

## СТАТЬИ

УДК 612.352.12

**РАННИЕ СДВИГИ В ГОМЕОСТАЗЕ ГЛЮКОЗЫ КРОВИ  
НЕПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРОЛИКОВ,  
ПОДВЕРГНУТЫХ ГИПОКСИИ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКЕ****<sup>1</sup>Гаджиев А.М., <sup>2</sup>Байрамова Н.И.**<sup>1</sup>*Институт физиологии им. акад. Абдуллы Караева Национальной Академии Наук Азербайджана,  
Баку, e-mail: ahmed.hajiyev@yandex.ru;*<sup>2</sup>*Бакинский государственный университет, Баку, e-mail: naile.allahverdiyeva16@gmail.com*

Работа выполнена на 3-месячных кроликах-самцах породы Шиншилла в количестве 20 особей. В течение дня с 3-часовыми интервалами было изучено изменение в гомеостазе глюкозы крови в норме, после однократной тяжелой барокамерной гипоксической гипоксии (5% O<sub>2</sub> в азоте), принужденного бега во вращающемся барабане и после сопряженного применения гипоксии и физической нагрузки. Выявлено, что у незрелых кроликов содержание глюкозы крови в течение дня изменяется ритмично, его пик отмечается в полдень. 20-минутная тяжелая гипоксия вызывала у животных в 1–3-е часы опыта резкое повышение ( $p < 0,05$ ) уровня глюкозы в крови (гипергликемию) и нарушение ее дневного ритма. 10-минутный принужденный бег в барабане, вращающемся со скоростью 40–45 об/мин, приводил в начале опыта к достоверному снижению ( $p < 0,05$ ) глюкозы в крови (гипогликемии). Бег в барабане сразу же после однократной тяжелой гипоксии оказался для них невыполнимым двигательным актом. Тяжело гипоксированные кролики при физической нагрузке в более умеренном режиме совершали вялый и недолгий бег в барабане, однако в их крови в начале опыта была обнаружена гипергликемия, как в случае применения тяжелой гипоксии отдельно. Ранняя реакция гипергликемического и гипогликемического характера в крови у подопытных кроликов оказалась временной и переходила в фазу нормализации.

**Ключевые слова:** незрелый возраст, гомеостаз глюкозы, гипоксия, физическая нагрузка, ранняя реакция**EARLY SHIFTS IN THE BLOOD GLUCOSE HOMEOSTASIS OF IMMATURE  
RABBITS SUBJECTED TO HYPOXIA AND PHYSICAL EXERTION****<sup>1</sup>Gadzhiev A.M., <sup>2</sup>Bayramova N.I.**<sup>1</sup>*Academician Abdulla Qarayev Institute of Physiology of Azerbaijan NAS,  
Baku, e-mail: ahmed.hajiyev@yandex.ru;*<sup>2</sup>*Baku State University, Baku, e-mail: naile.allahverdiyeva16@gmail.com*

The work was performed on 3-month-old male Chinchilla rabbits in the amount of 20 individuals. During the day, at 3-hour intervals, a change in the normal blood glucose homeostasis was studied after a one-time severe hyperbaric hypoxic hypoxia (5% O<sub>2</sub> in nitrogen), forced running in a rotating treadmill and the associated use of hypoxia and physical exercise. It was found that in immature rabbits, the blood glucose content changes rhythmically during the day, and its peak is noted at noon. 20 min severe hypoxia caused a sharp increase ( $p < 0.05$ ) in blood glucose (hyperglycemia) and a violation of its daily rhythm in the 1-3 hours of the experiment. 10 min forced running in a treadmill rotating at a speed of 40–45 rpm led at the beginning of the experiment to a significant decrease ( $p < 0.05$ ) in blood glucose (hypoglycemia). Running in a treadmill immediately after a one-time severe hypoxia turned out to be an impossible motor act for animals. The rabbits subjected to severe hypoxia during physical exercise in a more moderate mode, although they performed a sluggish and not long run in the treadmill, nevertheless, hyperglycemia was detected in their blood at the beginning of the experiment, as in the case of applying severe hypoxia separately. The early hyperglycemic or hypoglycemic reaction in the blood of experimental rabbits turned out to be temporary, and passed into the normalization phase.

