

## МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ НАУКИ

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

УДК 612.352.12-008.9-055.2

3.3.3 Патологическая физиология

DOI: 10.37903/vsgma.2022.3.1 EDN: AGKRXM

**УРОВЕНЬ ГЛИКЕМИИ И СОСТОЯНИЕ МЕСТНЫХ МЕХАНИЗМОВ ЕГО РЕГУЛЯЦИИ В НЕВЕДУЩЕЙ (НЕРАБОЧЕЙ) РУКЕ У ЖЕНЩИН В УСЛОВИЯХ ГОЛОДА И НАСЫЩЕНИЯ****© Переверзев В.А.<sup>1</sup>, Сикорский А.В.<sup>1</sup>, Блажко А.С.<sup>1</sup>, Евсеев А.В.<sup>2</sup>, Правдивцев В.А.<sup>2</sup>, Вэлком М.О.<sup>3</sup>, Разводовский Ю.Е.<sup>4</sup>, Александров Д.А.<sup>1</sup>, Переверзева Е.В.<sup>1</sup>**<sup>1</sup>Белорусский государственный медицинский университет, Республика Беларусь, 220116, Минск, пр. Дзержинского, 83<sup>2</sup>Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28<sup>3</sup>Нил Университет Нигерии, Нигерия, ФТС, Абуджа, 240102, объездная дорога аэропорта Джаби, область исследований и учреждений, Кадастровая зона С-00, участок 681<sup>4</sup>ГП «Институт биохимии биологически активных соединений НАН Беларуси» 230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Бульвар ленинского комсомола, 50*Резюме*

**Цель.** Изучить содержание глюкозы в цельной капиллярной ( $\Gamma_{\text{КАП}}$ ) и цельной венозной ( $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ ) крови (включая капиллярно-венозную разницу  $|\Gamma_{\text{КАП}} - \Gamma_{\text{ВЕН}}|$ ), полученной из одной и той же руки (нерабочей, неведущей) у испытуемых для оценки состояния у них местных механизмов поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях (голода и насыщения).

**Методика.** Исследование выполнено с участием 24 женщин возрастом 18-29 лет, давших добровольно информированное письменное согласие на участие в нём. Исследование заключалось в изучении у всех 24 женщин  $\Gamma_{\text{КАП}}$  и  $\Gamma_{\text{ВЕН}}$  при различных физиологических состояниях: голода (при относительном функциональном покое /ОФП/ и умственной работе /УР/ натошак) и насыщения (после перорального приёма 75 г глюкозы в условиях ОФП). В каждом исследовании участвовало от 1 до 3 испытуемых, а также врач и медицинская сестра. Перед началом исследования всем респонденткам ставился катетер в срединную локтевую вену нерабочей руки. Исследование проводилось натошак после 10-12 ч. ночного голодания.  $\Gamma_{\text{КАП}}$  и  $\Gamma_{\text{ВЕН}}$  измеряли по 11 раз каждого: исходно натошак (в условиях ОФП и голодания); шесть раз при УР натошак через 1, 2, 3, 4, 5 и 6 ч. от её начала (в условиях УР и голодания); четыре раза во время проведения перорального теста на толерантность к глюкозе (ПТТГ) в условиях ОФП и насыщения (через 30, 60, 90 и 120 мин. после приема 75 г глюкозы, растворенной в 250 мл воды). Кроме определения абсолютных показателей  $\Gamma_{\text{КАП}}$  и  $\Gamma_{\text{ВЕН}}$  дополнительно в этих же условиях (ОФП и голодания; УР и голодания; ОФП и насыщения) рассчитывали капиллярно-венозную разницу ( $\Gamma_{\text{КАП}} - \Gamma_{\text{ВЕН}}$ ) для суждения о состоянии местных механизмов поддержания должного уровня гликемии.

**Результаты.** Анализ исходного содержания  $\Gamma_{\text{КАП}}$  и  $\Gamma_{\text{ВЕН}}$  всех 24 испытуемых натошак (в условиях голодания при ОФП) и её динамики во время УР показало понижение гликемии на 0,05 мМ ( $p > 0,05$ ) – 0,37 мМ ( $p < 0,05$ ) для  $\Gamma_{\text{КАП}}$  и на 0,14 мМ ( $p > 0,05$ ) – 0,30 мМ ( $p < 0,05$ ) для  $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ , а также суммарно по всем 48 образцам (24 образца  $\Gamma_{\text{КАП}}$  + 24 образца  $\Gamma_{\text{ВЕН}}$ ) через: 1 ч.  $-0,13 \pm 0,10$  мМ ( $p > 0,05$ ); 2 ч.  $-0,23 \pm 0,10$  мМ ( $p < 0,05$ ); 3 ч.  $-0,12 \pm 0,10$  мМ ( $p > 0,05$ ); 4 ч.  $-0,27 \pm 0,11$  мМ ( $p < 0,05$ ); 5 ч.  $-0,33 \pm 0,11$  мМ ( $p < 0,05$ ); 6 ч.  $-0,26 \pm 0,10$  мМ ( $p < 0,05$ ). Эти результаты подтвердили известные факты о роли глюкозы как энергетического субстрата для работы ЦНС, потребность в котором существенно нарастает во время УР, а возможности её восполнения при голодании ограничены, что и приводит к снижению уровня гликемии достоверно выраженному через 2, 4, 5 и 6 ч. УР натошак. Анализ всех 264 случаев индивидуального сопоставления содержания  $\Gamma_{\text{КАП}}$  и  $\Gamma_{\text{ВЕН}}$  (24 сопоставления/раз  $\times 11$  раз = 264 случаев сопоставления) показал, что вариант « $\Gamma_{\text{КАП}} < \Gamma_{\text{ВЕН}}$ » достоверно преобладал над другими: в 2,04 раза ( $p < 0,05$ ) над « $\Gamma_{\text{КАП}} > \Gamma_{\text{ВЕН}}$ » и в 7,71 раза ( $p < 0,001$ ) над « $\Gamma_{\text{КАП}} = \Gamma_{\text{ВЕН}}$ ». Полученные факты свидетельствуют о том, что в 61,7% случаев в цельной венозной крови, оттекающей от нерабочей руки, содержание глюкозы возрастает по сравнению с притекающей к ней кровью (« $\Gamma_{\text{КАП}} < \Gamma_{\text{ВЕН}}$ »), что позволяет рассматривать клетки этой части тела как ранее неизвестный, новый источник поступления эндогенной глюкозы в кровь, обеспечивающий важный местный механизм поддержания должного уровня гликемии при

голодании. Рассчитанный вклад этого нового источника (местного механизма выделения глюкозы в кровь из клеток нерабочей руки) в поддержании должного уровня гликемии колебался от 8,2% до 26,0% ( $p < 0,05$ ).

**Заключение.** Выявлено достоверное снижение содержания глюкозы в цельной крови молодых женщин при УР натошак через 2, 4-6 ч. от её начала по сравнению с исходным уровнем гликемии у этих же испытуемых в состоянии ОФП. Установлен важный местный механизм поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях человека, заключающийся в участии в нём клеток (эндотелиоцитов) нерабочей руки, как нового независимого источника (основного и/или промежуточного) поступления глюкозы в кровь при голодании, рассчитанный вклад которого составлял 8,2-26,0% ( $p < 0,05$ ).

*Ключевые слова:* глюкоза, гликемия, регуляция, голод, насыщение, умственная работа

#### THE LEVEL OF GLYCEMIA AND THE STATE OF LOCAL MECHANISMS OF ITS REGULATION IN THE NON-LEADING (NON-WORKING) HAND IN WOMEN IN CONDITIONS OF HUNGER AND SATIETY

Pereverzev V.A.<sup>1</sup>, Sikorsky A.V.<sup>1</sup>, Blazhko A.S.<sup>1</sup>, Evseev A.V.<sup>2</sup>, Pravdivtsev V.A.<sup>2</sup>, Welcome M.O.<sup>3</sup>, Razvodovsky Yu.E.<sup>4</sup>, Aleksandrov D.A.<sup>1</sup>, Pereverzeva E.V.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinsky Ave., 220116, Minsk, Republic of Belarus

<sup>2</sup>Smolensk State Medical University, 28, Krupskoj St., 214019, Smolensk, Russia

<sup>3</sup>Neil University of Nigeria, Plot 68, Research and Institutions Area, C-OO Cadastral Area, FCS, Jabi Airport Bypass, 240102, Abuja, Nigeria

<sup>4</sup>State Enterprise "Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds of the National Academy of Sciences of Belarus" 50, St. Leninsky Komsomol Boulevard, 230009, Grodno, Republic of Belarus

#### Abstract

**Objective.** To study the glucose content in whole capillary and whole venous blood (including the capillary-venous difference), obtained from the same hand (non-working, non-leading) in subjects to assess the state of their local mechanisms maintaining the proper level of glycemia under various physiological conditions (hunger and satiety).

