УДК 615.21: 616. 83

Р.В.Луценко, аспірант

КОРЕКЦІЯ ПІРАЦЕТАМОМ, МЕКСИДОЛОМ І ЦЕРЕБРОЛІЗИНОМ ПОРУШЕНЬ ОБМІНУ ГЛЮКОЗИ ЗА УМОВ ГОСТРОГО СТРЕСУ

Українська медична стоматологічна академія, м.Полтава

Відомо, що стрес поряд з іншими метаболічними порушеннями викликає зміни енергетичного обміну, зокрема, активує гліколіз і глікогеноліз [15].Активація катаболічних процесів є невід'ємною складовою стадії стресової мобілізації, спрямованої на забезпечення підвищених енергетичних затрат організму. Оскільки зазначені процеси інтенсивно протікають в печінці, важливо знати, як впливають на них засоби із стреспротективними властивостями. До числа таких препаратів належить пірацетам [6], мексидол [3] і церебролізин [5].

Мета представленої роботи – дослідити вплив пірацетаму, мексидолу і церебролізину на процеси обміну глюкози за умов гострого стресу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Експерименти виконані на 49 безпородних білих щурах-самцях масою 200-250 г. Тварин утримували в стандартних умовах віварію. Гострий стрес моделювали шляхом жорсткої імобілізації щурів на спині протягом 3-х годин. Для корекції стресорних порушень застосовували пірацетам (100 мг/кг), мексидол (100 мг/кг) та церебролізин (0,1 мл/кг) у вигляді комерційних препаратів.

Щури контрольної групи одержували 0,9% стерильний розчин натрію хлориду. Усі препарати вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв. до стресу. Через 1,5 год. після завершення дії стресорного фактора здійснювали евтаназію щурів під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) шляхом забору крові з серця до його зупинки. В печінці і сироватці крові визначали рівень глюкози ортотолуїдиновим методом [1], вміст піровиноградної і молочної кислот [2] та розраховували їх співвідношення. В гомогенатах печінки досліджували вміст глікогену [19].Статистичну обробку проводили з використанням критерію t Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ. Гострий імобілізаційний стрес зменшував вміст глікогену і глюкози в печінці порівняно з показниками інтактних щурів на 65 % і 34% відповідно (таблиця). Це викликало зменшення рівня піровиноградної кислоти на 25 %, вірогідне підвищення вмісту молочної кислоУ сироватці крові щурів, які знаходились в умовах імобілізації (контрольна група), спостерігались гіпоглікемія, зменшення вмісту піровиноградної кислоти на 27 % і збільшення рівня молочної кислоти на 41 % порівняно з показниками інтактних тварин, співвідношення окислених метаболітів до відновлених зменшилось у 2 рази (таблиця).

Індуковане стресом падіння вмісту глікогену в печінці може бути наслідком його інтенсивного розпаду до глюкози та блокуванням процесів синтезу в цих умовах [11]. Зменшення вмісту глюкози в печінці відбувалось

Корекція пірацетамом, мексидолом і церебролізином порушень обміну глюкози за умов гострого стресу (M±m)

Група тварин	Сироватка				Печінка				
	Глюкоза, ммоль/л	Піруват, мг/л	Лактат, ммоль/л	$\frac{Піруват}{Лактат}$	Глікоген, мг/г	Глюкоза, ммоль/кг	Піруват, мг/кг	Лактат ммоль/кг	$\frac{Піруват}{Лактат}$
1. Інтактні (9)	6,83±0,48	215,1±13,24	1,09±0,07	2,202	60,72±4,59	6,70±0,51	37,39±3,69	1,05±0,10	0,402
2. Стрес+ 0,9% NaCl (контрольна група) (10) P_{1-2}	4,52±0,50 <0,01	157,0±7,42 <0,01	1,54±0,17 <0,05	1,152	36,80±3,62 <0,001	4,44±0,53 <0,01	28,29±3,69 <0,1	1,87±0,26 <0,02	0,173
3. Стрес+ пірацетам (10) P_{2-3}	6,51±0,62 <0,05	205,5±19,45 <0,05	1,00±0,05 <0,05	2,336	54,90±5,00 <0,02	6,50±0,47 <0,02	44,94±3,03 <0,01	1,11±0,11 <0,02	0,460
4. Стрес +мексидол (10) P_{2-4}	5,01±0,61 >0,25	192,9±18,27 <0,1	1.07±0,05 <0,02	2,048	50,00±4,55 <0,05	5,48±0,68 <0,25	32,09±3,54 >0,25	1,23±0,12 <0,05	0,297
5. Стрес+ церебролізин (10) P_{2-5}	5,97±0,78 <0,25	185,4±20,67 <0,25	1,19±0,09 <0,25	1,769	41,10±2,80 >0,25	5,84±0,82 <0,25	41,02±6,90 <0,25	1,21±0,10 <0<05	0,385

