

УДК 615.322:616-001.186 + 616-092.9:612.015.32

ВПЛИВ КОРВІТИНУ ТА ПЕНТОКСИФІЛІНУ НА ВУГЛЕВОДНИЙ ОБМІН У ЩУРІВ ПРИ ХОЛОДОВІЙ ТРАВМІ

Хитрий Г.П.

Українська військово-медична академія, м. Київ

Ключові слова: вуглеводний обмін, глюкоза, глікоген, лактат, піруват, холодова травма.

Вступ

Пристосування до холоду у тварин і людини є однією з складних адаптаційних реакцій організму. Дія низької температури на організм призводить до зниження температури тіла і порушення механізмів терморегуляції, в першу чергу за рахунок збільшення теплоутворення [1, 2, 3]. Збільшення продукції тепла супроводжується посиленням окислювальних процесів в організмі [3]. В умовах тривалої або інтенсивної дії холоду можливе перенапруження і виснаження механізмів терморегуляції, внаслідок чого разом з температурою докілья починає знижуватися температура тіла, відзначається зниження обмінних процесів. Внаслідок цього виникають зміни вуглеводного обміну, що проявляються гіпоглікемією, активацією глікогенолізу, виснаженням запасів глікогену у зв'язку з порушенням анаболізму вуглеводів і порушеннями синтезу та депонування глікогену в печінці [4, 5]. Особливо чутлива до нестачі глюкози центральна нервова система, клітини якої не мають запасів глікогену. Внаслідок цього споживання мозком кисню різко знижується. При тривалій гіпоглікемії в нервових клітинах відбуваються безповоротні зміни. Внаслідок гіпоксії переважає анаеробний гліколіз, що переходить в аутоліз і настає загибель спочатку окремих клітин, а потім і всього організму [6].

Тому актуальним є завдання, яке полягає у пошуку лікарських препаратів, що попереджають ушкодження організму внаслідок дії холоду, і які по можливості стимулюватимуть активацію вуглеводного обміну, прискорюючи процес адаптації до холоду.

Враховуючи вищевикладене, метою роботи було вивчення впливу фармакологічних засобів на процеси адаптації до холодового чинника, а також в дослідженні можливості їх використання для підвищення резистентності до гострої низькотемпературної дії та попередження ушкодження тканин при дії холоду.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведене на чотирьох групах білих безпородних щурів (по 8 тварин у кожній) обох статей масою 210-260 г. Холодову травму моделювали шляхом занурення тварин у холодну воду при температурі води 2,7-3,2 °С, так як швидше всього гіпотермія виникає при зануренні в холодну воду. Час експозиції 5 хвилин. Після цього тварин поміщали у сухі клітки при кімнатній температурі (19-20°C) без додаткового їх зігрівання.

Препарати пентоксифілін („Дарниця”, Київ) в дозі 60 мг/кг та корвітин („Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод”, Київ) в дозі 100 мг/кг вводили внутрішньочеревинно відразу після відтворення патології. Було сформовано 4 групи тварин (по 8 щурів у кожній):

1. Інтактна.
2. Контрольна (холодова травма).
3. Холодова травма + пентоксифілін.
4. Холодова травма + корвітин.

Зовнішню і ректальну температуру у щурів контролювали 2-х каналним температурним монітором „Mon-a-therm” 6500 перед охолодженням, через 5 і 180 хвилин після поміщення щурів у холодну воду.

Після експерименту тварин знежив-

лювали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. У сироватці крові та гомогенаті кори головного мозку щурів визначали показники вуглеводного обміну: глюкозу, глікоген, лактат і піруват. Окрім того, розраховували значення відношення лактату до пірувату (ВЛП), який показує спрямованість процесів аеробного і анаеробного шляхів гліколізу.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми "Statgraphics" із використанням критерію t Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення.

В результаті проведених експериментальних досліджень були отримані наступні дані.

При аналізі показників термометрії було відмічено, що зовнішня температура у щурів внаслідок переохолодження знижувалась на 15,7%, ректальна – на 38,8%, що вказувало на тяжкий ступінь загального переохолодження. Через 3 години після охолодження тварин показники зовнішньої температури наближались до початкових даних, показники ж ректальної температури були менше від початкових на 8,7%. Тобто, можна зазначити, що тварини тривалий час знаходились у стані вираженої гіпотермії, яка могла призвести до змін вуглеводного обміну [7].