**Methods.** The study was performed with the participation of 24 women aged 18-29 years who gave voluntarily informed written consent to participate in it. The study consisted in studying the level of glucose in the capillaries and the level of glucose in the veins in all 24 women under various physiological conditions: hunger (with relative functional rest and mental work on an empty stomach) and saturation (after oral intake of 75 g of glucose in conditions of relative functional rest). Each study involved from 1 to 3 subjects, as well as a doctor and a nurse. Before the start of the study, all respondents were placed a catheter in the median cubital vein of the non-working arm. The study was conducted on an empty stomach after 10-12 hours of overnight fasting. Capillary glucose and venous glucose were measured 11 times each: initially on an empty stomach (under conditions of relative functional rest and starvation); six times during mental work on an empty stomach after 1, 2, 3, 4, 5 and 6 hours from its beginning (in conditions of mental work and fasting); four times during an oral glucose tolerance test under conditions of relative functional rest and saturation (30, 60, 90 and 120 minutes after taking 75 g of glucose dissolved in 250 ml of water). In addition to determining the absolute indicators of capillary and venous glucose, additionally under the same conditions (relative functional rest and starvation; mental work and starvation; (relative functional rest and saturation), the capillary-venous difference was calculated to judge the state of local mechanisms for maintaining the proper level of glycemia.

**Results.** Analysis of the initial content of capillary and venous glucose in all 24 subjects on an empty stomach (under fasting conditions with relative functional rest) and its dynamics during mental work showed a decrease in glycemia by 0.05 mM ( $p > 0.05$ ) -0.37 mM ( $p < 0.05$ ) for capillary glucose and by 0.14 mM ( $p > 0.05$ ) -0.30 mM ( $p < 0.05$ ) for venous glucose, as well as in total for all 48 samples (24 samples of capillary glucose + 24 venous glucose sample) after: 1 h -0.13±0.10 mM ( $p > 0.05$ ); 2 h -0.23±0.10 mM ( $p < 0.05$ ); 3 h -0.12±0.10 mM ( $p > 0.05$ ); 4 h -0.27±0.11 mM ( $p < 0.05$ ); 5 h -0.33±0.11 mM ( $p < 0.05$ ); 6 h -0.26±0.10 mM ( $p < 0.05$ ) These results confirmed the well-known facts about the role of glucose as an energy substrate for the work of the central nervous system, the need for which increases significantly during mental work, and the possibilities of replenishing it during fasting are limited, which leads to a decrease in the level of glycemia significantly expressed after 2, 4, 5 and 6 h mental work on an

empty stomach. Analysis of all 264 cases of individual comparison of capillary glucose and venous glucose (24 comparisons/times  $\times$  11 times = 264 cases of comparison) showed that the "GKAP<GVEN" variant significantly prevailed over the others: 2.04 times ( $p<0.05$ ) over "GKAP>GVEN" and 7.71 times ( $p<0.001$ ) over "GKAP=GVEN". The obtained facts indicate that in 61.7% of cases in the whole venous blood flowing from the non-working arm, the glucose content increases compared to the blood flowing to it ("GKAP<GVEN"), which allows us to consider the cells of this part of the body as before. an unknown, new source of endogenous glucose in the blood, providing an important local mechanism for maintaining the proper level of glycemia during fasting. The calculated contribution of this new source (the local mechanism of release of glucose into the blood from the cells of the non-working hand) in maintaining the proper level of glycemia ranged from 8.2% to 26.0% ( $p<0.05$ ).

**Conclusion.** A significant decrease in the glucose content in the whole blood of young women was revealed during mental work on an empty stomach after 2.4-6 hours from its onset compared with the initial level of glycemia in the same subjects in a state of relative functional rest. An important local mechanism for maintaining the proper level of glycemia under various physiological conditions of a person has been established, which consists in the participation of cells (endotheliocytes and, possibly, others) of the non-working hand in it, as a new independent source (main and / or intermediate) of the supply of glucose into the blood during fasting, calculated whose contribution was 8.2-26.0% ( $p<0.05$ ).

*Keywords:* glucose, glycemia, regulation, hunger, satiety, mental work

## Введение

Уровень глюкозы в крови является очень важным и, в тоже время, достаточно лабильным показателем. Это обусловлено ведущей ролью углеводов (глюкозы) в энергетическом обеспечении жизнедеятельности всех клеток организма (и, прежде всего, нейронов и эритроцитов с общим вкладом в 50-60% при голодании), циркадном поступлении глюкозы в организм (с приёмом пищи) и в кровоток (всасывание из эпителиоцитов кишечника, реабсорбция из первичной мочи в почках или из печени в результате гликогенолиза и/или глюконеогенеза). Суточное поступление углеводов (глюкозы, полученной из них в результате гидролиза полисахаридов в кишечнике или путем преобразования других всосавшихся моносахаридов в печени) составляет в среднем около 250-400 г или 60-70% от всей массы поступивших органических веществ [1, 4, 10, 24]. Такое же количество глюкозы поступает в кровь и обменивается с тканями, т.е. 50-80 раз за сутки вся глюкоза крови (при её среднем количестве, принятом за 1 г/л или 5 г во всей крови) полностью обновляется. При условии равномерного поступления (в кровь) и утилизации (клетками) глюкозы скорость её обмена составит 174-278 мг/мин или 3,48-5,56% от её содержания во всей крови.

Кроме энергетической функции глюкоза имеет важное значение для пластических процессов в клетках [1, 2, 6, 24]. Она является основным источником субстратов для синтеза жирных кислот. Продукты распада глюкозы –  $\alpha$ -кетокислоты – служат субстратом для синтеза заменимых гликогенных аминокислот (аланина, глутаминовой и аспарагиновой кислот и др.). УДФ-глюкуроновая кислота, синтезируемая из глюкозы в печени, связывает (обезвреживает) многие токсические соединения и способствует их удалению с желчью – антиоксидантная функция углеводов (глюкозы). Глюкуроновая кислота используется для синтеза гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов (структурная функция глюкозы), гепарина (противосвёртывающая функция). Рибоза и дезоксирибоза, образующиеся при пентозофосфатном окислении глюкозы, являются структурными компонентами мононуклеотидов (АМФ, ГМФ, ТМФ, УМФ, ЦМФ) и входят соответственно в состав олигонуклеотидов, коферментов (ФМН, ФАД, НАД+, НАДФ+), нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), а также в состав макроэргических соединений (АТФ, ГТФ) и вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ). Отсюда такие важнейшие функции глюкозы (вернее рибозы и дезоксирибозы, получаемых из неё) как: регуляторная – активности ферментов через их коферментную часть, регуляции всех видов энергетических процессов в клетках в составе макроэргических соединений; генетической памяти – хранения и передачи информации, её преобразования в составе нуклеотидов ДНК и РНК. Вышеперечисленные столь важные функции глюкозы и органических веществ, получаемых из неё или с её участием, в организме, высокая скорость обмена глюкозы и её метаболитов между кровью и тканями определяют необходимость постоянного контроля уровня гликемии. Содержание глюкозы в крови при этом выступает одновременно как регулируемым параметром со стороны эндокринной и нервной систем, так и регулирующим фактором функциональной и секреторной активности этих же систем [4, 6, 10, 24].

