

- Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики
- конечностей // Науч.-практ. конференция ассоциации флебологов России (15-16 мая 2008). – М., 2008. – С. 29 – 30.
3. Спосіб хірургічного лікування варикозної хвороби нижніх кінцівок / О.І. Сопко, В.В. Вальчук, І.В. Лозян та ін. // Хірургія України. – 2009. – № 2. – С. 13 – 18.
4. Гончар М.Г. Діагностика та оперативне лікування тяжких форм хронічної венозної недостатності // Серце і судини. – Київ, 2006. – V (додаток 4). – С. 106 – 109.
5. Грубник В.В. Хирургические методы лечения тяжелых форм хронической венозной недостаточности / Грубник В.В., Смирнов А.Б., Альшарид А.Н. // Серце і судини. – 2006. – № 4 (додаток). Актуальні питання судинної і ендоваскулярної хірургії. – С.122 – 124.
6. Флебология / Г.Д. Константинова и др. – М.: Видар. М, 2000. – 214 с.

SURGICAL TREATMENT OF PATIENTS WITH POST-THROMBOPHLEBITIC DISEASE AT ALVULATION IN STAGE OF COMPLETE RECANALIZATION OF DEEP VEINS

L.Ya. Kovalchuk, I.K. Venher, T.V. Romanyuk, N.V. Shpot

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky

SUMMARY. The results inspection and treatment considered 77 patients with chronic venous insufficiency of lower extremities on soil of varicose illness. A role and distribution horizontal reflux in forming of clinical displays and efficiency methods of his correction was studied.

KEY WORDS: chronic venous insufficiency, horizontal reflux, desection communicative vein.

УДК 612.223:(612.127.+612.2):612.014.2

ГІПОГЛІКЕМІЯ ТА ІНДУКЦІЯ ГЕНІВ У МІОКАРДІ І ЛЕГЕНЯХ ЩУРІВ ПРИ ГІПОБАРИЧНІЙ ГІПОКСІЇ

©В.І. Портніченко, А.Г. Портниченко, О.В. Сурова

Міжнародний центр астрономічних та медико-екологічних досліджень НАН України, Інститут фізіології імені О.О. Богомольця НАН України

РЕЗЮМЕ. При акліматизації щурів лінії Вістар до умов середньогір'я розвивалася помірна гіпоглікемія та значно зростала експресія гена транспортера глюкози GLUT-1 у правому та лівому шлуночках серця. Після впливу гострої гіпоксії спостерігали поглиблення гіпоглікемії і різну реакцію метаболічних генів: експресія GLUT-1 вірогідно не змінювалася, а рівень мРНК GLUT-4 зростав через 3-5 діб після впливу гіпоксії у серці щурів і не підвищувався в легенях; експресія інсуліноподібного фактора росту IGF-1 зменшувалася в легенях через 1 добу з наступним поновленням показників, а показники в серці були вірогідно вищими і мали тенденцію до зростання наприкінці експерименту. Одержані результати можуть свідчити про різну участь стрес-реактивних та інсулінозалежних шляхів у механізмах адаптації тканин серця та легень до хронічної і гострої гіпоксії в умовах середньо- і високогір'я.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпоксія, гіпоглікемія, легені, серце, експресія генів енергетичного метаболізму.

Вступ. Гіпоксія викликає адаптивні зміни енергетичного метаболізму [1–3]. Хоча відомості про спрямованість цих змін є неоднозначними [4–6], їх механізмом може бути гіпоксична індукція регуляторних генів і факторів росту [3, 7]. Серед останніх привертає увагу інсуліноподібний фактор росту IGF-1, механізми дії якого охоплюють потужний проліферативний вплив на клітини та помірну дію на метаболізм глюкози,

подібну до інсуліну [8, 9]. Транспорт глюкози у кардіоміоцити та гладеньком'язові клітини судин може опосередковуватися множинними механізмами, в тому числі інсулінозалежним шляхом через транспортер GLUT-4 та інсулінонезалежним – через транспортер GLUT-1, який активується стрес-реактивними кіназами [10]. Отже, за умов гіпоксії надходження глюкози в клітини може складним чином модулюватися через зміну

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему, короткі повідомлення, замітки з практики

експресії відповідних генів, що на сьогодні недостатньо досліджено.

Мета дослідження – дослідити зміни метаболізму глюкози і експресії метаболічних генів у серці та легенях щурів при впливі гіпобаричної гіпоксії.

