УДК 591.147.7:612.35

С. Г. Генес

ДО МЕХАНІЗМУ ВПЛИВУ ІНСУЛІНУ НА ФУНКЦІЮ ПЕЧІНКИ

Гіперглікемію при цукровому діабеті спочатку [28] пояснювали збільшеним виділенням глюкози печінкою, а потім [74] — зниженням утилізації її м'язами та іншими тканинами. Так з'явились дві точки зору на виникнення гіперглікемії при цукровому діабеті.

Тривалий час прихильники обох точок зору мали можливість вивчати лише вплив на організм дефіциту інсуліну після видалення підшлункової залози, а вплив самого інсуліну почали досліджувати після початку промислового його виготовлення. Але і досліди з введенням інсуліну не довели, чому рівень цукру крові знижується: в результаті посилення утилізації глюкози тканинами, чи внаслідок зменшеного виділення глюкози з печінкою у кров.

Більш доказовими здавались відомості на користь першої теорії, оскільки інсулін збільшував утилізацію глюкози м'язами — прямо, особливо в дослідженнях на евісцерованих тваринах та в умовах *in vitro*. Щодо дослідів з печінкою, то одержані результати безсумнівний, але суперечним залишається питання про механізм дії інсуліну на печінку. Вони були суперечливі. Сильний вплив на печінку відсутності та введення інсуліну — прямий, безпосередній, своєю молекулою, чи посередній, з допомогою зміни обміну речовин у позапечінкових тканинах. Дискусія особливо загострилася, коли деякі автори не змогли виявити впливу інсуліну на зрізи печінки, на ізольовану печінку, тоді як на діафрагмі його вплив чітко позначився.

Наведені численні відомості про зміни в печінці всіх видів обміну речовини при відсутності та при введенні інсуліну [3]. Але ці ефекти можуть бути опосередковані і наслідками впливу інсуліну та його відсутності на позапечінкові тканини. Так, вплив інсуліну на печінку поєднується з впливом на неї інсулінової гіпоглікемії та посиленням при цьому секреції контрінсулярних гормонів [6, 9]. Обмінні зміни, властиві діабетичному організму, можуть бути викликані в печінці та поза неї посиленням дії при відсутності інсуліну контрінсулярних гормонів [1, 3, 7, 8]. Це показано не тільки *in vivo*, але й *in vitro* введенням СТГ, кортизолу, адреналіну та глюкагону [29, 40, 58, 59 та ін.].

Для проведення прямого впливу інсуліну на печінку досліди провадяться на ізольованій печінці, її зрізах і на печінці *in situ*.

Досліди на ізольованій печінці та її зрізах. Деякі автори виявили вплив інсуліну на процеси обміну в зрізах печінки. При цьому в них при діабеті відзначили збільшення утворення глікогену [57], де виявлено і мічений С введеної глюкози [29, 60]. Але інші автори [81], нормалізувавши інсуліном вуглеводний обмін в ізольованій діафрагмі діабетичних щурів, не виявили його впливу на синтез глікогену з глюкози, фруктози, пірувату; на фосфорилювання глюкози та утворення з неї CO_2 в ізольованій печінці. Вплив інсуліну на печінку проявився лише через 24—48 *год* після прижиттєвого його введення, тоді як на діафрагму — через 10—60 *хв* після введення інсуліну в середовище інкубації. На підставі цього автори прийшли до висновку, що інсулін прямо впливає на діафрагму і посередньо — на печінку. Проте інші автори не виявили впливу інсуліну на ізольовану печінку. Так, описано, що інсулін не змінив переходу глюкози в ізольовану печінку, через яку пропускалось середовище з 600 *мг*% глюкози протягом години. При цьому печінка алоксановодіабетичних щурів під впливом інсуліну всмоктувала з такого розчину цукор протягом 1—4 год [56].

Утилізація глюкози зрізами печінки діабетичних тварин помітно зрушена [43, 44, 81] і нормалізується лише після кількох днів прижиттєвого введення інсуліну. Відзначене ж деякими авторами збільшення виділення глюкози печінковими зрізами пояснюють домішкою до інсуліну глюкагону [49].

Деякі автори вважають, що на відміну від м'язів, печінка не має клітинної мембрани, на яку діє інсулін. Крім того, печінка завжди містить значну кількість глюкози, часто більшу, ніж у крові. Можливо, це пояснює, чому інсулін не змінює проникності клітин печінки для глюкози [78] і не збільшує вмісту в ній глюкози [4]. Але

таке припущення не узгоджується з раніше наведеними даними про вплив інсуліну на синтез жирних кислот та білків у присутності глюкози.

Інсулін стимулює включення радіоактивного ацетату в жирні кислоти зрізів печінки щурів [39—41, 49, 73], не впливає на синтез їх з ацетату в зрізах печінки щурів, які голодували 18 год, але стимулює його, якщо зрізи інкубовані в присутності глюкози.

Інсулін сприятливо впливає на синтез пептидів у зрізах печінки діабетичних щурів, але лише в присутності глюкози в середовищі інкубації [65]. Це означає, що вплив інсуліну на синтез жирів та білків в ізольованій печінці опосередкований збільшеним надходженням до неї глюкози та її утилізації. Інсулін, що додавали до середовища зі зрізами печінки нормальних щурів, усуває гальмування синтезу білків, викликане бета-ліпопротеїдною фракцією, екстрагованою з плазми діабетичних тварин [38].

В зрізах печінки діабетичних тварин синтез жирних кислот з різних попередників значно ушкоджений. На нього істотно не впливає ні чистий інсулін, ні введений разом з глюкозою та проміжними метаболітами [39]. Для повного відновлення ліпогенної функції печінки інсулін вводять діабетичним тваринам прижиттєво один-три дні [45, 52, 76, 77, 81]. Інсулін повільніше відновлює синтез такою печінкою білків [65].

При відсутності інсуліну у зрізах печінки утворення глікогену вуглекислого газу, жирних кислот зменшується, а під його впливом нормалізується, або навіть перевищує їх нормальні показники. Отже, інсулін не тільки зменшує глікогеноліз та глюконеогенез, але і збільшує надходження глюкози в печінку та її утилізацію [86]. З цим узгоджується і ослаблення активності глюкокінази в печінці при відсутності інсуліну, і підвищення її активності у присутності інсуліну як *in vivo*, так і *in vitro*.

Згодом почали вивчати вплив інсуліну на ізольовану печінку, пропускаючи через неї протягом тривалого часу кров тварини. Інсулін істотно зменшував у такій печінці діабетичних тварин утворення глюкози, кетогенез та збільшував синтез жирних кислот [56]. Але в пізніших дослідженнях [54] вплив інсуліну виявився менш виразним у такій печінці, порівняно з печінкою здорових тварин. Пропускаючи через печінку протягом 3 *год* кров, що містила глюкозу, автори [85] встановили, що інсулін значно підвищує надходження глюкози в нормальну, а не «діабетичну» печінку і значно зменшує надходження в нормальну печінку амінокислот та їх утворення в ній під впливом глюкагону. Інсулін, доданий до перфузованого через ізольовану печінку середовища, незначно впливає на вуглеводний обмін у ній, якщо надходження глюкози таке ж або вище, ніж її виділення з печінки. Якщо ж воно збільшується під впливом глюкагону, то інсулін значно зменшує утворення глюкози і розпад білків. Такий вплив інсуліну веде до накопичення в печінці амінокислот та азоту сечовини [75]. При пропусканні крові з інсуліном через ізольовану нормальну печінку годованих та голодних щурів, описане [79] зменшене виділення глюкози; крім того, «голодна» печінка зменшувала виділення тригліцеридів.