При дослідженні показників вуглеводного обміну було відмічено зменшення рівня глюкози в контрольній групі тварин внаслідок переохолодження у порівнянні з інтактною групою: в сироватці крові на 36,91%, в гомогенаті головного мозку – відповідно на 33,88% (табл. 1). Застосування ж корвітину реалізується попередженням зниження рівня глюкози в досліджуваних біосубстратах тварин при патологічному стані тварин, що вивчається, а в гомогенаті кори головного мозку навіть знаходиться на рівні, який реєструється в інтактній серії тварин ($P > 0,05$). Більше того, корвітин не поступається пентоксифіліну щодо здатності

запобігати зниженню рівня глюкози в обох досліджуваних біосубстратах при патологічному переохолодженні. Як відомо, глюкоза – основний постачальник енергії в організмі, тому підвищення її концентрації загалом в групах порівняння з використанням пентоксифіліну і корвітину можна розглядати як сприятливу ознаку змін у вуглеводному обміні.

При аналізі вмісту глікогену було відмічено його достовірне зменшення в контрольній групі у порівнянні з інтактною групою: в сироватці крові на 39,35%, а в гомогенаті – відповідно на 41,68% ($P < 0,001$). Використання досліджуваних препаратів з лікувальною метою дозволяло підтримувати рівень глікогену у тварин на рівні, близькому до показників в інтактній групі. Так, у групі з використанням пентоксифіліну рівень глікогену в сироватці крові був менше у порівнянні з інтактною групою на 25,14% ($P < 0,001$), в корі головного мозку – на 17,64% ($P < 0,05$). В групі тварин з використанням корвітину вміст глікогену в порівнянні з інтактною групою в сироватці крові був менше на 19,77% ($P < 0,01$), в гомогенаті – на 10,8% ($P > 0,05$). При порівнянні вмісту глікогену в групі з пентоксифіліном і корвітином з контрольною групою були відмічені більш позитивні значення в групі, в якій використовували корвітин.

При дослідженні вмісту лактату було встановлено його зниження у тварин, в яких після холодової травми використовували як пентоксифілін, так і корвітин, у порівнянні з контрольною групою, однак він залишався підвищеним у порівнянні з інтактною групою. Так, вміст лактату в групі з пентоксифіліном у порівнянні з контрольною був менше в сироватці крові на 43,1% ($P < 0,001$), в гомогенаті кори головного мозку – на 42,6% ($P < 0,001$). У групі з корвітином цей показник відповідно був менше в сироватці крові – на 43,9% ($P < 0,001$), в гомогенаті – на 45,7% ($P < 0,001$). Достовірне зменшення лактату в групах порівняння, на нашу думку, свідчить про зменшення активації анаеробних реакцій гліколізу завдяки анти-

Таблиця 1

Вплив корвітину та пентоксифіліну на показники вуглеводного обміну в різних біосубстратах у щурів з переохолодженням (n=8)

Група тварин	Статистичний показник	Сироватка крові	Кора головного мозку
Глюкоза, ммоль/л			
Інтактна	M ± m	5,50 ± 0,18	4,16 ± 0,20
Контрольна (холодова травма)	M ± m	3,47 ± 0,15	2,75 ± 0,12
	P ₁	<0,001	<0,001
Холодова травма + пентоксифілін	M ± m	4,47 ± 0,10	3,53 ± 0,18
	P ₁	<0,001	<0,05
	P ₂	<0,001	<0,01
Холодова травма + корвітин	M ± m	4,63 ± 0,16	3,66 ± 0,20
	P ₁	<0,01	>0,05
	P ₂	<0,001	<0,01
	P ₃	>0,05	>0,05
Глікоген, ммоль/л			
Інтактна	M ± m	128,82 ± 5,21	103,35 ± 5,69
Контрольна (холодова травма)	M ± m	78,13 ± 3,87	60,27 ± 4,16
	P ₁	<0,001	<0,001
Холодова травма + пентоксифілін	M ± m	96,43 ± 3,60	85,12 ± 3,74
	P ₁	<0,001	<0,05
	P ₂	<0,01	<0,01
Холодова травма + корвітин	M ± m	103,35 ± 3,53	92,19 ± 4,49
	P ₁	<0,01	>0,05
	P ₂	<0,01	<0,001
	P ₃	>0,05	>0,05
Лактат, ммоль/л			
Інтактна	M ± m	1,84 ± 0,08	1,57 ± 0,07
Контрольна (холодова травма)	M ± m	3,85 ± 0,06	3,50 ± 0,09
	P ₁	<0,001	<0,001
Холодова травма + пентоксифілін	M ± m	2,19 ± 0,04	2,01 ± 0,05
	P ₁	<0,01	<0,001
	P ₂	<0,001	<0,001
Холодова травма + корвітин	M ± m	2,16 ± 0,04	1,90 ± 0,05
	P ₁	<0,01	<0,01
	P ₂	<0,001	<0,001
	P ₃	>0,05	>0,05
Піруват, ммоль/л			
Інтактна	M ± m	0,122 ± 0,006	0,081 ± 0,001
Контрольна (холодова травма)	M ± m	0,076 ± 0,005	0,053 ± 0,004
	P ₁	<0,001	<0,01
Холодова травма + пентоксифілін	M ± m	0,098 ± 0,005	0,07 ± 0,004
	P ₁	<0,05	<0,05
	P ₂	<0,05	<0,05
Холодова травма + корвітин	M ± m	0,11 ± 0,004	0,078 ± 0,005
	P ₁	>0,05	>0,05
	P ₂	<0,001	<0,01
	P ₃	>0,05	>0,05
ВЛП, ум. од.			
Інтактна	M ± m	15,08 ± 1,83	22,37 ± 9,86
Контрольна (холодова травма)	M ± m	52,44 ± 10,87	64,66 ± 13,60
	P ₁	<0,001	<0,001
Холодова травма + пентоксифілін	M ± m	22,61 ± 3,04	29,22 ± 5,70
	P ₁	<0,05	>0,05
	P ₂	<0,001	<0,001
Холодова травма + корвітин	M ± m	19,25 ± 2,31	24,56 ± 5,55
	P ₁	>0,05	>0,05
	P ₂	<0,001	<0,001
	P ₃	>0,05	>0,05