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проводили на 24 щурах-самцях лінії Вістар віком 6 міс., акліматизованих до висоти 2100 м (Приельбрусся, МЦ АМЕД НАНУ) у п'ятому поколінні. Для моделювання гострої гіпоксії тварин "піднімали" у барокамері на "висоту" 5600 м на 3 год. Експресію мРНК IGF-1, GLUT-1 і GLUT-4 визначали методом РТ-ПЛР у реальному часі у правому та лівому шлуночках серця і легенях, вилучених від щурів під уретановим наркозом (1,5 г/кг маси) до впливу гострої гіпоксії та через 1, 3 і 5 діб після нього. Рівень глюкози в крові визначали за допомогою автоматизованого глюкометра "Supreme Plus" (Велика Британія). Статистичний аналіз проводили з використанням критерію t Стюдента. Як статистично вірогідні розглядалися відмінності зі значенням $P < 0,05$.

Результати й обговорення. У щурів, акліматизованих до високогірних умов, виявлено зниження вмісту глюкози в крові на $15,6 \pm 2,3 \%$ ($P < 0,05$ у порівнянні з рівнинними щурами). Через добу після дії гострої гіпоксії спостерігали поглиблення гіпоглікемії на $13,6 \pm 3,4 \%$ ($P < 0,05$), протягом 5 діб експерименту показники поступово поновлювалися до вихідного рівня.

В акліматизованих щурів спостерігали високі рівні експресії гена GLUT-1 у правому та лівому шлуночках серця (рис. 1), що вказує на зростання базального рівня поглинання глюкози клітинами. В той же час акліматизація не впливала на експресію генів GLUT-4 та IGF-1 (рис. 2, 3).

Після впливу гострої гіпоксії реакція метаболічних генів мала інший характер: експресія GLUT-1 вірогідно не змінювалася протягом експерименту (рис. 1), тоді як рівень мРНК GLUT-4 зростав через 3-5 діб після впливу гіпоксії у серці щурів ($P < 0,05$) і мав тенденцію до збільшення у легенях (рис. 2). Експресія IGF-1 в серці була значно вищою, ніж у легенях ($P < 0,05$), і мала тенденцію до зростання наприкінці експерименту (рис. 3). В легенях рівень мРНК IGF-1, як і GLUT-4, зменшувався через 1 добу після дії гіпоксії, в подальшому показники відновлювалися (рис. 2, 3).

Одержані результати можуть свідчити про різну участь стрес-реактивних та інсулінозалежних шляхів у механізмах адаптації тканин серця та легень до хронічної і гострої гіпоксії в умовах середньо- і високогір'я. Зростання синтезу інсуліну у підшлунковій залозі в умовах середньогір'я вважають основним механізмом розвитку гіпоглікемії в неадаптованих організмів [1, 6, 11]. Відповідно до цього, наші результати засвідчили, що гостра гіпоксія активує переважно інсулінозалежні шляхи системної адаптації, при цьому зростання експресії IGF-1 може додатково підтримувати метаболічні механізми.

При хронічній гіпоксії в акліматизованих щурів на перший план виходять зростання базального рівня поглинання глюкози клітинами, розвиток сталої гіпоглікемії і переважання стрес-реактивних механізмів регуляції, тоді як інсулінозалежні обмежуються. Це має важливе значення з огляду на тісний зв'язок IGF-1 з розвитком багатьох патологічних процесів у серцево-судинній системі, зокрема патологічного постінфарктного ремоделювання та атеросклерозу [8, 12]. За клінічними спостереженнями, підвищена експресія IGF-1 асоційована з роз-

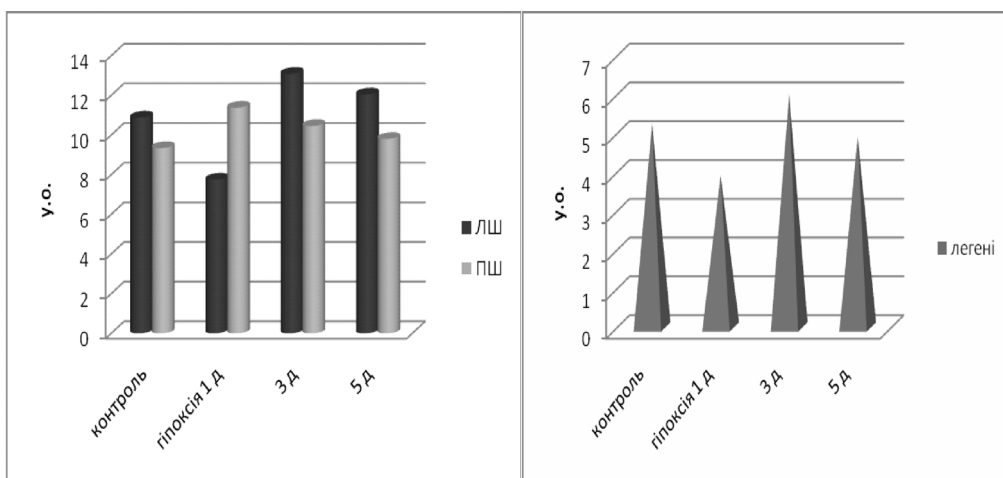


Рис. 1. Експресія мРНК GLUT-1 у лівому (ЛШ) та правому (ПШ) шлуночках серця та легенях щурів при впливі гіпобаричної гіпоксії.