За обміном міченої глюкози в ізольованій печінці алоксановодіабетичних щурів намагались з'ясувати [62] її роль в інсуліновій гіпоглікемії. В такій печінці зменшені вміст глікогену і ліпогенез та збільшений урогенез, а під впливом інсуліну, що неповністю усував гіперглікемію, всі ці функції печінки нормалізувались. Певна доза інсуліну зменшує в перфузаті «діабетичної» та нормальної печінки кількість азоту амінокислот. В печінці ж щурів, вилученій через 3—5 днів після припинення введення інсуліну, його ін'єкції незначно змінювали глікемію і лише слабо стимулювали ліпогенез та окислення глюкози.

При хронічному цукровому діабеті утилізація глюкози знижувалась до 30—50% нормальної, що відповідає ослабленню активності глюкокінази на 30—40% в печінці таких тварин. Додавання інсуліну незначно впливало на утилізацію глюкози та її утворення в «діабетичній» печінці навіть тоді, коли печінку перфузували протягом 6 год [54]. Інші автори [85] також не виявили істотного впливу інсуліну на ізольовану печінку алоксановодіабетичних щурів. Та в тому ж році [30] з'явились дані про те, що інсулін значно посилює утилізацію глюкози-1-C^{14} ізольованою печінкою алоксановодіабетичних щурів. Оскільки інсулін істотно знижує вміст цукру в крові, але незначно впливає на утилізацію глюкози ізольованою печінкою, автори прийшли до висновку, що, хоч вплив інсуліну на печінку прямий, він не достатній для розвитку інсулінової гіпоглікемії, та що інсулін впливає на позапечінкові клітини, змінюючи виділення амінокислот, жирних кислот — джерел глюконеогенезу в печінці та глюкагону, який посилює в ній глікогеноліз та глюконеогенез.

При хронічному цукровому діабеті в ізольованій печінці щурів різко знижується синтез жирних кислот, що, очевидно, можна пояснити зниженням активності ферментів, які беруть участь у перетворенні малоніл КоА в жирні кислоти в печінці щурів через 6 год після введення їм антиінсулінової сироватки (АІС) [62]. Пошкодження ж ліпогенезу з ацетату виявляється через 90 *хв* після введення АІС. Вторинні ензимні зміни, що розвиваються при хронічному діабеті, чітко обмежують ліпогенез навіть у присутності інсуліну. При короткочасному ж дефіциті інсуліну його введення *in vivo* проявляється через 30 *хв* [54], а при діабеті, викликаному введенням АІС, віднов-

лення нормальних обмінних показників до 50% здійснюється протягом 4 *год* [86]. Отже, введення АІС щурам швидко змінює обмін речовин у печінці [13—15, 25], а перфузія через неї інсуліну швидко нормалізує обмін [56]. Введення інсуліну в ізольовану печінку алоксановодіабетичним щурам ослаблює ліполітичну активність в ній та кетогенез [45].

В «діабетичній» печінці значно ушкоджено перетворення піруват на екстрамітохондріальний ацетил КоА [58]; *In vitro* піруват дегідрогеназа гальмується ацетил КоА [54].

Особливо цікаві дані, одержані у діабетичних тварин, лікованих інсуліном, у яких печінка була нормальна або «супернормальна» щодо вмісту глікогену, сечовиноутворення та синтезу жирних кислот, незважаючи на діабетичну гіперглікемію донорів. Незначні кількості інсуліну, достатні для підтримання нормального стану ключових ензимів печінки, недостатні для глюкорегуляції деяких периферичних тканин, що спричиняється до «інсулінізованої» печінки та «діабетичної» периферії [42].

Гіперглікогенез лікованих тварин може бути зумовлений тривалою гіперглікемією. Надмірний синтез глікогену та жирних кислот у печінці щурів виявлений після 10-денного лікування інсуліном, який перетворив їх на нормоглікемічні. Проте, у хворих па діабет людей з легкою інтолерантністю до глюкози цього не спостерігається [51].

Інсулін значно знижує в перфузаті «нормальної» та «діабетичної» печінки кількість азоту амінокислот, але не впливає на сечовиноутворення. Інсулін незначно гальмує сечовиноутворення печінкою нормальних тварин; не змінюється і вміст амінокислот у печінці ні при цукровому діабеті, ні при додаванні інсуліну. Водночас, інсулін значно впливає на білковий обмін ізольованої печінки, посилюючи синтез або знижуючи катаболізм, що зменшує загальну кількість вільних амінокислот. Але зміна концентрації їх виявляється лише в перфузаті, тоді як у печінці вміст амінокислот зберігається більш сталим. Посилення перетворення амінокислот в «діабетичній» печінці призводить до надлишкового урогенезу та резистентності до інсуліну. Отже, вплив інсуліну на білковий обмін може бути більш загальним, ніж на вуглеводний та жировий, які чітко виражені в організмі [55].

Ізольовану печінку нормальних годованих щурів перфузували середовищем, що містило 436 *мг*% глюкози [55]. При цьому «нормальна» печінка утилізувала її, а «алоксановодіабетична» в міру вилучення її з організму — все менше і менше та водночас посилювала утворення глюкози. Зміни обміну речовин такої печінки варіювали з тривалістю діабету і, можливо, обумовлювались не тільки відсутністю інсуліну. Для того, щоб зміни ензимів у печінці були мінімальними, її вилучали з організму через 90—120 *хв* після введення АІС. Гострий дефіцит інсуліну зменшував в ізольованій печінці вміст глікогенів, синтез жирних кислот та окислення глюкози-1-C^{14} і глюкози-6-C^{14} [55]. Зменшення вмісту глікогену пояснюють гіперглікемію та глюкозурію [63]. Утворення глікогену з глюкози було більшим в «голодній» печінці, ніж у «ситій». Очевидно, в печінці, як і в м'язах, є механізм зворотного зв'язку, які контролюють ензимний етап синтезу та розпаду глюкози [63]. Введення АІС в ізольовану печінку не впливає на обмін її речовин [50]. Отже, описані зміни обміну речовин у печінці тварин, яким вводили АІС позапечінкового походження, про що свідчить швидке підвищення в плазмі крові рівня НЕЖК [13—15] вже через 10—15 *хв* після введення сироватки. Пальмітат, зв'язаний з альбуміном та пальмітил КоА знижують синтез жирних кислот в гомогенатах печінки і стимулюють глікогенолітичний процес в ізольованій печінці. При гострому дефіциті інсуліну на печінку може впливати й глюкагон [55], який посилює глікогеноліз та кетогенез, знижує окислення глюкози та синтез жирних кислот.

Нормальна концентрація інсуліну, можливо, стримує секрецію глюкагону, а гострий дефіцит — збільшує її.

Інсулін відновлює синтез жирів у печінці тварин з гострим дефіцитом інсуліну більш легко, ніж тварин з алоксановим діабетом.