Примітка: P₁ – різниця вірогідна у порівнянні з інтактною групою, P₂ – різниця вірогідна у порівнянні з контрольною групою, P₃ – різниця вірогідна у порівнянні з референтною групою

гіпоксичній дії пентоксифіліну, і особливо корвітину.

Рівень пірувату як у сироватці крові, так особливо в гомогенаті кори головного мозку в групі з корвітином наближався до рівня інтактної групи тварин: відповідно на 9,8% і 3,7% менше (P>0,05). В групі з пентоксифіліном у порівнянні з

інтактною цей показник був менше у сироватці крові на 19,7%, в гомогенаті – на 13,6% (P<0,05). При порівнянні вмісту пірувату з контрольною групою було відмічено наступне. В групі з пентоксифіліном цей показник був більше в сироватці крові на 22,4%, в гомогенаті – відповідно на 24,3% (P<0,05). В групі з корвітином відмічались дещо більші показники пірувату по відношенню до контрольної групи. Так, в сироватці крові зростання рівня пірувату було на 30,9% (P<0,001), в гомогенаті кори головного мозку відповідно на 32,1% (P<0,01).

Показник ВЛП знижувався у тварин обох груп, в яких використовували пентоксифілін і корвітин у порівнянні з тваринами контрольної групи, однак залишався підвищеним у порівнянні з інтактною групою. При порівнянні даного показника в групі з пентоксифіліном з контрольною групою було відмічено його зменшення в сироватці крові у 2,3 рази, в групі з корвіти-

ном – відповідно в 2,7 рази. В гомогенаті кори головного мозку тварин групи з пентоксифіліном цей показник був менше у 2,2 рази, в групі з корвітином – відповідно в 2,6 рази. При порівнянні показника ВЛП з інтактною групою в сироватці крові щурів групи з пентоксифіліном він був більше на 33,3% ($P < 0,05$), в групі з корвітином – на 21,7% ($P > 0,05$). В гомогенаті кори головного мозку щурів групи з пентоксифіліном ВЛП був більше на 23,4% ($P > 0,05$), в групі з корвітином – відповідно на 8,9% ($P > 0,05$).

Таким чином, отримані результати в змінах вуглеводного обміну у щурів контрольної групи можна розглядати як прояв адаптації до умов холодової дії. При цьому у тварин даної групи спостерігалася активація процесів глюконеогенезу та вираженість анаеробного гліколізу. У свою чергу, проведене дослідження показало, що використання таких препаратів як корвітин і пентоксифілін позитивно впливає на вуглеводний обмін у щурів при холодовій травмі. Так, в умовах загального переохолодження виникала активація анаеробних реакцій гліколізу, про що свідчило різке зростання в контрольній групі тварин рівня лактату (більш ніж в 2 рази) в сироватці крові і в гомогенатах кори головного мозку ($P < 0,001$, див. табл. 1), при одночасному зменшенні рівня пірувату ($P < 0,001$, див. табл. 1) і різке зростання коефіцієнта ВЛП (майже в 3,5 рази) в порівнянні з такими показниками тварин інтактної групи. В умовах недостатньої оксигенації зростає швидкість поглинання пірувату і трансформації його в лактат, що і визначає виявлене нами збільшення вмісту лактату в умовах експериментальної гіпотермії. Всі ці зміни вказують на активацію анаеробних реакцій гліколізу внаслідок тяжкої холодової травми у щурів. В досліджуваних групах відмічалось значне пригнічення активності анаеробного типу гліколізу, особливо це стосується групи з використанням корвітину. Через 3 години після загального переохолодження і застосування препаратів порівняння вміст лакта-

