

СУЧАСНІ ДАНІ ПРО ВПЛИВ ІНСУЛІНУ НА ОБМІН РЕЧОВИН

С. Г. Генес

Харківський інститут ендокринології та хімії гормонів

Інсулін (І) виділений з підшлункової залози в 1921 р. Скоро минає 50 років його широкого і досить ефективного застосування в різних галузях біології, медицини, ветеринарії тощо. І — один з найбільш широко застосовуваних гормонів, і дослідженню його властивостей присвячена дуже велика кількість праць. У 1955 р. вдалося з'ясувати структуру І, а в 1965 — 1966 рр. його синтезували. Недалекий час, коли синтез І провадитиметься у промисловому масштабі.

Відсутність І або його надлишок в організмі різко змінює всі обмінні процеси. Вони змінюються, проте, не тільки внаслідок первинного впливу відсутності або надлишку самого І. Великою мірою ці зміни залежать від вторинної дії контрінсулярних гормонів (КГ), особливо глюкокортикоїдів (ГК).

Оскільки вплив на обмінні процеси І і КГ безперервний, то виділити їх дуже важко. Тому відсутністю інсуліну пояснювали всі порушення обміну, що при цьому розвиваються. Останнім часом вдалося розробити новий метод припинення в організмі дії І з допомогою анти-тіл, які утворюються в організмі морських свинок при тривалому введенні бичачого І. На відміну від припинення дії І через багато годин після депанкреатизації, введення алоксану, навіть після припинення введення І депанкреатизованим тваринам (коли може утворитися і виділитися КГ) після введення антитіл до І його дія припиняється майже миттєво, так що за цей час навряд чи збільшується вироблення і секреція КГ. Цей метод ми й обрали для з'ясування впливу самої відсутності І на обмінні процеси додатково до депанкреатизації і алоксанового діабету, які вже багато років використовуються для вивчення впливу відсутності І та його введення на обмінні процеси.

Після припинення дії І, викликаного введенням антитіл до І, у щурів, кроликів і собак уже через 6—7, а особливо через 15 хв спостерігається більш-менш значне посилення глікемії. Ще більш інтенсивно підвищується в плазмі кількість вільних жирних кислот і значно збільшується вміст холестерину [8]. До цього часу, проте, не змінювався вміст глікогену в печінці (хоч активність фосфорилази А і Т підвищувалась) та в м'язах (в яких їх активність не змінювалась).

Як можна пояснити таку дію І? І, відомо [31] властивий багатоманітний вплив на організм. Клітинна мембрана ряду тканин має транспортну систему, від стану якої залежить, чи надійде глюкоза в клітини. Клітинна мембрана чутлива до І, аноксії, речовин, що гальмують окислювальне фосфорилування (тироксину, динітрофенолу тощо) і, що особливо цікаво, до збільшеної кількості глюкози, яка притікає. Транспортна система клітинної мембрани характеризується стереоспецифічністю. Під впливом І вона забезпечує перехід у клітини галактози, 2-ксилози і L-арабінози, але не D-арабінози, глюконату і глюку-

ронату. Сахари, що транспортуються в клітині під впливом І, конкурують з іншими транспортованими речовинами. У процесі переходу крізь клітинну мембрану сахари не зазнають фосфорилування. Транспортна система має й інші властивості.

Посилення проникності клітинної мембрани для глюкози під впливом I та II збільшений перехід у клітини може пояснити ряд ефектів I: посилення глікогенезу, ліпогенезу, окислення глюкози, а також ослаблення протеолізу, ліполізу і кетогенезу.

У присутності I відбувається перетворення глюкози на глюкозо-6-фосфат і глікоген [27]. В ізольованій діафрагмі щура I не змінює перетворення цих субстратів на молочну кислоту і кисень. У скелетних же м'язах мавп [15] I посилює утворення з глюкози глікогену, молочної та вугільної кислоти (але глікогену значно інтенсивніше, ніж решти двох). Отже, глікогенсинтетаза особливо чутлива до I. I, проте, не збільшує включення мітки глюкозо-6-фосфату в молочну і вугільну кислоту. Видимо, транспорт фосфорильованих проміжних продуктів здійснюється по інших шляхах, ніж глюкози, і не проявляє чутливості до I.

Нещодавно встановлено, що І значно збільшує всмоктування глюкози з тонкого кишечника щурів, як крізь їх слизову, так і крізь серозну оболонку, і що ця властивість І не гальмується синальбуміном [34]. І, проте, не посилює переходу глюкози в еритроцити та її реабсорбції в канальцях нирок. І стимулює транспорт у клітинні амінокислот, причому і у відсутності позаклітинної глюкози; посилює синтез у клітинах білків, незалежно від транспорту глюкози і амінокислот [52].

І сприяння прямиї вплив на надходження глюкози в печінку (у зв'язку із збільшенням в ній глікогенезу, ліпогенезу та інших синтетичних процесів) і зменшує її виділення в кров [5] внаслідок ослаблення глікогенолізу і глюконеогенезу.

І посилює надходження амінокислот у білки печінки, гальмує утворення сечовини, помітно стимулює надходження калію в печінку та зменшує виділення його і неорганічного фосфору.

І є індуктором а) глікогенсинтезатази, б) трьох ключових ферментів гліколізу — глюкокінази, фосфоглюкокінази і піруваткінази, в) ферментів синтезу жирів і білків. Діючи через ці ферменти, І швидко збільшує утилізацію глюкози, гліколіз, глікогенез і ліпогенез, а також синтез білків, мукополісахаридів і нуклеопротейдів. І водночас пригнічує активність ключових ферментів глюконеогенезу — піруваткарбоксилази, фосфоглюкокінази, фосфоглюкокінази, фруктозо-1,6-дифосфатази і глюкозо-6-фосфатази та не впливає на біфункціональні ензими — фосфогексокінзу ізомеразу, альдолазу, молочнокислу дегідрогеназу та інші, що беруть участь у оборотних реакціях між глюкозою та молочною кислотою.