Отже, утилізація глюкози у зрізах печінки, за даними деяких авторів, посилювалась під впливом інсуліну, але частіше не змінювалась. Синтез у зрізах жирів та білків інсуліну стимулювався, але лише в присутності глюкози. В зрізах печінки діабетичних тварин утилізація глюкози та синтез жирів і білків настільки ушкоджені, що інсулін впливав на нього лише при прижиттєвому введенні тваринам.

Аналогічні дані одержані при пропусканні крові тварин, яким вводили інсулін через ізольовану печінку. Інсулін значно підвищує надходження глюкози в печінку, а при підсиленому розпаді глікогену зменшує її утворення та виділення в кров; зменшує надходження в печінку амінокислот та їх утворення, а також виділення тригліцеридів «голодною» печінкою щурів. Інсулін своїм впливом нормалізує діяльність ізольованої печінки, вилученої з організму тварин з гострим діабетом та спричиняє на неї менший вплив, ніж на печінку нормальних тварин. Причому, вплив інсуліну на ізольовану печінку діабетичних тварин ослаблюється з подовженням у них діабету, тобто з більшим розвитком в їх організмі вторинних змін.

Не всі автори визнають достатніми одержані докази прямого впливу інсуліну на ізольовану печінку для пояснення розвитку інсулінової гіпоглікемії. Оскільки досі

не виявлено прямого в
АІС, висловлюється пр
впливу інсуліну в орга
Досліди на цілісн
якої можна запобігти
сліди). Підрахували, що
у інтактних собак 1,57
сулін різко посилює пе
автори [66], але трактує
печінку, а про віддален
кози периферичними тк
перехресним кровообігом
феричні тканини евісцер
динами нормальних тва
глікемії введенням глю
вміст глікогену в печін
в печінці таких тварин
В літературі є відо
рез кілька годин після
збільшення вмісту глік
рими, про кращий переб
нянні з голодними, і, на
діабет вже через 4 *год* пі
Інсулінова гіпогліке
припинення виділення г
катетеризацією судин л
явили [27], що внутрівен
або зменшувало виділен
виділення глюкози посил
У здорових людей
кількості глюкози з кро
чутлива до інсуліну, а
менш чутливою до його
з тенденцією до ожирін
вала на вплив інсуліну.
Інсулін зменшує на
глікогенолізу та посилен
чінкою свідчать відомос
ліну в ворітну вену, пор
дження глюкози в кров
людям, які одержують
в глікемії між портальн
суліну [71].
Деякі автори [30—
сулінової гіпоглікемії та
печінці і в цілісному ор
риферичну вену або під
під час розвитку та зб
[30—36, 47, 89]. Було д
ендогенному та екзогенно
Вплив інсуліну на у
На початку введенн
утворення глюкози зменш
ся. Таке збільшення утво
глікемією. Невідомо, чи д
рення глюкози, або збуд
ворення глюкози в печін
Інсулінова гіпогліке
нормальною кількістю в
коза утворюється не тіль
Посилення утворенн
добре годованих собак н
підвищує лише припинен
введення інсуліну недост
що інсулін гальмує утворе
Інсулін також вплива
глюкозурія посилює утво
ослаблює. Припинення в
доінсулінового рівня.

не виявлено прямого впливу на обмін речовин в ізольованій печінці введення в неї АІС, висловлюється припущення, що зміни, які настають у печінці при припиненні впливу інсуліну в організм — позапечінкового характеру.

Досліди на цілісному організмі. Інсулін у певних дозах викликає гіпоглікемію, якої можна запобігти одночасним введенням глюкози (так звані «компенсаційні» досліди). Підрахували, що для запобігання гіпоглікемії після введення інсуліну необхідно у інтактних собак 1,57 *г/кг*, у гепатектомованих — лише 0,30 *г/кг* глюкози. Отже, інсулін різко посилює перехід глюкози в печінку [49]. Такі ж дані одержали й інші автори [66], але трактують їх як такі, що свідчать не про прямий вплив інсуліну на печінку, а про віддалення якогось гуморального агента, що посилює споживання глюкози периферичними тканинами. До такого висновку прийшли на підставі дослідів з перехресним кровообігом, в яких зменшене в 2,5 раза надходження глюкози в периферичні тканини евісцерованих тварин нормалізувалось при поєднанні їх судин з судинами нормальних тварин. Згодом, проте, було показано, що при запобіганні гіпоглікемії введенням глюкози в «компенсаційних» дослідах інсулін різко збільшував вміст глікогену в печінці та м'язах кроликів (15—20% введеної глюкози). Причому, в печінці таких тварин інсулін запобігав впливу адреналіну та глюкагону [88].

В літературі є відомості [49] про неодноразове збільшення глікогену в печінці через кілька годин після додавання до інкубаційного середовища інсуліну, про істотне збільшення вмісту глікогену в печінці молодих кроликів та мишей у порівнянні з старими, про кращий перебіг синтезу глікогену в печінці добре годованих тварин у порівнянні з голодними, і, нарешті, про те, що інсулін усуває кетоз у хворих на цукровий діабет вже через 4 *год* після його введення.

Інсулінова гіпоглікемія може бути наслідком часткового зменшення або повного припинення виділення глюкози печінкою. При визначенні виділення глюкози печінкою катетеризацією судин людини та швидкості току крові і артеріо-венозної різниці виявили [27], що внутрівенне введення інсуліну (без глюкагону) через 30 *хв* припиняло або зменшувало виділення глюкози печінкою. Згодом в міру зникнення гіпоглікемії виділення глюкози посилювалось.

У здорових людей реакція на введення інсуліну була постійною, 40% загальної кількості глюкози з крові виводилось. У деяких хворих на діабет печінка була дуже чутлива до інсуліну, а при тяжкому кетозі у хворих на лабільний діабет вона була менш чутливою до його впливу. У хворих у більшості випадків з надмірною вагою, з тенденцією до ожиріння печінки та стабільним типом діабету, печінка слабо реагувала на вплив інсуліну.

Інсулін зменшує надходження з печінки в кров глюкози в результаті ослаблення глікогенолізу та посилення її окислення [48]. Про посилення споживання глюкози печінкою свідчать відомості про зменшення її виділення печінкою при введенні інсуліну в ворітну вену, порівняно з введенням його у вену ноги, та дані про зміни надходження глюкози в кров з печінки та її утилізації при підшкірному введенні інсуліну людям, які одержують одноразову дозу міченого інсуліну [61], та дані про різницю в глікемії між портальною та печінковою венами після припинення введення інсуліну [71].

Деякі автори [30—36, 47, 89) при систематичному вивченні впливу інсуліну, інсулінової гіпоглікемії та введення інсуліну з глюкозою на обмін речовин в ізольованій печінці і в цілісному організмі показали, що інсулін, введений внутріпортально, в периферичну вену або підшкірно, збільшував утилізацію глюкози у нормальних собак під час розвитку та збереження гіпоглікемії, а також при нормалізації глікемії [30—36, 47, 89]. Було доведено, що утилізація глюкози печінкою підвищується при ендогенному та екзогенному введенні інсуліну.

Вплив інсуліну на утворення глюкози в печінці складний.

На початку введення інсуліну нормальним собакам в постабсорбтивному періоді утворення глюкози зменшується, але потім поступово наростає і майже нормалізується. Таке збільшення утворення глюкози викликається не інсуліном, а інсуліновою гіпоглікемією. Невідомо, чи діє інсулінова гіпоглікемія прямо на печінку, посилюючи утворення глюкози, або збуджує секрецію адреналіну чи глюкагону, які й посилюють утворення глюкози в печінці.