**Keywords:** immature age, glucose homeostasis, hypoxia, physical exercise, early reaction

Общий гомеостаз внутренней среды, гомеостаз крови и его частные проявления являются важнейшими условиями для нормальной жизнедеятельности и адаптации организма человека и животных в часто изменяющейся внешней среде [1, 2]. Гомеостаз глюкозы – это особый гомеостатический показатель крови, ее основной энергетический ресурс срочной мобилизации. При критическом содержании глюкозы возникает прямая угроза в первую очередь для мозга, клеточного метаболизма, двигательного аппарата и механизма адаптации при экстремальных ситуациях и стрессах.

На важное значение поддержания гомеостатического уровня глюкозы в крови указывают хорошо известные факты о том, что в его регуляции непосредственное участие принимают множество механизмов, в первую очередь питание, ферментные системы углеводного обмена печени, гипоталамус, эпифиз, симпатoadренальная система, глюкокортикоиды коры надпочечников, гормоны поджелудочной железы, выделение с мочой.

Гипоксия и физические нагрузки могут вызвать выраженные изменения в гомеостазе глюкозы крови [3, 4]. Однако для экспериментальной физиологии и глюкозного

мониторинга в клинических целях особый интерес представляют ранние сдвиги в глюкозном гомеостазе, вызванные воздействием сильных и глубоко влияющих факторов [5].

Целью настоящей работы являлось изучение первичных реакций со стороны глюкозного гомеостаза крови у неполовозрелых кроликов после тяжелой гипоксии, принужденной беговой нагрузки и сопряженного воздействия этих факторов.

#### Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на 3-месячных кроликах-самцах породы Шиншилла ( $n = 20$ ) массой 470–480 г, содержащихся в стандартных условиях вивария и на стандартных рационах кормления. Животные были разделены на контрольную и 3 опытные группы по 5 особей в каждой, у которых в крови определяли глюкозу экспресс-методом, на портативном глюкометре (FIA Biomed Blood Glucose Meter, Германия). Кровь для анализа получали от каждого кролика из краевой вены уха. На нее наносили ланцетом легкий надрез, а стекающую наружу кровь собирали в пробирку (1,5 мл). После центрифугирования крови из плазмы отбирали малые (около 1,0 мкл) объемы и наносили на тест-полоски глюкометра. По его показателям устанавливали содержание глюкозы в крови у подопытных кроликов. Единица измерения глюкозы в крови представлена в мг/дл.

У животных контрольной группы глюкозу определяли в течение дня: утром, в полдень и вечером, у опытных групп – также в течение дня, через 1, 3 и 6 ч после применения исследуемых факторов – гипоксии, физической нагрузки и их сочетания. Эти сроки близки к тем, которые были определены для анализа крови у контрольных особей.

Кроликов первой опытной группы подвергали острой гипоксической гипоксии в тяжелой форме. Каждый кролик отдельно помещался в специальную камеру, куда подавали смесь газов, состоящую из 5% кислорода и 95% азота. Животного держали в этой камере 20 мин. Каждого кролика из второй опытной группы помещали в барабан, вращающийся со скоростью 40–45 об/мин, где животное получало соответствующую принудительную беговую нагрузку. Такая физическая нагрузка продолжалась 10 мин. Кроликов третьей опытной группы сначала по одному подвергали 20-минутной тяжелой гипоксии, после чего каждого из них принуждали к бегу в барабане в вышеуказанном режиме или же в режиме со скоростью 30–35 об/мин.

Результаты определения глюкозы крови контрольной и экспериментальных групп

обрабатывали параметрически, с использованием t-критерия Стьюдента, разности между средними по группам считали достоверными при  $p < 0,05$ ; результаты измерений представлены в виде среднего значения ( $M$ ) и средней ошибки ( $m$ ), ( $M \pm m$ ).