Обычно количество глюкозы, поступающей в системный кровоток и выводящейся из него в ткани, согласовано между собой и регулируется многими факторами и механизмами: самим этим моносахаридом, употреблением пищи или отказом от неё, умственной и/или физической активностью, влиянием гормонов и нейромедиаторов [1, 2, 4-6, 10, 13, 16, 17, 20, 24]. Поступление глюкозы в кровоток возможно из экзогенных источников (пищи) или из её эндогенных запасов в виде гликогена (из гепатоцитов, а также за счёт эндогенного синтеза в печени, почках и кишечнике). Отток глюкозы из крови в ткани связан с её непрерывной утилизацией клетками нервной системы, мозгового вещества почек и эритроцитами (составляющий суммарно в условиях голодания около 70-80%) и переменной утилизацией другими клетками (мышечными, жировыми, гепатоцитами и пр. с долей 20-30% при голодании и до 70% от суточного поступления при полноценном питании), включающей не только использование этого моносахарида для образования энергии (анаэробный и аэробный гликолиз) и синтеза других веществ (триглицеридов, аминокислот, нуклеотидов и др.), но и депонирование в виде гликогена (в печени для всего организма, в мышцах и клетках нервной системы для них самих). Путём согласования между поступлением глюкозы в кровоток и её оттоком в ткани поддерживается системный баланс глюкозы с целью предотвращения прежде всего гипогликемии (в меньшей степени гипергликемии) и обеспечения непрерывной поставки глюкозы к головному мозгу.

Выраженная гипергликемия у здорового человека обычно имеет место в течение 30-90 мин. после приёма пищи, особенно, богатой углеводами [1, 2, 4-6, 10, 16, 17, 20, 24]. Она обусловлена высокой скоростью поступления экзогенной глюкозы в кровоток и зависит от биодоступности глюкозы в пище, скорости переваривания полисахаридов и всасывания продуктов их гидролиза в кишечнике. При всасывании экзогенной глюкозы её эндогенная продукция угнетается, а скорость утилизации в печени и мышцах (гликолиз и гликогенез), жировой ткани (гликолиз и липогенез) повышается [2, 10]. Этот процесс запускается самой глюкозой за счёт метаболической регуляции (активация глюкокиназы сначала в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и выделения инсулина при уровне гликемии 4,45 ммоль/л и выше, затем в гепатоцитах и синтеза в них гликогена при гликемии  $\geq 6,7$  ммоль/л), поддерживается активностью парасимпатической нервной системы и существенно усиливается инсулином. Если уровень гликемии превысит порог в 8-10 ммоль/л глюкоза может кратковременно появиться в значительных количествах в конечной моче [4, 6, 10, 24]. В результате всех вышеперечисленных процессов содержание глюкозы в крови возвращается к её нормальному содержанию. Это действие самой глюкозы (на  $\beta$ -клетки, гепатоциты, эпителиоциты почек), а также ацетилхолина и инсулина, направленное на понижение (нормализацию) высокого уровня гликемии, получило название «регуляторное влияние» или «регуляторный механизм (влияния)» [4, 6, 10, 24].

Голодание – состояние, связанное с использованием эндогенных источников энергии и питательных веществ [1, 24]. Оно может быть обусловлено отсутствием приёма пищи 6 и более часов и/или активным состоянием человека (его трудовой деятельностью и резко возросшими энергетическими запросами организма). У здорового взрослого человека натощак через 8-10 ч ночного голодания (так называемом «физиологическом постабсорбтивном состоянии») уровень гликемии составляет в среднем около 5 ммоль/л при его колебаниях от 3,3 ммоль/л до 5,5 ммоль/л – нормогликемия [1, 2, 4, 6, 10, 24]. В условиях физиологического голодания (натощак, через 8-10 ч до 16 ч после приёма пищи) скорость синтеза эндогенной глюкозы и её использования тканями примерно одинакова и составляет в среднем около  $2,2 \pm 0,4$  мг/кг в минуту ( $154 \pm 28$  мг/мин для человека массой 70 кг). Для младенцев этот показатель в 3 раза выше частично за счёт большего веса головного мозга у них. Единственным источником поступления глюкозы в кровь при голодании является её эндогенное образование за счёт двух процессов: гликогенолиза в печени и глюконеогенеза, прежде всего, в гепатоцитах и в меньшей степени в клетках почек и тонкого кишечника. В печени запасы гликогена, который может быть мобилизован в кровоток, не велики и составляют в среднем около 70 г (25-150 г), что может поддерживать достаточный уровень гликемии не более 8 ч в условиях физиологического постабсорбционного состояния [4, 10]. При более длительном голодании роль гликогенолиза в поддержании гликемии понижается, а глюконеогенеза постоянно нарастает [2, 10]. В условиях функциональной нагрузки (трудовой деятельности) потребность в глюкозе со стороны работающих органов (головного и спинного мозга, скелетных и сердечной мышц) существенно нарастают по сравнению с постабсорбтивным состоянием в покое [1, 2, 4, 10]. Соответственно существенно сокращается длительность вклада гликогенолиза и увеличивается роль глюконеогенеза в поддержании должного уровня гликемии, который повышается по сравнению с аналогичными показателями содержания глюкозы крови в покое.

Сохранение должного уровня гликемии в условиях покоя при голодании и/или при функциональной активности обеспечивается контррегуляторными механизмами, направленными

на предупреждение гипогликемии, а при её возникновении на повышение содержания глюкозы в крови. Контррегуляторные механизмы влияния включают действие самой глюкозы (снижение её содержания тормозит образование гликогена в печени и выделение инсулина, а также стимулирует выделение контринсулярных гормонов), торможение секреции инсулина (1-й эндокринный механизм защиты от гипогликемии), повышением активности симпатической нервной системы и концентрации ряда гормонов (глюкагона, адреналина, кортизола, соматотропина).

Следовательно, сама глюкоза выступает в качестве как регуляторного (при повышении её содержания в крови), так и контррегуляторного (при снижении её содержания) фактора в регуляции уровня гликемии [1, 2, 4, 10, 17, 24]. Глюкоза – гидрофильная молекула, поэтому она не может пассивно диффундировать через билипидную мембрану в клетку [28, 29]. Она переносится через мембрану в клетку или из клетки с участием белков-транспортёров (переносчиков глюкозы) или через механизм экзоцитоза [2, 4-6, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 20, 24, 26, 28, 29, 30]. Существует две основные группы переносчиков глюкозы. Первая группа белков-транспортёров глюкозы – это натрий зависимые переносчики (SGLT – от англ. Sodium-GLucose-Transporter). Выделяют шесть типов этих транспортёров глюкозы. Наиболее изученными из натрий зависимых переносчиков глюкозы являются SGLT-1 и SGLT-2. SGLT-1 располагается на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника или проксимальных прямых канальцев в почках и обеспечивает совместный транспорт (из просвета кишечника или канальца) внутрь них натрия, глюкозы и воды. Его вклад в абсорбцию глюкозы через апикальную мембрану эритроцитов в кишечнике является основным, а в реабсорбции глюкозы в почках не превышает 10% (2-10%). Основной вклад (90-98%) в реабсорбцию профильтрованной глюкозы (а это примерно 144 г/сутки) в почках вносит другой тип переносчика – SGLT-2. Вторая группа переносчиков глюкозы семейства «GLUT» (от англ. GLucose-Transporter) использует преимущественно механизм облегчённой диффузии для транспорта гексоз (прежде всего, глюкозы) и других малых молекул (миоинозитола, уратов и пр.) через клеточную мембрану нередко в обоих направлениях (в клетку и/или из неё), а также через внутриклеточные мембраны. В настоящее время описаны 14 видов этих переносчиков GLUT-1 – GLUT-14.

Таким образом, активность механизмов регуляции гликемии на местном уровне зависит от содержания глюкозы в крови, состояния её белков-переносчиков и метаболизма данного моносахарида в клетках [2, 4-6, 8, 10, 13, 15, 16, 20, 24, 28, 29]. Комплексным показателем, отражающим активность этих местных механизмов регуляции обмена глюкозы в конкретных органах или областях тела, является артериовенозная (или капиллярно-венозная) разница в содержании глюкозы в крови, притекающей и оттекающей от них. Важно отметить, что за этой увлечённостью молекулярными механизмами транспорта глюкозы на уровне клеточных мембран в таких органах как печень, почки, ЖКТ, ЦНС остаются нераскрытыми местные механизмы регуляции её обмена в других областях тела (например, конечностей – рук или ног), клетки которых, согласно наших предварительных исследований [7], могут выступать в качестве нового эндогенного источника поддержания должного уровня гликемии при голодании или УР натошак.