Інсулінова гіпоглікемія посилює утворення глюкози в печінці собак не тільки з нормальною кількістю в ній глікогену, але і в печінці, що його втратила; отже, глюкоза утворюється не тільки з глікогену печінки.

Посилення утворення глюкози в печінці під впливом інсулінової гіпоглікемії у добре годованих собак ніколи не підвищує доінсулінового вмісту цукру в крові. Його підвищує лише припинення введення інсуліну. Оскільки утворення глюкози під час введення інсуліну недостатнє для досягнення доінсулінового вмісту цукру, можливо, що інсулін гальмує утворення глюкози в печінці.

Інсулін також впливає на утворення глюкози у гостро флоридзинованих собак. Їх глюкозурія посилює утворення глюкози в печінці в кілька разів, а введення інсуліну ослаблює. Припинення введення інсуліну відновлює утворення глюкози в печінці до доінсулінового рівня.

Вміст глікогену в біопсованій печінці добре годованих собак становить 4—5%. Глікогеноліз починається в період введення інсуліну та розвитку інсулінової гіпоглікемії, але особливо виразний після припинення введення інсуліну та після введення флоридзину.

Наведені дані добре обгрунтовують властивість інсуліну гальмувати глікогеноліз, а інсулінової гіпоглікемії швидко збільшувати утворення глюкози у собак, печінка яких позбавлена глікогену. Але, на відміну від добре годованих собак, інсулін не гальмує глікогенолізу у печінці голодних тварин, а після припинення введення інсуліну не збільшує утворення в ній глюкози. Глюкоза в печінці таких тварин утворюється в процесі гліконеогенезу, який може бути збільшений при гіпоглікемії та не гальмується інсуліном.

Печінка — могутнє депо вуглеводів; 2—3% глюкози, що надходить з шлунково-кишкового тракту, затримується, близько 50% — окислюється до вуглекислого газу (як і в інших тканинах). При інфузії міченої глюкози, її включення в глікоген печінки збільшується в чотири-п'ять раз. Глюкоза в печінці перетворюється не тільки на глікоген, але й на жири, білки, глікопротеїди, мукополісахариди та інші сполуки. Затримка глюкози з крові печінкою посилюється зі збільшенням вмісту глюкози [2, 3]. Введення інсуліну посилює цей процес до розвитку гіпоглікемії та під час неї.

При вивченні «специфічної активності» глюкози в плазмі крові після введення міченої глюкози у нормальних неанестезованих собак після одноразового та в період постійного введення інсуліну виявлене зменшення глікемії переважно внаслідок переходу глюкози в периферичні тканини, оскільки початкове зменшення виділення глюкози печінкою — тимчасове і незначне. Навіть глибока інсулінова гіпоглікемія посилювала виділення глюкози печінкою непомітно, завдяки чому вона і не усувалась. Та тільки введення інсуліну припинялось, вміст цукру крові швидко нормалізувався завдяки збільшенню виділення глюкози печінкою [33, 47, 50].

Введення 0,2 *од/кг/год* інсуліну протягом години собакам з канюлями в ворітній, печінковій венах та в аорті викликає гіпоглікемію без істотної зміни току крові через печінку. Виділення глюкози нею трохи збільшується. Припинення введення інсуліну значно посилює виділення глюкози печінкою, що й нормалізує глікемію [67]. При цьому зміни в позапечінкових тканинах були незначні.

При одночасному введенні інсуліну з глюкозою собакам, які заздалегідь одержували багату на вуглеводи їжу, глюкоза значно виводилась печінкою при зниженні глікемії, на відміну від собак, що одержували їжу, багату на білки. Незважаючи на таку різницю реакції печінки на введення інсуліну та інсуліну з глюкозою, у собак обох груп «специфічна активність» глюкози плазми знижувалась однаково. Це поки залишається нез'ясованим. Отже, інсулін швидко і сильно зменшує виділення глюкози печінкою у собак, заздалегідь годували вуглеводами і не впливає на цей процес у тварин, яких заздалегідь годували білками. До такого висновку автори прийшли після припинення одноразового введення міченої глюкози, підрахувавши кількість немміченої глюкози, що виділялась печінкою, щодо артеріальної та печінково-венозної «специфічної активності» міченої глюкози [67]. Але інші автори [87] не виявили зменшення виділення глюкози печінкою після внутріпортального введення 0,02—0,08 *од/кг/год* інсуліну, що, очевидно, пояснюється малою його дозою.

Властивість печінки виділяти глюкозу у відповідь на гіпоглікемію залежить від впливу на неї різних гормонів [22—24, 89]. У гіпофізектомованих або адреналектомованих собак [22] інсулінова гіпоглікемія не посилювала або слабо посилювала виділення печінкою глюкози. Такі тварини не чутливі і до гіперглікемічного впливу адреналіну [31, 34, 35] та до глюкагону. СТГ [36] і глюкокортикоїди [31] відновлюють властивість печінки гіпофізектомованих собак виділяти глюкозу на інсулінову гіпоглікемію. Чутливість тварин до гіперглікемічного впливу адреналіну та глюкагону відновлюють стероїди, а не СТГ.

Отже, «обмежувальний» вплив інсуліну на виділення глюкози печінкою може залежати від його впливу на дію контрінсулярних гормонів. Інсулін особливо посилює утилізацію глюкози у гіпофізектомованих собак, а виділення печінкою глюкози при цьому на відміну від здорових собак не збільшується [36]. У гіпофізектомованих собак дуже сповільнюється нормалізація вмісту цукру крові після припинення введення інсуліну внаслідок відсутності АКТГ.

Про вплив інсуліну на печінку свідчать і відомості про збільшення виділення глюкози печінкою при зниженні вмісту цукру крові флоридзином, а також те, що при інсуліновій гіпоглікемії виділення цукру в кров не збільшується.

З допомогою введення міченої глюкози вивчали вплив різних гормонів на виділення глюкози печінкою [32]. У гіпофізектомованих собак натще зменшується її виділення печінкою а також перехід її у позапечінкові тканини, що, можливо, пов'язано зі зниженням секреції інсуліну. Його введення збільшує перехід глюкози в тканини гіпофізектомованих собак більшою мірою, ніж в тканини здорових. Утилізація глюкози тканинами у хворих на цукровий діабет та у алоксановодіабетичних тварин менша, ніж у здорових.

Інсулін викликає у гіпофізектомованих тварин більш виразну гіпоглікемію внаслідок підсиленого переходу глюкози в тканини і ослаблення виділення глюкози печінкою.

У адреналектомованих тварин глюкоза виділяється печінкою та виводиться тканинами меншою мірою, ніж у гіпофізектомованих, які дуже чутливі до інсуліну та голодування. Введення АКТГ і глюкокортикоїдів усуває у таких тварин порушення вуглеводного обміну, очевидно, внаслідок збільшення виділення глюкози печінкою. СТГ підвищує вміст цукру в крові у гіпофізектомованих тварин натще та ліквідує підвищену чутливість до інсуліну і вторинну гіпоглікемію після навантаження глюкозою, очевидно, внаслідок збільшеного виділення глюкози печінкою. Це в свою чергу призводить до збільшеного виділення інсуліну, який посилює перехід глюкози в тканини.