Біфункціональні ензими перебувають у надлишку і на відміну від гліколітичних і глюконеогенетичних не є лімітуючими [51]. І спричиняє різнобічний вплив на обмін речовин у печінці через синтез ключових ензимів.

Численні дослідження показали [47], що вже через 40 хв після введення I алоксандіабетичним тваринам збільшується кількість глікогенсинтетази, а значно пізніше — глюкозо-6-фосфату. Збільшення ж ліпогенезу відбувалося через 24 год.

Протягом перших 12 год після введення I вага печінки майже подвоювалась, переважно за рахунок глікогену і води, через 24 год значно збільшувався вміст полімерази ДНК, а між 24 і 36 годинами — її специфічна активність. До 36 год не вдавалося виявити збільшення кількості ДНК, але до 72 год загальна її кількість майже подвоювалась. До цього часу виявлялась масова проліферація печінкових клітин і поява мітохондрій.

Сучасні дані про вплив інс...

Інші справи з РНК лась уже через 30—60 хвилин вміст полімера. Значне збільшення РНК спочатку інформаційно-портної.

І можна розглядати маційної РНК, але він, І індуктує синтез специ у полісоми та бере участь у рибонуклеопротеїнової РНК [52].

Вплив І насапмере, РНК (за даними деяких рез кілька годин — на зтезу РНК актиноміцини гальмування синтезу бізапобугає і відновленні інсуліну на РНК дуже печінки.

Водночас з швидк
глікогену в печінці, то
глікогену і білків. Мож
гену і білків пов'язана
І на полімеразну акти
висловлюється припущ
ляється опосередкован
факти, які свідчать, ш
білків: дія І на синтез
інформаційної РНК від
впливом І може здійс
синтезу РНК активомі
ДНК—РНК, але части
ну: Так, дія І на вклю
попереднього введенн
але вплив І на тран
зберігається (див. ви
гену).

Нещодавно [44] встановлено, що ліполіз у жировій тканині відбувається під впливом АМФ. Таке його активності 3', 5' АМФ у печінці зменшується, скелетних м'язів, а в печінці вже через 15 хвилин такого впливу не спостерігає дії І на печінку. Дії І на 3', 5' АМФ м'язів, скелетних м'язів, ензимів. З іншого боку, ліполіз у жировій тканині та ліполіз величезний можна гадати, що він відіграє важливу роль у харчових речовинах.

Чи всі впливи ІІІ
ною в плазмі крові ви
викликанною впливом
на глікогенсинтетазу
різні інгредієнти крові

Інші справи з РНК. Її специфічна активність у печінці підвищувалась уже через 30—60 хв після введення І, через 2 год значно збільшувався вміст полімерази РНК, а через 12 год він майже подвоювався. Значне збільшення РНК в печінці відзначалося через 36 год, причому, спочатку інформаційної (матричної), а потім рибосомної і транспортної.

І можна розглядати як стимулятор синтезу в ядрах клітин інформаційної РНК, але він, видимо, не збільшує її переходу в цитоплазму. І індуктує синтез специфічного білка, який сприяє з'єднанню рибосом у полісоми та бере участь у регуляції зчитування інформації з матричної РНК [52].

Вплив І насамперед позначається на збільшенні синтезу в печінці РНК (за даними деяких авторів, навіть через 15—30 хв, а згодом через кілька годин — на збільшенні кількості ензимів). Гальмування синтезу РНК актиноміцином запобігає впливу І на ензими. Більше того, гальмування синтезу білків різними антибіотиками і антиметаболітами запобігає і відновленню властивості печінки реагувати на І. Вплив інсуліну на РНК дуже важливий для прояву його дії на багато ензимів печінки.

Водночас з швидким синтезом РНК І швидко збільшує й вміст глікогену в печінці, тоді як актиноміцин гальмує вплив І на синтез глікогену і білків. Можна тому припустити, що дія І на синтез глікогену і білків пов'язана з його дією на РНК. Пуроміцин гальмує вплив І на полімеразну активність РНК в ядрах печінкових клітин. Тому висловлюється припущення, що ефективний вплив І на РНК проявляється опосередковано через синтез білків. Наводять, проте, й інші факти, які свідчать, що РНК не необхідна для стимуляції І синтезу білків: дія І на синтез білків проявляється через 5 хв, тоді як обмін інформаційної РНК відбувається значно повільніше. Синтез білків під впливом І може здійснюватися і після майже повного гальмування синтезу РНК актиноміцином. Проте частина ефектів І опосередковується ДНК—РНК, але частина їх виявляється і після введення актиноміцину. Так, дія І на включення амінокислот у печінці припиняється після попереднього введення актиноміцину, який гальмує синтез РНК, але вплив І на транспорт глюкози і синтез глікогену при цьому зберігається (див. вище про припинення при цьому синтезу глікогену).

Нещодавно [44] встановлено, що І впливає на глікоген печінки і ліполіз у жировій тканині, зменшуючи внутріклітинну концентрацію 3', 5' АМФ. Таке його зменшення відбувається внаслідок збільшення активності 3', 5' АМФ фосфодіестерази. При відсутності І її активність у печінці зменшується, так само, як і в жировій тканині, і незначно в скелетних м'язах, а при введенні І вона швидко підвищується, причому в печінці вже через 15 хв, а максимально через 30—45 хв. На нирки І такого впливу не спричиняє. Попереднє введення актиноміцину запобігає дії І на печінкову 3', 5' АМФ фосфодіестеразу. Такий механізм дії І на 3', 5' АМФ можна трактувати як доказ участі в ньому синтезу ензимів. З іншого боку, оскільки обмін глікогену в печінці і жировій тканині та ліполіз великою мірою залежать від концентрації 3', 5' АМФ, то можна гадати, що обмінні процеси залежать і від прийому відповідних харчових речовин.

