

УДК 615.03:577.115.087

НЕЙРОПРОТЕКТОРНИЙ ЕФЕКТ N-АЦИЛЕТАНОЛАМІНІВ ПРИ ХРОНІЧНІЙ МОРФІННІЙ ЗАЛЕЖНОСТІ. II. ВПЛИВ НА ЖИРНІ КИСЛОТИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЩУРІВ

Н. М. ГУЛА, В. М. МАРГІТИЧ, В. М. КЛІМАШЕВСЬКИЙ, Т. М. ГОРІДЬКО,
М. В. АРТАМОНОВ, О. Д. ЖУКОВ

Інститут біохімії ім. О. В. Палладіна НАН України, Київ;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua.

Изучали влияние смеси насыщенных и ненасыщенных N-ацилэтаноламинов на состав жирных кислот ткани мозга крыс при хронической морфинной зависимости. Установили, что длительное применение этих соединений частично или полностью снимает вызванное морфином уменьшение содержания ряда моно- и полиеновых жирных кислот в общем липидном экстракте ткани мозга крыс. N-ацилэтанолламины способствуют восстановлению ацильного спектра, в частности содержания докозагексаеновой кислоты в составе основных фосфолипидов мозга крыс – фосфатидилхолина и фосфатидилэтанолламина. При этом установлено, что действие N-ацилэтанолламинов на липидный состав ткани мозга животных является дозозависимым.

К л ю ч е в ы е с л о в а: N-ацилэтанолламины, фосфолипиды, жирные кислоты, морфинная зависимость, мозг.

Як було встановлено в нашій роботі [1], хронічне парентеральне введення тваринам N-ацилетаноламінів (NAE) усуває зумовлене морфіном зниження вмісту фосфоліпідів у тканині головного мозку і в багатьох випадках сприяє повному відновленню їхнього фосфоліпідного складу. Раніше нами було також показано, що за хронічної морфінної залежності істотно порушується жирнокислотний склад тканини мозку, зокрема зменшується кількість ненасичених жирних кислот [2]. Відомо, що метаболізм жирних кислот тісно пов'язаний з обміном фосфоліпідів та нейтральних ліпідів, оскільки жирні кислоти є основними складовими частинами молекул останніх. Логічно припустити, що введення шурам з морфінною залежністю NAE сприятиме модифікації жирнокислотного складу у тканині головного мозку.

Роль жирних кислот у патогенезі хронічної опійної наркоманії до цього часу майже не вивчена. Водночас проведені нами дослідження ліпідного складу тканини мозку при експериментальній опійній наркоманії свідчать про істотне зниження за таких умов рівня загальних ліпідів і фосфоліпідів – фосфатидилхоліну, сфінгомієліну, фосфатидилсерину, фосфатидилінозитулу, холестеролу та низки ненасичених жирних кислот і, відповідно, індексу їхньої ненасиченості [2].

Ще у 80-х роках минулого століття за опійної наркоманії було виявлено активацію пероксидного метаболізму арахідонової кислоти у фос-

фоліпідах головного мозку та інших тканинах, а також встановлено, що простагландини відіграють важливу роль у процесі формування аддикції [3, 4]. Ці дані свідчать про істотне порушення метаболізму арахідонової кислоти в разі захворювання на опійну наркоманію.

Іншим доказом важливої ролі жирних кислот у розвитку морфінної залежності є той факт, що деякі з них (молекули яких мають розгалужений вуглецевий ланцюг) можуть спричинити активацію ГАМК-ергічної (ГАМК – γ -аміномасляна кислота) нейротрансмітерної системи та сприяти розвитку абстинентного синдрому [5]. Тимчасом трансфекція гена μ -опіоїдного рецептора в культуру клітин епідермоїдної карциноми молочної залози A431 спричинює сенситизацію аденілатциклази. Хоча кількість стимулятора G-протеїну у плазматичній мембрані при цьому не збільшується, процеси депальмітоїлювання цього регуляторного білка інтенсифікуються [6].

Наведені дані можуть віддзеркалювати значення деяких жирних кислот у розвитку порушень процесів сигнальної трансдукції за морфінної залежності організму. Незважаючи на актуальність проблеми, вплив NAE на склад жирних кислот за експериментальної опійної наркоманії в літературі взагалі не описано.