Глюкагон також збільшує виділення глюкози печінкою та її перехід у тканини. При дуже тяжкій гіпоглікемії збільшується виділення печінкою глюкози, незважаючи на триваюче введення інсуліну. Припинення введення інсуліну посилює виділення глюкози печінкою, завдяки чому глікемія відновлюється до норми.

Деякі автори пояснюють зменшення виділення печінкою глюкози впливом інсуліну на черевні органи. І дійсно, у хворих на цукровий діабет після введення інсуліну зменшується виділення спланхнічної глюкози [37], що пояснюють [84] дуже високою чутливістю до його дії черевних органів. Це в свою чергу зменшує і притікання глюкози до печінки по ворітній вені, і виділення нею глюкози. Заперечують і проти трактовки «плато специфічної активності» плазми крові після введення міченої глюкози, що викликається затримкою надходження глюкози з печінки, оскільки такого ефекту ці автори не виявили. До того ж «плато» може спостерігатися і в період виділення печінкою збільшеної кількості глюкози [84].

Після введення інсуліну неанестезованим собакам не встановлено відмінності у вмісті цукру крові між портальною та печінковою венами [24]. Проте деякі автори [71], при дослідженні собак з фістулою Екка, з допомогою якої відділяли спланхнічний ефект інсуліну від печінкового, визначили швидкість крові. Цим дослідникам вдалося запобігти впливу на печінку контррегуляторної реакції на інсулінову гіпоглікемію глюкагону та катехоламінів. Інсулін, введений у ворітну вену, сильніше впливав на печінку, ніж введений в периферичну вену, оскільки в останньому випадку він надходив у печінку дуже розведеним. З іншого боку, інсулін, введений у ворітну вену, слабше впливає на перехід цукру крові в тканині, оскільки він ослаблюється в печінці, тоді як інсулін, введений в периферичну вену, впливає на перехід глюкози в тканині більш сильно, знижуючи глікемію. Але чим сильніше інсулін знижує глікемію, тим інтенсивніше виділяються контрінсулярні гормони, що ослаблюють його вплив. При повільному введенні інсуліну зменшення глікемії відбувається, в основному, внаслідок виділення глюкози печінкою. У діабетичних собак воно зменшується протягом 60 *хв* впливу інсуліну на 51%. При швидкому введенні інсуліну воно не зменшується, а навіть збільшується. Різниця у впливі повільного та швидкого введення інсуліну пояснюється величиною участі контрінсулярних гормонів: збільшення їх виділення та посилення дії переборює вплив інсуліну на печінку.

Ці дослідження [71] довели прямий вплив інсуліну на печінку. Про це свідчать й інші літературні відомості. Введення інсуліну не тільки зменшує виділення глюкози печінкою, але і збільшує його.

Фізіологічна роль печінки в регуляції вмісту цукру крові позначається на збільшенні вилучення глюкози з крові при гіперглікемії і зменшеному її надходженні у кров [2, 3, 8], що у здорових тварин зумовлено збільшеним виділенням інсуліну. Такий самий, хоча і менш виражений ефект, відзначений і у діабетичних тварин [1, 3], що свідчить про гомеостатичну роль самої печінки. Таку ж властивість печінки виявлено і у собак з фістулою Екка [71].

Інсулін, введений у ворітну вену [83, 84] в дозі 1,6—3,3 *мЕ/кг/хв* протягом години, посилює надходження у печінку неанестезованих собак НЕЖК. Ця доза інсуліну перевищує фізіологічну, яку дають тваринам натще, у п'ять-шість раз. Таку кількість інсуліну підшлункова залоза виділяє при вмісті цукру крові 300 *мг%* і вона, як вважають, протистоїть контррегуляторній реакції адреналіну, що збільшує в крові кількість НЕЖК та сприяє збільшенню виділення НЕЖК печінкою. Надходження в печінку НЕЖК значно збільшується в перші 30—40 *хв* після введення інсуліну у ворітну вену неанестезованим собакам, а потім, незважаючи на продовження введення інсуліну до двох годин, воно нормалізується. Введення неанестезованим собакам безглюкагонного інсуліну у дозі 6—12 *мЕ/кг* у ворітну вену знижує вміст НЕЖК у крові інтенсивніше, ніж при його введенні у периферичну вену. З іншого боку, інсулін, введений у периферичну вену, сильніше знижує глікемію, ніж введений у ворітну вену. Ці висновки відповідають гіпотезі, що інсулін, який надійшов у ворітну вену, збільшує виділення печінкою НЕЖК, але слабо впливає на виділення глюкози печінкою [63, 84].

У відділі патофізіології Українського інституту ендокринології ще в 1938 р. було встановлено, що печінка нормальних тварин має виразну властивість реагувати на збільшений притік цукру посиленням його виділення та зменшенням його надходження

у кров, а на зменшений притік цукру — ослабленням його виділення та збільшенням його надходження у кров [1—7, 11, 17, 21]. Така гомеостатична властивість печінки, зокрема щодо підтримання рівня цукру крові, зберігається у модифікованому вигляді і у депанкреатизованих собак, печінка яких виділяє у кров у півтора рази більше цукру, ніж печінка інтактних (переважно, внаслідок посиленого надходження молочної кислоти, що інтенсивно утворюється м'язами та іншими тканинами [8, 21]) та значно більше кетонових тіл [11].

Введення інсуліну швидко нормалізує функцію печінки депанкреатизованих собак [11, 12]. Надмірна кількість інсуліну, що викликає гіпоглікемію, сприяє відносно більш сильному виділенню цукру з крові та відносно менш виразному його виділенню в кров печінкою. Причому, чим сильніше знижується гіпоглікемія під впливом інсуліну, тим більше цукру виділяється печінкою у кров, внаслідок збільшення гіпоглікемією секреції контрінсулярних гормонів.

У зв'язку з широкою дискусією про прямий вплив інсуліну на печінку ми проводили додаткові досліди на собаках з введенням інсуліну у ворітну та стегнову вени та сульфаніламідних цукрознижуючих препаратів (СЦП) хлоризопропаміду і хлорпропаміду у кишечник з вилученням крові з тих же судин та артерії протягом тривалого часу [20]. Із 143 проб, проведених на 14 собаках, вміст цукру в крові, що відтікає від печінки, зменшився у 104. В інших випадках виділення цукру печінкою було підвищене, але меншою мірою, ніж у собак, яким не вводили СЦП. СЦП ослаблювали гомеостатичну властивість печінки у 12 із 14 собак, а перехід цукру в органи портальної системи збільшувався лише у 6 тварин. Отже, СЦП впливали і на органи портальної системи, і на печінку. Інсулін зменшував виділення цукру печінкою через 15—30, а СЦП — через 60 *хв*. Така різниця зумовлена тим, що інсулін надходив до печінки одразу з ворітної вени, куди його вводили, а СЦП надходять у шлунок, кишечник, переходять у ворітну вену і лише потім — у печінку.

Отже, проведені нами у 1938—1949 рр. дослідження виявили прямий вплив інсуліну на печінку і були згодом підтверджені у 1962 р. Так само інсулін впливає і на алоксановодіабетичних щурів. При внутріпортальній інфузії їм інсуліну уже через 10—30 і, особливо, через 30—60 *хв* вміст глікогену в печінці збільшується. Через 90 *хв* вміст досліджуваних речовин у печінці нормалізувався. На нижчому рівні здійснювався в ній синтез жирних кислот — між 60 та 90 *хв* і до 180 *хв* [90].

