

УДК 616.717/718—001.514:616.36:612.015.32

С. Дж. ТУМЯН, С. А. ХАЧАТРЯН, А. Г. САРҚИСЯН, Г. Г. АДАМЯН

## ВЛИЯНИЕ ИНСУЛИНА С ГЛЮКОЗОЙ НА НЕКОТОРЫЕ СТОРОНЫ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА ПЕЧЕНИ ПРИ ПЕРЕЛОМАХ ДЛИННЫХ ТРУБЧАТЫХ КОСТЕЙ

Изучались некоторые стороны углеводного обмена печени кроликов в разные сроки после экспериментального перелома костей предплечья. Оказалось, что экспериментальная терапия (инсулин, гипертонический раствор глюкозы) способствовала быстрому восстановлению изучаемых показателей.

Из литературных данных, а также из наших предыдущих работ выяснилось, что в ранние сроки после перелома костей в крови наблюдается выраженная гипергликемия, гиперлактицидемия, умеренное повышение количества пировиноградной кислоты, уменьшение содержания гликогена в печени и в мышцах. Одновременно в эти же сроки исследования развивается инсулиновая недостаточность в связи с понижением функции островкового аппарата поджелудочной железы [1, 2, 4, 5, 7 и др].

Исходя из того, что основным источником сахара крови является гликоген печени, мы поставили перед собой задачу изучить количественные изменения содержания гликогена, активность  $\alpha$ -глюканфосфорилазы в печени, а также инсулиноподобную активность сыворотки крови кроликов при переломах костей предплечий и влияние инсулина на изучаемые показатели. Однако инсулин, оказывая положительное действие на обменные процессы, одновременно вызывает гипогликемию—фактор, который может ухудшить нормализацию углеводного обмена. Исходя из этих соображений, мы применяли инсулин с глюкозой. Нам кажется, что такого рода исследования имеют важное значение, так как углеводы являются основным субстратом энергии, использование которых составляет биологическую основу процессов биосинтеза в зоне регенерации. Кроме того, углеводы служат основными компонентами мукополисахаридов, которые являются важными составными частями органической субстанции кости.

### Методика

Опыты были поставлены на 78 кроликах весом 1,6—2,3 кг. Исследования проводились в двух сериях. В первой серии опытов изучались содержание гликогена, активность  $\alpha$ -глюканфосфорилазы в печени, а

Таблица 1

Количественные изменения содержания гликогена, активность  $\alpha$ -глюканфосфорилазы в печени и инсулиноподобная активность сыворотки крови кроликов при переломах костей предплечий (n=6)

Показатели	Интактные кролики	Сроки исследований после перелома						
		через 1 час	через 24 часа	через 7 дней	через 14 дней	через 21 день	через 35 дней	
Гликоген	M $\pm$ m	4,2 $\pm$ 0,2	2,55 $\pm$ 0,36	1,78 $\pm$ 0,25	3,2 $\pm$ 0,2	3,56 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,35	3,86 $\pm$ 0,43
	пределы колебаний	(5,1—3,8)	(3,1—1,9)	(2,6—1,0)	(4,1—2,8)	(5,2—2,6)	(5,1—2,9)	(5,5—2,9)
	P	—	<0,001	<0,001	<0,01	<0,2	<0,5	<0,5
	P <sub>1</sub>	—	—	<0,2	<0,01	<0,5	<0,5	<0,5
$\alpha$ -глюкан-фосфорилаза	M $\pm$ m	1,28 $\pm$ 0,097	1,83 $\pm$ 0,12	2,45 $\pm$ 0,08	1,75 $\pm$ 0,08	1,61 $\pm$ 0,07	1,48 $\pm$ 0,10	1,32 $\pm$ 0,07
	пределы колебаний	(1,81—1,04)	(2,18—1,36)	(2,8—2,15)	(2,1—1,33)	(1,87—1,20)	(1,62—1,34)	(1,88—1,21)
	P	—	<0,01	<0,001	<0,01	<0,02	<0,2	<0,5
	P <sub>1</sub>	—	—	<0,01	<0,001	<0,2	<0,5	<0,5
Инсулиноподобная активность	M $\pm$ m	0,51 $\pm$ 0,016	0,41 $\pm$ 0,04	0,34 $\pm$ 0,009	0,46 $\pm$ 0,011	0,5 $\pm$ 0,009	0,52 $\pm$ 0,011	0,55 $\pm$ 0,02
	пределы колебаний	(0,58—0,48)	(0,45—0,38)	(0,37—0,31)	(0,50—0,43)	(0,52—0,47)	(0,55—0,48)	(0,58—0,49)
	P	—	<0,01	<0,001	<0,05	>0,5	>0,5	<0,2
	P <sub>1</sub>	—	—	<0,2	<0,001	<0,02	>0,5	>0,5

Примечание. Здесь n в табл. 2: P—по сравнению с интактными животными;

P<sub>1</sub>—по сравнению с предыдущим сроком исследования;

P<sub>2</sub>—по сравнению с животными без экспериментальной терапии;

n—число животных.

