

ЛИТЕРАТУРА

1. Шахотько, Л.П. Демографические проблемы Республики Беларусь и пути их решения / Л.П. Шахотько // Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. – 2011. – № 4.
2. Тлемисов А.С. Травмы у лиц пожилого возраста /Г.А. Булегенов, М.А. Даулетьярова, А.М. Тулеуханова, Ж.Е. Оразгалиева // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и история медицина. – 2015. – Т. 23, №5. – С. 54-56.
3. Пшихопов З.А. Лечение вертельных переломов у лиц пожилого и старческого возраста: дис. ... канд. мед.наук: 14.00.22 / З.А. Пшихопов. – Москва, 2006. – 85 с.
4. Абиев Т.М. Принципы лечения переломов проксимального отдела бедра у лиц пожилого и старческого возраста /Т.М. Абиев, М.Ж. Давлетбаев, Б.Е. Тулеубаев // Вестник КазНМУ. - 2015. –Т. 1, №1. – С. 216-219.

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В ПЕЧЕНИ КРЫС-ОПУХОЛЕНОСИТЕЛЕЙ РС-1 ПРИ ВВЕДЕНИИ ПРОИЗВОДНЫХ L-ГЛУТАМИНА И L-ФЕНИЛАЛАНИНА

Леднёва И.О., Лелевич В.В., Величко М.Г. *

Гродненский государственный медицинский университет,

**Гродненский государственный аграрный университет*

В ряде исследований был продемонстрирован высокий цитостатический потенциал производного L-фенилаланина – фенилацетата и L-глутамин. Были предприняты попытки создания новых противоопухолевых средств путём модификации их структуры (AS2-1, AS2-5 и А-10) и показана перспективность применения этих соединений при комбинированной радио- и химиотерапии [1]. Представлялось целесообразным провести сравнительное исследование действия этих соединений и их композиций на метаболизм в организме крыс-опухоленосителей с целью выявления возможности коррекции взаимоотношения опухоль–организм.

Целью нашего исследования было изучение влияния производных L-глутамин и L-фенилаланина на биохимические показатели углеводного обмена в печени крыс-опухоленосителей РС-1 и выявление возможности коррекции этими соединениями метаболических нарушений, индуцированных опухолевым ростом.

Исследования проведены на половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 150-200 г, содержащихся на стандартном рационе вивария. Для экспериментов использованы штамм альвеолярного

рака печени РС-1, который прививали крысам подкожно в виде опухолевого гомогената объемом 1 мл. Материал для перевивки брали у крыс на 20-е сутки после инокуляции им опухоли.

В экспериментах использовали композиции аминокислот, составленные на основе производных L-глутамина и L-фенилаланина, которые растворяли в 0,9% NaCl и вводили крысам внутривентриально (в/бр в объеме 0,5 мл): L-глутамин (68 мг/кг), ацетилглутамин (88 мг/кг), фенилацетат (107 мг/кг), AS2-1 (смесь фенилацетата и фенилацетилглутамина в соотношении 4:1; 125 мг/кг), AS2-5 (смесь фенилацетилизоглутамина и фенилацетилглутамина в соотношении 1:4; 194 мг/кг). Введение изучаемых веществ крысам-опухоленосителям начинали через 24 часа после трансплантации опухоли и проводили внутривентриально (в/ж) 2 раза в день, с 10 по 19 сутки. Крысам-опухоленосителям контрольной группы вводили в/ж 0,5 мл 0,9% NaCl. В печени крыс-опухоленосителей РС-1 с помощью высокоспецифичных методов определяли активность гексокиназы (ГК), пируваткиназы (ПК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Гл-6-Ф-ДГ) [2]. Содержание субстратов углеводного обмена (глюкоза, глюкозо-6-фосфат, пируват, лактат) устанавливали в безбелковых центрифугатах из ткани, замороженной в жидком азоте [2].

Многочисленные исследования свидетельствуют о глубоких изменениях углеводного обмена в организме опухоленосителя, которые характеризуются преобладанием анаэробного гликолиза и значительным повышением активности ГК [3]. В наших экспериментах выявлено снижение активности ГК в печени крыс-опухоленосителей РС-1 при введении эквимолярных доз глутамина – на 56%, AS2-1 – на 42%, AS2-5 – на 39% (табл. 1). В то же время, активность ГК увеличивается при воздействии фенилацетата (на 11%). Активность ПК под влиянием изучаемых соединений достоверно не изменяется. Активность ЛДГ отражает интенсивность гликолитических процессов в печени. Установлено снижение активности прямой ЛДГ (утилизирующей пируват) достоверно снижается в митохондриях при введении глутамин (на 67%) и AS2-5 (на 50%), а в цитоплазме не изменяется под влиянием всех изучаемых соединений (табл. 1). Введение фенилацетата приводит к увеличению активности ЛДГ в митохондриях (на 39%) и гиалоплазме (на 57%). Активность обратной ЛДГ (утилизирующей лактат) в митохондриях увеличивается при введении AS2-1 (на 183%), а в гиалоплазме достоверно не изменяется.