В 1973 р. на поверхні клітин печінки виявлені рецептори, що з'єднують інсулін та вивчений вплив комплексів їх з інсуліном на різні види обміну речовин в гепатоцитах [46], а в 1974 р. було встановлено [73], що невелике збільшення кількості інсуліну швидко зменшує в печінці неанестезованих собак глікогеноліз, не змінюючи в ній глюконеогенезу з аланіну, який пригнічується більшими дозами інсуліну.

Отже, про прямий вплив інсуліну на печінку свідчать: 1) збільшення вилучення глюкози з крові та посилення її утилізації; 2) гальмування посиленого глікогенолізу та глюконеогенезу, що зменшує виділення глюкози печінкою; 3) посилення вилучення з крові НЕЖК і утворення з ацетату холестерину та ослаблення в печінці ліполізу і кетогенезу; 4) зменшення утворення у печінці під впливом глюкагону амінокислот; 5) швидка нормалізація обмінних порушень в ізольованій печінці тварин з гострим діабетом; 6) значна участь печінки у розвитку інсулінової гіпоглікемії; 7) виявлення в ній рецепторів інсуліну і 8) сильний вплив на печінку гострого дефіциту та надлишку інсуліну [2, 5, 8, 9, 11].

Зіставлення даних, одержаних при дослідженні ізольованої печінки, її зрізів та печінки *in situ* свідчать про те, що частина печінки далеко не у всіх відношеннях адекватно відображає функції цілісної печінки, а ізольована печінка зберігає не всі її функції *in situ*.

Деякі авторитетні вчені на симпозіумах, присвячених проблемі прямого впливу інсуліну на печінку, підкреслювали, що її зрізи непридатні для дослідження цього питання і що навіть незначна кількість позитивних результатів, одержаних на цілісному організмі, набагато переконливіша, ніж багато негативних результатів, одержаних на зрізах та на ізольованій печінці.

Література

1. Генес С. Г. Патогенез сахарного диабета. Харьков, 1940.
2. Генес С. Г. О гомеостатической реакции печени.— Физиол. журн. СССР, 1941, XXX, 4, 534.
3. Генес С. Г. Патогенез и лечение сахарного диабета. Харьков — Киев, 1944.
4. Генес С. Г. О роли печени в саморегуляции уровня сахара крови. Функции печени у депанкреатизированных и эпинефректомированных животных.— Бюлл. экспер. биол. и мед. 1945, IX, 4, 58.
5. Генес С. Г. О роли печени в саморегуляции уровня сахара крови. Влияние на функцию печени нервной системы. Бюлл. экспер. биол. и мед., 1945, XX, 3, 63.
6. Генес С. Г. Сахарный диабет, М., 1949.

ділення та збільшенням
ена властивість печінки,
модіфікованому вигляді
у півтора рази більше
го надходження молочної
нами [8, 21]) та значно

панкреатизованих собак
, сприяє відносно більш
ру його виділенню в кров
впливом інсуліну, тим
ння гіпоглікемією секре-

ліну на печінку ми про-
дрітну та стегнову вени
оризопропаміду і хлор-
та артерії протягом три-
ист цукру в крові, що
ділення цукру печінкою
яли СЦП. СЦП ослаб-
перехід цукру в органи
П впливали і на органи
ня цукру печінкою через
що інсулін надходив до
адходять у шлунок, ки-

явили прямий вплив ін-
ік само інсулін впливає
рації їм інсуліну уже че-
інці збільшується. Через
На нижчому рівні здійс-
80 *хв* [90].

ти, що з'єднують інсулін
обміну речовин в гепато-
збільшення кількості інсу-
еноліз, не змінюючи в ній
ми інсуліну.

1) збільшення вилучення
посиленого глікогенолізу
3) посилення вилучення
бження в печінці ліполізу
глюкагону амінокислот;
печінці тварин з гострим
іпоглікемії; 7) виявлення
ого дефіциту та надлишку

ваної печінки, її зрізів та
о не у всіх відношеннях
а печінка зберігає не всі

проблемі прямого впливу
я для дослідження цього
ятів, одержаних на ціліс-
ених результатів, одержа-

гіол. журн. СССР, 1941,

арьков — Киев, 1944.
ера крови. Функции печени
животных.— Бюлл. экспер.

сахара крови. Влияние на
мед., 1945, XX, 3, 63.

7. Генес С. Г. Сахарный диабет. Киев, 1957.
8. Генес С. Г. Сахарный диабет. М., 1963.
9. Генес С. Г. Гипогликемии. Гипогликемический симптомокомплекс. М., 1970.
10. Генес С. Г. Последствия частых гипогликемий.— В кн.: Физиол., биохимия и патология эндокринной системы, 1973, 3, 131.
11. Генес С. Г., Бережанова Н. И. О происхождении Гиперкетонемии при сахарном диабете.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1941, XI, 4, 299.
12. Генес С. Г., Беллер Н. С., Карлинер С. Я., Чарная П. М. О механизме действия инсулина.— Тез. VII Всес. съезда физиол., биохим. и фармакологов., М., 1947, 534.
13. Генес С. Г., Ицкова Р. Ф., Козополянская М. М., Полторак В. В., Ушенко С. Н. Сахарный диабет, вызванный введением антиинсулиновой сывороткой у крыс и кроликов.— В кн.: Аллергия и реактивность организма, Львов, 1971, III, 164.
14. Генес С. Г., Козополянская М. М., Полторак В. В., Ушенко С. Н. Развитие обменных нарушений после быстрой инактивации инсулина.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1969, 8, 61.
15. Генес С. Г., Козополянская М. М., Полторак В. В., Ушенко С. Н. О времени и механизме увеличения в крови сахара и свободных жирных кислот сразу после прекращения действия инсулина.— В кн.: Вопросы эндокринологии и обмена веществ. Республ. межведомств. сб., К., 1970, 1, 91.
16. Генес С. Г., Козополянская М. М., Полторак В. В., Ушенко С. Н. Механизмы развития гипергликемии и увеличения содержания свободных жирных кислот в крови после быстрого прекращения действия инсулина.— XI Всес. съезд физиол. общества. Л., 1970, II, 314.
17. Генес С. Г., Левина В. Б., Чарная П. М. Участие печени в углеводном обмене у здоровых и диабетических собак.— Пробл. эндокринол., 1940, 2, 37.
18. Генес С. Г., Липкинд Э. Л., Москаленко А. Ф. Об обмене углеводных компонентов между кровью и перичерическими тканями при диабете.— Врачебное дело, 1938, 11—12, 891.
19. Генес С. Г., Плавская А. А., Чарная П. М. Влияние антидиабетических сульфанламидов на реактивность организма к инсулину.— В кн.: Доклады и сообщения 2-й конференции. Укр. об-ва патофизиологов 15—18 V, 1962 г., Ужгород, с. 170.
20. Генес С. Г., Чарная П. М., Юрченко М. З. Влияние инсулина, хлорпропамида и хлоризопропамида на гомеостатическую функцию печени и переход сахара в органы нортальной системы.— Физиол. журн. СССР, 1962, 48, 9, 1113.
21. Генес С. Г., Чарная П. М., Якушева Т. С. О влиянии инсулина на выделение печенью сахара и задержку молочной кислоты.— Бюлл. экспер. биол. и мед., 1941, XI, 2, 119.
22. Altszuler N., Steele R., Dunn A. et al. Carbohydrate metabolism and insulin sensitivity in the adrenalectomized dogs.— Diabetes, 1957, 8, 10.
23. Altszuler N., Steele R., Dunn A. Effect of growth hormone on carbohydrate metabolism in normal and hypophysectomized dogs. Studies with C^{14} glucose.— Am. J. physiol., 1959, 196, 121.
24. Altszuler N., Steele R., Wall J. S. et al. Mechanism of antiinsulineffect on 11, 17-hydroxycorticosteroide in hypophysectomized dogs.— Am. J. physiol., 1958, 192, 219.
25. Anderson J. W., Killbourn K. G., Robinson J. Diabetic acidosis in rats with antiinsulin serum.— Clin. sci., 1963, 24, 417.
26. Ashmore J., Cahill G. E., Earle A. et al. Studies on the disposition of blood glucose.— Diabetes, 1958, 7, 1.
27. Bearn A. G., Billing B. H., Sherlock S. Hepatic glucose output and hepatic insulin sensitivity in diabetes.— Lancet, 1951, 1, 698.
28. Bernard Cl. Lecons sur le diabete at la glycogenese animale. Paris. 1877.
29. Berthet J., Jaques P., Hennemanne G. et al. Influence hormoneles sur la synthese de glycogene hepatique in vitro.— Arch. intern. physiol., 1954, 62, 282.
30. Boden G., Willms B. Einfluss von insulin auf Kohlenhydrat und Fettstoffewechsel der perfundierten Leber dei normalen und alloxandiabetischen Ratten.— KL. Woch. 1966, 44, 579.
31. Bodo R. C., Altszuler N. Insulin hypersensitivity.— Physiol. rev., 1958, 38. 389.
32. Bodo R. C., Altszuler N. Current concepts in diabetes mellitus. Hormonal regulation of glucose production and utilization.— Studies with radioactive glicise. New York J. med., 1961, 61, 3139.
33. Bodo R. C., Altszuler N., Dunn A. et al. Effects of exogenous and endogenous insulin on flucose utilization and production.— Ann. N. Y. Acad. Sc., 1959, 82, 431.
34. Bodo R. C., Bloch H. I., Gross I. H. The role of the anterior pituitary in adrenaline hyperglicemie and liver glycogenolisis.— Am. J. physiol., 1942, 137, 124.