также инсулиноподобная активность сыворотки крови кроликов через 1, 24 часа, на 7, 14, 21 и 35-й дни после перелома. Во второй серии опытов изучались содержание гликогена и активность  $\alpha$ -глюканфосфорилазы в печени в указанные сроки исследований только в условиях экспериментальной терапии. Инсулин вводился внутримышечно из расчета 0,2 ед/кг веса животного с 40% раствором глюкозы (2,5 мл на кг веса).

У кроликов вызывался закрытый перелом костей предплечий под эфирным оглушением. После нанесения перелома отломки костей точно сопоставляли и накладывали гипсовую повязку для иммобилизации. Инсулинотерапию начинали через 30 мин после перелома и продолжали ежедневно в течение 35 дней.

Количество общего гликогена в печени определялось по методу Morris [14], активность  $\alpha$ -глюканфосфорилазы—по методу Co $\dot{g}$ i и сотр. [9, 10] и выражалось в  $\mu$ М неорганического фосфора (НФ) на г ткани в час. Инсулиноподобная активность сыворотки крови определялась методом изолированной крысиной диафрагмы и выражалась поглощением глюкозы (мг) на 10 мг сухого веса диафрагмы.

### Результаты и обсуждение

Как показали результаты наших исследований (табл. 1.), в печени интактных кроликов количество общего гликогена составляло  $4,2 \pm 0,2$  г%, а активность  $\alpha$ -глюканфосфорилазы— $1,28 \pm 0,4$   $\mu$ М. Наши результаты совпадают с данными, имеющимися в литературе [6, 13 и др.].

Через час после перелома в печени обнаруживалось выраженное уменьшение количества гликогена на 39,3%. Через 24 часа после перелома количество гликогена снова уменьшается и составляет  $1,78 \pm 0,25$  г%. В дальнейшем (через 7, 14, 21 и 35 дней) в печени кроликов нами обнаружено постепенное восстановление количества полисахарида. Однако к 35-му дню исследования количество его еще ниже исходного.

С целью выяснения механизмов количественных сдвигов гликогена в печени при переломе мы приступили к изучению активности  $\alpha$ -глюканфосфорилазы—фермента, обеспечивающего распад гликогена. Результаты проведенных исследований показали, что через 1 и 24 часа после перелома в печеночной ткани повышается активность фермента соответственно на 43,7% и в 2 раза. В последующие сроки исследований активность фермента постепенно понижается. Таким образом, в ранние сроки после перелома повышение активности  $\alpha$ -глюканфосфорилазы закономерно приводит к усилению расщепления гликогена в печени. В механизме повышения активности изучаемого фермента при переломе костей, очевидно, определяющее значение имеет увеличение образования адреналина, тироксина, АКГГ, кортикостероидов, 3',5' циклической АМФ, которые превращают неактивную фосфорилазу «б» в активную фосфорилазу «а» или  $\alpha$ -глюканфосфорилазу в присутствии АТФ,  $Mg^{++}$ ,  $Mn^{++}$  или  $Ca^{++}$  и белкового фактора [8, 12, 15, 16 и др.]. По всей веро-

ятности, уменьшение количества гликогена в печени кроликов в ранние сроки после перелома связано не только с усилением его распада, но и подавлением биосинтеза. Возможно, в механизме понижения гликогенсинтезирующей функции печени определенную роль играет инсулиновая недостаточность.