Чи всі впливи І на печінку прямі, або частина їх зумовлена зміною в плазмі крові вмісту глюкози, амінокислот та інших інгредієнтів, викликану впливом І на позапечінкові тканини? Виражений вплив І на глікогенсинтезазу і глюкокіназу не пов'язаний з його впливом на різні інгредієнти крові. Властивість І швидко зменшувати виділення

печінкою глюкози (за нашими даними, вже через 10—15 хв), збільшувати синтез глікогену, гальмувати глікогеноліз, глюконеогенез і виділення калію дозволяє припустити, що І спричиняє ці ефекти і без попереднього синтезу білків, можливо, внаслідок зміни транспорту іонів. Так, відомо, що І гальмує виділення печінкою калію та збільшує його затримку, а гіпокаліємія значно впливає на вуглеводний обмін [46]: збільшує глікемію натще і через 1 і 2 год після навантаження глюкозою збільшує вміст глікогену в печінці і м'язах, зменшує секрецію І після введення глюкози. Негативний калієвий баланс посилює глікогеноліз, глюконеогенез, зменшує транспорт глюкози в тканині. Підвищення концентрації у тканинах натрію гальмує фосфатазу глікогенової фосфорилази, яка каталізує перетворення більш активної фосфорилази А в менш активну фосфорилазу Б і посилює глікогеноліз [42].

І сприяє росту клітин печінки так само, як і їх функціональній реорганізації. В ядрах клітин печінки молодих мишей, яких протягом тривалого часу утримували на дієті, бідній на білки, а потім перевели на дієту, багату на білки, виявляється значна мітотична активність, максимально виражена через два-три дні.

Саме голодування не знижує ДНК печінки [22], хоч об'єм її клітин при цьому значно зменшується внаслідок зменшення вмісту глікогену, білків і РНК [30].

Нормальна печінка відіграє дуже важливу роль у підтриманні білкового балансу організму, оскільки вона містить значну кількість легко утилізованих при голодуванні білків. Позитивний азотистий баланс організму при багатій на білки їжі визначається переважно затриманням печінкою амінокислот, що надходять до неї, і синтезом з них білків [36]. У відсутності інсуліну ця властивість печінки значно ослаблюється навіть при надходженні до неї великої кількості плазми [24]. Але після введення І це відносно швидко нормалізується. За нормальних умов печінка швидко реагує на коливання в плазмі крові вмісту глюкози, амінокислот, ліпідів. На цю здатність сильно впливають різні гормони. І швидко активує глюкостатин печінки [42] і глюкостатинсинтезазу [49], що негайно позначається на здатності печінки вилучати з крові глюкозу та синтезувати глікоген, а також піддавати численним їх перетворенням.

Зниження здатності печінки синтезувати з амінокислот білки у відсутності інсуліну пояснює різке ослаблення її проліфераційних властивостей, хоч певною мірою вони зберігаються і при цьому. Але після введення І проліферативні властивості печінки нормалізуються, видимо, внаслідок посилення синтезу білків.

Слід, проте, відзначити, що регенерація печінки проявляється і при невеликій кількості І. Вона виявляється через 16—20 год після введення депанкреатизованим тваринам І, тоді як синтез ДНК починається лише через 36 год. Видимо, І форсує якісь механізми, що діють на проліферацію печінки до синтезу ДНК.

Проліферація печінки після введення І розвивається і у відсутності гіпофіза. І стимулює ріст і мітоз клітин ссавців у тканинній культурі [32], діє синергічно з пролактином і кортизолом у стимуляції диференцировки тканини молочної залози *in vitro* [11]. Ці факти свідчать про вплив І на такі фундаментальні клітинні механізми, як регуляція генної активності.

Збільшення синтезу РНК, глікогену і білків у діабетичному організмі починається після введення І раніше, ніж синтез ДНК. І може викликати ці ранні ефекти у печінці, регулюючи специфічні області генома [53]. Проліферація клітин печінки може бути наслідком цих

ранніх анаболічних ефектів, не повністю залежать передній долі гіпофіза функції. У відсутності білків. Введення І посилює виражений анаболічний синтез білків і у гіпофізі й анаболічний вплив І.

Негативний азотистий баланс змінює негативного азотистого. Це може бути пов'язано з типом лімфоцитів, в яких І посилює

амінокислот, а також рибосинтезу глюкози і жирів, білків, мукополісахаридів, РНК; активність глюкостатина. Водночас глюкостатин.

У відсутності І в амінокислот крізь клітинні мембрани жиринових клітин, ослаблення глюкози і всі процеси

Мембрана м'язів регулює глюкози. При додаванні І в м'язах спостерігається зниження активності підвищується, а регулювання глюкози. Додатково гіпофіза і не проявляється, але І *in vitro* не усуває тварини. Активність козо-6-фосфату, отже контролю цього ефірного фосфофруктозного рівня АТФ, АМФ глюкози залежить не на фоні яких і прояв

Аналогічно з дією І порт крізь клітинні мембрани глюкози.

За останні роки спостерігається перехід глюкостатина

Відсутність І стимулює глюкостатин (а чергується, але цього ефекту гальмує синтез РНК), ослаблюється значно — глюкостатинсинтезазу. При введенні глюкози на глюкостатин синтез білків (скоплюючи амінокислот РНК), мукополісахаридів

ранніх анаболічних ефектів, які збільшуються під впливом СТГ, але не повністю залежать від його дії. І значно стимулює синтез білків у передній долі гіпофіза [21], але невідомо, як саме І впливає на його функції. У відсутності І різко ослаблюється вплив СТГ на синтез білків. Введення І повністю відновлює активність СТГ (І сам має виражений анаболічний вплив). До певної міри І може посилити синтез білків і у гіпофізектомованих тварин. У присутності І посилюється й анаболічний вплив тестостерону.

Негативний азотистий баланс при цукровому діабеті сильно зменшується після адреналектомії і гіпофізектомії. Проте, введення І не змінює негативного азотистого балансу, викликаного надлишком ГК. Це може бути пов'язано з їх сильним катаболічним впливом на деякі типи лімфоцитів, в яких І не збільшує синтез білків.

