

ВЛИЯНИЕ МЕКСИДОЛА НА ПРОЦЕССЫ ГЛИКОЛИЗА ПРИ ОСТРОМ СТРЕССЕ

Т. А. Девяткина, Е. М. Важничая, Р. В. Луценко¹

В экспериментах на 29 белых крысах-самцах изучено влияние мексидола (100 мг/кг) на содержание глюкозы, пировиноградной и молочной кислот в головном мозге, печени, селезенке, тимусе и сыворотке крови при остром иммобилизационном стрессе (3 ч). Показано, что в головном мозге и периферических органах мексидол способствует сдвигу равновесия в сторону пирувата как энергетически более выгодного субстрата ферментативного окисления.

Ключевые слова: мексидол, гликолиз, стресс

ВВЕДЕНИЕ

Влияние стрессорных факторов на организм приводит к нарушению обмена веществ в различных органах и тканях [9]. Одним из метаболических процессов, быстро реагирующих на стресс, является гликолиз, активация которого в стадию тревоги стресс-синдрома обеспечивает возросшие энергетические потребности организма [10]. В то же время возникающий энергетический дисбаланс и накопление недоокисленных продуктов гликолиза при определенных условиях становятся причиной развития патологических процессов в органах [6, 12]. Поэтому актуальной задачей остается поиск стресспротективных средств, нормализующих углеводный обмен в ЦНС и периферических органах. Одним из таких препаратов может быть мексидол (2-этил-6-метил-3-оксипиридин) [3]. Известно, что фармакологическая активность мексидола основывается на его антиоксидантных, мембранопротективных, антигипоксических свойствах, способности модулировать активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов [7]. В то же время регуляция мексидолом процессов гликолиза изучена недостаточно.

Цель работы — изучить особенности влияния мексидола на процессы гликолиза в головном мозге и периферических органах животных при остром стрессе.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Эксперименты выполнены на 29 нелинейных белых крысах-самцах массой 200 – 250 г. Острый стресс воспроизводили путем иммобилизации животных на спине в течение трех часов [4]. Для коррекции стрессорных нарушений использовали мексидол (100 мг/кг) в виде 5 % раствора в ампулах по 2 мл (“Наука-центр Фарма”, Россия), который вводили внутривенно за 30 мин до начала стресса. Животным контрольной группы инъецировали стерильный 0,9 % раствор на-

трия хлорида. Через 1,5 ч после завершения иммобилизации крыс подвергали эвтаназии под тиопентал-натриевым наркозом (50 мг/кг) путем взятия крови из сердца до его остановки.

В гомогенатах головного мозга, печени, селезенки, тимуса и в сыворотке крови определяли содержание пировиноградной (ПВК) и молочной кислот (МК) и рассчитывали их соотношение [2]. В головном мозге, печени и сыворотке крови исследовали содержание глюкозы [13]. Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием программы Statistica for Windows версия 5.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Острый иммобилизационный стресс изменял содержание субстратов и конечных продуктов гликолиза в головном мозге и периферических тканях (таблица). В головном мозге увеличивалось содержание МК в 1,3 раза ($p < 0,01$) на фоне тенденции к снижению уровня ПВК. Это вело к уменьшению соотношения окисленных продуктов гликолиза к восстановленным до 0,32, то есть в 1,6 раза по сравнению с показателями интактных животных: 0,51. В то же время содержание свободной глюкозы в головном мозге составляло $5,0 \pm 0,49$ ммоль/кг и не отличалось от такового у интактных животных $5,9 \pm 0,62$ ммоль/кг.

Показатели углеводного обмена в печени при стрессе характеризовались уменьшением уровня ПВК в 1,3 раза и увеличением концентрации МК в 1,8 раза ($p < 0,02$) по сравнению с показателями интактных крыс. Соотношение ПВК/МК было равно 0,17 в отличие от такового в контроле — 0,40. Содержание свободной глюкозы в органе составляло $4,4 \pm 0,53$ ммоль/кг в отличие от $6,7 \pm 0,51$ ммоль/кг у интактных животных. Это было в 1,5 раза ($p < 0,01$) ниже по сравнению с контролем.

В селезенке под действием стрессора содержание ПВК не изменялось, а содержание МК возрастало в 1,4 раза ($p < 0,02$) по сравнению с таковым у интактных животных. Соотношение ПВК/МК уменьшалось в 1,6 раза и составляло 0,56.

¹ Кафедра экспериментальной и клинической фармакологии (зав. — проф. В. Н. Бобырев) Украинской медицинской стоматологической академии, Украина, Полтава, 36024, ул. Шевченко, 23.