35. Bodo R. C., Sinkoff M. W. Role of growth hormone in carbohydrate metabolism.— Ann. N. Y. Acad. Sc., 1953, 57, 23.
36. Bodo R. C., Steele R., Altszuler N. et al. Further studies on the mechanism of insulin.— Metabolism, 1959, 8, 520.
37. Bondy P., James D. F., Farrar B. W., Studies of the role of the liver in human carbohydrate metabolism by the venous catheter technik. I. Normal subjects under rasting conditions and following the injection of glucose.— J. Cl. Inv., 1949, 28, 238.
38. Bornstein J., Park C. R. Inhibition of glucose uptake by the serum of diabetic rats.— J. biol. chem. 1953, 205, 503.
39. Brady R. O., Gurin S. Biosynthesis of labeled fatty acids and cholesterol in experimental diabets.— J. biol. chem., 1950, 187, 589.
40. Brady R. O., Lukens F. D. W., Gurin S. Hormonal influence upon in vitro synthesis of radioactive fatty acids.— Science, 1951, 113, 413.
41. Cahill G. F., Ashmore J., Scott E. et al. Glucose penetration into liver.— Am. J. physiol., 1958, 192, 491.
42. Cahill G. F., Jones E. E., Lauris V. et al. Studies on experimental diabetes in the Wellesley hubrid mouse. II. Serum insulin levels and response of peripheral tissue.—Diabetologia, 1967, 3, 171.
43. Chaikoff I. L.— Metabolic blocks in carbohydrate metabolism, Harvey lectures, 1952, 47, 99.
44. Chernick S. S., Chaikoff I. L., Two blocks in carbohydrate utilization in the liver in the diabetic rat.— J. biol. chem., 1951, 188, 389.
45. Chernick S. S., Chaikoff I. L., Masoro E. J. et al. Lipogenesis and glucose oxidation in the liver of the alloxandiabetic of rat.— J. biol. chem., 1950, 186, 527.
46. Cuatrecasas P. Insulin receptor of liver and fat cfll membranes.— Fed. proc., 1973, 32, 1838.
47. Dunn A., Altszuler N., Bodo R. C. a. other. Mechanism of acting of insulin.— Nature (L.), 1959, 183, N 4668, 1123.
48. Dunn D. F., Friedmann B., Maass A. R. et al. Effects of insulin on blood glucose entry and removal rates in normal dogs.— J. biol. chem., 1957, 225, 225.
49. Duve de C. The hepatic action of insulin: Ciba foundation colloquia on endocrinology, Internal sekretion of the pancreas., L., 1953, 9, 203.
50. Exton J. H., Jefferson L. S., Buycher R. W. et al. Gluconeogenesis in the perfused liver.— The effect of fasting, alloxan diabetes, glucagon, epinephrin, adenosine 3′,5′-monophosphat and insulin.— An. J. med., 1966, 40, 709.
51. Farquar J. W., Frank A., Gross R. T. et al. Glucose, insulin, and triglyceride responses to high and low carbohydrate diets in man.— J. clin. inv., 1966, 45, 1648.
52. Felts J. M., Chaikoff I. L., Osborn M. J. Insulin and the fate of lactate in the diabetic liver.— J. biol. chem., 1951, 191, 683.
53. Galansino G., D'Amico G., Kanameiski D. et al. Mode of action of insulin, carbutamide.— Proc. soc. exp. Biol. a. med., 1958, 99, 447.
54. Haft D. E. Studies on the metabolism of isolated livers of normal and alloxan diabetic rats perfused with insulin.— Diabetes, 1968, 17, 244.
55. Haft D. E. Effects of insulin on metabolism of perfused liver of rats made acutely diabetic by antiinsulin serum injectior.— Diabetes, 1968, 17, 251.
56. Haft D. E., Miller L. L. Alloxan diabetes and demonstrated direct action of insulin on metabolism of isolated perfused rat liver.— Am. J. physiol., 1958, 192, 33.
57. Hastings A., Teng C. T., Nesbett F. B. et al. Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slikes.— J. biol. chem., 1952, 194, 69.
58. Haugaard E. S., Haugaard N. The hyperglicemic-glycigenolytic factor on fat metabolism of liver.— J. biol. chem., 1954, 206, 641.
59. Haugaard E. S., Stadie W. C. The effect of hyperglycemic-glycogenolytic factor and epinephrine on fatty acid synthesis.— J. biol. chem., 1953, 200, 753.
60. Hers H. G. The conversion of fructose-1-C^{14} to liver and muscle glicogen in the rat.— J. biol. chem., 1955, 214, 373.
61. Jacobs G., Reichard G., Goodner E. H. et al. Action of insulin and tolbutamid on blood glucose entry and removal.— Diabetes, 1958, 7, 358.
62. Kalkhoff R. K., Kipnis D. M. Studies of the metabolic effects of acute insulin deficiency. I. Mechanism of imparment of hepatic fatty acid and protein synthesis.— Diabetes, 1966, 15, 443.
63. Kalkhoff R. K., Hornbrock K. R., Bruch H. B. et al. Studies of the metabolic effects of acute insulin deficiency. II. Changes in hepatic glycogenolytic and Krebs-cycle intermediates and pyridine nucleotides.— Diabetes, 1966, 15, 451.
64. Kerr S. E., Ghantus M. The carbohydrate metabolism of the brain. 2. The effect of varying the carbohydrate and insulin suply on the glycogen, free sugar and lactic acid in memmalian brain.— J. biol. chem., 1936, 116, 9.
65. Krall M. E. Functions of insulin and other regulatory factors in peptide formation by animal cells.— Res. progr. hormone res., 1956, 12, 199.