Отже, І посилює транспорт крізь клітинні мембрани глюкози і амінокислот, а також ряду інших інгредієнтів; внутріклітинне фосфорилування глюкози і всі наступні її перетворення; синтез глікогену, жирів, білків, мукополісахаридів і нуклеопротейдів, зокрема ДНК і РНК; активність глюкокінази, глікогенсинтетази, фосфофруктокінази і піруваткінази. Водночас І гальмує активність ключових ферментів глюконеогенезу.

У відсутності І насамперед знижується транспорт глюкози і амінокислот крізь клітинні мембрани скелетних м'язів, м'яза серця і жирових клітин, ослаблюється внутріклітинний процес фосфорилування глюкози і всі процеси її утилізації.

Мембрана м'язових клітин ізольованого серця [39] не пропускає глюкози. При додаванні ж І вона стає для І більш проникною. У відсутності І в м'язах серця ослаблюється фосфорилування глюкози, внаслідок зниження активності гексокінази, але під впливом І її активність підвищується, а відповідно цьому різко збільшується й фосфорилування глюкози. Діабетичне гальмування гексокінази залежить від наявності гіпофіза і надниркових залоз, оскільки в їх відсутності воно не проявляється, але відновлюється при введенні СТГ і кортизолу. І *in vitro* не усуває гальмування фосфорилування в серці діабетичної тварини. Активність гексокіназ обернено пропорційна вмісту глюкозо-6-фосфату, отже, вона частково перебуває під впливом гальмівного контролю цього ефіру. Рівень його великою мірою визначається активністю фосфофруктокінази, яка, в свою чергу, регулюється тканинним рівнем АТФ, АМФ і неорганічного фосфору. Отже, фосфорилування глюкози залежить не тільки від дії І, але й від ряду інших процесів, на фоні яких і проявляє свою дію І.

Аналогічно з дією І на фосфорилування глюкози та на її транспорт крізь клітинні мембрани впливають аноксія та висока концентрація глюкози.

За останні роки доведено, що у відсутності інсуліну різко зменшується перехід глюкози у головний мозок [7, 9, 12].

Відсутність І сильно впливає на печінку: значно зменшується вміст глюкокінази (а через кілька годин після введення І її рівень підвищується, але цього не буває при попередньому введенні пуроміцину, який гальмує синтез білків, або актиноміцину, який гальмує синтез РНК), ослаблюється активність фосфофруктокінази, піруваткінази, значно — глікогенсинтетази і дегідрогенази глюкозо-6-фосфату і 6-фосфоглюконату. При цьому зменшується властивість печінки перетворювати глюкозу на глікоген, глюкуронову кислоту і жири, ослаблюється синтез білків (скоріше в результаті зниження властивості рибосом включати амінокислоти в білки, ніж внаслідок відсутності транспортної РНК), мукополісахаридів і нуклеопротейдів.

Відсутність і надлишок І значно модифікують гомеостатичну властивість печінки щодо глікемії. За нормальних умов печінка має виражену властивість збільшувати захват цукру з крові і зменшувати його перехід у кров при збільшеному надходженні його та зменшувати його вилучення з крові і збільшувати виділення в кров при зменшенні глікемії. Отже, печінка стійко підтримує нормальний рівень цукру в крові. У відсутності І інтенсивність вилучення цукру з крові ослаблюється і посилюється його виділення в кров, а при надлишку І інтенсивність вилучення цукру печінкою посилюється та ослаблюється його виділення в кров. Але і в тих і інших умовах при різному рівні цукру в крові гомеостатична властивість печінки, хоч і в модифікованому вигляді зберігається [5].

У відсутності І ослаблюється процес проліферації і регенерації.

Після розгляду властивостей І можна відповісти і на питання, поставлене на початку статті — чим пояснити походження гіперглікемії та збільшення в плазмі крові вільних жирних кислот (ВЖК) одразу після припинення дії І. Переважно, швидким зниженням проникності тканин для глюкози. Не виключена можливість якоїсь невеликої участі в підвищенні глікемії і припиненні гальмування І ферментів глікогенолізу і глюконеогенезу (хоч вміст глікогену в печінці і м'язях до цього часу не змінився).

Дуже інтенсивне збільшення в плазмі крові ВЖК (в ряді дослідів навіть раніше, ніж збільшення вмісту цукру), пояснюється, видимо, усуненням гальмування з процесів ліполізу та різким ослабленням при цьому ліпогенезу.

У розвитку гіперглікемії та збільшенні кількості ВЖК не можна виключити і деякої участі підвищення ефективності КГ, з дії яких усунуто інсулінове гальмування.

На підставі наведених даних автори [8] прийшли до висновку, що саме по собі припинення дії І може збільшити до деякої міри вміст у крові глюкози і ВЖК і холестерину, навіть до підвищення секреції КГ.

Інтенсивне збільшення кількості цих інгредієнтів крові і збереження їх на високому рівні протягом усього періоду відсутності І в наших дослідах протягом 7—24 год після введення антитіл до І пов'язане з активацією ферментних систем, зумовленою підвищенням ефективності і секреції гормонів глікогенолізу і глюконеогенезу.

Глюкоза необхідна для існування і функціонування всіх органів і тканин. Вона безперервно вилучається ними з крові і безперервно надходить до неї з печінки. Виключно важливим основним джерелом харчування є глюкоза для кори головного мозку, всієї нервової системи, для еритроцитів і мозкової частини нирок. Глюкоза доставляє основну масу енергії і всім іншим тканинам, особливо скелетним і серцевому м'язам, які, проте, в разі потреби використовують також і енергію жирів і білків. Важливість глюкози для організму визначається її участю у всіх життєвих процесах. Вона легко перетворюється на глікоген і жири, полісахариди, мукополісахариди і глікопротеїди, нуклеопро-теїди, глюкуронову кислоту. Вона бере участь в утворенні гормональних глікопротеїдів — фолікулостимулюючого, лютеїнізуючого, хоріонного гонадотропіну, тиреотропного та інших. Усе це робить зрозумілою виключно велику роль глюкози в підтриманні функцій усіх органів і тканин. Споживання ними глюкози сильно варіює залежно від виконуваної функції, від її напруження і тривалості. При збільшенні споживання глюкози, а також при тривалій перерві в прийомі їжі глюкоза в печінці утворюється в процесі глікогенолізу, а після зникнення більшої частини глікогену — в процесі глюконеогенезу з продуктів розпаду вуглеводів, білків і жирів.