Влияние мексидола на процессы гликолиза в различных тканях при остром стрессе ($M \pm m$)

Группа животных	Головной мозг		Печень		Селезенка		Тимус		Сыворотка крови	
	ПВК, мг/кг	МК, ммоль/кг	ПВК, мг/кг	МК, ммоль/кг	ПВК, мг/кг	МК, ммоль/кг	ПВК, мг/кг	МК, ммоль/кг	ПВК, мг/л	МК, ммоль/л
Интактные (9)	34,8 ± 3,9	0,76 ± 0,07	37,4 ± 3,7	1,05 ± 0,1	43,8 ± 3,9	0,52 ± 0,05	31,4 ± 2,2	0,50 ± 0,04	215 ± 13	1,09 ± 0,07
Стресс + 0,9 % раствор NaCl (10)	28,2 ± 3,6	1,0 ± 0,04*	28,3 ± 3,7	1,87 ± 0,2*	36,3 ± 2,5	0,73 ± 0,06*	26,3 ± 1,67	0,58 ± 0,04	157 ± 7*	1,54 ± 0,17*
Стресс + мексидол (10)	34,1 ± 5,0	0,65 ± 0,03**	32,1 ± 3,5	1,23 ± 0,12**	36,1 ± 8,3	0,51 ± 0,05**	34,4 ± 2,9**	0,44 ± 0,06	193 ± 18	1,07 ± 0,05**

Примечание. В скобках указано число животных в группе. Различия достоверны по сравнению: * — $p < 0,05$, с интактными животными; ** — $p < 0,05$ со стрессом без коррекции (контроль).

В тимусе при стрессе отмечалась тенденция к снижению уровня ПВК ($p < 0,1$) при неизменном содержании МК, что вело к уменьшению отношения окисленных метаболитов к восстановленным до 0,51 по сравнению с таковым у интактных животных: 0,71.

Под влиянием стрессорного фактора развивалась гипогликемия. Концентрация глюкозы в сыворотке крови составляла $4,5 \pm 0,50$ ммоль/кг в отличие от $6,8 \pm 0,48$ ммоль/кг у интактных крыс ($p < 0,01$). Происходило уменьшение концентрации ПВК в 1,4 раза ($p < 0,01$) и в равной степени увеличение содержания МК ($p < 0,05$). Соотношение ПВК/МК снижалось в 2 раза и составляло 1,1 в отличие от 2,2 в контроле.

Индукцированное стрессом снижение уровня глюкозы в печени можно объяснить стимуляцией гормонами стресса, а именно катехоламинами и инсулином, процессов гликолиза в органе [9]. Постоянная концентрация глюкозы в мозге и ее снижение в сыворотке крови свидетельствуют о перераспределении мобильных энергетических ресурсов в пользу активно функционирующих органов. Это является одним из адаптационных механизмов, обеспечивающих жизнедеятельность организма в экстремальных условиях существования [9].

Установленные изменения показателей углеводного обмена согласуются с данными литературы о том, что в условиях энергетического дефицита при стрессе возрастает значение гликолиза как источника АТФ [16]. В условиях гипоксии, сопровождающей стресс [1], анаэробный гликолиз завершается преимущественно образованием лактата, возрастание концентрации которого обнаружено в печени, мозге и селезенке. Отсутствие существенных изменений концентрации продуктов гликолиза в тимусе в стадию тревоги острого стресса можно объяснить тем, что катехоламины не проникают через гематотимический барьер и не являются регуляторами процессов в этом органе [11].

Таким образом, на начальных этапах стресс-синдрома наблюдается активация гликолиза и накопление недоокисленных продуктов метаболизма. Эти изменения происходят интенсивно в печени, головном мозге и селезенке, где анаэробный метаболизм углеводов в условиях напряжения адаптационных процессов играет ведущую роль в поддержании гомеостаза [14].

Применение мексидола накануне острого стресса уменьшало в головном мозге количество МК в 1,5 раза ($p < 0,001$) см. таблицу и нормализовало соотношение ПВК/МК по сравнению со стрессом без коррекции, оно было равно 0,59. Это указывает на стимуляцию препаратом аэробных процессов в ЦНС и согласуется с данными литературы относительно церебральных эффектов мексидола при другой экспериментальной патологии [8].

Профилактическое введение мексидола предупреждало повышение содержания МК в гепатоцитах по сравнению с патологическим фоном ($p < 0,05$) см. таблицу. При этом уровень ПВК в гомогенатах печени не изменялся. Однако соотношение окисленных метаболитов к восстановленным увеличивалось в 1,7 раза по сравнению с контролем и было 0,3. Содержание глюкозы составляло $5,5 \pm 0,68$ ммоль/кг и существенно не отличалось от такового при стрессе без коррекции.

Аналогичные изменения содержания конечных продуктов гликолиза мексидол вызывал в селезенке и сыворотке крови животных, подвергнутых стрессу (см. таблицу). При этом коэффициент ПВК/МК в селезенке и сыворотке крови составлял 0,8 и 2,0 соответственно.

В данном случае возможны два варианта объяснения эффектов мексидола. С одной стороны, под влиянием мексидола избыток лактата, по-видимому, активно перемещается из органов в печень, где включается в синтез гликогена. Это согласуется с обнаруженным ранее увеличением запасов гликогена в печени после введения препарата [5]. С другой стороны, мексидол, вероятно, изменяет активность лактатдегидрогеназы, стимулируя образование ПВК, которая сразу же эффективно используется митохондриями в цикле Кребса. Предпосылкой к такого рода действию может быть способность мексидола повышать оксигенацию тканей за счет улучшения микроциркуляции [7].

Несколько иной характер имело влияние мексидола на уровень конечных продуктов гликолиза в тимусе. Препарат достоверно увеличивал содержание ПВК в органе ($p < 0,01$), а содержание лактата было на уровне контроля. Соотношение ПВК/МК увеличивалось в 1,7 раза по сравнению со стрессом без коррекции и было равно 0,88.

Вызванные препаратом сдвиги указывают на то, что и в тимусе реализуется свойство мексидола изменять баланс в сторону окисленных продуктов гликолиза. По данным литературы, лимфатические клетки *in vitro* могут отвечать на изменение условий среды повышенной продукцией пирувата, который уменьшает оксидативное повреждение и апоптоз тимоцитов [15], можно предположить, что мексидол регулирует эти процессы непосредственно.

Таким образом, мексидол при остром стрессе действует на процессы гликолиза в головном мозге и периферических органах однонаправленно, способствуя сдвигу равновесия в сторону пирувата как энергетически более выгодного субстрата ферментативного окисления.

ВЫВОДЫ

1. Острый иммобилизационный стресс активизирует процессы анаэробного распада глюкозы, что приводит к накоплению молочной кислоты в головном мозге и в периферических тканях (печень, селезенка, тимус, кровь).

2. Профилактическое введение мексидола (100 мг/кг) при стрессе изменяет соотношение продуктов гликолиза в пользу пировиноградной кислоты во всех тканях.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. Р. Авакян, А. И. Лазарев, Л. Г. Прокопенко, Б. С. Утешев, *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(3), 50 – 53 (2002).
2. *Биохимия: Практикум*, Н. Е. Кучеренко (ред.), Киев (1988).
3. Т. А. Воронина, С. Б. Середенин, *Экспер. и клин. фармакол.*, **61**(4), 3 – 9 (1998).
4. *Доклінічні дослідження лікарських засобів: Методичні рекомендації*, О. В. Стефанова, (за ред.), К. Авіцена (2001).
5. Р. В. Луценко, *Ліки*, № 5 – 6, 97 – 100 (2001).
6. С. В. Оковитый, А. В. Смирнов, *Экспер. и клин. фармакол.*, **64**(3), 76 – 80 (2001).
7. О. М. Поздняков, Е. Д. Клименко, Л. П. Кобазева, *Бюл. экпер. биол.*, **115**(3), 242 – 244 (1993).
8. В. Е. Погорелый, А. В. Альт, М. Д. Гаевый и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **62**(5), 15 – 17 (1999).
9. М. Г. Пшеникова, *Пат. физиол.*, № 4, 21 – 31 (2000).
10. *Рецепторные механизмы глюкокортикоидного эффекта*, П. П. Голиков (ред.), Москва, (1988).
11. D. L. Felten and S. Y. Felten, *Thymus Update*, № 2, 3 – 88 (1989).
12. J. C. Goodman, A. B. Valadka, S. P. Gopinath, et al., *Crit. Care Med.*, **27**(9), 1965 – 1973 (1999).
13. A. A. Huvärinen and E. A. Nikkilä, *Clin. Chim. Acta*, № 7, 140 (1962).
14. G. F. Tian and A. J. Baker, *J. Neurophysiol.*, **83**(4) 1830 – 1839 (2000).
15. N. Ramkrishnan, R. Chen, De McClain, and R. Binger, *Free Radic. Res.*, **29**(4) 283 – 295 (1998).
16. A. Schurr, *Neurochem. Int.*, **41**(1) 1 – 8 (2002).

Поступила 13.03.03

THE EFFECT OF MEXIDOL ON THE PROCESS OF GLYCOLYSIS IN RATS UNDER ACUTE STRESS CONDITIONS

T. A. Devyatkina, E. M. Vazhnichaya, and R. V. Lutsenko

Experimental and Clinical Pharmacology Department, State Medical Stomatological Academy, ul Shevchenko 23, Poltava, 314024 Ukraine

Pretreatment with mexidol (100 mg/kg) protected white male rats ($n = 29$) under the conditions of acute (3 h) immobilization stress. This was evidenced by monitoring of the levels of glucose, pyruvic, and lactic acid in the rat brain, liver, spleen, thymus, and blood serum. In both brain and peripheral organs, mexidol shifted the equilibrium toward pyruvate – an energetically more favorable substrate of enzymatic oxidation.