Примітка: В дужках – кількість тварин в групах.

паралельно з гіпоглікемією та збільшенням лактату в сироватці крові. Одержані результати свідчать про зростання при стресі чутливості тканин до інсуліну [17], посиленим надходженням глюкози до периферичних тканин та її окисленням, тобто активацією метаболічних процесів, направлених на забезпечення організму необхідною кількістю субстратів. Це призвело до накопичення недоокислених продуктів за рахунок випереджаючої активації процесів гліколізу в умовах стресу [13].

Запобіжне введення пірацетаму характеризувалось зростанням запасів глікогену в гепатоцитах на 49% порівняно з контролем (див. таблицю). При цьому вміст вільної глюкози в гомогенатах печінки і сироватці крові вірогідно підвищився. Пірацетам запобігав падінню рівня піровиноградної кислоти як в печінці, так і в сироватці крові. За цих умов знизився вміст молочної кислоти в печінці на 41 %, а гіперлактатемія зменшилась на 35% порівняно з контролем. Співвідношення піруват/лактат в печінці збільшилось в 2,7 рази, а в сироватці крові – в 2 рази порівняно зі стресом без корекції.

Збільшення на фоні застосування пірацетаму запасів глікогену та глюкози в печінці і підвищення рівня глюкози в сироватці крові, на нашу думку, є результатом обмеження глікогенолізу в органі і більш економним використанням енергетичного матеріалу, за рахунок активації окиснення глюкози у пентозофосфатному циклі [16]. Імовірно це і буде проявом загальнометаболічної дії препарату, яка полягає в збільшенні пластичних та енергетичних резервів клітин [9]. Зменшення накопичення лактату в органах, слід розцінювати, як активацію препаратом окисно-відновних процесів [8], що дозволяє активніше залучати кінцеві продукти гліколізу в аеробні обміни циклу трикарбованих кислот. Такий напрямок змін обміну глюкози цілком відповідає властивості ноотропів переводити клітину в економний режим споживання енергії в умовах напруження адаптаційних процесів, оптимізуючи роботу циклу Кребса шляхом підвищення активності сукцинатдегідрогенази [12]. Наведені дані свідчать про корегуючий вплив пірацетаму на стресорні порушення обміну глюкози.

Мексидол, як і пірацетам, проявив протективну дію на вуглеводний обмін (див. таблицю). На це вказує збільшення вмісту глікогену в печінці на 36 %, а також зменшення концентрації лактату в печінці і сироватці крові порівняно з такою у контролі. В тканинах зросло співвідношення окиснених метаболітів до відновлених (у печінці – в 1,7 рази, у сироватці крові – в 1,8 рази), порівняно зі стресом без корекції, що відображує позитивні зрушення в обміні глюкози під впливом мексидолу. Однак за цих умов рівень глюкози і піровиноградної кислоти у гомогенатах печінки не змінився.

