

УДК: 616-009.8

**БИОЭНЕРГЕТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ГОЛОВНОГО
МОЗГА ПРИ ГИПОТЕРМИИ**

¹Сабилова Гулчехра Асадовна, ¹Садиков Аскар Усманович,

¹Хамракулова Мукадасхон Аскарровна, ²Кенжабаев Дулта Кенжабаевич,

³Джураева Хамида Мирхасиловна, ¹Мираюбова Шахноза рахматилла кизи

¹Научно-исследовательский институт санитарии, гигиены и профессиональных
заболеваний Республика Узбекистан, г. Ташкент

²Ташкентская медицинская академия, Узбекистан, г. Ташкент

³Центр развития профессиональной квалификации медицинских работников, Узбекистан,
г. Ташкент

Аннотация: В опытах на белых крысах исследованы основные энергетические субстраты мозга – глюкоза и гликоген, ключевые ферменты и их превращений (гексокиназа, амилаза, фосфорилаза), а также основные пути их утилизации – дыхание, гликолиз и пентозный путь в головном мозге на различных этапах охлаждения. Показана фазовость перестройки метаболических процессов на этапах гипотермии, сопровождающаяся качественными и количественными изменениями взаимоотношений основных путей.

Ключевые слова: Головной мозг, гипотермия, глюкоза, гликоген, активность гексокиназы, дыхание, гликолиз.

Актуальность: Вопрос об обмене веществе при снижении температуры тела давно привлекает внимание исследователей [1, 4]. Однако вопросы метаболизма головного мозга, и, в частности, энергетического обмена при гипотермии остаются наименее изученными [3, 5]. Большинство работ касается динамики потребления кислорода мозгом или содержания отдельных метаболитов энергетического обмена [10]. Имеющиеся материалы по биоэнергетике мозга при гипотермии отличаются большой противоречивостью. Это в основном обусловлено тем обстоятельством, что результаты исследований различных авторов часто не могут быть подвергнуты сравнительному анализу, так как методика получения гипотермии была разной [2, 8]. Кроме того, подавляющее большинство работ, посвященных изучению мозгового метаболизма при снижении температуры тела, лишь в ограниченной степени могут быть использованы для изучения охлаждения, так как общее физическое охлаждение сочеталось с предварительным введением наркотических и нейроплегических веществ [11, 12]. В настоящей работе сделана попытка осветить взаимосвязь основных путей превращения главных энергетических субстратов мозга – глюкозы и гликогена – на различных этапах охлаждения теплокровных животных.

Материалы и методы исследований. Исследования проведены на белых крысах-самцах весом 170-200 г. охлаждение тела животных вызывали в ванне с холодной водой и льдом, которые резко изменяют течение обменных процессов. Наблюдения проведены поэтапно: при нормальной температуре тела (контрольные), при снижении ее до 33-35⁰С (стадия возбуждения) и при снижении температуры тела животных до 19-20⁰С.

В опытах на головном мозге, полученном после декапитации животных в условиях холодной комнаты при температуре 0-3⁰С и погружения в лёд, определяли: лактат – колориметрическим параоксифенилом, глюкозу – методом Биотеста, общий гликоген – по Керру, свободный гликоген (легко извлекаемый из ткани мозга водой или слабым раствором трихлоруксусной кислоты) по методу Блюма и соавт. О количестве связанного гликогена судили по разности между общим и свободным гликогеном [6, 7].

В тканевых гомогенатах изучали гликолиз и активность ферментов. Об интенсивности аэробного гликолиза судили по количеству образовавшейся молочной кислоты в атмосфере кислорода. Анаэробный гликолиз определяли полярографическим методом (Polarograf – LP-9) вращающимся кварцевым платиновым электродом [9]. Активность амилазы (КФ 3.2.1.1. α-1,4-глюкан-4-глюкангидролаза) определяли по Биотесту, гексокиназы (КФ 2.7.1.1. АТФ:Д-гексоза-6-фосфотрансфераза) – по Ленгу [13], фосфорилазы (КФ 2.4.1.1.1,4-глюкан: ортфосфатглюкозилтрансфераза) – по Кори [14].