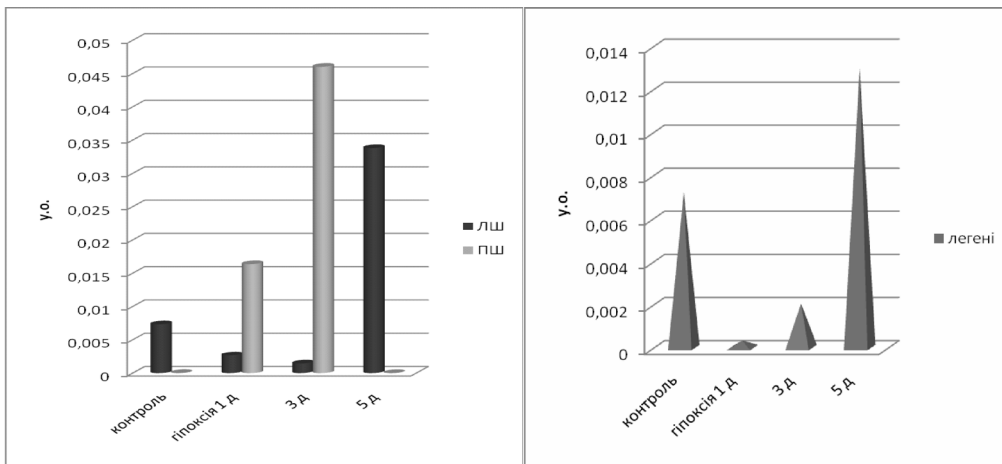


Рис. 2. Експресія мРНК GLUT-4 у лівому (ЛШ) та правому (ПШ) шлуночках серця та легенях щурів при впливі гіпобаричної гіпоксії. * $P < 0,05$.

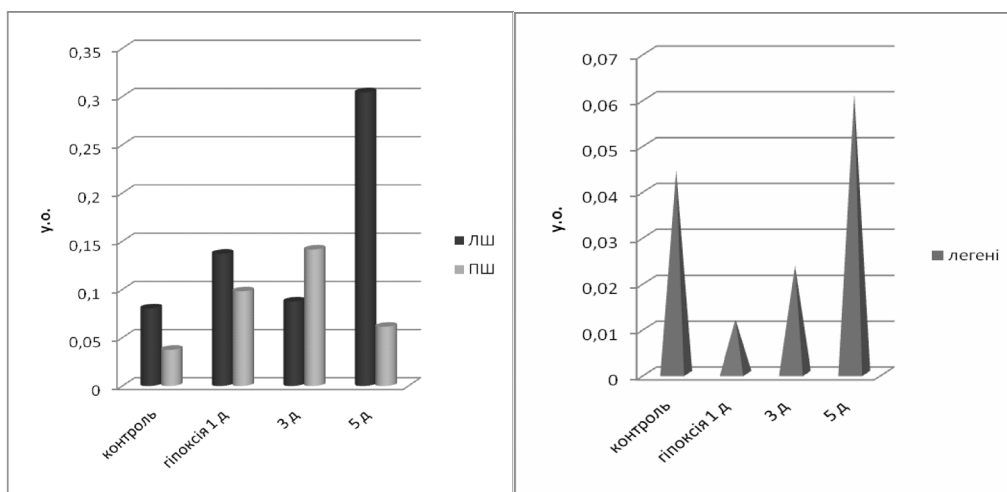


Рис. 3. Експресія мРНК IGF-1 у лівому (ЛШ) та правому (ПШ) шлуночках серця та легенях щурів при впливі гіпобаричної гіпоксії. * $P < 0,05$.

витком серцевої недостатності [12]. Згідно з нашими результатами, при дії гіпоксії експресія IGF-1 зростає лише транзиторно, завдяки чому обмежується можливий несприятливий вплив цього фактора щодо розвитку патологічного ремоделювання серця і судин.

Висновки. 1. Дія гострої гіпобаричної гіпоксії супроводжується активацією інсулінозалежних адаптивних механізмів у міокарді, в тому числі індукцією генів IGF-1 і GLUT-4. При тривалій адаптації до гіпоксії ці механізми обмежуються, а посилений метаболізм глюкози забезпечується через індукцію GLUT-1 та стрес-реактивну регуляцію. В легенях зміни енергетичного метаболізму на

генетичному рівні менш виражені, ніж у серці.