Целью исследования явилось изучение содержания глюкозы в цельной капиллярной и цельной венозной крови ( $G_{\text{КАП}}$  и  $G_{\text{ВЕН}}$  соответственно) и капиллярно-венозной разницы ( $G_{\text{КАП}}-G_{\text{ВЕН}}$ ), полученной из одной и той же руки (не рабочей, не ведущей) у испытуемых для оценки состояния у них местных механизмов поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях (голода и насыщения).

## Методика

Исследование выполнено с участием 24 женщин возрастом 18-29 лет. Все молодые респондентки, согласившиеся участвовать в исследовании, заполняли анкету «Информированное согласие, утверждённую Комитетом по биомедицинской этике УО «БГМУ». Исследование заключалось в изучении у всех 24 женщин  $G_{\text{КАП}}$ ,  $G_{\text{ВЕН}}$  и содержания в сыворотке (плазме, лишенной фибриногена и др. белков свёртывающей системы) венозной крови ряда гормонов при различных физиологических состояниях: голода (при относительном функциональном покое /ОФП/ и активной умственной работе /УР/ натошак) и насыщения (после перорального приёма 75 г глюкозы в условиях ОФП). В каждом исследовании участвовало от 1 до 3 испытуемых, а также врач (А.С. Блажко) и медицинская сестра. Перед началом исследования всем респонденткам ставился катетер в срединную локтевую вену нерабочей руки. Исследование проводилось натошак после 10-12 ч. ночного голодания и получения предварительно (за 1-2 недели) письменного информированного согласия испытуемых на добровольное участие в нём.

Исследование начиналось в 8.00-9.00 и заканчивалось в 16.00-17.00 соответственно. Ход исследования: первый этап – забор у испытуемых в состоянии ОФП цельной капиллярной крови и определение в ней глюкозы ( $G_{КАП}$ ), затем первый забор цельной венозной крови в объёме не менее 10 мл для определения  $G_{ВЕН}$  и получения сыворотки из неё для дальнейшего определения в ней ряда гормонов. Второй этап – длительная УР натощак, при этом у испытуемых ежедневно (через 1, 2, 3, 4 и 5 ч.) определяли  $G_{КАП}$  и  $G_{ВЕН}$  (забор 0,5 мл цельной венозной крови). Через 6 ч. УР (16-18 ч. голодания) определяли  $G_{КАП}$  и  $G_{ВЕН}$ , а также некоторые гормоны в сыворотке венозной крови (10 мл). Третий этап – начинался с приёма 75 г глюкозы, растворенной в 200-250 мл воды, сразу после 7 определения  $G_{ВЕН}$  (точка отсчёта /нулевая/ времени при проведении перорального теста на толерантность к глюкозе /ПТТГ/ в условиях ОФП). Затем через 30, 60, 90 и 120 мин. определяли  $G_{КАП}$  и  $G_{ВЕН}$ , а через 60 и 120 мин. забранные порции венозной крови были большего объёма (не менее 10 мл) для получения из неё сыворотки для определения в ней некоторых гормонов. Измерение уровня гликемии проводилось глюкозооксидазным методом с амперометрической детекцией при помощи системы контроля уровня глюкозы в 1-3 мкл крови «Rightest GM100» (фирмы «Bionime», Швейцария) с точностью до 0,1 мМ. Кроме определения абсолютных показателей  $G_{КАП}$  и  $G_{ВЕН}$  дополнительно рассчитывали капиллярно-венозную разницу ( $G_{КАП}-G_{ВЕН}$ ) для суждения о состоянии местной регуляции гликемии. Положительные значения  $G_{КАП}-G_{ВЕН}$  рассматривалось как свидетельство использования (потребления) глюкозы клетками тканей нерабочей руки. Отрицательные значения  $G_{КАП}-G_{ВЕН}$  рассматривалось как свидетельство поступления глюкозы из клеток тканей нерабочей руки в кровь.

УР у всех испытуемых была однотипной и заключалось в выполнении тестов на внимание, мышление и память и заполнении анкет, отражающих психоэмоциональное состояние респонденток, ежедневно (6 раз по 25 мин.) сразу после забора крови из вены. Вторые 30 мин. (также 6 раз) каждая испытуемая изучала медицинские научные тексты и отвечала на вопросы по их содержанию.

Результаты исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа [3]. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы «STATISTICA 10», серийный номер (SN) BXXR207F383402FA-V (разработчик - StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, а также показатели асимметрии и эксцесса. В случае описания количественных показателей, имеющих нормальное распределение, полученные данные объединялись в вариационные ряды, в которых проводился расчет средних арифметических величин ( $M$ ), стандартных отклонений ( $SD$ ) и стандартных ошибок средних величин ( $m$ ). Сравнение показателей двух независимых групп проводили с помощью параметрического  $t$ -критерия Стьюдента. Сравнение количественных показателей между двумя зависимыми показателями у молодых женщин при различных физиологических состояниях (ОФП натощак, УР натощак или после приёма глюкозы) проводили при помощи  $t$ -критерия Стьюдента. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений, долей в процентах ( $C$  в %), а также долей в виде  $KВ$  ( $C_{KB}$ ) с рассчитанными для них ошибками (ошибками долей  $/m_c/$  и ошибками коэффициентов вариации  $/m_{KB}/$ ). Сравнение абсолютных значений номинальных данных проводилось с использованием критерия  $\chi^2$  Пирсона и точного критерия Фишера (при общем числе наблюдений 5 и более в каждой выборке) при помощи электронного калькулятора в программе «Медстатистика.ру». Оценка различий между двумя долями (20-80%) проводилась с помощью  $t$ -критерия, который сравнивался с его критическими значениями для выбранного числа наблюдений, или же путём сравнения  $C_{KB}$  (долей менее 20%) распределения признака и их ошибок в двух независимых выборках или к нулевой гипотезе на основании следующего алгебраического выражения неравенства [3]:  $(C_{KB1}-C_{KB2})/(\sqrt{\{m_{KB1}^2+m_{KB2}^2\}}) > (3+6/(N-4))$ , где  $N$  – число испытуемых в меньшей выборке. При выполнении неравенства, т.е. когда левая половина была больше правой, различия считались значимыми. Полученные результаты принимались как значимые при  $p \leq 0,05$  или выполнении неравенства:  $(C_{KB1} - C_{KB2})/(\sqrt{\{m_{KB1}^2+m_{KB2}^2\}}) > (3+6/(N-4))$  [3].

## Результаты исследования

Анализ  $G_{КАП}$  и  $G_{ВЕН}$  всех 24 испытуемых натощак (в условиях голодания при ОФП) показал, что у большинства из них (у 20 респонденток) оно находилось в пределах физиологической нормы, а в 4-х случаях имело место нарушение гликемии натощак. Во время УР содержание глюкозы в крови понижалось на 0,05 мМ ( $p > 0,05$ ) – 0,37 мМ ( $p < 0,05$ ) для  $G_{КАП}$  (табл. 1) и на 0,14 мМ ( $p > 0,05$ ) - 0,30 мМ ( $p < 0,05$ ) для  $G_{ВЕН}$  (табл. 1). Суммарно по всем 48 образцам (24 образца  $G_{КАП}$  + 24 образца  $G_{ВЕН}$ )

это понижение уровня гликемии составило у женщин после начала УР через: 1 ч.  $-0,13 \pm 0,10$  мМ ( $p > 0,05$ ); 2 ч.  $-0,23 \pm 0,10$  мМ ( $p < 0,05$ ); 3 ч.  $-0,12 \pm 0,10$  мМ ( $p > 0,05$ ); 4 ч.  $-0,27 \pm 0,11$  мМ ( $p < 0,05$ ); 5 ч.  $-0,33 \pm 0,11$  мМ ( $p < 0,05$ ); 6 ч.  $-0,26 \pm 0,10$  мМ ( $p < 0,05$ ). Это подтверждает известные факты [1, 2, 5, 10, 24] о роли глюкозы как энергетического субстрата для работы ЦНС, потребность в котором существенно нарастает (на 40-100%) во время умственной деятельности, а возможности её восполнения ограничены, что и приводит к снижению уровня гликемии достоверно выраженному через 2, 4, 5 и 6 ч. УР натошак.