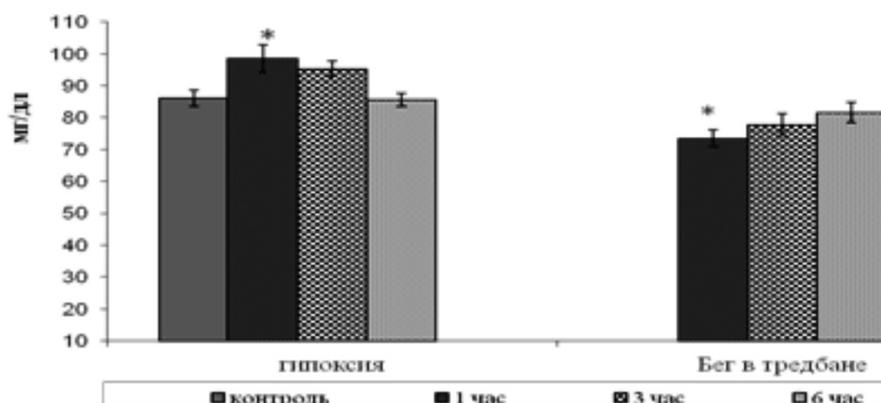
#### Результаты исследования и их обсуждение

Исследование показало, что у нормально развивающихся 3-месячных кроликов содержание глюкозы в плазме венозной крови в разное время дня составляло: утром –  $84,0 \pm 2,1$  мг/дл, в полдень –  $91,6 \pm 3,3$  мг/дл, а вечером –  $82,4 \pm 2,4$  мг/дл (среднее значение за день –  $86,0 \pm 2,6$  мг/дл). Эти величины показывают, что у неполовозрелых кроликов для дневной динамики глюкозного гомеостаза крови характерен слабовыраженный ритм, пик которого отмечается в середине дня.

Во время экспериментального изучения влияния тяжелой гипоксии на гомеостаз глюкозы крови 3-месячных кроликов мы обнаружили, что в первые часы после гипоксии содержание глюкозы оказалось резко повышенным ( $98,5 \pm 4,2$  мг/дл,  $p < 0,05$ ), а далее ее уровень постепенно снижался до общесреднего значения нормы. Следовательно, в условиях тяжелой кислородной недостаточности у незрелых кроликов в крови происходит накопление глюкозы, формируется гипергликемия и нарушается привычная динамика ее дневного ритма.

Для 3-месячных кроликов 10-минутная беговая нагрузка в барабане, вращающемся со скоростью 40–45 об/мин, тоже оказалась действенным фактором. В эксперименте выявлено, что после такой нагрузки в начале опыта содержание глюкозы в крови ниже общесреднего контрольного значения и составляет  $73,5 \pm 2,7$  мг/дл ( $p < 0,05$ ), наблюдается выраженная гипогликемия. Данные этих экспериментов в виде диаграммы представлены на рисунке. Здесь и далее результаты опытов сравниваются со средним значением контрольных показателей ( $86,0 \pm 2,6$  мг/дл).

Тяжелая гипоксическая гипоксия и скоростной бег внутри быстро вращающегося барабана – совершенно разные факторы, способные вызвать в организме подопытного животного различные, многозвенные метаболические и функциональные изменения как общего, так и специфического характера. Гипоксия, а тем более ее тяжелые формы, по мнению многих исследователей, для организма человека и животных являются одновременно экстремальным, стрессорным и патогенным факторами многостороннего и долгосрочного действия [6–8].



Ранние сдвиги в глюкозном гомеостазе крови у 3-месячных кроликов после гипоксии и бега в барабане. По оси абсцисс – время, часы; величины выражены как  $M \pm m$ , \* –  $p < 0,05$  по сравнению со средним значением нормы. По оси ординат – содержание глюкозы в крови в мг/дл. Экспериментальные результаты, на основании которых был построен данный график, представлены в таблице

Концентрация глюкозы в плазме крови 3-месячных кроликов, подвергавшихся тяжелой гипоксии, принудительному бегу в барабане и сопряженному воздействию тяжелой гипоксии и беговой нагрузки ( $M \pm m$ , глюкоза в мг/дл)

Условие опытов	Сроки исследования, часы		
	Через 1 ч	Через 3 ч	Через 6 ч
Тяжелая гипоксия (n = 5)	98,5 ± 4,2	95,3 ± 2,5	85,6 ± 2,0
Бег в барабане (n = 5)	73,5 ± 2,7	77,8 ± 3,4	81,6 ± 3,2
Гипоксия + Бег в барабане (n = 5)	96,2 ± 2,4*	90,8 ± 3,6*	84,6 ± 2,5

Примечание: \* – достоверность ( $p < 0,05$ ) по отношению к среднему контрольному значению.