О состоянии пентозного цикла в мозгу охлажденных крыс судили по активности его окислительных ферментов: гликозо-6-Ф-дегидрогеназы (Д-глюкоза: НАДФ-оксиредуктаза) и дегидрогеназы 6-Ф-глюконата (6-Ф-Д-глюконат: НАДФ-оксидоредуктаза/декарбоксилирующая). Активность этих ферментов измеряли по количеству восстановленного НАДФ гомогенатов с соответствующими субстратами. Содержание белка определяли по Лоури [15]. На митохондриях, выделенных из мозга, изучали дыхание – полярографически, фосфорилирование – по методу В.П.Скулачева [9].

Результаты исследований. Начало охлаждения тела характеризуется весьма интенсивной и достаточно быстрой утилизацией глюкозы и гликогена в головном мозге (табл. 1).

Таблица 1

Углеводные ресурсы и ключевые ферменты превращений углеводов в головном мозге при переохлаждении (M ±m)

Показатели углеводно-энергетического обмена	Температура тела, °С		
	38	33 - 35	19 - 20
Содержание глюкозы, мг %	32,8±0,83	21,1±0,99	48,9±2,33
Концентрация гликогена, мг %:			
общего	75,1±2,1	60,7±1,59	98,3±3,37
свободного	9,1±0,65	5,1±0,49	13,1±0,8
связанного	65,0±1,49	55,7±1,68	83,4±2,57
Активность гексокиназы, мкг фосфорилированной глюкозы в 1 ч (ммоль/г.ч)	279,1±14,7	361,5±16,9	360,8±14,9
Активность фосфорилазы (мкмоль/г.ч)	6,2±0,9	10,1±0,7	5,4±0,5
Активность амилазы, мг гидролизованного крахмала на 1 мг ткани в 1 ч	1,04±0,04	1,07±0,04	0,75±0,05

Примечание: достоверность по отношению к контролю (38⁰): * - p<0,05,

** - p<0,01, *** - p<0,001.

Количество основных энергетических субстратов в мозге при температуре тела 33-35⁰С уменьшилось соответственно на 38 и 20%. Напротив, в дальнейшем, когда температура продолжала прогрессивно падать, достигая 19-20⁰С, и в центральной нервной системе

развивалось глубокое торможение, содержание глюкозы и гликогена значительно увеличивалось, составляя 142 и 133%. Интересно отметить, что на этапах охлаждения в обмен в первую очередь вовлекается наиболее доступная и лабильная форма гликогена – свободный гликоген.

Таким образом, в головном мозге крыс при гипотермии вырисовывается фазовость динамики энергетических субстратов мозга – глюкозы и гликогена. В начале охлаждения, в стадии возбуждения происходит снижение их уровня, а при глубоком охлаждении – повышение.

Снижение содержание глюкозы в головном мозге, наблюдаемое при температуре 33-35⁰С, и ее накопление при глубокой гипотермии происходит на фоне повышенного содержания глюкозы в крови, являющегося, по-видимому, результатом мобилизации гликогена печени, количество которого в ней значительно уменьшается. В различные периоды снижения температуры тела головной мозг способен энергично задерживать глюкозу при гипотермии, поэтому можно думать, что изменение количества глюкозы на этапах охлаждения является результатом процессов, развивающихся в центральной нервной системе при действии низких температур.

Факт накопления в мозге углеводных ресурсов в условиях глубокой гипотермии представляет определенный интерес. С одной стороны, накопление углеводов в нервной ткани в этот период обеспечивается за счет снижения их использования по пути Эмбдена – Мейергофа и в реакциях гексозомонофосфатного пути. С другой стороны, нельзя исключить и возможность усиления ресинтеза этих соединений из других веществ в реакциях глюконеогенеза, тем более что многие исследователи считают, что при торможении в головном мозге ресинтез углеводов преобладает над их распадом. Прямое подтверждение этому – сохранение высокой активности фосфатаз в условиях глубокого переохлаждения. Фосфатазы (дифосфофруктозофосфатаза и глюкозо-6-фосфатаза) вместе с фосфопируваткарбоксилазой обеспечивают эндэргонические пути обращения гликолиза, являясь ключевыми ферментами глюконеогенеза. Очевидно, избыточное накопление запасов углеводов в этот период обеспечивает значительный подъем теплопродукции в период повышения температуры тела при самостоятельном согревании животного.