В качестве источников поступления глюкозы в кровь рассматриваются: пищеварительная система в течение первых 6-ти часов после приёма пищи за счёт извлечения глюкозы из неё; печень через 6 и более часов голодания; печень и почки в равной степени при голодании более 18 ч. [4, 10, 24]. Печень рассматривается как орган депо глюкозы, запасаемой в виде гликогена, и мобилизуемой из неё при голодании за счёт активации ферментов гликогенолиза. Кроме того, в печени активно протекает процесс глюконеогенеза, в результате которого глюкоза, образующаяся из других органических веществ, может поступать в кровь. Почки рассматриваются не только как орган возврата глюкозы в кровь из первичной мочи, но и как орган глюконеогенеза, который вместе с печенью обеспечивает потребности организма (прежде всего, эпителиоцитов мозгового вещества самих почек, нейронов и эритроцитов) в глюкозе. В ранее опубликованной нами работе [7], выполненных при участии 13 молодых женщин, были представлены данные о возможном участии в этом процессе (восполнения уровня гликемии при голодании) клеток тканей нерабочей руки. Подтверждением этому новому факту являются результаты и настоящего исследования при учёте индивидуального сопоставления содержания глюкозы в цельной капиллярной и венозной крови у каждой испытуемой, проведенные 11 раз и представленные в табл. 1 и 2.

Таблица 1. Капиллярно-венозная разница содержания глюкозы цельной крови ( $\Gamma_{\text{КАП}} - \Gamma_{\text{ВЕН}}$ ) нерабочей руки у женщин при разных функциональных состояниях и рассчитанный вклад в поддержание должного уровня гликемии (РВвПДУГ)

Функциональное состояние	Содержание глюкозы в цельной крови (мМ)				РВвПДУГ в:	
	$\Gamma_{\text{КАП}}$ М	$\Gamma_{\text{ВЕН}}$ М	$\Gamma_{\text{КАП}} - \Gamma_{\text{ВЕН}}$ М $\pm$ m	Вклад в $\uparrow\downarrow$ ( $\Delta$ от КАП)	абсолютных значений	процентах
1. ОФП натошак (10-12 ч. голодания)	4,72	5,10	$-0,38 \pm 0,17^*$	$\uparrow 8,05\% ^*$	31 мг/мин*	20,1% *
2.1. через 1 ч. УР (11-13 ч. голодания)	4,61	4,96	$-0,35 \pm 0,11^*$	$\uparrow 7,59\% ^*$	28 мг/мин*	12,1% *
2.2. через 2 ч. УР (12-14 ч. голодания)	4,55	4,81	$-0,26 \pm 0,12^*$	$\uparrow 5,71\% ^*$	21 мг/мин*	9,1% *
2.3. через 3 ч. УР (13-15 ч. голодания)	4,67	4,91	$-0,24 \pm 0,11^*$	$\uparrow 5,14\% ^*$	19 мг/мин*	8,2% *
2.4. через 4 ч. УР (14-16 ч. голодания)	4,48	4,80	$-0,32 \pm 0,14^*$	$\uparrow 7,14\% ^*$	26 мг/мин*	11,3% *
2.5. через 5 ч. УР (15-17 ч. голодания)	4,35	4,82	$-0,47 \pm 0,15^*$	$\uparrow 10,8\% ^*$	38 мг/мин*	16,5% *
2.6. через 6 ч. УР (16-18 ч. голодания)	4,51	4,80	$-0,29 \pm 0,09^*$	$\uparrow 6,45\% ^*$	24 мг/мин*	10,4% *
3.1. ОФП, 30 мин. после приёма глюкозы	7,89	7,86	$+0,03 \pm 0,28$	$\downarrow 0,38\%$	2,4 мг/мин	1,6%
3.2. ОФП, 60 мин. после приёма глюкозы	8,57	8,83	$-0,26 \pm 0,17$	$\uparrow 3,03\%$	21 мг/мин	13,6%
3.3. ОФП, 90 мин. после приёма глюкозы	7,54	7,60	$-0,06 \pm 0,16$	$\uparrow 0,80\%$	4,9 мг/мин	3,2%
3.4. ОФП, 120 мин. после приёма глюкозы	6,64	7,13	$-0,49 \pm 0,20^*$	$\uparrow 7,38\% ^*$	40 мг/мин*	26,0% *

Примечание – \* – различия достоверны  $/p < 0,05/$  между связанными показателями внутри каждой подгруппы (от 1 до 3.4.); ОФП – относительный функциональный покой; УР – умственная работа; Гл – глюкоза; Гол-я – голодания; формула для расчёта РВ:  $\text{РВ} = \text{КАП} - \text{ВЕН}$  (ммоль/л)  $\times$  молекулярная масса глюкозы (180 мг/ммоль)  $\times$  О (объём крови, протекающий через верхние конечности, при ОФП и УР он равен 0,45 л/мин);  $\text{РВ}_{\text{ОФП}} = 0,38 \text{ ммоль/л} \times 180 \text{ мг/ммоль} \times 0,45 \text{ л/мин} = 31 \text{ мг/мин}$ ; РВ в ПДУГ (% от потребления) в состоянии ОФП рассчитывался согласно рекомендаций [4, 10, 24] от средних значений в 154 мг/мин потребления глюкозы, а при умственной работе – 231 мг/мин

Сравнительный индивидуальный анализ капиллярно-венозной разницы гликемии позволил рассчитать вклад клеток нерабочей руки в поддержание уровня глюкозы в венозной крови по сравнению с капиллярной и в её потребление организмом при разных функциональных состояниях. Если допустить, что верхние конечности получают 9% минутного объёма кровотока [74] или 450 мл цельной крови ( $5000 \text{ мл/мин} \times 0,09 = 450 \text{ мл/мин}$ ), то выход глюкозы в кровь у молодых женщин в среднем по всей группе в состоянии относительного функционального покоя составил 31 мг/мин, а её вклад в повышение венозной гликемии по сравнению с капиллярной был равен 8,1% (табл. 1). Известно [4, 10, 24], что в условиях физиологического покоя натошак (через

10-16 ч. после приёма пищи) скорость синтеза эндогенной глюкозы и её использования тканями примерно одинакова и составляет в среднем около  $2,2 \pm 0,4$  мг/кг в минуту ( $154 \pm 28$  мг/мин для человека массой 70 кг). Учитывая приведенные выше факты о поступлении эндогенной глюкозы в кровь из клеток нерабочей руки (31 мг/мин) и данные научных источников [4, 10, 24], можно утверждать, что их вклад в поддержание уровня гликемии натощак в состоянии функционального покоя составил у молодых женщин в среднем  $20,1 \pm 8,9\%$ . Подобная картина отмечена на всём протяжении голодания молодых женщин, как во время относительного функционального покоя, так и при УР. Таким образом, одним из источников поступления глюкозы в кровь у большинства испытуемых во время голодания и работы натощак являются клетки тканей верхних конечностей, вероятнее всего: эндотелиоциты сосудов (как основной и/или промежуточный источник); возможно, эпителиоциты кожи или другие клетки. После перорального приёма 75 г глюкозы в течение первых полутора часов достоверных различий в капиллярно-венозной разнице гликемии из нерабочей руки не было выявлено, так как основным источником её поступления в кровь и развития постпрандиальной гипергликемии становился ЖКТ. Через 120 мин. после приёма глюкозы вклад клеток верхних конечностей в повышение содержания глюкозы в венозной крови и её потребления организмом восстанавливались до прежних величин 7,38% и 26,0% соответственно.

Суммарные результаты 264 сопоставлений капиллярно-венозная разницы гликемий в условиях голодания при ОФП, УР натощак (интенсивного использования глюкозы ЦНС) и проведения ПТТГ показывают (табл. 2), что в 163 случаях (или  $61,7 \pm 3,0\%$ ;  $t=20,567$ ;  $p<0,001$ ) источником глюкозы для поступления в кровь являются у человека клетки тканей верхних конечностей (эндотелиоциты сосудов и, возможно, другие), что предполагает участие в этом процессе гораздо большего числа клеток, а не только гепатоцитов, энтероцитов тонкого кишечника или эпителиоцитов почечных канальцев.