Сможет ли тяжело гипоксированный организм совершать более или менее продолжительные локомоторные акты, например бег в барабане или же в других условиях, – вопрос немаловажный для экспериментальной физиологии и тем более для спортивной и медицинской физиологии.

В заключительном эксперименте тяжело гипоксированных 3-месячных кроликов сразу же помещали в барабан и вращали его со скоростью 40–45 об/мин. Такой опыт показал, что после тяжелой гипоксии животные оказались не в состоянии совершать бег, они с трудом поддерживали позу стояния в барабане, у них случались припадочные реакции. У этих животных бег как таковой фактически не состоялся. Затем были изменены условия предъявления физической нагрузки: животные были посажены в барабан через 0,5 ч после тяжелой гипоксии, а вращение барабана производилось с меньшей скоростью (30–35 об/мин). Время нахождения в барабане было сокращено до 5 мин. При таком режиме опыта кролики с трудом могли совершать слабый бег в такт вращения барабана. Измерения уровня глюкозы в крови показали, что, несмотря на опреде-

ленную двигательную активность животного, требующую затрат глюкозы как срочного энергетического источника, физическая нагрузка после тяжелой гипоксии приводит к первичному развитию гипергликемии, хотя и менее выраженной, чем при однократной экспозиции тяжелой гипоксии в отдельности. После такой реакции динамика уровня глюкозы в крови у животных, подвергшихся сочетанному действию гипоксии и физической нагрузки, выходила на фазу нормализации. Сравнительные данные этих экспериментов представлены в таблице.

Следует подчеркнуть, что изучение особенностей отражения реакций животного организма в различных природных и экстремальных условиях на гомеостазе крови и его адапционных свойствах является важным вопросом физиологии и патологии целостной системы крови. В частности, изучение сопряженного воздействия предельно низкого поступления атмосферного кислорода в организм и его локомоторной активности на глюкозный гомеостаз крови в незрелом возрасте представляет также немаловажный интерес для экспериментальной физиологии. Здесь особо нужно выде-

лить аспект, связанный с развитием ранних постгипоксических и постлокомоторных эффектов в характере дневного ритма глюкозы крови молодого организма.

Наши эксперименты выявили, что при тяжелой гипоксии у 3-месячных кроликов как первичная гомеостатическая реакция развивается гипергликемия – резкое повышение концентрации глюкозы в крови. Это интересный факт, который подлежит обсуждению. Но не менее интересным является и тот факт, что гипергликемия, наступающая сразу же после острой (20-минутной) гипоксической экспозиции, сохраняется и при последующей физической нагрузке, хотя эта же нагрузка при применении в отдельности вызывает раннюю гипогликемическую реакцию в крови у животного.

На основании проведенного нами исследования можно заключить, что недостаток кислорода в опасных пределах может в значительной степени отражаться на глюкозном гомеостазе крови. При максимальном дефиците кислорода в организме первичной реакцией в дневной динамике глюкозы оказывается гипергликемия. Это свидетельствует о том, что у животного незрелого возраста, когда его функциональные и адаптивные способности еще слабы, в начале тяжелой гипоксии в крови может накапливаться много глюкозы, несмотря на то, что в тканях уже запущен механизм гликолиза.