З огляду на це, метою роботи було вивчення впливу курсового парентерального введення шурам-морфіністам NAE на склад жирних кислот у ліпідах тканини головного мозку щурів за експериментальної опійної наркоманії.

Матеріали та методи

Досліди проведено на 44 білих щурах-самцях лінії Вістар з масою тіла 200–350 г, яких розділили на дві групи. До групи 1 увійшло 6 інтактних щурів (контроль). Інші щури протягом першого тижня експерименту мали можливість вибирати між питтям води або 15%-го розчину етанолу. Після цього тваринам, які віддавали перевагу спиртовому розчину, протягом 7 тижнів давали можливість вибирати для пиття 0,01%-й розчин морфіну або водопровідну воду. Упродовж першого тижня тварини споживали, пересічно, 0,25 мг морфіну на 1 кг маси тіла. Через 7 тижнів доза випитого морфіну досягала 2,0–2,2 мг/кг маси тіла. Цих щурів також розділили на групи. До групи 2 увійшли 15 щурів-морфіністів, яким не вводили суміш NAE. Тваринам груп 3, 4, 6 і 7 протягом 7 днів внутрішньочеревно щоденно вводили суміш NAE (табл. 1) у різних курсових дозах (мг/кг маси тіла): група 3 ($n = 5$) – 3,5; група 4 ($n = 4$) – 35; група 6 ($n = 4$) – 350; група 7 ($n = 4$) – 700. Щурам групи 5 ($n = 6$) NAE вводили протягом чотирьох днів у дозі 200 мг/кг. Тварин декапітували під ефірним наркозом. Мозок видаляли і відразу поміщали у скраплений азот. Екстракцію ліпідів здійснювали методом Bligh-Dyer [7], процедуру якої детально описано нами в роботі [2]. Для препаративного виділення фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну використовували двовимірну тонкошарову хроматографію на силікагелі КСК-2 [8]. Для візуалізації плям платівки обприскували дистильованою водою, після чого фосфоліпиди зішкрібали й накопичували. Фос-

Т а б л и ц я 1. Склад жирних кислот, ідентифікованих у суміші NAE, яку вводили щурам з морфінною залежністю

Жирні кислоти	Відсоток до загальної кількості жирних кислот
$C_{12:0}$	10,92
$C_{16:0}$	23,27
$C_{16:1 \omega-9}$	12,25
$C_{18:0}$	5,10
$C_{18:1 \omega-9}$	13,62
$C_{18:2 \omega-6}$	1,79
$C_{22:0}$	2,78
$C_{20:4 \omega-6}$	1,19
$C_{20:5 \omega-3}$	11,46
$C_{22:6 \omega-3}$	3,05
Інші	14,57

фатидилхолін елюювали із силікагелю сумішшю хлороформ – метанол (50 : 50), а фосфатидилетаноламін – сумішшю цих самих розчинників, але у співвідношенні 80 : 20.

Жирні кислоти переводили в метилові ефіри. Кількісний аналіз останніх здійснювали методом газової хроматографії на хроматографі Carlo Erba (Італія) з полум'яно-іонізаційним детектором на скляній колонці (довжина – 2,5 м, внутрішній діаметр – 3 мм), наповненої Chromosorb W/HP з нанесеною на нього 10% фази SP 2300 (Silag 5CP). Програмоване підвищення температури в діапазоні 140 – 250 °C становило 2 °C/хв. Індивідуальні жирні кислоти ідентифікували за допомогою стандартів метилових ефірів жирних кислот («Serva», Німеччина).

Одержані результати обробляли статистично з використанням *t*-критерію Стьюдента.