Таблица 2. Распределение различных соотношений между содержаниями глюкозы в цельной капиллярной и цельной венозной кровью, забранной из нерабочей руки у молодых женщин, при различных функциональных состояниях

Функциональное состояние (ФС)	Распределение ССГ у молодых женщин				— $p<0,05$ различия достоверны по t-критерию
	АЗС	Удельный вес случаев, % от N			
	N; П+P+V	П в % $C \pm m_{C(KB)}$	P в % $C \pm m_{C(KB)}$	V в % $C \pm m_{C(KB)}$	
1) относительный функциональный покой (ОФП) натощак (10-12 ч. голодания)	24 8+1+15	$33,3 \pm 9,8$ $33,3 \pm (5,3)$	$4,2 \pm 4,2$ $4,2 \pm (0,6)$	$62,5 \pm 11,1$ $62,5 \pm (12,0)$	
2) длительная (6-и часовая) умственная работа (УР) натощак	144 38+9+97	$26,4 \pm 3,7$ $26,4 \pm (1,7)$	$6,2 \pm 2,0$ $6,2 \pm (0,4)$	$67,4 \pm 3,9$ $67,4 \pm (5,5)$	
3) прием 75 г кристаллической глюкозы, растворенной в 250 мл воды	96 34+11+51	$35,4 \pm 4,9$ $35,4 \pm (2,9)$	$11,5 \pm 3,3$ $11,5 \pm (0,8)$	$53,1 \pm 5,1$ $53,1 \pm (4,8)$	
4) ОФП + шестичасовая УР натощак (16-18 ч. голодания)	168 $46+10+112$	$27,4 \pm 3,4$ $27,4 \pm (1,6)$	$5,9 \pm 1,8$ $5,9 \pm (0,3)$	$66,7 \pm 3,6$ $66,7 \pm (5,0)$	
5) ОФП + шести часовая УР натощак + приём 75 г глюкозы	264 80+21+163	$30,3 \pm 2,8$ $30,3 \pm (1,4)$	$8,0 \pm 1,7$ $8,0 \pm (0,4)$	$61,7 \pm 3,0$ $61,7 \pm (3,6)$	
(—) — различия достоверны между показателями удельного веса обмена глюкозы при разных ФС по t-критерию Стьюдента ( $p \leq 0,05$ ) для случаев КАП<ВЕН (Выделения глюкозы в кровь); а также по коэффициенту вариации для случаев КАП=ВЕН (Равновесия).	1	2		1	2
	3	4		3	4
		5		5	

Примечание: ССГ – сопоставления содержания глюкозы; АЗС – абсолютные значения случаев; N – число случаев ССГ в цельной капиллярной крови (КАП) и цельной венозной крови (ВЕН) при каждом ФС; П (Потребление) – число случаев, когда содержание глюкозы выше в цельной капиллярной крови (КАП>ВЕН), т.е. имеет место Потребление глюкозы клетками из крови; В (Выделение) – число случаев, когда содержание глюкозы выше в цельной венозной крови (КАП<ВЕН), т.е. имеет место Выделение глюкозы в кровь; Р (Равновесие) – число случаев, когда содержание глюкозы в оттекающей цельной венозной крови и в цельной капиллярной крови одинаково (КАП=ВЕН), т.е. между потреблением и выделением глюкозы клетками нерабочей руки и кровью имеется равновесие

Рассчитанный вклад этих клеток нерабочих верхних конечностей в поддержании должного уровня гликемии и использование глюкозы тканями составляет  $8,2-26,0\%$ .



Анализ всех 264 случаев индивидуального сопоставления содержания  $\Gamma_{\text{КАП}}$  и  $\Gamma_{\text{ВЕН}}$  показал, что вариант « $\Gamma_{\text{КАП}} < \Gamma_{\text{ВЕН}}$ » достоверно преобладал над другими: в 2,04 раза над « $\Gamma_{\text{КАП}} > \Gamma_{\text{ВЕН}}$ » и в 7,71 раза над « $\Gamma_{\text{КАП}} = \Gamma_{\text{ВЕН}}$ » (табл. 2). Полученные факты свидетельствуют о том, что в 61,7% случаев в цельной венозной крови, оттекающей от нерабочей руки, содержание глюкозы возрастает по сравнению с притекающей к ней кровью (« $\Gamma_{\text{КАП}} < \Gamma_{\text{ВЕН}}$ »). Это позволяет утверждать, что клетки нерабочей руки в 61,7% случаев являются источником поступления глюкозы в кровь. В зависимости от функционального состояния организма молодых женщин, распределения случаев поступления глюкозы в кровь (« $\Gamma_{\text{КАП}} < \Gamma_{\text{ВЕН}}$ ») и равновесия между её поступлением и потреблением (« $\Gamma_{\text{КАП}} = \Gamma_{\text{ВЕН}}$ ») изменяются в противоположных направлениях (табл. 2). Максимальные различия между этими показателями в 14,9 раза ( $p < 0,001$ ) имеют место во время относительного функционального покоя натошак, а минимальные в 4,6 раза после приёма 75 г глюкозы во время проведения ПТТГ (табл. 2).

Таким образом, на основе 264 сопоставлений капиллярно-венозной разницы гликемий (из нерабочей руки у 24 респонденток) показано наличие в 61,7% случаев ( $t=20,567$ ;  $p < 0,001$ ) ранее неизвестного источника поступления эндогенной глюкозы в кровь, обеспечивающего новый местный механизм поддержания должного уровня гликемии при голодании. Таковым новым источником являются у человека клетки тканей верхних конечностей (эндотелиоциты сосудов и/или другие), а не только хорошо известные гепатоциты, энтероциты тонкого кишечника или эпителиоциты почек. Рассчитанный вклад этого нового источника (местного механизма выделения глюкозы в кровь из клеток нерабочей руки) в поддержании должного уровня гликемии составляет 8,2-26,0% ( $p < 0,05$ ).

### Обсуждение результатов исследования

Учитывая представленные доказательства достаточного весомого (от 8,2% до 26,0%) вклада клеток тканей верхних конечностей в поддержании должного уровня гликемии при ОФП и УР в качестве источника глюкозы (табл. 1), сопоставимого с вкладом печени и почек, закономерно встаёт вопрос об участии в этом конкретных видов клеток. Хорошо известные факты [2, 4-6, 8, 10, 11, 24] о путях и механизмах обмена глюкозы в организме и крови позволяют утверждать об участии в них эпителиоцитов кишечника, печени, почек и эндотелиоцитов сосудов (рис), которые являются как источниками поступления глюкозы в кровь, так и удаления её из крови. Это обусловлено следующими фактами. Во-первых, для однослойных эпителиев (например, призматического эпителия слизистой оболочки тонкого кишечника, призматического и кубического эпителиев почечных канальцев, эндотелиоцитов), а также гепатоцитов характерна высокая проницаемость их мембран (как апикальной, так и базальной) для глюкозы за счёт наличия в их мембранах соответствующих белков-транспортёров семейства SGLT<sub>1-6</sub> (от англ. Sodium-GLucose-coTransporter) и GLUT<sub>1-14</sub> (от англ. GLUcose-Transporter) [4, 6, 8, 10, 15, 16, 20, 24, 28, 29]. Во-вторых, движение глюкозы в эндотелиоцитах может происходить в противоположных направлениях по отношению к крови: поступать в кровь (например, через эндотелиоциты в сосудах кишечника и почек) или удаляться из крови (через эндотелиоциты в сосудах головного мозга, скелетных мышц или других органов). В-третьих, поступление глюкозы и её выход из эндотелиоцитов в кровь или в межклеточное пространство происходит в основном унипортом с участием белков семейства GLUT<sub>1-5</sub> (ГЛЮТ<sub>1-5</sub>) [8, 11]. Эти белки-транспортёры являются для глюкозы двусторонне проходимыми каналами и направление её движения определяется, прежде всего, концентрацией этого моносахарида в плазме крови, в клетках (эндотелиоцитах) и вне их. В-четвертых, эндотелиоциты способны запасать глюкозу в виде гликогена, а их общая масса от 1 до 1,8 кг сопоставима с массой печени [11].