Учитывая данные источников [9, 10], можно предположить, что возникновение гипергликемии в данном случае, вероятно, вызвано двумя причинами. При сильной гипоксии, когда концентрация кислорода в тканях резко снижается, скорость окисления глюкозы в клетках падает, поэтому в крови ее содержание на раннем этапе оказывается повышенной. Однако при гипоксии может происходить срочная мобилизация в кровь глюкозы из периферических метаболических фондов как адаптивно-компенсаторная реакция на случай нехватки глюкозы для мозга, сердца и других сильно страдающих при гипоксии органов. Гипогликемическая реакция, возникающая сразу же после выполнения напряженной мышечной работы (например, бега во вращающемся барабане), объяснима тем, что при таких сильных физических нагрузках много глюкозы крови требуется для восполнения энергетических затрат в двигательной системе. А при сильной гипоксии и эта ранняя реак-

ция (гипогликемия) со стороны глюкозного гомеостаза крови может переходить в кратковременную гипергликемию.

### Выводы

1. Тяжелая гипоксия как патогенный фактор приводит к нарушению слабовыраженного дневного ритма в динамике уровня глюкозы крови у незрелого организма.

2. Ранняя гипергликемическая реакция крови, вызванная тяжелой гипоксией организма, подавляет раннюю гипогликемическую реакцию, которая развивается под действием физической нагрузки у незрелого организма.

3. Ранние гипер- или гипогликемические сдвиги в крови незрелого организма при гипоксии и физической активности носят временный характер, в обоих случаях уровень глюкозы имеет тенденцию к нормализации.

### Список литературы

1. Захаров В.М., Трофимов И.Е. Гомеостатические механизмы биологических систем // *Онтогенез*. 2014. № 4. С. 68–84.
2. Röder P.V., Wu B., Liu Y., Han W. Pancreatic regulation of glucose homeostasis. *Exp. Mol. Med.* 2016. Vol. 48. No. 3. e219. DOI: 10.1038/emm.2016.6.
3. Aliyev A.H., Farhadi N., Rostami H., Arasteh A.A., Madatova V.M., Aliyev F.A. The effect of maternal hypoxia, pineal gland, physical activity and circadian rhythm on serum levels of cholesterol, insulin and glucose // *Известия Бакинского Государственного Университета, сер. Естественные науки*. 2009. № 3. С. 130–137.
4. Polak J., Shimoda L.A., Drager L.F., Udem C., McHugh H., Polotsky V.Y., Punjabi N.M. Intermittent Hypoxia Impairs Glucose Homeostasis in C57BL/6J Mice: Partial Improvement with Cessation of the Exposure. *Sleep*. 2013. Vol. 36. Is. 10. P. 1483–1490. DOI: 10.5665/sleep.3040.
5. Berard L.D., Siemens R., Woo V. Monitoring glycemic control. *Can. J. Diabetes*. 2018. Vol. 42. Suppl. 1. P. S47–S53. DOI: 10.1016/j.cjcd.2017.10.007.
6. Бурых Э.А. Общие закономерности и индивидуальные особенности интегративного ответа организма человека на воздействие острой нормобарической гипоксии: автореф. дис. ... докт. мед. наук. Санкт-Петербург, 2020. 40 с.
7. Hao K., Kong F.P., Gao Y.Q., Tang J.W., Chen J., Evans A.M., Lightman S.L., Chen X.Q., Du J.Z. Inactivation of corticotropin-releasing hormone-induced insulinotropic role by high-altitude hypoxia. *Diabetes*. 2015. Vol. 64. No. 3. P. 785–795. DOI: 10.2337/db14-0500.
8. Mikati M., Zeinieh M., Kurdi R., Harb S., El Hokayem J., Daderian R., Shamseddine A., Obeid M., Bitar F., El Sabban M. Long-term effects of acute and of chronic hypoxia on behavior and on hippocampal histology in the developing brain. *Brain Res*. 2005. Vol. 157. No. 1. P. 98–102. DOI: 10.1016/j.devbrainres.2005.03.007.
9. Michiels C. Physiological and pathological responses to hypoxia. *Am. J. Pathol.* 2004. Vol. 164. No. 6. P. 1875–1882. DOI: 10.1016/S0002-9440(10)63747-9.
10. van Hulten V., van Meijel R.L.J., Goossens G.H. The impact of hypoxia exposure on glucose homeostasis in metabolically compromised humans: A systematic review. *Rev. Endocr. Metab. Disord.* 2021. Vol. 22. P. 471–483 (2021). DOI: 10.1007/s11154-021-09654-0.