

## МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ НЕЙРОХИМИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ В СТРИАТУМЕ АМИНОКИСЛОТНЫМ ПРЕПАРАТОМ ТАВАМИН ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ МОРФИНОВОМ АБСТИНЕНТНОМ СИНДРОМЕ

М. Н. Курбат, В. В. Лелевич, Н. М. Курбат<sup>1</sup>

Исследовано содержание нейроактивных аминокислот в стриатуме крыс при морфинном абстинентном синдроме и его коррекция аминокислотным препаратом тавамин. Выявлены особенности обмена глутамата, аспартата, глицина, ГАМК и таурина у крыс, находящихся в состоянии наркотической зависимости, а также при введении тавамина.

**Ключевые слова:** наркомания, морфиновый абстинентный синдром, морфин, стриатум, аминокислоты, аспаргат, глутамат, таурин, глицин, ГАМК, тавамин

### ВВЕДЕНИЕ

В патогенезе лекарственной зависимости центральное место занимают процессы нейроадаптации к повторным воздействиям наркотика, которые вносят вклад в формирование и проявление абстинентного синдрома [3]. Отсутствие равновесия между стимулирующими и угнетающими нейротрансмиттерами — наиболее яркий результат дезадаптации, вызванной хронической наркотизацией [9].

На современном этапе развития наркологии патогенез абстинентного синдрома представляется сложным поликомпонентным комплексом, имеющим центральный генез [13]. Его пусковым механизмом после прекращения хронической наркотизации является дефицит межнейронной передачи, которая является следствием нарушения синтеза и экзоцитоза нейромедиаторов и нейропептидов, изменения состояния соответствующих рецепторов, сопряженных с ними внутриклеточных трансдукторных механизмов, экспрессии генов. Нарушения катехоламинергических, ГАМК-ергических, глутаматергических и иных систем нейротрансдачи интегральны и составляют основу патогенеза синдрома отмены [5]. Причем, в различных структурах головного мозга эти нарушения носят разносторонний, зачастую противоположный характер [6].

Следовательно, ключевым аспектом в лечении больных наркоманией должна являться метаболическая терапия, которая нивелирует сдвиги в нейромедиаторных системах.

Пул свободных аминокислот является интегральным показателем изменений в обмене веществ, охватывающим практически все метаболические пути, что позволяет использовать его не только для получения информации об общей направленности биохимических процессов, но и для определения эффективности коррекции возникающих нарушений. Это особенно актуально для характеристики нейрохимических нару-

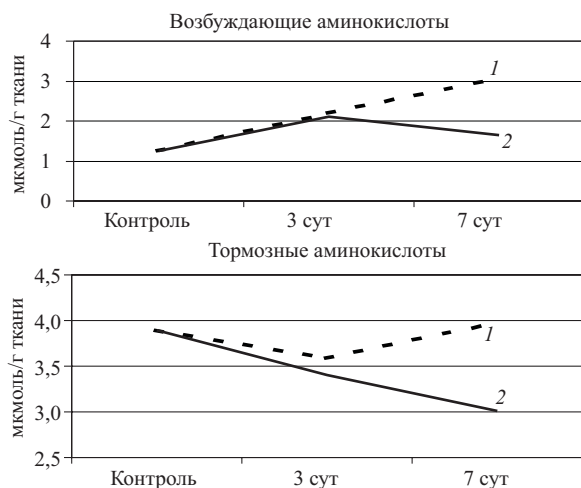
шений в ЦНС, где обмен аминокислот относительно ограничен от периферических тканей с помощью гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), обладающего селективной проницаемостью для данного типа соединений. И, во-вторых, высокой синаптической активностью аминокислот, которые выступают как непосредственные нейромедиаторы (ГАМК, глицин, аспаргат, глутамат), предшественники последних (тирозин, метионин) либо строительные блоки для синтеза целого ряда специфических белков, нейропептидов и других соединений, регулирующих синаптическую передачу [1, 12].

Цель данного исследования состояла в изучении возможности метаболической коррекции нарушений фона нейромедиаторных аминокислот при синдроме отмены морфина в стриатуме крыс аминокислотной композицией тавамин, состоящей из L-лейцина, L-валина, L-изолейцина и таурина.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 40 белых беспородных крысах-самцах массой 180 – 200 г, содержащихся на обычном рационе вивария. Морфиновый абстинентный синдром (МАС) вызывали отменой введения наркотика после его внутрибрюшинного введения в нарастающих дозах (1 – 2-е сутки — 10 мг/кг, 3 – 4-е — 20 мг/кг, оставшиеся дни — 40 мг/кг массы животного) на протяжении 7 сут. Животных декапитировали через 3 и 7 сут после отмены. С первых суток развития абстинентного синдрома животным внутрибрюшинно вводили тавамин из расчета 500 мг/кг в сутки (в 2 приема). Контрольная группа животных получала эквивалентное количество 0,9% NaCl. После декапитации на холоде извлекали головной мозг и выделяли стриатум. Количественную идентификацию нейроактивных аминокислот (глутамат, аспаргат, ГАМК, глицин, таурин) в ткани стриатума проводили на аминокислотном анализаторе ААА-339М методом катионообменной хроматографии [4]. Для статистической обработки полученных данных, представленных в виде  $M \pm m$ , использовали *t*-критерий Стьюдента.