Слід зазначити, що корегуючий вплив мексидолу на процеси обміну глюкози в умовах стресу був подібний до пірацетаму, але менш виражений. Відносно низький рівень вільної глюкози на фоні зростання вмісту глікогену, імовірно, є наслідком уповільнення розпаду глікогену до глюкози, яка активно залучається в анаеробне окиснення. Низький рівень кінцевих продуктів

гліколізу можна пояснити активним функціонуванням циклу Кребса, який стимулюється ендогенними субстратами та сукцинатом, що вивільнюється у внутрішньоклітинний простір при гідролізі мексидолу [7]. Ці результати узгоджуються з даними інших авторів, які спостерігали подібні ефекти в ЦНС [14].

Застосування церебролізину на фоні стресу характеризувалось тенденцією до нормалізації рівня вільної глюкози в печінці і сироватці крові (див. таблицю). Спостерігалось збільшення вмісту піровиноградної кислоти в гомогенатах печінки на 45 % і тенденція до її підвищення в сироватці крові порівняно зі стресом без корекції. Також в печінці вірогідно знизився рівень лактату, однак в сироватці крові відмічалась лише тенденція до зменшення гіперлактатемії. Співвідношення піруват/лактат у печінці збільшилось в 2,2 рази, а в сироватці крові – в 1,5 рази порівняно з контролем.

Аналізуючи зміни обміну глюкози під впливом церебролізину, можна думати, що активується глікогеноліз і утилізація глюкози (анаеробне і аеробне окиснення) в гепатоцитах. Зниження вмісту молочної кислоти в печінці та підвищення співвідношення піруват/лактат свідчать про завершеність процесів окиснення глюкози в печінці. Результати дослідження узгоджуються з даними стосовно здатності церебролізину знижувати рівень лактату в тканинах головного мозку [4; 18]. В основі цих процесів в печінці, як і в ЦНС, імовірно є більш ефективне аеробного окиснення субстатів в умовах застосування препарату.

Таким чином, пірацетам в умовах гострого імобілізаційного стресу позитивно діє на обмін глюкози, це підтверджує думку щодо наявності у ноотропів екстрацеребральних властивостей [10]. Дещо менша корегуюча дія мексидолу пов’язана з превалюванням у препарату антиоксидантних і мембранопротективних властивостей над метаболічними. Незначний вплив церебролізину на показники вуглеводного обміну в печінці свідчить, що у препарата переважають церебральні ефекти над екстрацеребральними.

ВИСНОВКИ:

1. Гострий імобілізаційний стрес порушує обмін глюкози: стимулює глікогеноліз, зменшує вміст глюкози та підвищує рівень молочної кислоти в печінці і сироватці крові.
2. Пірацетам і мексидол корегують обмін глюкози при гострому стресі більш виражено, ніж церебролізин.
3. Екстрацеребральні ефекти пірацетаму і мексидолу є позитивним доповненням до загальної стреспротективної дії препаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Биологическая химия /Практикум под ред. Ю.В. Хмелевского.- К.: Вища школа, 1985.-207с.
2. Биохимия: практикум /Н.Е. Кучеренко, Ю.Д. Бабенюк, А.Н. Васильев и др. – К.:Вища школа, изд-во при Киев. ун-те, 1988.-128с.
3. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты. Достижения и новые проблемы //Эксперим. и клин.фармакология – 1998.-Т.61, №4.-С.3-9.
4. Ганнушкина И.В., Антелава А.Л., Баранчикова М.В. Влияние ноотропа церебролизина при ишемии мозга у крыс с разными поведенческими реакциями в тесте открытого поля //Пат.физиол. и эксперим. терапия. – 1998.-№2.-С.3-8.
5. Гречко А.Т. Нейротропная активность пептидных иммуномодуляторов //Эксперим. и клин. фармакология. – 1998.-Т.61,№4.- С.14-16.
6. Девяткина Т.А., Важничая Е.М., Луценко Р.В. Особенности процессов перекисного окисления липидов в различных тканях при остром стрессе и его коррекция пирацетамом и церебролизином //Эксперим. и клин. фармакология. – 2000.-Т.63,№4. –С.38-41.
7. Дюмаев К.М., Воронина Т.А., Смирнов Л.Д. Антиоксиданты в профилактике и терапии патологии ЦНС. – М.: Изд-во ин-та биомедицинской химии РАМН, 1995. – 272 с.
8. Карнаух Е.В., Кириган Л.Т. Патогенетичный аспект кардіопротективної дії антистресових засобів //Ліки.-1999.-№2.-С.7-12.
9. Кресюн В.Й., Рожковский Я.В. Молекулярно-биохимические механизмы действия ноотропных средств //Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1990. – Т. 110, №7. – С.58-60.
10. Кресюн В.Й., Рожковский Я.В., Бажора Ю.І., Попов О.Г. Порушення ефекторної активності К-клітин крові в умовах хірургічного стресу та їх фармакологічна корекція //Клінічна фармація. – 1999. – Т.3, №1. – С. 72-74.
11. Кулинский В.И., Ольховский К.А. Две адаптативные стратегии в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная роль гормонов и рецепторов //Успехи совр. биологии. – 1992. – Т. 112. – Вып. 5-6. – С. 697-714.
12. Лукьянова Л.Д. Новые подходы к созданию антигипоксантов метаболического действия. Вестн. РАМН. – 1999. - №3. – С.18-25.
13. Пахомова В.О., Білокліцька Г.Ф., Пахомова О.О. та ін. Компенсовані зміни кислотно-лужної рівноваги під впливом надлишку амонію хлориду, гіподинамії та стресу //Фізіол. журн. - 1999. Т. 45, №5. – С. 68-75.
14. Погорелый В.Е., Альт А.В., Гаевый М.Д. и др. Противоишемические эффекты производных 3-оксипиридина при церебральной патологии // Эксперим. и клин. фармакология. – 1999.- Т. 62, №5. – С. 15-17.
15. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии // Пат.физиол. и эксперим. терапия. – 2000. - №2. – С. 24-31.