Перерва в доставці порушення їх функцій. Зниженні нормальної і глюкози і кисню в корілюється основна її ф виражений гіпоглікемії ливу властивість органкози до всіх тканин в ністю її споживання, надходження вуглеводів і днів.

Організму притамкози з депо вуглеводів збудженні симпатично частини надниркових герганса — глюкагону. глюкози, а глікоген м ко перетворюється на посилює її перехід у т ня глюкози в В-клітин що ще сильніше поси ня [6].

При тривалому глюкоза утворюється нюється під впливом і глікопластичних аміно рів. Питання про утво кликало гострі дискус тивно [3, 4, 5]. Про це на хворих на цукровни ма масляної [33] і пал [45] встановлено, що тичних щурів ВЖК, у шенням кількості аце зи виявляється й по через ізолювану печі додавали гіперліпеміч гіперліпемічну сирова ватки збільшувало ви давання глюкози зме сироватки. При додав у перфузаті спочатку ВЖК, тригліцеридів вміст тригліцеридів і рин. У них збільшув печінці нормальних т печінці діабетичних і ванні гіперліпемічної щувався ще більшою до «голодної» печін киози.

Отже, при додав мічної сироватки під сечовини, та збільшу ються авторами [38] з продуктів розпаду

Перерва в доставці глюкози до тканин здатна викликати серйозні порушення їх функцій. Це особливо стосується головного мозку. При зниженні нормальної глікемії наполовину різко зменшується перехід глюкози і кисню в кору головного мозку, у відповідності з чим ослаблюється основна її функція — свідомість: вона сплутується, а при вираженій гіпоглікемії навіть зникає. Усе це визначає виключно важливу властивість організму забезпечувати безперервну доставку глюкози до всіх тканин в нормальних умовах, у відповідності з інтенсивністю її споживання, а також у надзвичайних умовах тривалого ненадходження вуглеводів, як при голодуванні протягом багатьох годин і днів.

Організму притаманні багатоманітні механізми мобілізації глюкози з депо вуглеводів. Швидка мобілізація глюкози здійснюється при збудженні симпатичної нервової системи, при виділенні з мозкової частини надниркових залоз адреналіну і А-клітинами острівців Лангерганса — глюкагону. При цьому глікоген печінки розпадається до глюкози, а глікоген м'язів — до молочної кислоти, яка в печінці швидко перетворюється на глюкозу. Збільшення в крові кількості глюкози посилює її перехід у тканини і споживання [3], а підвищене надходження глюкози в В-клітинах острівців Лангерганса збільшує секрецію І, що ще сильніше посилює перехід глюкози в тканини та її споживання [6].

При тривалому багатогодинному і багатоденному голодуванні глюкоза утворюється організмом з неуглеводів. Цей процес здійснюється під впливом усіх КГ, але переважно ГГ. Вона утворюється з глікопластичних амінокислот, що надходять в печінку, а також з жирів. Питання про утворення глюкози з жирних кислот, яке раніше викликало гострі дискусії, за останні роки розв'язується все більш позитивно [3, 4, 5]. Про це свідчать не тільки балансові досліді, проведені на хворих на цукровий діабет і досліді з включенням ізотопу С, зокрема масляної [33] і пальмітинової [13, 14] кислот у глюкозу. Нещодавно [45] встановлено, що при пропусканні через печінку алоксановодіабетичних щурів ВЖК, у відповідності з посиленням їх окислення, збільшенням кількості ацетил КоА і активацією реакції піруваткарбоксилази виявляється й посилення глюконеогенезу з пірувату. Згодом [33] через ізольовану печінку діабетичних щурів пропускали кров, до якої додавали гіперліпемічну сироватку, а через нормальну печінку — кров, гіперліпемічну сироватку і глюкозу. Додавання гіперліпемічної сироватки збільшувало виділення печінкою глюкози і кетонів тіл, а додавання глюкози зменшувало кетогенез під впливом гіперліпемічної сироватки. При додаванні її до печінки діабетичних і нормальних щурів у перфузаті спочатку збільшувалась, а потім зменшувалась кількість ВЖК, тригліцеридів і холестерину, а в обох випадках збільшувався вміст тригліцеридів і холестерину, особливо в печінці діабетичних тварин. У них збільшувався вміст глікогену, але значно інтенсивніше в печінці нормальних тварин. Утворення сечовини виявилось більшим у печінці діабетичних щурів, ніж у печінці нормальних, як при додаванні гіперліпемічної сироватки, так і без неї. Вміст сечовини підвищувався ще більшою мірою при додаванні гіперліпемічної сироватки до «голодної» печінки і значно менше при одночасному введенні глюкози.

Отже, при додаванні до протікаючої крізь печінку крові гіперліпемічної сироватки підвищувалось виділення глюкози, кетонів тіл і сечовини, та збільшувався вміст глікогену в печінці. Ці дані трактуються авторами [38] на користь визнання посилення утворення глюкози з продуктів розпаду білків і жирів.

Постійна гіперглікемія, часто чітко виражена, характерна для цукрового діабету. Немає цукрового діабету без гіперглікемії. Протягом тривалого часу дискутувалося питання, чим вона викликається — зменшенням переходу глюкози в тканини чи збільшенням її переходу в кров з печінки [3, 4]. У 1937—1938 рр. різними методами доведено, що у відсутності І зменшується перехід глюкози крові в тканини кінцівок [3, 4]. Згодом було встановлено, що у відсутності І різко зменшується перехід глюкози крові в жирову тканину.