Таблица 1 – Влияние производных L-глутамина и L-фенилаланина на активность ферментов гликолиза в печени крыс-опухоленосителей РС-1

Условия опыта (мг/кг)	ГК (нмоль/мг/ мин)	ПК (нмоль/мг/ мин)	ЛДГ (прямая)		ЛДГ (обратная)	
			мито- хондрии	гиало- плазма	мито- хондрии	гиало- плазма
Контроль (NaCl)	11,9±0,3	41±2	18,0±0,03	37,1±0,05	6,2±0,015	97,1±0,21
L-глутамин	5,2±0,8*	36±3	6,4±0,02*	32,6±0,01	5,64±0,007	69,0±0,01
Ацетилглутамин	10,6±0,9	35±4	16,3±0,01	42,3±0,07	9,59±0,022	80,5±0,09
Фенилацетат	13,3±0,4*	37±4	25,1±0,01*	58,4±0,01*	9,03±0,015	77,2±0,05
AS2-1	6,9±0,7*	47±3	17,2±0,03	42,1±0,02	17,02±0,019*	140,1±0,06
AS2-5	7,3±0,4*	39±1	9,5±0,03*	40,0±0,05	10,05±0,015	75,4±0,06

Примечание: * P < 0,05 при сравнении с контролем

В печени опухоленосителей происходит активация пентозофосфатного цикла, что обусловлено возросшей потребностью в субстратах, необходимых для синтеза нуклеотидов в интенсивно пролиферирующих клетках опухоли [4]. Установлено, что активность Гл-6-Ф-ДГ снижается в печени крыс-опухоленосителей РС-1, получавших AS2-1 (на 25%). Эти адаптивные изменения активности фермента, индуцируемые введением AS2-1, свидетельствуют о тенденции к нормализации процесса окисления углеводов в печени, в результате чего может снижаться интенсивность синтетических процессов в опухоли вследствие недостатка пентоз для синтеза нуклеотидов.

Известно, что в период прогрессии опухолевого роста в печени крыс-опухоленосителей уменьшается содержание свободной глюкозы и глюкозо-6-фосфата, что является отражением их дефицита вследствие усиленной утилизации этих субстратов растущей опухолью [5]. Одновременно увеличивается содержание пирувата и лактата в печени опухоленосителей. Установлено, что введение ацетилглутамина, AS2-5, AS2-1 приводит к повышению уровня свободной глюкозы в печени крыс-опухоленосителей РС-1 (на 19%, 19%, 25%, соответственно), что может быть обусловлено активацией глюкозо-6-фосфатазной реакции и свидетельствует об ослаблении «гипогликемического давления» опухоли на организм. В то же время, содержание глюкозо-6-фосфата изменяется незначительно. При введении фенилацетата уровень этих субстратов в печени снижается. Содержание молочной кислоты в печени уменьшается после применения AS2-5 и AS2-1 (на 24% и 29% соответственно). Это свидетельствует об активации процессов утилизации лактата.

Уровень пировиноградной кислоты в печени под влиянием изучаемых соединений не изменяется.

Приведенные данные дают основание говорить о том, что в печени крыс-опухоленосителей РС-1 при введении AS2-1 снижается активность реакций гликолиза и пентозофосфатного цикла. При введении AS2-5, AS2-1 уменьшается наработка лактата и повышается концентрация свободной глюкозы в печени. Эти изменения могут способствовать восстановлению нарушенного энергетического обмена в тканях организма-опухоленосителя и снижению напряженности компенсаторных механизмов, поддерживающих постоянство направленности реакций углеводного обмена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Activation of human peroxisome proliferator-activated receptor by the antitumor agent phenylacetate and its analogs/ T Pineau [e. a.] // Biochem. Pharmacol. - 1996. – Vol. 52, № 4. – P. 659-667.
2. Камышников, В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск.: Беларусь, 2000. – 2 т.
3. Alterations in the glycolytic and glutaminolytic pathways after malignant transformation of rat liver oval cells / S. Mazurek [e.a.] // J. Cell Physiol. – 1999. – Vol.181, № 1. – P. 136-146.
4. Сирота, Т.В. Активность дегидрогеназы глюкозо-6-фосфата в печени мышей при канцерогенезе / Т.В. Сирота // Биохимия опухолевой клетки: тез. докл. науч. конф. – Минск, 1997. – С. 176.
5. Интенсивность гликолиза и глюконеогенеза в печени крыс-опухоленосителей на фоне введения антинеопластонов / А.Н. Бородинский [и др.] // Аминокислоты и их производные: тез. докл. межд. симп., Гродно, 23-25 окт. 1996 г. – Гродно, 1996. – С. 27.

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ, АБСТИНЕНЦИИ И ЭТАНОЛА IN VITRO НА ТКАНЕВОЕ ДЫХАНИЕ ГОМОГЕНАТОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС

Лелевич А.В., Дремза И.К.

Гродненский государственный медицинский университет

Актуальность. Основными эффектами алкоголя в организме являются его участие в процессах метаболизма, связанных с воспроизводством энергии, и влияние на состояние ЦНС [1].