16. Федин А.И. Ноотропил. Новое об известном препарате. //Провизор. – 1997. - №20. – С. 48-50.
17. Цейликман В.Э., Волчегорский И.А., Колесников О.Л. и др. Влияние повторных стрессовых воздействий на чувствительность организма к глюкокортикоидам и инсулину //Проблемы эндокринологии. – 1995. – Т. 41, №1. – С. 34-37.
18. Boado R.J. Brain – derived peptides regulate the steady steate levels and increase stability of the bload – brain barier GluT1 glucose transporter mRNA //Neurosci. Left. – 1995. -V.197.-P.179-182.
19. Seifter S. et al. The Estimation of Glycogen withe the antrone Reagent //Arch. Biochem. – 1950.-Vol.25.-P.191.

РЕЗЮМЕ

КОРРЕКЦИЯ ПИРАЦЕТАМОМ, МЕКСИДОЛОМ И ЦЕРЕБРОЛИЗИНОМ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ГЛЮКОЗЫ В УСЛОВИЯХ ОСТРОГО СТРЕССА

Луценко Р.В.

В экспериментах на белых крысах-самцах изучено нарушение процессов обмена глюкозы при остром иммобилизационном стрессе и их коррекция пирацетамом (100мг/кг), мексидолом (100мг/кг) и церебролизином (0,1 мл/кг). Показано, что предварительное введение препаратов тормозило глюкогенолиз, ограничивало снижение содержания глюкозы и предупреждало накопление молочной кислоты в печени и сыворотке крови. Модулирующее действие пирацетама и мексидола на обмен глюкозы при остром стрессе выражено больше, чем у церебролизина.

Summary

THE CORRECTION OF GLUCOSE METABOLISM UNDER CONDITIONS OF ACUTE STRESS BY PIRACETAM, MEXIDOL AND CEREBROLYSIN

Lutzenko R.B.

In experiments in white male rats it was studied the disorders of glucose metabolism as well as their correction by piracetam (100 mg/kg), mexidol (100 mg/kg) and cerebrolysin (0,1 ml/kg). It was shown that preventive administration of remedies depressed glycogenolysis, limited the decreasing of glucose content and prevented the accumulation of lactic acid in liver and blood serum. Piracetam's and mexidol's modulative influence in glucose metabolism are more impressive than the same of cerebrolysin.