66. Lang S., Goldste
glucose by extrahepatic
67. Leonards J. R., La
concentration: hepatic
68. Lequin H. C., Ste
normal and alloxan-dia
69. Liljenquist J. E.,
insulin on glicogenolys
70. Madison L. L., Co
of the secretion of er
1960, 39, 507.
71. Madison L. L., Co
effect of insulin on hep
72. Masoro E. J., Chai
and glucose convensior
73. Masri M. S., Luon
on lipogenesis from ac
74. Minkowski O. Unt
Pankreas.— Arch. f. exp
75. Mondon C. E., Bu
carbohydrate metabolisn
76. Osborn M. J., Cha
betic liver.— J. biol. che
77. Osborn M. J., Felt
and size of liver indu
203, 173.
78. Penhos J. C., Krah
protein by insulin.—Am.
79. Penhos J. C., Wu C.
of lipids, on urea forma
80. Reichard G. A., Ja
glucose entry and rem
81. Renold A. E., Hast
metabolism in rat liv
administration.— J. biol.
82. Sacks J., Bakshy
cats.— Am. J. physiol.,
83. Shoemaker W. C.,
the unanesthetized dog.-
84. Shoemaker W. C.,
metabolism in the unane
85. Söling H. D., Knee
bolism of isolated perfu
in metabolism under
1966, 2, 32.
86. Spiro R. G., Ashmo
in rat liver slices. XII.
tion.— J. biol. chem., 195
87. Tarding F., Schmb
output from the liver o
88. Tyberghein J. Acti
bolosme des hydrates d
89. Wall J. S., Steele
production of circulating
90. Williams W. R., H
in the diabetic rat. Tim
genesis.— J. Lipid. res.,

Харківський інститут ендо
та хімії гормонів

66. Lang S., Goldstein M. S., Levine R. Influence of the liver on uptace of glucose by extrahepatic tissues.— Am. J. physiol., 1954, 177, 447.
67. Leonards J. R., Landau B. R., Craig J. W. et al. Regulation of blood glucose concentration: hepatic action of insulin.—Am. J. physiol., 1961, 201, 47.
68. Lequin H. C., Steyn-Parve E. P. Some aspects of glucose metabolism in normal and alloxan-diabetic rats.— Biochim. biophys. acta, 1962, 58, 439.
69. Liljenquist J. E., Chiasson J.-L., Finger F. E. et al. Differential effect of insulin on glicogenolysis and gluconeogenesis.— Diabetes, I, 1923, Suppl. 1, 349.
70. Madison L. L., Combes B., Adams R. et al. The physiological significance of the secretion of endogenous insulin into the portal circulation.— J. clin. inv., 1960, 39, 507.
71. Madison L. L., Combes B., Strickland W. et al. Evidence for a direct effect of insulin on hepatic glucose output.— Metabolism, 1959, 8. 469.
72. Masoro E. J., Chaikoff I. L., Chernick S. S. et al. Previous nutritional state and glucose convension to fatty acids in liver slices.— J. biol. chem., 1950, 185, 845.
73. Masri M. S., Luon I., Chaikoff I. L. Nature of stimulating action of insulin on lipogenesis from acetate in fasted rat liver.— J. biol. chem., 1952, 197, 621.
74. Minkowski O. Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Extirpation des Pankreas.— Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol., 1893, 31, 85.
75. Mondon C. E., Burton S. D. An anticatabolic agent in regulation of hepatic carbohydrate metabolism.— Diabetes, 1968, 17, Suppl. 1, 336.
76. Osborn M. J., Chaikoff I. L., Felts J. M. Insulin and fate pyruvate in diabetic liver.— J. biol. chem., 1951, 193, 549.
77. Osborn M. J., Felts J. M., Chaikoff I. L. Transitory iverease in fat content and size of liver induced by insulin in alloxandiabetic rats.— J. biol. chem., 1953, 203, 173.
78. Penhos J. C., Krahl M. E. Stimulus of leucine incorporation into perfused liver protein by insulin.—Am. J. physiol. 1963, 204, 140.
79. Penhos J. C., Wu C. H., Lemberg A. et al. The effect of insulin on the metabolism of lipids, on urea formation by the perfused rat liver.— Metabolism, 1968, 17, 246.
80. Reichard G. A., Jacobs A. G., Kimbel Ph. et al. Effect of insulin on blood glucose entry and remobal rates on man.— Diabetes, 1960, 9, 447.
81. Renold A. E., Hastings A. B., Nesbett F. B. et al. Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. IV. Biochemical sequence of events after insulin administration.— J. biol. chem., 1955, 213, 135.
82. Sacks J., Bakshy S. Insulin and tissue distribution of pentose in nefrectomized cats.— Am. J. physiol., 1957, 189, 339.
83. Shoemaker W. C., Vanitallie T. B. The hepatic response to glucagon in the unanesthetized dog.— Endocrinology, 1960, 66, 260.
84. Shoemaker W. C., Mshler R., Ashmore J. The effect of insulin on hepatic metabolism in the unanesthetized dog.— Metabolism, 1959, 8, 4, 94.
85. Söling H. D., Kneer P., Dragett W. et al. The effect of insulin on the metabolism of isolated perfused livers of notmal and alloxan-diabetic rats. II. The changes in metabolism under the influence of intraportal insulin infusions.— Diabetologia, 1966, 2, 32.
86. Spiro R. G., Ashmore J., Hastings A. B. Studies on carbohydrate metabolism in rat liver slices. XII. Sequence of metabolic events following acute insulin deprivation.— J. biol. chem., 1958, 230, 761.
87. Tarding F., Schmbye P. The action of sulfonylureas and insulin on the glucose output from the liver of normal dogs.— Endocrinologie, 1958, 36, 222.
88. Tyberghein J. Action du facteur hyperglicemiant glocogenolytiqe sur le metabolosme des hydrates de carbone.— Arch. intern. physiol., 1952, 60, 113.
89. Wall J. S., Steele R., Bodo R. C. et al. Effect of insulin on utilization and production of circulating glucose.— Am. J. physiol., 1957, 189, 43.
90. Williams W. R., Hill R., Chaikoff I. L. Portal venous injection of insulin in the diabetic rat. Time of induction of changes in hepatic lipogenesis, choles terogenesis.— J. Lipid. res., 1960, 1, 236.

Харківський інститут ендокринології
та хімії гормонів

Надійшла до редакції
30.I 1975 р.