Результати та обговорення

Як впливає з даних табл. 2, введення тваринам-морфіністам суміші NAE в курсовій дозі 3,5 мг/кг (група 3) зумовлює підвищення у тканині головного мозку вмісту пальмітинової кислоти ($C_{16:0}$), її ізомеру ($C_{i 16:0}$) та ізомеру стеаринової кислоти ($C_{i 18:0}$) порівняно з інтактними щурами та щурами з опійною морфінною залежністю, які не отримували NAE (група 1 та 2 відповідно). При цьому вірогідно знижений під впливом морфіну вміст низки жирних кислот – олеїнової ($C_{18:1}$), генеїкозанової ($C_{21:0}$), докозадієнової ($C_{22:2}$) та докозапентаєнової ($C_{22:5, \omega-3}$) – не змінюється. Відсоток стеаринової кислоти ($C_{18:0}$) практично досягає рівня контролю. Крім того, в мозку щурів цієї групи спостерігається вірогідне зменшення рівня маргаринової ($C_{17:0}$), лінолевої ($C_{18:2 \omega-6}$), арахінової ($C_{20:0}$) та арахідонової ($C_{20:4, \omega-6}$) кислот як порівняно з інтактними тваринами, так і зі щурами-морфіністами групи 2.

Ін'єкція тваринам NAE в курсовій дозі 35 мг/кг (група 4) порівняно з інтактними сприяє подальшому зростанню вмісту у тканині мозку пальмітинової ($C_{16:0}$) і пальмітолеїнової ($C_{16:1}$) кислот та ізомеру стеаринової кислоти ($C_{i 18:0}$). Кількість маргаринової ($C_{17:0}$), лінолевої ($C_{18:2}$), арахінової ($C_{20:0}$), ейкозамоноєнової ($C_{20:1}$), генеїкозанової ($C_{21:0}$), арахідонової ($C_{20:4, \omega-6}$), бегенової ($C_{22:0}$), ерукової ($C_{22:1}$), докозадієнової ($C_{22:2}$) та докозапентаєнової ($C_{22:5, \omega-3}$) кислот вірогідно знижується порівняно з інтактними щурами і щурами-морфіністами. Проте відсоток стеаринової ($C_{18:0}$) та лінолевої ($C_{18:2}$) кислот виявляється таким самим, як і у щурів групи 1 та 2.

За підвищення курсової дози NAE до 200 мг/кг (група 5) у щурів-морфіністів спостерігається виражений ефект репарації ацильного складу ліпідів

Таблиця 2. Вміст жирних кислот (% від загальної кількості їх) у тканині головного мозку щурів-морфіністів, яким вводили NAE ($M \pm m$, $n = 4-6$)

