Tappaz M. (1987) J. Neurochem., **48**, 340-344.
21. Legendre P. (2001) Cell Mol. Life Sci., **58**, № 5-6, 760-793.
22. Petroff O.A., Rothman D.L., Behar K.L., Hyder F., Mattson R.H. (1999) Seizure, **8**, 120-127.
23. Сытинский И.А. (1982) Фармакол. токсикол. **45**, 104-109.

Поступила: 31. 01. 2003 г.

CHRONIC MORPHINE INTOXICATION AND METABOLISM OF NEUROACTIVE AMINO ACIDS IN RAT BRAIN

H. Vinitskaya, M.N. Kurbat, A.V. Kozlovsky, V.V. Lelevich

Laboratory of Medico-Biological Problems in Addictions, Department of Biochemistry, Grodno State Medical University,
Gorky Street, 80, Grodno, 230015 Belarus; tel.: (0152) 33-55-59;
fax.: (0152) 33-53-41; e-mail: vinnic@grsmi.unibel.by

The influence of chronic morphine intoxication (for 7, 14 and 21-days) has been studied on the contents of neuroactive amino acids (GABA, glutamate, glutamine, alanine, aspartate, glycine, taurine) and on the activities of their metabolizing enzymes (GABA-transaminase, succinic semialdehyde dehydrogenase, succinic dehydrogenase, alanine- and aspartate-aminotransferase) in the rat brain regions: cortex, brain stem and cerebellum. We detected the significant decrease of glutamate level and the enhancement of GABA and aspartate levels in cortex after long-term morphine administration. In brain stem the increase in the contents of GABA, glutamine and taurine was noted together with the tendency in attenuation of this effect when intoxication was prolonged. The dose-dependent enhancement in the levels of glutamate, aspartate and glycine was observed after longer courses of morphine administration. In cerebellum the 21-day morphine administration led to attenuation of the morphine-induced increase in the contents of GABA, glutamate, alanine and glycine.

Key words: chronic morphine intoxication, GABA shunt, succinate dehydrogenase, cytochrome oxidase, neuroactive amino acids