В описанной динамике важнейшую роль играют ферменты, участвующие в мобилизации углеводов в мозге. Такими ферментами для глюкозы является гексокиназа, а для гликогена – амилаза и фосфорилаза.

Активность гексокиназы в головном мозге охлажденных животных существенно отличается от активности контрольных. И при 33-35⁰С, и при 19-20⁰С активность гексокиназы в мозге значительно возрастает. Обращает на себя внимание то, что сохраняется высокая активность гексокиназы в стадии «холодового наркоза», когда в головном мозге происходит значительное накопление глюкозы. Следовательно, при глубокой гипотермии в мозге не происходит угнетения пусковых механизмов использования глюкозы, напротив, потенциальные возможности клеток центральной нервной системы в отношении утилизации глюкозы остаются высокими. В то же время в других органах при такой же температуре тела происходит ингибирование активности гексокиназы.

При гипотермии в головном мозге создаются различные взаимоотношения основных путей мобилизации гликогена. Снижение температуры тела до 33-35⁰С

приводит к резкой активации фосфорилазы, в то время как активность амилазы не претерпевает существенных изменений. Дальнейшее снижение температуры тела до стадии торможения приводит к угнетению активности обоих ферментов, однако активность амилазы угнетается в большей степени, чем активность фосфорилазы, что свидетельствует об угнетении амилолитического пути распада гликогена в большей степени, чем фосфоролитического, и приводящих к накоплению гликогена в тканях мозга в период глубокой гипотермии.

Как известно, основными путями дальнейшей утилизации углеводов являются гликолиз, дыхание и пентозофосфатный путь. Данные об их состоянии в мозге охлажденных животных представлены в табл. 2.

Таблица 2.

Дыхание, гликолиз и пентозофосфатный путь в головном мозге

при гипотермии (M±m)

Путь утилизации углеводов	Показатель	Температура тела, °C		
		38	33-35	19-20
Гликолиз	Содержание лактата, мкмоль	3,65±0,085	5,03±0,08	1,64±0,11
	Анаэробный гликолиз (образование лактата), мкмоль/г/ч	72,65±1,54	92,67±1,88	53,4±1,29
	Поглощение кислорода митохондриями, мкА/мин.	4,27±0,225	3,91±0,152	2,4±0,15
Дыхание	Потребление НФ, мкА/мин	7,59±0,44	4,96±0,34	5,83±0,35
	Р/О	1,79±0,069	1,27±0,077	2,44±0,099
	Активность дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата, микромоль НАДФ • Н ₂ (мкмоль/г.ч)	1,03±0,022	1,01±0,028	9,69±0,034
Пентозный цикл	Активность дегидрогеназы 6-Ф-глюконата, микромоль НАДФ • Н ₂ (мкмоль/г.ч)	0,62±0,025	0,65±0,025	0,47±0,03

На первом этапе охлаждения в мозге активируется как анаэробный, так и аэробный гликолиз, что приводит к увеличению в мозге содержания преформированной молочной кислоты. Поглощение кислорода митохондриями головного мозга на этом этапе охлаждения остается без изменения, в то время как эстерификация неорганического фосфата резко падает, что свидетельствует о разобщении окисления и фосфорилирования.

Неаккумулируемая и неулавливаемая фосфатными макроэргическими связями энергия окисления используется теперь в качестве важнейшего источника животной теплоты. Разобщенное дыхание не может в этот период успешно конкурировать с гликолизом за АДФ и ФН. Организм в такой чрезвычайной ситуации образует макроэргические фосфаты за счет более древнего механизма продуцирования энергии – гликолиза, который и обеспечивает клеткам головного мозга в этот момент сохранение их функций. Что же касается пентозного пути превращения, то активность его окислительных ферментов при 33-35⁰C, остается без изменений.

В дальнейшем, когда, несмотря на экстренные меры, температура тела продолжает падать и стадия возбуждения сменяется стадией «холодового наркоза», в головном мозге происходит угнетение основных путей утилизации углеводов – дыхания, гликолиза и пентозного пути. Однако гексозомонофосфатный путь и гликолиз подавляются в мозге в значительно меньшей степени, чем дыхание.