Жирні кислоти	Інтактні щури	Щури-морфіністи	NAE, мг/кг				
			3,5	35	200	350	700
C _{14:0}	0,11*	0,13±0,03	0,14±0,02	0,15±0,03	0,11±0,01	0,12±0,01	0,09*
C _{15:0}	—	0,12±0,13	—	—	0,09*	0,07*	0,33±0,11
C _{16:0}	0,39*	0,67±0,09	1,63±0,11*. [#]	1,09±0,42	0,65±0,17	0,13±0,05 [#]	0,29±0,05 [#]
C _{16:1}	15,32±1,48	19,04±0,79*	21,56±0,42*. [#]	23,49±0,49*. [#]	20,21±0,65*	17,22±0,46	21,37±0,25*
C _{16:1, ω-9}	0,32±0,02	0,35±0,03	0,37±0,04	0,47±0,03*	0,25±0,03	0,47±0,03*	0,35±0,004
C _{17:0}	0,29±0,03	0,32±0,02	0,25±0,01 [#]	0,26±0,02 [#]	0,34±0,02	0,23±0,01 [#]	0,41±0,06
C _{17:1, ω-10}	0,56±0,22	—	0,16*	—	—	0,10±0,01	—
C _{18:0}	1,18±0,78	1,93±0,31	4,60±0,25*. [#]	2,91±0,81	1,85±0,24	0,21±0,02 [#]	1,19±0,31
C _{18:1}	26,45±1,15	29,60±0,85*	26,95±0,34 [#]	28,76±0,61	33,92±1,18*. [#]	23,30±0,24*. [#]	29,04±0,54
C _{18:1, ω-9}	29,19±1,34	24,78±0,36*	22,95±1,00*	24,03±0,81*	24,65±0,78	24,98±0,49*	26,12±0,56
C _{18:2, ω-6}	0,78±0,08	1,05±0,11	0,55±0,06*. [#]	0,65±0,06 [#]	0,85±0,24	2,41±0,49*. [#]	0,99±0,01
C _{18:3}	0,19±0,01	0,14*	—	—	—	0,12±0,00*. [#]	—
C _{20:0}	1,58±0,08	1,63±0,09	1,29±0,11 [#]	1,17±0,02*. [#]	1,90±0,15	1,31±0,07*. [#]	1,80±0,27
C _{20:1, ω-11}	6,84±0,59	4,86±0,28*	3,86±0,23*. [#]	3,63±0,18*. [#]	5,51±0,28	4,56±0,17*	4,42±0,10*
C _{21:0}	0,53±0,05	0,39±0,03*	0,36±0,01*	0,31±0,01*. [#]	0,43±0,06	0,41±0,02	0,43±0,06
C _{20:3}	—	0,45±0,03	—	—	—	0,56±0,03	0,59±0,25
C _{20:4, ω-6}	9,67±1,33	7,90±0,71	5,89±0,57*. [#]	5,07±0,36*. [#]	4,69±0,87*. [#]	14,42±0,74*. [#]	7,51±0,06
C _{22:0}	1,77±0,10	1,62±0,12	1,10±0,12*. [#]	1,05±0,07*. [#]	1,75±0,15	1,47±0,04*	1,67±0,04
C _{22:1, ω-11}	0,79±0,03	0,69±0,05	0,58±0,05*	0,54±0,05*. [#]	0,73±0,04	0,58±0,04*	0,60±0,03*
C _{22:2}	1,13±0,11	0,72±0,06*	0,60±0,05*	0,53±0,05*	0,70±0,05*	0,47±0,03*. [#]	0,62±0,04*
C _{22:3}	0,45±0,04	0,87±0,30	0,90±0,10*	0,84±0,08*	0,30	—	—
C _{22:5, ω-3}	2,60±0,13	1,83±0,21*	1,35±0,17*	1,24±0,16*. [#]	0,85±0,18*. [#]	3,12±0,12*. [#]	1,51±0,12*
C _{22:6, ω-3}	1,99±1,87	2,00±0,20	3,71±1,09	2,31±0,16	1,06*	2,11±0,06	1,37±0,24
C _{24:0}	—	2,75±0,49*	—	—	—	2,21±0,39	—
Неідентифіковані	0,65±0,06	0,78±0,16	1,52±0,31 [#]	0,56±0,13	—	0,21±0,03*. [#]	—

Примітка: тут і в табл. 4 позначками *.[#] помічено відповідно вірогідні зміни порівняно з інтактними щурами (контроль) та зі щурами-морфіністами, яким NAE не вводили; * – жирні кислоти виявлено лише в одному з досліджуваних зразків; “—” – жирну кислоту не виявлено.

тканини мозку. Так, рівень майже всіх жирних кислот (окрім пальмітинової та стеаринової, кількість яких вірогідно збільшується, а також олеїнової (C_{18:1}), арахідонової та докозапентаєнової, відсоток яких знижується) не відрізняється від такого у щурів груп 1 та 2.

У разі внутрішньочеревної ін'єкції тваринам NAE в курсовій дозі 350 мг/кг (група б) спостерігається вірогідне підвищення порівняно зі щурами групи 2 рівня лінолевої, арахідонової та докозапентаєнової кислот. Водночас відсоток ізопальмітинової, маргаринової, ізостеаринової, стеаринової, арахінової (C_{20:0}) та докозадієнової по відношенню до інтактних тварин знижується, в той час як пальмітолеїнової – підвищується,

а олеїнової, ейкозамоноєнової, докозанової та докозамоноєнової – зменшується.

Внаслідок введення щурам NAE в курсовій дозі 700 мг/кг (група 7) порівняно з інтактними тваринами підвищується відсоток пальмітинової кислоти на фоні зниження ейкозамоноєнової, докозамоноєнової, докозадієнової та докозапентаєнової. При цьому кількість ізопальмітинової кислоти істотно зменшується порівняно зі щурами-морфіністами.