<sup>1</sup> Кафедра биохимии (зав. — проф. В. В. Лелевич) Гродненского государственного медицинского университета, Республика Беларусь, Гродно, 230009, ул. Горького, 80.



Содержание нейромедиаторных аминокислот в стриатуме крыс при синдроме отмены морфина и назначении тавамина.

По оси абсцисс — длительность синдрома отмены морфина (MAC): 1 — MAC, 2 — MAC + аминокислота.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Аминокислотные препараты при их введении в организм с лечебной целью вызывают специфические фармакологические эффекты. Поскольку данные вещества являются биологически активными соединениями природного происхождения, то созданные на их основе препараты выгодно отличаются отсутствием побочных эффектов и, следовательно, возможностью длительного приема.

Синдром отмены морфина (таблица) на протяжении 3 и 7 сут приводит к двукратному увеличению концентрации аспарагиновой кислоты, которая является одним из возбуждающих нейромедиаторов в ЦНС. А уровень глутаминовой кислоты статистически значимо увеличивается только при недельной отмене морфина. На этом фоне наблюдается падение глицина (MAC 3 и 7 сут) в среднем на 50%. Фонд ГАМК в стриатуме крыс в данных экспериментальных условиях не изменяется.

Назначение экспериментальным животным тавамина несколько уменьшает указанный аминокислотный дисбаланс в изучаемом отделе мозга. При введении ее на фоне абстинентного синдрома, хотя и сохраняется повышенный уровень аспартата и сниженный — гли-

цина, но концентрации этих аминокислот приближаются к показателям у интактных животных. Обращает на себя внимание факт инертности таурина при синдроме отмены и его коррекции аминокислотной смесью.

Введение тавамина на фоне синдрома отмены приводит к нормализации суммы возбуждающих аминокислот (аспартат + глутамат), особенно при недельном его назначении (рисунок). В результате этого отношение возбуждающие/тормозные аминокислоты, отражающее превалирование тех или иных процессов, приближается к контрольным значениям: 0,321 в контроле; 0,77 — при абстиненции на протяжении 7 сут; 0,548 — в тех же экспериментальных условиях, но при назначении аминокислотной смеси.

Тавамин — комплексный аминокислотный препарат, состоящий из L-лейцина, L-валина, L-изолейцина и таурина, обладающий детоксицирующими, антиоксидантными, гепатопротекторными и противолучевыми свойствами [8].

Метаболические и фармакологические эффекты тавамина определяются свойствами входящих в его состав таурина и аминокислот с разветвленной углеводородной цепью, включающими активацию окислительно-восстановительных процессов, стабилизацию плазматических мембран гепатоцитов, нормализацию процессов энергообразования, формирования фонда свободных аминокислот и их производных, а также биосинтеза белка в печени.

Условно незаменимая аминокислота таурин — активное соединение, обладающее антиоксидантным и мембраностабилизирующим действием. Таурин является наиболее часто встречаемой аминокислотой в ЦНС и играет интегральную роль в процессах нейропротекции и нейромодуляции [7]. В ряде отделов головного мозга, филогенетически относительно более древних (ствол мозга, полосатое тело, зрительная луковица), таурин способен подавлять нейрональную возбудимость, вызывая гиперполяризацию. Следовательно, он может выполнять роль тормозного нейромодулятора [14].

Терапевтический эффект аминокислот с разветвленной углеводородной цепью — изолейцина, лейцина и валина — в первую очередь связан с незаменимостью данных аминокислот, т.е. отсутствием в организме ферментных систем для синтеза их углеводород-

Содержание аминокислот (мкмоль/г ткани) в стриатуме при морфиновом абстинентном синдроме (MAC) и его коррекции тавамином

Показатель	Контроль	MAC, 3 сут	MAC, 3 сут + тавамин	MAC, 7 сут	MAC, 7 сут + тавамин
Аспартат	0,73 ± 0,059	1,59 ± 0,068*	1,41 ± 0,073*	2,31 ± 0,113*	1,08 ± 0,112*
Глутамат	0,52 ± 0,088	0,61 ± 0,049	0,71 ± 0,057	0,76 ± 0,041*	0,57 ± 0,074
Глицин	1,33 ± 0,068	0,71 ± 0,054*	0,78 ± 0,076*	0,91 ± 0,066*	0,80 ± 0,101*
ГАМК	2,56 ± 0,198	2,88 ± 0,188	2,62 ± 0,246	3,07 ± 0,470	2,21 ± 0,127
Таурин	0,35 ± 0,058	0,46 ± 0,084	0,49 ± 0,045	0,47 ± 0,074	0,55 ± 0,091

Примечание. \* —  $p < 0,05$  в сравнении с контрольной группой.

ных радикалов, которые потом могут подвергнуться реакциям трансаминирования с образованием соответствующих аминокислот [11].