Следует отметить, что метаболизм глюкозы имеет основополагающее значение для функции эндотелиальных клеток (рис.), выступая в качестве основного источника для выработки энергии, синтеза основных биомолекул и окислительно-восстановительного гомеостаза. Метаболизм эндотелиальных клеток имеет решающее значение для прорастания сосудов и служит движущей силой ангиогенеза [18]. Помимо гликолиза, окислительного фосфорилирования, метаболизма глутамина и окисления жирных кислот [26], эндотелиальные клетки запасают и катаболизируют гликоген, необходимый для быстрого поддержания функций эндотелия при физиологических и патологических стимулах (диабет, рак). Интересно, что переключение метаболических процессов предшествует функциональным изменениям и патологическим состояниям в эндотелиальных клетках [12, 13, 15, 20, 30]. Хотя основным источником АТФ в эндотелиальных клетках является аэробный гликолиз [26], данные убедительно указывают на то, что хранение и расщепление гликогена может играть решающую роль при функциональных или патологических состояниях.

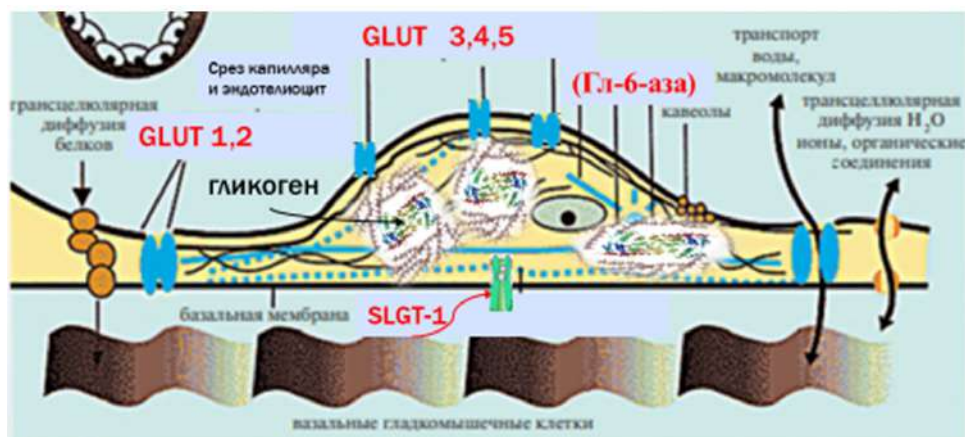


Рис. Эндотелиоциты и их участие в обмене глюкозы

Действительно, переносчики глюкозы – GLUT1, GLUT4 [26], GLUT3 [20] высоко экспрессируются в эндотелиальных клетках. Gaudreault N и соавт. (2004) сообщили об экспрессии GLUT-1, -2, -3, -4 и -5 на апикальной стороне эндотелиальных клеток, тогда как SGLT-1 преимущественно располагался на аблюминальной (базолатеральной) стороне. Однако следует отметить, что GLUT3 преимущественно экспрессируется на базолатеральной стороне. Экспрессия этих переносчиков глюкозы в значительной степени зависит от физиологического состояния и развития заболевания. Например, Gaudreault N, et al. (2004) показали, что длительная гипергликемия, вызванная введением стрептозотоцина у животных, значительно подавляет GLUT-1, 3, 4 и 5, в то же время повышая регуляцию GLUT-2, оставляя SGLT-1 неизменным [15]. Напротив, Knott RM и соавт. (1996) продемонстрировали, что одно часовое воздействие на эндотелиальные клетки глюкозы в концентрации 5 мМ приводит к повышению уровня экспрессии GLUT-3.

Синтез и хранение гликогена в эндотелиальных клетках, вероятно, впервые были продемонстрированы Numano F, et al. (1974) and Takeuchi T, Miyayama H (1973). Активность гликогенсинтазы и фосфорилазы в цитоплазматическом матриксе эндотелия была продемонстрирована Atemiуа T (1983) в гребешковом капилляре цыпленка, что указывает на роль эндотелиальных клеток в гликогенезе и гликогенолизе [12]. Аналогичные данные о метаболизме глюкозы в эндотелиальных клетках сосудов представлены Yokota C, Okuda Y (2002). Кроме того, глюкозо-6-фосфатаза, фермент, обнаруженный в основном в печени и почках, играет важную роль в обеспечении глюкозы в периоды голодания. Хотя информация скудна, предполагается, что глюкозо-6-фосфатаза экспрессируется в эндотелиальных клетках [14, 19]. Хотя механизмы контроля эндотелиального метаболизма глюкозы точно не известны, данные свидетельствуют о том, что гликогенин, аутоглюкозилирующий белок, участвует в инициации биосинтеза гликогена. Самоглюкозилирование приводит к образованию олигосахаридной цепи, которая, будучи достаточно длинной, поддерживает действие гликогенсинтазы по ее удлинению и формированию зрелой молекулы гликогена [21, 22, 25]. Интересно, что гликогенин коэкспрессируется с GLUT3, что позволяет клеткам, запасаящим гликоген, достаточно эффективно обменивать глюкозу в соответствии с преобладающими метаболическими потребностями синтеза или деградации гликогена [17]. Таким образом, функция гликогенина зависит от эффективного поглощения глюкозы [17]. Таким образом, глюкоза крови может выступать в качестве регулятора синтеза или деградации гликогена в эндотелиоцитах, а они в свою очередь в качестве такового (регулятора) для уровня гликемии. Полученные нами результаты о повышенном уровне  $\Gamma_{\text{вен}}$  по сравнению с  $\Gamma_{\text{кап}}$  в 61,7% случаев сопоставления этих показателей крови, забранной из нерабочей руки и исключающей влияние гепатоцитов, энтероцитов, нефроцитов, подтверждают факт участия эндотелиоцитов (как основного или промежуточного звена) сосудов нерабочей руки в регуляции должного уровня гликемии в зависимости от физиологического состояния организма человека (табл. 1, 2).

Таким образом, установлен ещё один важный местный механизм поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях человека, заключающийся в участии в нём клеток (эндотелиоцитов сосудов нерабочих конечностей /рук/), как нового независимого источника (основного и/или промежуточного) поступления глюкозы в кровь при голодании в состоянии ОФП и функциональной активности (УР).

## Выводы

1. Выявлено достоверное снижение содержания глюкозы в цельной крови молодых женщин при умственной работе натощак через 2, 4-6 ч. после её начала по сравнению с исходным уровнем гликемии у этих же испытуемых в состоянии относительного функционального покоя.
2. Установлен важный местный механизм поддержания должного уровня гликемии при различных физиологических состояниях человека, заключающийся в участии в нём клеток (эндотелиоцитов) нерабочей руки, как нового независимого источника (основного и/или промежуточного) поступления глюкозы в кровь при голодании (в условиях ОФП или УР). Рассчитанный вклад этих клеток нерабочих верхних конечностей в поддержании должного уровня гликемии составляет 8,2-26,0% ( $p < 0,05$ ).