Слід відзначити, що за морфінної залежності у тканині головного мозку щурів, на відміну від інтактних, виявлено відносно високий вміст (майже 3% загальної кількості жирних кислот) лігноцеринової кислоти (C_{24:0}). Відомо, що жирні

кислоти з дуже довгими вуглецевими ланцюгами накопичуються у тканині головного мозку в разі важких нейродегенеративних захворювань. Призначення шурам NAE в різних курсових дозах (за винятком 350 мг/кг) сприяє елімінації цієї жирної кислоти у шурів-морфіністів.

Отже, у тварин з морфінною залежністю порівняно з інтактними істотно зростає рівень насичених жирних кислот на тлі зниження ненасичених (табл. 3). Серед ненасичених жирних кислот помітні зміни стосуються, передусім, моноєнових кислот, відсоток яких зменшується порівняно з контролем. Як наслідок, підвищується величина співвідношення насичені/ненасичені жирні кислоти. Ін'єкція шурам-морфіністам NAE спричинює складні зміни в жирнокислотному складі тканини мозку. Так, NAE в курсовій дозі 700 мг/кг забезпечує практично повне відновлення рівня моноєнових кислот, у той час як у дозі 350 мг/кг – сприяє відновленню вмісту насичених та ненасичених жирних кислот. Крім того, слід зазначити, що NAE в досліджуваних курсових дозах (за винятком 350 мг/кг) зумовлює елімінацію лігноцеринової кислоти (C_{24:0}) у тканині головного мозку шурів із морфінною залежністю. Отже, можна дійти висновку, що дозозалежна дія NAE на відновлення жирних кислот має мультимодальний нелінійний характер, що, ймовірно, пов'язано з наявністю сполук із різною довжиною молекул та неоднаковою насиченістю вуглецевого ланцюга. Не виключено, що на зазначених ефектах ґрунтується нейропротекторна дія NAE. Втім, питання щодо специфічності дозозалежних змін індивідуальних жирних кислот під впливом NAE потребує подальших досліджень.

Після ін'єкції шурам NAE в різних курсових дозах здебільшого не відбувається повного відновлення рівня моноєнових кислот, за винятком

курсуючої дози 350 мг/кг, яка забезпечує відновлення вмісту як насичених, так і ненасичених жирних кислот. Унаслідок істотного підвищення кількості полієнових жирних кислот величина співвідношення насичені/ненасичені жирні кислоти практично не відрізнялась від такої в інтактних тварин.

Логічно припустити, що описаний нами в роботі [1] захисний вплив NAE на фосфоліпіди мозку пов'язаний з модифікацією їхнього жирнокислотного складу. Можливо, ремодельовання фосфоліпідного та жирнокислотного складу у шурів з морфінною залежністю під впливом NAE забезпечує відновлення функцій, пов'язаних з мембранами. Якщо така гіпотеза справедлива, то слід очікувати за цих умов репарації й інших ланок метаболізму, зокрема нейротрансмітерів.

Відомо, що фосфатидилхолін, який рівномірно локалізується поблизу плазматичної мембрани є основним фосфоліпідом тканини головного мозку. Згідно з даними, наведеними в табл. 4, за морфінізму відбуваються глибока якісна та кількісна перебудова його ацильного складу у мозку: на відміну від інтактних, у шурів-морфіністів не виявлено таких жирних кислот, як C_{10:0}, C_{13:0}, C_{14:0}, C_{15:0}, C_{17:0}, C_{17:1}, C_{20:0}, C_{21:0}, C_{22:0}, C_{22:1}, C_{22:2}, C_{22:6, ω-3}. При цьому слід зазначити, що кислота C_{22:6, ω-3} є важливою складовою частиною фосфоліпідів синапсом і бере безпосередню участь у процесах нейротрансмісії [8]. Введення в організм NAE в курсовій дозі 350 мг/кг до певної міри забезпечує відновлення ацильного спектра фосфатидилхоліну, зокрема у його складі ідентифіковано такі кислоти, як капринова (C_{10:0}), маргарінова та докозагексаєнова (C_{22:6, ω-3}). При цьому відсоток останньої у фосфатидилхоліні під впливом NAE перевищує такий в інтактних шурів більше ніж у тричі. Ймовірно, що зазначені зміни у фосфатидилхоліні тканини мозку шурів з мор-