2. Зміни енергетичного метаболізму при дії гіпоксії генетично опосередковані, залежать від характеру гіпоксичного впливу і мають органоспецифічний характер, спрямований на оптимізацію адаптивних перетворень і обмеження патологічних змін.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку включають поглиблене дослідження молекулярно-генетичних механізмів, відповідальних за сприятливий перебіг адаптації до гіпоксії, та розробку практичних рекомендацій для застосування у клініці та спортивній медицині.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гипоксия: Адаптация, патогенез и клиника / Ю.Л. Шевченко и др. – С.Пб.:ЭЛБИ-СПб, 2000. – 384 с.
2. Essop M. F. Cardiac metabolic adaptations in response to chronic hypoxia // J. Physiol. – 2007. – Vol. 584(Pt 3). – P. 715-726.
3. Ratan R.R., Siddiq A., Smirnova N. et al. Harnessing hypoxic adaptation to prevent, treat, and repair stroke // J. Mol. Med. – 2007. – Vol. 85, № 12. – P. 1331-1338.
4. Van Liere E.J., Stickney J.C. Hypoxia.- Univ. of Chicago press. – Chicago, London, 1963. Ван Лир Э., Стикней К. Гипоксия: Пер. с англ. – М.: Мед., 1967. – 367 с.
5. Mazzeo R.S., Carroll J.D., Butterfield G.E. et al. Catecholamine responses to alpha-adrenergic blockade during exercise in women acutely exposed to altitude // J. Appl. Physiol. – 2001. – Vol. 90. – P. 121-126.
6. Roberts A.C., Reeves J.T., Butterfield G.E. et al. Altitude and b-blockade augment glucose utilization during submaximal exercise // J. Appl. Physiol. – 1996. – Vol. 80. – P. 605-615.
7. Kiichi H., Semenza G. Regulation of angiogenesis by hypoxia-inducible factor 1// Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2006. – Vol. 59. – P. 15-26.
8. Delafontaine P., Song Y.H., Li Y. Expression, regulation, and function of IGF-1, IGF-1R, and IGF-1 binding proteins in blood vessels // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – Vol. 24. – P. 435-444.
9. Johansson G.S., Arnqvist H.J. Insulin and IGF-I action on insulin receptors, IGF-I receptors, and hybrid insulin/IGF-I receptors in vascular smooth muscle cells // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 291, № 5. – P. E1124-E1130.
10. Zhao F.Q., Keating A.F. Functional properties and genomics of glucose transporters // Curr. Genomics. – 2007. – Vol. 8, № 2. – P. 113-128.
11. Бозумова К.А. Обмен углеводов и липидов у интактных животных и животных с экспериментальным сахарным диабетом в условиях среднегорной курортной зоны Иссык-Куль: Автореф. дисс. канд. биол. наук. – Фрунзе, 1987. – 24 с.
12. Andreassen M., Raymond I., Kistorp C. et al. IGF1 as predictor of all cause mortality and cardiovascular disease in an elderly population // Eur. J. Endocrinol. – 2009. – Vol. 160, № 1. – P. 25-31.

HYPOGLYCEMIA AND GENE INDUCTION IN MYOCARDIUM AND LUNGS OF RATS UNDER HYPOBARIC HYPOXIA

V.I. Portnichenko, A.H. Portnychenko, O.V. Surova

International Centre for Astronomical, Medical and Ecological Research, NAS of Ukraine, Institute of Physiology by O.O. Bohomolets, NAS of Ukraine

SUMMARY. In male Wistar rats acclimatized to high altitude (2100 m), middle hypoglycemia was developed and GLUT-1 gene expression was significantly increased both in right and left heart ventricles. After acute hypoxic exposure, hypoglycemia was intensified, and different changes in metabolic gene expression were observed. Expression of GLUT-1 gene did not changed; mRNA GLUT-4 level was increased in 3-5 days after hypoxic influence in rat hearts, but not in lungs. Insulin-similar growth factor IGF-1 expression was decreased in lungs in 1 day after hypoxic treatment with following recovery of values. In the hearts, the IGF-1 values were significantly higher, and tended to increase at the end time point of experiment. The results obtained may prove different participation of stress-reactive and insulin-dependent ways in adaptive mechanisms of heart and lung tissues to chronic or acute hypoxia under medium and high altitude conditions.

KEY WORDS: hypoxia, hypoglycemia, lungs, heart, expression of energy metabolism genes.