Але особливе значення в розвитку діабетичного порушення обміну речовин має зменшення переходу глюкози в кору головного мозку (див. далі). Проте гіперглікемія розвивається не тільки внаслідок зменшення переходу глюкози в тканини. Як уперше показано на цілісному організмі ангіостомованих за Лондоном собак [3, 4], глікемія у відсутності І значно підвищується внаслідок збільшення надходження в кров глюкози з печінки. У цих дослідах було встановлено, що більша частина додатково виділеної глюкози утворюється із захопленої печінкою з крові молочної кислоти, яка у відсутності І утворюється в збільшеній кількості в багатьох органах і тканинах, але найбільша її кількість надходить у кров із скелетних м'язів [3]. Майже 70% її вилучається з крові печінкою і перетворюється на глікоген і глюкозу.

У відсутності І глікогеноліз посилюється не тільки в печінці, але і в м'язах та інших органах. Про це свідчить, по-перше, збільшене відтікання від них молочної кислоти, по-друге, збільшене утворення в них (крім легень) молочної кислоти в умовах *in vitro* [3, 4]. Через ряд етапів молочна кислота перетворюється на глюкозу [16, 29]. Глюкогонеогенез відбувається в основному в печінці. У 1940 і 1944 р. нами були опубліковані дані про захоплення з крові цукру і молочної кислоти та про їх виділення в кров нирками здорових і діабетичних собак [3, 4]. З цих дослідів випливало, що в нирках також може здійснюватися глюконеогенез. Згодом це було підтверджено і біохімічно. У нирках діабетичних собак глюконеогенез посилений. Встановлено, що глюконеогенез у нирках посилений тоді ж, коли він посилюється у печінці при голодуванні, цукровому діабеті і під впливом ГК [18, 40]. Оскільки при голодуванні і цукровому діабеті посилений і кетоацидоз, то було висунуто питання, чи не ним визначається і глюконеогенез. Виявилось, що ацидозом визначається глюконеогенез у нирках, але не в печінці. У ній глюконеогенез посилюється при голодуванні і цукровому діабеті незалежно від стану кислотно-лужної рівноваги, в нирках же злужування середовища припиняє глюконеогенез [23]. Посилення глюконеогенезу в легенях причинно пов'язане зі збільшенням утворення аміаку [20, 48].

ГК посилює глюконеогенез у нирках, можливо, ослаблюючи в них утилізацію глюкози. Глюкагон посилює глюконеогенез в ізольованій печінці [19], але не в нирках [37]. Основними гормонами глюконеогенезу є ГК, які стимулюють синтез ключових ферментів цього процесу. У присутності ГК в глюконеогенезі бере участь і глюкагон, а в їх відсутності глюкагон мало впливає на глюконеогенез.

Катехоламіни і глюкагон посилюють глікогеноліз. У печінці він зумовлений адреналіном, але особливо сильно глюкагоном. Обидва гормони активують аденілциклазну систему, що посилює утворення 3', 5'-АМФ, який з дефосфосфорилазною кіназою сприяє перетворенню неактивної фосфорилази на активну, утворенню глюкозо-1-фосфату і глюкозо-6-фосфату. У присутності глюкозо-6-фосфатази відбувається дефосфорилювання, а вивільнена глюкоза з печінки надходить у кров. У м'язах катехоламіни, так само як і в печінці, посилюють глікогеноліз, але у зв'язку з відсутністю тут глюкозо-6-фосфатази глюкоза не

вивільнюється з глюкозо-6-фосфатази, більша частина

За останні роки опубліковано багато дослідів, які показують, що в печінці також і глюкагон посилює глюконеогенез. Ця дія в крові амінокислот, що стимулюється включенням С-лактогену і глюкози печінки, і утворення глюкози та її вивільнення. Глюкагон збільшує в печінці не тільки нормальний глюконеогенез, але і посилюється. Отже, глюкагон посилює цей процес ензимів глюконеогенезу.

Щодо ролі катехоламінів у глюконеогенезі, то досить речливі дані.

Дози адреналіну, до яких недостатніми для збільшення глюконеогенезу, при цьому посилювалися.

Катехоламіни і глюкагон посилюють глюконеогенез в перфузованій печінці однієї глюконеогенезу. Ці АМФ міжних продуктів протистоять глюкагону, а обидва ці гормони посилюють внутріклітинний глюконеогенез. Під впливом цих гормонів глюконеогенезу не треба досить зменшення кількості глюкагону.

Катехоламіни збільшують глюконеогенез.

Щоб викликати глюконеогенез, як і для збільшення внутріклітинного глюконеогенезу, потрібні дози глюкагону або катехоламінів.

Така розбіжність, екзогенного ц.АМФ в швидким внутріклітинним глюконеогенезу, слідок цього, щоб викликати глюконеогенез в ізольованій нирці.

У відсутності І збільшення глюконеогенезу — різних трансфераз (цього не відбувається) концентрація ключових ферментів глюконеогенезу, глюкозо-6-фосфатази, боксикінази і піруваткінази.

На протилежність амінів, глюкагону, а також глюконеогенезу, стимулюють або пригнічують значно більш тривалі дії ключових ферментів глюконеогенезу, також синергічної дії.

Дія гормонів на глюконеогенезу, номанітних метаболітів, монів або їх активності.

У печінці відбувається глюконеогенез і їх розпад. При на

вивільнюється з глюкозо-6-фосфату. З нього утворюється молочна кислота, більша частина якої в печінці перетворюється на глюкозу.

За останні роки опубліковані дані про участь у глюконеогенезі в печінці також і глюкагону. Під його впливом зменшується концентрація в крові амінокислот, посилюється надходження їх у печінку, збільшується включення С лактату, пірувату, аланіну і бікарбонату в глікоген і глюкозу печінки, посилюється утилізація в ній молочної кислоти і утворення глюкози та збільшується виділення із сечею азоту і сечовини. Глюкагон збільшує утворення глюкози з пірвиноградної кислоти в печінці не тільки нормальних, але й адреналектомованих щурів. При цьому, проте, активність ключових ферментів глюконеогенезу не змінюється. Отже, глюкагон посилює утворення глюкози без залучення у цей процес ензимів глюконеогенезу.