Т а б л и ц я 3. Деякі показники жирнокислотного складу тканини головного мозку шурів-морфіністів, яким вводили NAE (M ± m, n = 4–6)

Жирні кислоти	Інтактні шури	Шури-морфіністи	NAE, мг/кг				
			3,5	35	200	350	700
Насичені	46,7 ± 2,9	55,7 ± 1,1*	57,8 ± 0,7*	59,1 ± 1,6*	60,9 ± 1,2*#	46,0 ± 0,8#	56,4 ± 0,8*
Ненасичені	52,7 ± 2,8	43,7 ± 1,2*	40,8 ± 0,6*#	39,3 ± 1,5*#	39,0 ± 1,2*#	53,8 ± 0,7#	43,5 ± 0,8*
Моноєнові	37,4 ± 1,9	30,7 ± 0,6*	27,8 ± 1,2*#	28,7 ± 1,0*	31,8 ± 0,8*	30,6 ± 0,6*	31,5 ± 0,5*
Дієнові	1,9 ± 0,1	1,8 ± 0,1	1,1 ± 0,04*#	1,2 ± 0,06*#	1,5 ± 0,2	2,9 ± 0,5#	1,6 ± 0,1
Три- та полієнові	13,4 ± 0,8	11,2 ± 1,0	11,8 ± 1,5	9,5 ± 0,6*	5,6 ± 1,1*#	20,3 ± 0,7*#	10,4 ± 0,3*
Насичені/ненасичені	0,92 ± 0,12	1,30 ± 0,06*	1,42 ± 0,04*	1,51 ± 0,10*	1,60 ± 0,08*#	0,80 ± 0,03#	1,30 ± 0,04*

Т а б л и ц я 4. Ацильний склад (% до загального вмісту) фосфатидилхоліну та фосфатидилетаноламіну в головному мозку щурів-морфіністів, яким вводили NAE (350 мг/кг)

Жирні кислоти	Фосфатидилхолін			Фосфатидилетаноламін		
	Інтактні щури	Щури-морфіністи	NAE	Інтактні щури	Щури-морфіністи	NAE
C _{10:0}	0,03	–	0,98	0,10	–	0,38
C _{13:0}	0,09	–	–	–	–	–
C _{14:0}	0,14	–	–	0,10	–	–
C _{15:0}	0,10	–	–	0,08	–	–
C _{16:0}	–	–	–	0,69	–	–
C _{16:0}	41,44	38,41	34,54	9,72	11,42	8,09
C _{16:1, ω-9}	0,31	0,60	0,33	0,42	0,40	0,28
C _{17:0}	0,34	–	0,47	–	–	–
C _{17:1, ω-10}	0,15	–	–	–	–	–
C _{18:0}	–	–	–	0,73	–	–
C _{18:0}	18,86	18,32	20,53	26,36	32,36	29,92
C _{18:1, ω-9}	28,88	31,49	30,17	29,18	27,98	30,62
C _{18:2, ω-6}	1,08	1,42	1,61	1,32	0,86	0,76
C _{18:3}	–	–	–	0,29	–	–
C _{20:0}	0,35	–	–	0,38	–	0,77
C _{20:1, ω-11}	2,36	2,44	2,51	7,9	6,10	8,4
C _{21:0}	0,24	–	–	0,35	–	–
C _{20:3}	–	–	–	0,42	–	–
C _{20:4, ω-6}	5,30	6,65	4,93	15,04	14,68	13,86
C _{22:0}	0,43	–	–	0,18	–	–
C _{22:1, ω-11}	0,29	–	–	0,22	–	–
C _{22:2}	0,30	–	–	–	–	–
C _{22:5, ω-3}	0,25	0,66	0,66	4,94	6,20	4,96
C _{22:6, ω-3}	0,71	–	2,53	0,30	–	1,42
Неідентифіковані	0,35	–	0,72	0,53	–	0,51

фінною залежністю створюють передумови для відновлення мембранних функцій.