Можно думать, что подавление пентозного и гликолитического путей утилизации углеводов в меньшей степени, чем дыхания, нужно рассматривать, по-видимому, как мобилизацию путей, утративших существенную роль для некоторых структур мозга, но потенциальные возможности, которых оказываются достаточными для сохранения гомеостаза и компенсации нарушенного энергетического обмена. В этом отношении известный интерес представляют высказывания тех авторов, которые считают, что при глубокой гипотермии устанавливается другой уровень метаболизма и функциональной активности нервной ткани, характеризуемый как эмбриональный тип.

Выводы: Каждый этап охлаждения отличается определенными количественными и качественными взаимоотношениями основных путей превращения энергетических субстратов мозга. В головном мозге крыс при гипотермии вырисовывается фазовость динамики энергетических субстратов мозга – глюкозы и гликогена. В начале охлаждения, в стадии возбуждения происходит снижение их уровня, а при глубоком охлаждении – повышение.

Список литературы

1. Алябьев Ф.В., Парфирьева А.М., Логвинов С.В. Морфометрические показатели надпочечников крыс в динамике общей гипотермии // Морфология. – 2007. – Т. 132, № 6. – С. 52–56. 4. Алябьев Ф.В.
3. Баранов, А.Ю. Выбор схемы общего криотерапевтического воздействия / А.Ю. Баранов, Т.А. Малышева, А.В. Савельева, А.Ю. Сидорова // Вестник Международной академии холода, 2012. - № 4.
5. Бурых Э.А. Индивидуальные особенности потребления кислорода организмом человека при гипоксии / Э.А. Бурых // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. –2007. –Т.93. –№11. –С. 1292-1307.
7. Бурых Э.А. Отражение резервных возможностей компенсации кислородного дефицита в динамике мозгового кровотока при острой гипоксии у человека / Э.А. Бурых, С.И. Сороко // Росс. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. –2014. –Т.100. –№11. –С. 1310-1323.
9. Жалдакова З.И. Синицына О.О. Закономерности развития токсического процесса в зависимости от стадий дезорганизации и адаптации. Санитария и гигиена. 5 том 93. 2014. – С. 112-116.
11. Захарьин Ю.Л. – «Лабораторное дело», 1967, № 6, с. 327.
12. Лелевич В. В., Шейбак В. М., Петушок Н. Э. Биохимия патологических процессов // Учебное пособие. Гродно. 2016. с. 152.
14. Сергиенко О.И., Экологические аспекты термоэлектрического охлаждения // Термоэлектричество, 2010. - № 4.
16. Скулачев В.П. Соотношение окисления и фосфорилирования в

**INTERNATIONAL MULTIDISCIPLINARY JOURNAL FOR
RESEARCH & DEVELOPMENT**

SJIF 2019: 5.222 2020: 5.552 2021: 5.637 2022:5.479 2023:6.563

eISSN 2394-6334 <https://www.ijmrd.in/index.php/imjrd> Volume 11, issue 01 (2024)

17. дыхательной цепи. М., 1962.
18. Стабровский Е.М., Иванова Т.В. Нейрогуморальные механизмы
19. реакции организма на охлаждение. Л., 1973, с. 54.
20. Юрасов В.В., Филиппенкова Е.И., Покотиленко В.Г. и др. Экспертная
21. оценка патоморфологических изменений почек при холодовой травме // Вестник
судебной медицины. – 2013. – № 3. – С. 11–14. 15.
22. Хлебутина Т.А., Разанова Ф.Д. – в Кн.: Теплообразование в
23. терморегуляции организма в норме и при патологических состояниях. Киев, 1971,
с.204.
24. Long C. “J. Biochem.”, 1951, v. 34, p. 49.
25. Cori C.F., Cori G.T., Green A.A. – “J. biol. Chem.”, 1943, v. 151, p. 39.
26. Lowry O.H., Rosenbrough N.J., Farr A.L. et a. – “J. biol. Chem.”, 1951, v. 193, p. 265.