Возможность коррекции нейрофизиологических нарушений в ЦНС тавамином при синдроме отмены морфина объясняется быстрым проникновением аминокислот, входящих в его состав, через ГЭБ. Известно, что незаменимые аминокислоты более легко транспортируются через ГЭБ благодаря которому создается относительно изолированный от периферических тканей градиент пула аминокислот в головном мозге. Более того, группа разветвленных аминокислот, составляющих аминокислотную композицию тавамина, транспортируется особой транспортной системой, которая переносит большие нейтральные аминокислоты. Что касается таурина, то он сравнительно медленно переносится через ГЭБ, что обусловлено высокой полярностью его молекулы [14].

При физиологических условиях транспортная система ГЭБ насыщена примерно на 99% [10]. И соответственно все нейтральные аминокислоты конкурируют друг с другом за места связывания. Поэтому, экзогенное повышение концентрации аминокислот, вероятно, может привести в возрастанию их уровня в отделах ЦНС с соответствующими фармакологическими эффектами. Однако необходимо учитывать токсическое влияние длительного введения морфина и действие продуктов его катаболизма на функционирование ГЭБ.

Из литературных данных известно, что стриатум бурно реагирует не только на введение морфина, но и других психостимуляторов. При повторяющемся введении D-амфетамина значительно увеличивается содержание глутамата, аспартата, таурина и аланина в диализатах стриатума [2]. Массивное увеличение внеклеточного содержания таурина в той же экспериментальной модели, по мнению авторов, является показателем гиперактивности глутаматергической нейротрансдачи. В связи с этим уровень внеклеточного таурина

может служить адекватным маркером нейротоксического действия.

## ВЫВОДЫ

1. При морфиновом абстинентном синдроме обнаруживается дисбаланс нейроактивных аминокислот в стриатуме крыс, проявляющийся возрастанием концентрации аспартата и глутамата, а также падением уровня глицина.

2. Тавамин (внутрибрюшинно, 500 мг/кг в сутки) при синдроме отмены морфина нивелирует нарушения структуры пула нейромедиаторных аминокислот, в особенности аспартата и глицина.

## ЛИТЕРАТУРА

1. В. П. Акопян, *Экспер. и клин. фармакол.*, **66**(3), 4 – 8 (2003).
2. Э. А. Андрияжанова, Р. С. Сарансаари, Э. Риитамаа и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(4), 7 – 11 (2002).
3. И. П. Анохина, *Вопр. наркол.*, **23**(1), 21 – 30 (2006).
4. Дж. В. Бенсон, Дж. А. Патерсон, *Хроматографический анализ аминокислот и пептидов на сферических смолах и его применение в биологии и медицине*, Москва (1974), сс. 9 – 84.
5. А. И. Головкин, Л. В. Леонтьева, Ю. А. Некрасов и др., *Вопр. наркол.*, **17**(1), 3 – 12 (2000).
6. В. В. Лелевич, М. Н. Курбат, *Обмен свободных аминокислот головного мозга при морфиновой наркомании*, Гродно (2007).
7. Ю. Е. Разводовский, Е. М. Дорошенко, *Экспер. и клин. фармакол.*, **70**(5), 38 – 43 (2007).
8. А. Ф. Разумович, *Вестн. фармации*, **1**, 102 – 104 (2007).
9. С. К. Судаков, К. В. Судаков, *Наркология*, № 1, 38 – 43 (2003).
10. R. A. Hawkins, R. L. O’Kane, and I. A. Simpson, *J. Nutrition*, **36**, 218S – 226S (2006).
11. S. M. Hutson, A. J. Sweatt, and K. F. LaNoue, *J. Nutrition*, **135**, 1557S – 1564S, (2005).
12. A. J. Meijer and P. F. Duddelhuis, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **313**(2), 397 – 403 (2004).
13. A. Reid and A. Lignoford-Hughes, *Psychiatry*, **5**(12), 449 – 454 (2006).
14. G. B. Schuller-Levis and E. Park, *FEMS Microbiol. Lett.*, **226**(2), 195 – 202 (2003).

Поступила 12.01.09

## METABOLIC CORRECTION OF NEUROCHEMICAL DISTURBANCES IN THE STRIATUM BY THE AMINO-ACID-BASED DRUG TAVAMIN ON THE EXPERIMENTAL MODEL OF MORPHINE ABSTINENCE SYNDROME

M. N. Kurbat, V. V. Lelevich, and N. M. Kurbat

Grodno State Medical University, ul. Gor’kogo 80, Grodno, 230009, Belarus

We have studied the content of neuroactive amino acids in the striatum of rats under the conditions of development of the morphine abstinence syndrome, as well as the possibility of its metabolic correction by amino-acid-based drug tavamin. Peculiarities in the metabolism of glutamate, aspartate, glycine, GABA, and taurine in addicted rats and the effect of tavamin on the background of abstinence syndrome have been revealed.

**Key words:** Morphine abstinence syndrome, morphine, striatum, amino acids, aspartate, glutamate, glycine, GABA, taurine, tavamin.