Исходя из этого, мы считали необходимым изучить инсулиноподобную активность сыворотки крови кроликов после перелома в указанные сроки исследований. Выяснилось, что у интактных кроликов инсулиноподобная активность сыворотки крови составляла  $0,51 \pm 0,016$ . Через час после перелома обнаруживалось достоверное понижение активности на 19,6%. Через 24 часа после перелома нами констатировано более выраженное понижение активности на 33,4%. В дальнейших исследованиях наблюдалось постепенное повышение инсулиноподобной активности. В механизме понижения инсулиноподобной активности сыворотки крови в ранние сроки после перелома определенное значение имеет повышение активности инсулиназы, так как известно, что тироксин, соматотропный гормон и кортизон могут приводить к повышению активности инсулиназы [3, 11 и др.], а, как известно, в ранние сроки после перелома наблюдается активация функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, тождественное с возникающим при стресс-синдроме Селье.

Таким образом, обобщая результаты по изучению изменений количества гликогена, активности  $\alpha$ -глюканфосфорилазы печени и инсулиноподобной активности сыворотки крови кроликов после перелома костей предплечий, можно прийти к заключению, что в ранние сроки после перелома в печени повышается активность фермента, приводящего к распаду гликогена, и, с другой стороны, понижается гликоген-синтезирующая функция печени в связи с инсулиновой недостаточностью.

Исходя из вышеприведенного, мы считали целесообразным изучить влияние инсулина с глюкозой на изучаемые показатели в указанные сроки исследований. Как показали результаты исследований (табл. 2), в условиях инсулинотерапии через 1 и 24 часа после перелома в печени кроликов обнаруживалось достоверное уменьшение содержания гликогена ( $p < 0,05$  и  $< 0,01$ ). Однако если у животных первой серии через 1 и 24 часа после перелома количество гликогена в печени уменьшалось соответственно на 39,3 и 57,4%, то в условиях инсулинотерапии содержание полисахарида уменьшалось соответственно на 14,3 и 23,9%.

Через 7—14 дней после перелома в условиях инсулинотерапии в печени кроликов обнаруживалась полная нормализация количества гликогена. В условиях экспериментальной терапии через 1 и 24 часа после перелома в печени кроликов наблюдалось также повышение активности  $\alpha$ -глюканфосфорилазы. Однако если у животных первой серии активность фермента при тех же сроках исследований повышалась соответственно на 42,9 и 91,4%, то в условиях экспериментальной терапии—на 21,8 и 54,6%. Через 7 дней после перелома при экспериментальной те-

Таблица 2

Влияние инсулина с глюкозой на содержание гликогена и активность  $\alpha$ -глюканфосфорилазы в печени кроликов при переломах костей предплечий (n=6)

Показатели	Интактные кролики	Сроки исследований после перелома						
		через 1 час	через 24 часа	через 7 дней	через 14 дней	через 21 день	через 35 дней	
Гликоген	M $\pm$ m	4,2 $\pm$ 0,2	3,6 $\pm$ 0,12	3,2 $\pm$ 0,17	3,8 $\pm$ 0,27	3,9 $\pm$ 0,36	4,0 $\pm$ 0,38	4,3 $\pm$ 0,25
	пределы колебаний	(5,1-3,8)	(4,0-3,2)	(3,9-2,8)	(4,6-2,9)	(5,2-2,9)	(5,2-2,8)	(5,3-3,6)
	P	—	<0,05	<0,01	<0,5	<0,5	>0,5	>0,5
	P <sub>1</sub>	—	—	<0,1	<0,1	>0,5	>0,5	>0,5
P <sub>2</sub>	—	<0,02	<0,001	<0,1	>0,5	>0,5	>0,5	
$\alpha$ -глюканфосфорилаза	M $\pm$ m	1,28 $\pm$ 0,097	1,56 $\pm$ 0,07	1,98 $\pm$ 0,057	1,32 $\pm$ 0,044	1,30 $\pm$ 0,048	1,24 $\pm$ 0,016	0,96 $\pm$ 0,066
	пределы колебаний	(1,64-1,11)	(1,78-1,34)	(2,12-1,75)	(1,56-1,28)	(1,51-1,19)	(1,41-1,11)	(1,19-0,73)
	P	—	<0,05	<0,001	>0,5	>0,5	>0,5	<0,05
	P <sub>1</sub>	—	—	<0,001	<0,001	>0,5	<0,5	<0,01
P <sub>2</sub>	—	<0,1	<0,001	<0,001	<0,01	<0,05	<0,01	

рапин нами обнаруживалось понижение активности фермента до нормальных величин.

Таким образом, обобщая полученные данные, можно констатировать, что если в печени животных первой серии (без экспериментальной терапии) к 35-му дню после перелома еще недостаточно восстанавливается количество изучаемых показателей, то в условиях инсулинотерапии полная нормализация происходит уже на 7—14-й день.