Іншим важливим фосфоліпідом головного мозку щурів є фосфатидилетаноламін, який локалізується на внутрішньому боці плазматичної мембрани. Його метаболізм тісно пов'язаний з обміном фосфатидилхоліну та фосфатидилсерину. На відміну від інтактних тварин, у щурів-морфіністів не виявлено капринової, міристинової (C_{14:0}), пентадеканової (C_{15:0}), ізопальмітинової, ізостеаринової, ліноленової, арахінової, генейкозанової, ейкозатриєнової, бегенової, ерукової та докозагексаєнової жирних кислот. Введення щурам NAE в курсовій дозі 350 мг/кг певною мірою сприяє відновленню ацильного спектра фосфатидилетаноламіну, в якому ідентифіковано капринову, арахінову та докозагексаєнову кислоти. При цьому відсоток останньої перевищує

такий в інтактних тварин майже у 5 разів. Зазначені зміни, які відбуваються у складі фосфатидилетаноламіну, ймовірно, сприяють нормалізації мембранозв'язаних функцій та нейротрансмітерних процесів у головному мозку щурів з морфінною залежністю.

Таким чином, нашими дослідженнями вперше доведено, що курсове введення щурам NAE сприяє відновленню жирнокислотного складу ліпідів та основних фосфоліпідів тканини головного мозку щурів з експериментальною опійною наркоманією. Найефективніше впливає на тварин курсова доза 350 мг/кг, оскільки при цьому істотно підвищується кількість поліненасичених жирних кислот та відновлюється величина співвідношення насичені/ненасичені жирні кислоти. Наведені дані дозволяють припустити, що нейропротекторний ефект NAE в щурів з морфін-

ною залежністю хоча б частково реалізується внаслідок відновлення жирнокислотного складу ліпідів тканини головного мозку.

За матеріалами роботи оформлено заявку №20031213067, Україна “Спосіб застосування та одержання N-ацилетаноламінів, як лікарських засобів для захисту клітин від ушкоджень” 7 МПК А61К 9/90, 31/00, 31/20, 30 грудня 2003 року.

**NEUROPROTECTIVE EFFECT
OF N-ACYLETHANOLAMINES UNDER
CHRONIC MORPHINE DEPENDENCE.
II. EFFECT ON RAT BRAIN FATTY ACID
COMPOSITION**

*N. M. Gulaya, V. M. Margitich,
V. M. Klimashevsky, T. M. Goridko,
M. V. Artamonov, O. D. Zhukov*

Palladin Institute of Biochemistry, National Academy
of Sciences of Ukraine, Kyiv;
e-mail: ngula@biochem.kiev.ua

S u m m a r y

The effect of N-acylethanolamines mixture (NAE) with saturated and unsaturated acyl chains on the fatty acid composition of the rat brain under chronic morphine dependence was investigated. Long-term administration of NAE reduced morphine-induced decrease of mono- and polyunsaturated fatty acids in the rat brain crude lipid extract. Further-

more, NAE restored the acyl chain spectrum, especially the content of docosahexaenoic acid in essential phospholipids – phosphatidylcholine and phosphatidylethanolamine. Pharmacological activity of NAE depended on a dose.

К е у w o r d s: N-acylethanolamines, phospholipids, fatty acids, morphine dependence, brain.

1. Гула Н. М., Маргітич В. М., Артамонов М. В., та ін. // Укр. біохім. журн. 2004. **76**, № 5. С. 123–131.
2. Гула Н. М., Маргітич В. М., Говсеєва Н. М. та ін. // Там само. 1998. **70**, № 2. С. 98–105.
3. Pandey G. N., DeLeon-Jones F. A., Inwang E. E. et al. // Clin. Pharmacol. Ther. 1980. **27**, N 5. P. 607–611.
4. Ramirez-Solares R., Lujan M., Rodriguez R. // Proc. West Pharmacol. Soc. 1983. **26**. P. 345–350.
5. van der Laan J. W., Jacobs A. W., Bruinvels J. // Pharmacol. Biochem. Behav. 1980. **13**, N 6. P. 843–849.
6. Ammer H., Schulz R. // Mol. Pharmacol. 1997. **52**, N 6. P. 993–999.
7. Bligh E. G., Dyer W. I. // Can. J. Biochem. Physiol. 1959. **37**. P. 911–917.
8. Salem N. Jr., Litman B., Kim H. Y. et al. // Lipids. 2001. **36**. P. 945–959.

Отримано 15.06.2004