## Литература (references)

1. Алкоголь, когнитивные функции и гомеостаз глюкозы / под ред. В. А. Переверзева. – LAP: Saarbrücken/Deutschland, 2015. – С.100 p. [Pereverzev V. A. *Alkohol, kognitivnye funkcii i gomeostaz glukozy / pod red. V. A. Pereverzeva.* – Saarbrücken/Deutschland, 2015. – P.100. (in Russian)]
2. Биологическая химия / В.К. Кухта и др. Под ред. А.Д. Тагановича. – М.: Минск, 2008. – 688 с. [Kukhta V.K. et al. *Biologicheskaja himija.* Biological Chemistry – Moscow: Minsk; 2008. – 688 p. (in Russian)]
3. Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная медицинская статистика. – СПб: Фолиант, 2006. – 432 с. [Zaytsev V.M., Lifyandskiy V.G., Marinkin V.I. *Prikladnaja medicinskaja statistika.* Applied Medical Statistics. – St. Petersburg; 2006. – 432 p. (in Russian)]
4. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена. Эндокринология по Вильямсу. Руководство. – Москва: Медицина, 2010. – 448 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. *Saharnyj diabet i narusheniya uglevodnogo obmena. Jendokrinologija po Vil'jamsu. Rukovodstvo.* Diabetes Mellitus and Carbohydrate Metabolism Disorders. – Moscow: Meditsina, 2010. – 448 p. (in Russian)]
5. Лелевич В.В., Лелевич С.В., Виницкая А.Г. Алкоголь и мозг (метаболические аспекты). – Гродно: ГрГМУ, – 2019. – С. 244. [Lelevich V.V., Lelevich S.V., Vinickaja A.G. *Alkohol' i mozg (metabolicheskie aspekty).* Alcohol and the brain (metabolic aspects). – Grodno: GrGMU, – 2019. –244 p. (in Russian)]
6. Мак Д., Майкл Т. Секреты эндокринологии: пер. с англ. 4-е изд., испр. и доп. – М.: БИНОМ, 2010. – 548 с. [Mak D., Majkl T. *Sekrety jendokrinologii. 4-e izd.* Secrets of endocrinology. 4-th ed. – Moscow: BINOM, 2010. – 548 p. (in Russian)]
7. Переверзев В.А., Сикорский А.В., Блашко А.С. и др. К вопросу о новых источниках поступления эндогенной глюкозы в кровь при голодании // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – Т.18, №4.– С. 44-51. [Pereverzev V.A., Sikorskij A.V., Blazhko A.S. i dr. *Vestnik Smolenskoj gosudarstvennoj medicinskoj akademii.* Bulletin of the Smolensk State Medical Academy. – 2019. – V.18, N4.– P. 44-51. (in Russian)]
8. Перенос глюкозы через мембрану унипортным транспортом // [https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos\\_glukozi\\_cherez\\_membranu.html](https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos_glukozi_cherez_membranu.html). [Perenos glukozy cherez membranu uniportnym transportom. Glucose transfer through the membrane by uniport transport. [https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos\\_glukozi\\_cherez\\_membranu.html](https://meduniver.com/Medical/genetika/perenos_glukozi_cherez_membranu.html) (in Russian)]
9. Петров С.В. Общая хирургия. – Санкт-Петербург, 1999. – 672 с. [Petrov S.V. *Obshhaja hirurgija.* General Surgery. – St. Petersburg, 1999. – 672 p. (in Russian)]
10. Физиология эндокринной системы / под ред. Дж. Гриффина и С. Охеды, пер. с англ. – М., 2008. – С. 454-489. [Fiziologija jendokrinnoj sistemy. Physiology of the endocrine system / ed. Griffin and S. Ojeda. – Moscow, 2008. – 489 p. (in Russian)]
11. Эндотелий. Медицинская Энциклопедия // <http://www.medical-enc.ru26endothelium.shtml> [Jendotelij. Medicinskaja Jenciklopedija. Endothelium. Medical Encyclopedia. <https://medical-enc.ru26endothelium.shtml> (in Russian)]
12. Amemiya T. Glycogen metabolism in the capillary endothelium. Electron histochemical study of glycogen synthetase and phosphorylase in the pecten capillary of the chick // *Acta Histochemica.* – 1983. – V.73, N1. – P. 93-96.
13. Artwohl M., Brunmair B.C., Fürnsinn T. et al. Insulin does not regulate glucose transport and metabolism in human endothelium // *The European Journal of Clinical Investigation.* – 2007. – V.37, Iss.8. – P. 643-650.

14. Broadwell R.D., Cataldo A.M., Salzman M. Cytochemical localization of glucose-6-phosphatase activity in cerebral endothelial cells // The Journal of Histochemistry and Cytochemistry. – 1983. – V.31, N6. – P.818-22.
15. Gaudreault N., Scriven D.R., Moore E.D. Characterisation of glucose transporters in the intact coronary artery endothelium in rats: GLUT-2 upregulated by long-term hyperglycaemia. – Diabetologia. – 2004. – V.47, N12. – P. 2081-2092.
16. Glucose homeostasis / Editor Leszek Szablewski. – InTech, 2014. – 174 p.
17. Hahn D., Blaschitz A., Korgun E.T. et al. From maternal glucose to fetal glycogen: expression of key regulators in the human placenta // Molecular Human Reproduction. – 2001. – V.7, Iss.12. – P. 1173-1178.
18. Katerina Rohlenova, Koen Veys, Ines Miranda-Santos et al. Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease // Trends in Cell Biology – Journal. – 2018. – V.28, Iss.3. – P. 224-236.
19. Kazimierzczak J. Selective demonstration of vascular endothelium by a modified method for glucose-6-phosphatase // Acta pathologica et microbiologica Scandinavica. – 1965. – V.63. – P. 319-20.
20. Knott R.M., Robertson M., Muckersie E. and Forrester J.V. Regulation of glucose transporters (GLUT-1 and GLUT-3) in human retinal endothelial cells // The Biochemical Journal. – 1996. – V.318(Pt.1). – P. 313-317.
21. Mu J., Roach P.J. Characterization of human glycogenin-2, a self-glucosylating initiator of liver glycogen metabolism // The Journal of Biological Chemistry. – 1998. – V.273(52). – P. 34850-34856.
22. Mu J., Skurat A.V., Roach P.J. Glycogenin-2, a novel self-glucosylating protein involved in liver glycogen biosynthesis // The Journal of Biological Chemistry. – 1997. – V.272(44). – P. 27589-27597.
23. Numano F., Takahashi T., Kuroiwa T., Shimamoto T. Glycogen in endothelial cells. Electronmicroscopic studies of polyglucose synthesized by phosphorylase in endothelial cells of aorta and heart muscle of rabbits // Experimental and Molecular Pathology. – 1974. – V.20(2). – P. 168-174.
24. Pereverzev V.A., Sikorsky A.B., Welcome M.O. et al. Classification of fasting normoglycemia based on regulatory, psychophysiological and clinic-biochemical approaches // Bulletin of the Smolensk Medical Academy. – 2018. – V.17, N3. – P. 74-84.
25. Skurat A.V., Dietrich A.D., Zhai L., Roach P.J. GNIP, a novel protein that binds and activates glycogenin, the self-glucosylating initiator of glycogen biosynthesis // The Journal of Biological Chemistry – 2002. – V.277(22). – P. 19331-19338.
26. Susan, Wai Sum Leung, Yi Shi. The glycolytic process in endothelial cells and its implications // Acta Pharmacologica Sinica. – 2022. – V.43. – P. 251-259.
27. Takeuchi T., Miyayama H. Macromolecular particles of polyglucose synthesized under histochemical conditions in the endothelial cells of rabbit blood vessels // The Histochemical Journal. – 1973. – V.5(5). – P. 451-461.
28. Thorens B., Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century // The American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. – 2010. – V.298, N2. – P.141-145.
29. Wright E.M., Loo D.F., Hirayama B.A. Biology of Human Sodium Glucose Transporters // Physiological Reviews – 2011. – V.91. – P. 733-794.
30. Yokota C., Okuda Y. Glucose metabolism in vascular endothelial cells // Nihon Rinsho. – 2002. – V.60, N7. – P. 324-330.

### Информация об авторах

*Переверзев Владимир Алексеевич* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: Pereverzev2010@mail.ru; PereverzevVA@bsmu.by

*Сикорский Анатолий Викторович* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры детских болезней №2 УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: rector@bsmu.by

*Блажко Андрей Сергеевич* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь, E-mail: 220270@mail.ru

*Вэлком Мэнизибэя Осайн* – кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры физиологии человека НИЛ университета, Абуja, Нигерия. E-mail: menimed1@yahoo.com

*Евсеев Андрей Викторович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, заведующий научно-исследовательским центром. E-mail: hypoxia@yandex.ru

*Правдивцев Виталий Андреевич* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: pqrstvar@mail.ru

*Разводовский Юрий Евгеньевич* – заведующий отделом медико-биологических проблем алкоголизма государственного предприятия «Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси», Гродно, Республика Беларусь. E-mail: razvodovsky@tut.by

*Александров Денис Александрович* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры нормальной физиологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: dextran.by@gmail.com

*Переверзева Елена Вячеславовна* – кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры пропедевтики внутренних болезней УО «Белорусский государственный медицинский университет» Минздрава Республики Беларусь. E-mail: ElenaVP2015@mail.ru

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.