Щодо ролі катехоламінів у процесі глюконеогенезу наведені суперечливі дані.

Дози адреналіну, достатні для максимального глікогенолізу, виявились недостатніми для збільшення сечовини в перфузованій печінці, але при цьому посилювалось утворення глюкози з молочної кислоти [17].

Катехоламіни і глюкагон спричиняють на ц.АМФ в ізольованій перфузованій печінці однаковий вплив, а введення ц.АМФ стимулює в ній глюконеогенез. Ц.АМФ викликає також зміну клітинного рівня проміжних продуктів протягом глюконеогенезу, як і катехоламіни і глюкагон, а обидва ці гормони викликають дуже швидке збільшення вмісту внутріклітинного ц.АМФ [17]. Цілком імовірно, що глюконеогенез під впливом цих гормонів опосередковується ц.АМФ. Для стимуляції глюконеогенезу не треба збільшення концентрації ц.АМФ. Для цього досить зменшення кількості інсуліну [17].

Катехоламіни збільшують глюконеогенез з молочної кислоти.

Щоб викликати глюконеогенез, потрібна така ж концентрація ц.АМФ, як і для збільшення глікогенолізу, але в десять разів більша, ніж внутріклітинна концентрація, виявлена при мінімальній ефективній дозі глюкагону або катехоламінів [17].

Така розбіжність, можливо, пояснюється слабкою penetрацією екзогенного ц.АМФ в інтактні клітини *in vitro* або *in vivo* та його швидким внутріклітинним розпадом під впливом фосфодіестерази. Внаслідок цього, щоб викликати гіперглікемію у собак та стимулювати ліполіз в ізольованій жировій тканині необхідні великі дози цього нуклеотиду.

У відсутності І збільшуються: синтез перших ферментів глюконеогенезу — різних трансаміназ, зокрема аланін- α -кетоглутараттрансамінази (цього не відбувається при попередній блокаді синтезу білків [41]), концентрація ключових ферментів глюконеогенезу [1, 2, 10, 28, 41, 50]; глюкозо-6-фосфатази, фруктозо-1,6-дифосфатази, фосфоенолпіруваткарбоксикінази і піруваткарбоксилази.

На протилежність швидкому початку впливу гормонів (катехоламінів, глюкагону, а також тиреотропного гормону, меланоцитостимулюючого, вазопресину), опосередкованого ц.АМФ, дія гормонів, які стимулюють або пригнічують ключові ферменти, проявляється через значно більш тривалий проміжок часу. Такий вплив ГК, які посилюють ключові ферменти глюконеогенезу, і І, що пригнічує їх синтез, а також синергічної дії ГК і І на активацію глікоген-синтетази.

Дія гормонів на обмін речовин великою мірою залежить від різноманітних метаболітів, що пригнічують або посилюють секрецію гормонів або їх активність, чи активність ензимів, на які гормони діють.

У печінці відбувається як синтез глікогену, білків і жирів, так і їх розпад. При наявності достатньої кількості І переважають

синтетичні процеси, а при його відсутності — навпаки, процеси розпаду і глюконеогенезу. В результаті ослаблення в печінці гальмівного впливу І на ферменти і гормони глікогенолізу і глюконеогенезу та збільшення їх синтезу посилюються глікогеноліз, глюконеогенез, ліполіз і протеоліз, який у різних ділянках організму посилюється ГК, катехоламінами і глюкоагоном. До печінки збільшується надходження поліпептидів і амінокислот, значна кількість яких перетворюється на глюкозу. Нещодавно [25] встановлено, що після триденного введення кортизону вміст глюкози на клітину в епіфізарному хрящі великогомілкової кістки щура зменшується вдвоє. Якщо не додається субстрат, то зникає властивість хряща утворювати *in vitro* лактат на 70%. Але з екзогенної глюкози кортизон ослаблює утворення лактату також на 70%. Ослаблюється також пентозний шунт і утворення лактату з пірувату. Кортизон не перешкоджає утворенню з глюкози і пірувату вугільної кислоти. Отже, окислення пірувату в лимоннокислому циклі відносно не залежить від кортизону. Високий рівень пірувату *in vitro* гальмує утворення лактату з глюкози майже на 90% в нормальних і оброблених кортизоном тканинах, тоді як утворення вугільної кислоти з глюкози подвоюється. Загальна продукція лактату знижується, а утилізація глюкози стимулюється. Отже, піруват може гальмувати гліколіз у хрящовій тканині і переводити глюкозу на пентозний шунт і синтез глікогену. Такий вплив гормона і пірувату на гліколіз може пояснити значний атрофічний ефект ГК на ріст хряща і на зниження утилізації глюкози на периферії.

Отже концепція індукції в печінці ферментів глюконеогенезу ГК може бути доповнена концепцією одночасного пригнічення ними гліколітичних ферментів у деяких периферичних тканинах [35]. Цей механізм може пояснити і відзначене різними авторами зниження під впливом ГК утилізації глюкози периферичними тканинами [26].

Так, у відсутності І ослаблюється гальмівний вплив його на дію катехоламінів, глюкоагону, ГК; знижується активність ферментів гліколізу і посилюється активність ензимів глікогенолізу і глюконеогенезу. У відповідності з цим, ослаблюються процеси гліколізу, окислення, синтезу багатьох сполук в організмі та посилюються процес їх розпаду і глюконеогенез з продуктів розпаду вуглеводів, білків і жирів.