ту в сироватці крові тварин групи з корвітином знижувався на 43,9%, в групі з пентоксифіліном – на 43,1%. В гомогенатах мозку зниження рівня лактату в групі з корвітином було на 45,7% і в групі з пентоксифіліном – на 42,6%. Вміст пірувату був більше в групі з корвітином у порівнянні з групою тварин, у яких після холодової травми використовували пентоксифілін: в сироватці крові на 10,9%, в гомогенатах кори головного мозку – на 10,3% ($P > 0,05$). При аналізі показника ВЛП було відмічено його зменшення в групі з корвітином у порівнянні з групою з пентоксифіліном: в сироватці крові – на 14,9%, в гомогенатах мозку – відповідно на 15,9%.

Зміни вуглеводного обміну в сторону підвищення вмісту пірувату в крові з одночасним зменшенням рівня лактату та показника ВЛП вказує на переважання процесів аеробного гліколізу в групі з корвітином. Більший рівень глюкози, а також глікогену в досліджуваних групах у порівнянні з контрольною групою можна пояснити збереженням енергетичних резервів в цих групах тварин і мембраностабілізуючою дією як пентоксифіліну, так і корвітину.

Висновки

1. Загальне переохолодження сприяє активації процесів глюконеогенезу та анаеробного гліколізу, що проявляється збільшенням рівня лактату і показника ВЛП, при одночасному зниженні глюкози, глікогену та пірувату в досліджуваних біосубстратах.
2. Використання таких препаратів як корвітин і пентоксифілін позитивно впливає на вуглеводний обмін у щурів при холодовій травмі.
3. Корвітин, на відміну, від пентоксифіліну має більш сприятливий ефект по енергозабезпеченню тварин в умовах загального переохолодження.

Література

1. Хаскин В.В. Энергетика теплообразования и адаптация к холоду. – Новосибирск: Наука, 1975. – 198 с.

2. Хаскин В.В. Биохимические механизмы адаптации к холоду // Физиология терморегуляции. (Руковод. по физиологии. – Ред. К.П. Иванов и др.). – Л.: Наука, 1984. – С.237-266.
3. Якименко М.А. Длительная адаптация организма человека и животных к холоду // Там же. – С.223-232.
4. Григорьева Т.Г. Холодовая травма. 1. Патогенез и лечение общего холодового поражения // Междунар. мед. журнал. – 2001. – № 1. – С. 66-70.
5. Мищук Н.Е. Холодовая болезнь (Гипотермия) // Медицина неотложных состояний. – 2006. – № 4 (5). – С. 42-47.
6. Шигеев В.Б., Шигеев С.В., Клударова Е.М. Холодовая смерть. – М.: Новости, 2004. – 183 с.
7. Зубков В.І., Хитрий Г.П., Лук'янчук В.Д., Шаламай А.С. Профілактика ішемічно-реперфузійного синдрому при загальному переохолодженні в експерименті // Клінічна хірургія. – 2009. – № 5. – С. 49-53.

Резюме

ВЛИЯНИЕ КОРВИТИНА И ПЕНТОКСИФИЛЛИНА НА УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН У КРЫС ПРИ ХОЛОДОВОЙ ТРАВМЕ

Хитрый Г.П.

При экспериментальной холодовой травме у крыс возникает активация процессов гликолиз и анаэробного гликолиза, который проявляется увеличением уровня лактата и показателя отношения лактат/пируват, при одновремен-

ном снижении глюкозы, гликогена и пирувата в сыворотке крови и в гомогенатах мозга. Использование корвитина и пентоксифиллина положительно влияет на углеводный обмен у крыс при холодовой травме, при этом корвитин, в отличие от пентоксифиллина имеет более благоприятный эффект по энергообеспечению животных в условиях общего переохлаждения.

Ключевые слова: углеводный обмен, глюкоза, гликоген, лактат, пируват, холодовая травма.

Summary

CORVITIN AND PENTOXIPHYLLIN ADMINISTRATION EFFECTS ON CARBOHYDRATE METABOLISM IN RATS WITH CRYOTRAUMA

Khytryy G.P.

In rats with experimental cryotrauma anaerobic glycolysis' and glyconeogenesis' activation was found. Such conclusion was made from observation of increased serum and brain homogenate's lactate level, lactate/pyruvate ratio and simultaneous decrease in glucose, glycogen and pyruvate levels. It was noted, that corvitin or pentoxiphyllin administration improved carbohydrate metabolism in rats with cryotrauma. Corvitin's action, in comparison to pentoxiphyllin's one, was considered to be preferable.

Key words: carbohydrate metabolism, glucose, glycogen, lactate, pyruvate, cryotrauma.

Впервые поступила в редакцию 01.07.2010 г. Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования