

**ON THE HYPOGLYCEMIC EFFECT OF THE COLLECTION ON
THE INTENSITY OF GLUCONEOGENESIS IN CONDITIONS OF
ADRENALINE HYPERGLYCEMIA**

Malikova G.Yu

Department of Toxicological Chemistry

Tashkent Pharmaceutical Institute

, Tashkent, Uzbekistan

e-mail: gulchexramalikova.70@gmail.com

ABSTRACT

With insufficient insulin secretion or its inadequate effect on the target, diabetes mellitus develops. In 1981. The WHO Committee of Experts has defined diabetes mellitus as a syndrome of chronic hyperglycemia, developing as a result of absolute or relative insulin deficiency and manifested by glucosuria, polyuria, polydipsia, disorders of lipid, protein and mineral metabolism and the development of characteristic complications (acute and chronic) [1].

Сахарный диабет (СД) типа 1 (СД1) – полиэтиологический синдром, обусловленный абсолютным дефицитом инсулина, приводящим к нарушению углеводного, а затем и других видов метаболизма. СД1 развивается в результате аутоиммунного разрушения инсулинпродуцирующих клеток поджелудочной железы (аутоиммунный вариант) или спонтанно (идиопатический вариант) [2].

Глюконеогенез – синтез глюкозы из неуглеводных предшественников, главным образом, из аминокислот и метаболитов промежуточного обмена веществ – является специфической функцией гепатоцитов и клеток коркового слоя почек. Наиболее важной функцией глюконеогенеза является сохранение уровня глюкозы крови в условиях снижения потребления пищи и запасов гликогена. Глюконеогенез, как фундаментальный процесс, протекающий в печени и имеющий прямое отношение к углеводному обмену, недостаточно исследован в фармакобиохимическом аспекте при различных заболеваниях. Вследствие этого, изучение скорости образования глюкозы из неуглеводных соединений актуально, потому что глюконеогенез может служить источником дополнительных количеств глюкозы для энергообеспечения ряда существенно важных защитно-приспособительных явлений: компенсаторной гиперфункции сердца [3], пластических процессов (синтез, РНК, ДНК), особенно для активности мозга [4].

В последние годы было проведено большое число экспериментальных работ, посвященных выяснению состояния, интенсивности течения и гормонального контроля глюконеогенеза как у интактных животных, так и с печеночной патологией в изолированной перфузируемой печени.

Существенным для данной работы является то, что гипогликемический эффект целого ряда пероральных антидиабетических препаратов сульфаниламочевины и бигуанидов связан с ингибирующим влиянием их на процессы ц-АМФ зависимого фермента. Ферменты глюконеогенеза относятся

к ц-АМФ зависимым, их состояние имеет важное значение в регуляции углеводного обмена)[6].

Основными пероральными средствами в лечении диабета являются сульфаниламиды и бигуаниды, но ввиду того, что выявляются в последствии лечения побочные эффекты, токсичность и наличие привыкания заставляют нас искать новые вспомогательные средства лечения. Поэтому применение препарата растительного происхождения с гипогликемическим эффектом, нормализующих метаболические процессы при сахарном диабете остается актуальной. Это побудило нас заняться изучением гипогликемической активности действия местных растений, а именно экстракта листьев подорожника и листьев белой шелковицы.

Цель: Исследовать эффект сбора на скорость образования глюкозы из ее предшественников в условиях гипергликемии адреналинового происхождения в печени.

Материалы и методы: Для выяснения характера изменения метаболизма углеводов при действии экстракта местных растений (*Morus alba*, *Plantago major*) листья белой шелковицы и листья подорожника большого, были проведены исследования у интактных животных в норме и на фоне патологии углеводного обмена. Эксперименты проводили на 15 белых половозрелых крысах, весом 140-160 г, содержащихся на обычном рационе. Животные были разделены или на 3 группы по пять в каждой: первая группа-интактный контроль, вторая группа контрольная патология (животные с экспериментальным диабетом, введенным в физиологический раствор аллоксан гидрата), третья группа-контрольная патология, (животные с экспериментальным диабетом + экстракт местного растения)[5,6]. Растительный экстракт вводили животным с диабетом один раз в сутки в течение 1,3,7 дней в дозе 50 мг/100г и оранил в количестве 100 мг/кг, введенного перорально. Наблюдение за общим состоянием животных вели в течение одной недели в условиях вивария. Задача работы исследования служило: определение интенсивности глюконеогенеза в срезах печеночной ткани (образования глюкозы из ее предшественников в условиях гипергликемии в печени). Для решения данной задачи были проведены исследования в норме у интактных животных, а также у контрольных и опытных животных с диабетом под действием гипогликемического сбора.

По истечении 7 дней крыс декапитировали и с интервалом 30 минут, то есть через 60, 90 и 120 минут определяли уровень сахара в крови. Определение содержания глюкозы в крови проводили с помощью глюкозооксидазного методам (на примере использования традиционного методического подхода, связанного с применением сертифицированных наборов реагентов (по наборам НТПК «Анализ-Х», Белоруссия») [5,6].

Скорость глюконеогенеза в срезах печеночной ткани определяли [4] при инкубации срезов печени в Krebs-Ригеровском бикарбонатном буфере рН – 7,4 с добавлением одного из субстратов (аланин, α -кетоглутаровая кислота, пировиноградная кислота, янтарная кислота) в конечной концентрации

0,01M. Инкубацию проводили в аэробных условиях при 37°C и постоянном покачивании в течение 1 ч [5].

Скорость глюконеогенеза выражали в мг новообразованной глюкозы на 1 час в расчете на 1 г сырой ткани печени.

Результаты и их обсуждение: Известно, что при дефиците инсулина адреналин вызывает более высокую гипергликемию и ослабляет потребление глюкозы в тканях. Поэтому изучение — эффекта адреналина у крыс, получавших в течение нескольких дней сбор, представляет определенный интерес в интерпретации инсулиноподобного действия сбора, препятствующего продукции глюкозы, и таким путем блокирующего эффект адреналина на глюконеогенез. Регуляция глюконеогенеза адреналином имеет некоторые особенности. В частности, у крыс адреналин стимулирует глюконеогенез в большей степени, чем глюкагон. Это связано с тем, что адреналин в отличие от глюкагона усиливает гликогенолиз в мышцах и продукцию лактата, одного из основных субстратов глюконеогенеза в печени [7,8] . Сбор обладает наряду с гипогликемическим также антиглюконеогенным эффектом. Продолжением этих исследований было изучение влияния сбора на скорость глюконеогенеза в печени крыс, стимулированного введением адреналина (таблица 1).

Таблица 1.

Образование глюкозы срезами печени из эндогенных источников при введении адреналина аллоксандиабетическим крысам, получавших сбор (в мг глюкозы/1г ткани/1 час, n=6)

Варианты групп	Однократное введение	Трехкратное введение	Семикратное введение
Без субстрата			
I. контроль (интактные)	0,545±0,060	0,537±0,063	0,547± 0,054
II. контроль+адреналин	0,666±0,043	0,618±0,049	0,635±0,082
II. сбор+адреналин	0, 533±0,049	0,527±0,043	0,446±0,041
	p II-III>0,05	p II-III>0,05	pII-III<0,05

В условиях эксперимента без внесения экзогенных субстратов в инкубационную среду адреналин стимулирует образование глюкозы из эндогенных источников. Введение животным сбора не только тормозило образование глюкозы из тканевых субстратов, но даже снижало уровень его до контрольных величин. Это особенно хорошо заметно при введении сбора в течение 3-7 дней. Результаты экспериментов, приведенные в табл. 2. подтверждают представление о том, что в печеночной ткани из предшественников неоглюкогенеза наиболее выгодным источником является аланин. Действительно, субстратное обеспечение глюконеогенеза при введении адреналина намного превысило остальные источники, процентное выражение которого было больше почти на 50% контрольной величины.

Распределение субстратов по их использованию в качестве источника глюкозы по степени убывания имело следующую последовательность: аланин > сукцинат > пируват > α- кетоглутарат. Эти данные находятся в соответствии с показанным в литературе значением субстратов в обеспечении глюконеогенеза в печени.

Как видно из табл.2, скорость образования глюкозы срезами печени животных, подвергнутых действию двух факторов – гипогликемический сбор и адреналин, намного отстает по сравнению с таковой при введении только гормона. При этом длительное введение крысам сбора приводило не только к значительному снижению интенсивности стимулированного глюконеогенеза адреналином, из все изучавшихся субстратов, но также к снижению скорости синтеза глюкозы из эндогенных предшественников (см. контроль при семикратном введении). На основании этих данных можно полагать, что сбор обладает непосредственным тормозящим на глюконеогенез в печени.

Таблица 2

Образование глюкозы срезами печени из различных субстратов при введении аллоксандиабетическим крысам адреналина на фоне сбора. (глюкоза мг на 1г ткани/1 час.n=6)

*II –III -p<0,05

Субстраты	Варианты групп	Однократное введение	Трехкратное введение	Семикратное введение
Аланин	I контроль	0,622±0,061	0,613±0,041	0,675±0,044
	II контроль+ адреналин	0,935±0,084	0,900±0,038	0,927±0,067
	III сбор+ адреналин	0,766±0,082	0,598±0,068*	0,541±0,048*
Пируват	I контроль	0,623±0,092	0,630±0,072	0,650±0,066
	II контроль+ адреналин	0,705±0,064	0,673±0,036	0,712±0,065
	III сбор+ адреналин	0,628±0,037	0,593±0,047	0,475±0,074*
Сукцинат	I контроль	0,637±0,050	0,620±0,050	0,632±0,038
	II контроль+ адреналин	0,802±0,072	0,762±0,060	0,800±0,061
	III сбор+ адреналин	0,665±0,050	0,503±0,030*	0,572±0,043*
Кетоглутарат	I контроль	0,630±0,021	0,633±0,016	0,640±0,021
	II контроль+ адреналин	0,660±0,057	0,652±0,047	0,670±0,042

	III сбор+ адреналин	0,622±0,040	0,528±0,047	0,554±0,051*
--	------------------------	-------------	-------------	--------------

Известно, что основным внутриклеточным медиатором глюконеогенеза в гепатоцитах (и в клетках коркового слоя почек) является циклический с ц-АМФ, который является универсальным регулятором метаболических процессов и, поэтому анализ гормональной регуляции клеточных процессов сводится к выявлению взаимоотношений циклических нуклеотидов. Поэтому в эффекте сбора на глюконеогенез можно допустить отклонения в ц-АМФ регулируемом механизме действия адреналина.

Таким образом, гипогликемический эффект сбора складывается из его способности усиливать потребление глюкозы в мышечной ткани, угнетать глюконеогенез в печени, активировать фосфорилирование глюкозы гексокиназой и синтез гликогена, снижать распад гликогена фосфорилазой. Следовательно, в основе механизма действия сбора лежит гипогликемия, обусловленная сочетанием торможения глюконеогенеза и усиления потребления глюкозы в периферических тканях. Ингибиторами глюконеогенеза являются также сульфаниламиды и бигуаниды, широко применяемые в клинике как средства пероральной терапии диабета.

Результаты наших исследований позволяют рассматривать сбор как эффективное антидиабетическое средство, абсолютно нетоксичное при пероральном использовании.

Литература.

1. В.Н.Бочков, А.Б.Добровольский, Н.Е. Кушлинский и др., Клиническая биохимия: учебное пособие/под ред. В.А.Ткачука-3-изд., ГЭОТАР, 2008.-С.307
2. Клинические рекомендации и фармакологический справочник/ Под ред. И.Н.Денисова, Ю.Л.Шевченко, Ф.Г.Назыров.-М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005.-С.-328.
3. Simon I. LI-Maghrabi M., Raafat, C.Thomas H. Hormonal regulation of hepatic gluconeogenesis and flicolysis.//Ann.Rev.Biochem.-1988.-v.57.-hh.755-783.
4. Мирзаев Б.Г. Динамика глюконеогенеза в печени при инфаркте миокарда.// автореферат. канд.дисс., Ташкент.1985.-С.21
5. Jamshid Mohammadi. Evaluation of hypoglycemic effect of Morus alba in an animal model /Jamshid Mohammadi,Prakash R.Naik//Indian J.of Pharmacology-February 2008.Vol.40.P.15-18
7. Методы клинических лабораторных исследований: учебник/под ред. В.С.Камышникова.-3е изд., переработ. И доп. – М. : МЕДпресс-информ, 2009. -540с.
8. Pilkis S.Hormonal regulation of hepatic gluconeogenes//Annu. Rev.Bioch.-1988.-v.57.–hh.755-783.
9. Fazilova M., Sultanov S. Assessment of the State of the Coagulation Link of Hemostasis in Women Who Terminated Non-Developing Early Pregnancy with Medication //Science and innovation. – 2022. – Т. 1. – №. D7. – С. 259-263.
10. Fazilova M. O., Sultanov S. N. Features of the course of preagnancy and childbirth in woman with a history of non-developing pregnancy //Journal of Modern Educational Achievements. – 2022. – Т. 1. – С. 228-232.
11. Olimjanovna F. M., Nargiza N., Osorio J. I. The structure of the placenta in the normal course of pregnancy and in fetoplacental insufficiency //J Regen Biol Med. – 2020. – Т. 2. – №. 6. – С. 1-11.
12. Olimjanovna F. M. et al. Glycadelin in Obstetrical Practice: Past, Present //Practice. J Regen Biol Med. – 2022. – Т. 4. – №. 3. – С. 1-8.