Література

1. Балятина М. Д., Усатенко М. С. — Вопросы мед. химии, 1968, 4, 417.
2. Быстрицкайте-Паназене Д. П. — Вопросы мед. химии, 1968, 3, 237.
3. Генес С. Г. — Патогенез сахарного диабета, Харьков, 1940.
4. Генес С. Г. — Патогенез и лечение сахарного диабета, Харьков — Киев, 1944.
5. Генес С. Г. — Сахарный диабет, М., 1963, V изд.
6. Генес С. Г. — В кн.: Руководство по патол. физиол., М., 1966, IV, 280.
7. Генес С. Г., Веллер Н. С., Чарная П. М. — Патол. физиол. и эксперим. терап., 1960, 6, 34.
8. Генес С. Г., Козоплянская М. М., Полторак В. В., Ушенко С. Н. — Бюлл. эксперим. биол. и мед., 1969, 8, 61.
9. Генес С. Г., Чарная П. М. — В кн.: Гормоны и головной мозг, К., 1968, 154.
10. Усатенко М. С. — Вопросы мед. химии, 1966, 6, 444.
11. Bucher N. — Intern. Rev. Cytol., 1963, 15, 245.
12. Butterfield N., Abrams M. et al. — Lancet, 1966, 1, 557.
13. Chaikoff I., Lerner S. et al. — J. Biol. Chem., 1948, 174, 1045.
14. Chernik S., Chaikoff I., Abraham S. — J. Biol. Chem., 1951, 193, 793.
15. Compté P. — J. Chronic Diseases, 1955, 2, 178.
16. Dully C. et al. — Endocrinology, 1969, 84, 855.
17. Exton J. et al. — Am. J. Med., 1966, 40, 709; Pharmacol. Rev., 1966, 18, 181.
18. Flinn R., Lebouf B., Cahill G. — Am. J. Physiol., 1961, 200, 508.
19. Garcia A., Williams J., Cahill G. — Diabetes, 1966, 15, 188.
20. Goodman A., Fuisz R., Cahill G. — J. Clin. Invest., 1966, 45, 612.
21. Goodner C., Doweing J. — Diabetes, 1963, 12, 368.

22. Harrison M. — Bioche
23. Kamm D., Cahill G.
24. Krahl M. — Rec. Progr.
25. Kunin A., Meyer W.
26. Landau B. — Vitamins
27. Landau B., Sims E.
28. Lardy H., Foster D.
29. Lardy H., Paetkau
30. Leduc E. — Am. J. An
31. Levine R. — Am. J. M
32. Lieberman I., Ove
33. Lifson N. et al. — J.
34. Love A., Canavan
35. Meyer W., Kunin
36. Munro H., Naismi
37. Nishiitsu-Uwo J.
38. Penhos J., Lopez
39. Randerath S., Di
40. Renold A., Ashmo
41. Rosen F., Nichol
42. Salas M., Vinuelt
43. Senft G., Schult
44. Seniow S., Ostro
45. Söling H., Kosch
46. Spengel G., Schm
47. Steiner D. — Vitami
48. Steiner M., Good
49. Steiner D., King
50. Weber G., Singha
51. Weber G., Singha
52. Wool I., Rampers
53. Younger L., King

22. Harrison M.—Biochem. J., 1953, 55, 204.
23. Kamm D., Cahill G.—Am. J. Physiol., 1969, 216, 1207.
24. Krahrl M.—Rec. Progr. Hormone Res., 1965, 21, 205.
25. Kunin A., Meyer W.—Arch. Biochem., Biophys., 1969, 129, 421.
26. Landau B.—Vitamins, Hormones, 1965, 23, 1.
27. Landau B., Sims E.—J. Biol. Chem., 1967, 242, 163.
28. Lardy H., Foster D., Shrago E. et al.—Advances in Enzyme Regulat., 1964, 2, 39.
29. Lardy H., Paetkau V., Walter P.—Proc. Nat. Acad. Sci., 1965, 53, 1410.
30. Leduc E.—Am. J. Anat., 1949, 84, 397.
31. Levine R.—Am. J. Med., 1966, 40, 691.
32. Lieberman I., Ove P.—J. Biol. Chem., 1959, 234, 2754.
33. Lifson N. et al.—J. Biol. Chem., 1948, 176, 1263.
34. Love A., Canavan D.—Lancet, 1968, 2, 1325.
35. Meyer W., Kunin A.—Arch. Biochem. Biophys., 1969, 129, 431.
36. Munro H., Naismith D.—Biochem. J., 1953, 54, 191.
37. Nishiitsu-Uwo J., Ross B., Krebs H.—Biochem. J., 1967, 103, 852.
38. Penhos J., Lopez N., Basabe J.—Diabetes, 1959, 18, Suppl. 1, 368.
39. Randerath S., Ditzel P.—III Kongr. der Intern. Diabetes Feder., Stuttgart, 1959.
40. Renold A., Ashmore J., Hastings A.—Vitamins, Hormones, 1956, 16, 140.
41. Rosen F., Nichol C.—Advances in Enzyme Regulat., 1964, 2, 115.
42. Salas M., Vinuela E., Sols A.—J. Biol. Chem., 1963, 238, 3535.
43. Senft G., Schultz G. et al.—Diabetologia, 1968, 4, 322.
44. Seniow S., Ostrowski K.—Polak. arch. Med. Wewn., 1961, 31, 1607.
45. Söling H., Koschel R. et al.—Diabetologia, 1966, 2, 20.
46. Spergel G., Schmidt Ph. et al.—Diabetes, 1967, 16, 312.
47. Steiner D.—Vitamins, Hormones, 1966, 24, 1.
48. Steiner M., Goodman A., Trebbe D.—Am. J. Physiol., 1968, 215, 211.
49. Steiner D., King J.—J. Biol. Chem., 1964, 239, 1292.
50. Weber G., Singhal R. et al.—Advances in Enzyme Regulat., 1964, 2, 1.
51. Weber G., Singhal R. et al.—Fed. Proc., 1967, 27, 745.
52. Wool I., Rampersad O., Moyer A.—Am. J. Med., 1966, 40, 716.
53. Younger L., King J., Steiner D.—Cancer Res., 1966, 26, part 1, 1408.

Надійшла до редакції
1 VI 1970 р.