Кафедра ортопедии, травматологии и  
военно-полевой хирургии и кафедра  
патологической физиологии Ереванского  
медицинского института

Поступила 2/II 1979 г.

Ս. Զ. ՔՈՒՄՅԱՆ, Ս. Հ. ԽԱՉԱՏՐՅԱՆ, Ա. Գ. ՍԱՐԳՍՅԱՆ, Գ. Գ. ԱԴԱՄՅԱՆ

ԻՆՍՈՒԼԻՆԻ ԵՎ ԳԼՅՈՒԿՈՋԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅՈՒՆԸ ԼՅԱՐԴԻ  
ԱՅԽԱԶՐԱՏԱՅԻՆ ՓՈԽԱՆԱԿՈՒԹՅԱՆ ՈՐՈՇ ԿՈՂՄԵՐԻ ՎՐԱ՝  
ԵՐԿԱՐ ԽՈՂՈՎԱԿԱՎՈՐ ՈՍԿՐԵՐԻ ԿՈՏՐՎԱԾՔՆԵՐԻ ԺԱՄԱՆԱԿ

Ճագարների նախաբազկի ոսկրերի փորձարարական կոտրվածքի տարբեր շրջաններում (1, 24 ժամ, 7, 14, 21, 35 օր հետո) լյարդում հայտնաբերվել է գլիկոգենի քանակության իջեցում, α-գլուկանֆոսֆորիլազայի ակտիվության բարձրացում և արյան շիճուկի ինսուլինանման ակտիվության անկում: Նշված ցուցանիշների վերականգնումը հայտնաբերվել է կոտրվածքին հաջորդող 21—35-րդ օրերին:

Փորձարարական բուժումը (ինսուլին և գլյուկոզայի հիպերտոնիկ լուծույթ) նպաստել է ուսումնասիրվող ցուցանիշների արագ վերականգնմանը, որոնք նկատվել են արդեն կոտրվածքին հաջորդող 7—14-րդ օրերին:

S. J. TOUMIAN, S. H. KHACHATRIAN, A. G. SARKISSIAN, G. G. ADAMIAN

## EFFECT OF INSULIN WITH GLUCOSE ON SOME ASPECTS OF CARBOHYDRATE METABOLISM OF THE LIVER IN FRACTURES OF LONG TUBULAR BONES

The authors have studied some aspects of carbohydrate metabolism of the liver in rabbits in different terms after experimental fractures of the bones of forearms. It has been revealed, that the experimental therapy (insulin with hypertonic solution of glucose) improves the studied indexes.

### Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Ваганова Н. З. В кн.: Вопросы ортопедии и травматологии. Казань, 1957, т. 5, стр. 178.
2. Корж А. А., Белоус А. М., Панков Е. Я. Репаративная регенерация кости. М., 1972.

3. *Лейрес С. М., Смирнов Н. П.* Бюлл. эксп. биол. и мед., 1959, 6, стр. 58.
4. *Саркисян А. Г.* Мат-лы научн. конф. молодых ученых, посвящен. XXV съезду КПСС. Ереван, 1975, стр. 59.
5. *Саркисян А. Г.* Матер. IV Закавказ. научной конф. патофизиологов. Баку, 1975, стр. 28.
6. *Хачатрян С. А.* Матер. II Закавказ. конф. патофизиологов по защитно-приспособ. реакциям организма. Ереван, 1962, стр. 397.
7. *Черкасова Л. С.* Биохимия травмы. М., 1957.
8. *Юдаев Н. А., Сяо Лу* Вop. мед. химии, 1964, т. 10, 1, стр. 20.
9. *Cort G. T., Cort C. F.* J. Biol. Chem., 1940, 135, 733.
10. *Cort C. F., Cort G. T., Greenel A. A.* J. Biol. Chem., 1943, 151, 39.
11. *Elgree N. I., Williams R. H.* Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 1954, 87, 178.
12. *Madsen N. B., Cort C. F.* J. Biol., 1957, 224, 899.
13. *Mc. Ilwain H.* Биология центральной нервной системы М., 1962.
14. *Morris D. S.* Science, 1948, 107, 254.
15. *Rall T. W., Sutherland E. W., Wosilait W. D.* J. Biol. Chem., 1956, 218, 483.
16. *Sutherland E. W.* Phosphorus Metabolism, Ed. by Mc. Erloy and Glass, J. Hopkins Press, Baltimore, 1951, 1, 53.