

УДК 612.433:65:577.175.322:616.379—008.64

В. С. Генес

СОМАТОТРОПНЫЙ ГОРМОН, СОМАТОМЕДИН И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Гипофизэктомия, лишая организм многих гормонов, нарушает его разнообразные функции. Введение гипофизэктомированному животному соматотропного гормона (СТГ) восстанавливает некоторые функции, особенно синтетические процессы в хряще, рост костей в длину и толщину. Такой же эффект оказывает сыворотка крови нормальных животных, но он устраняется после удаления гипофиза и восстанавливается через некоторое время после введения животным СТГ. Длительное время считали, что этот эффект вызывается непосредственно СТГ. Однако в условиях *in vitro* СТГ так не действует. Возник вопрос, что же в сыворотке крови нормального животного организма и людей обладает таким эффектом.

Неподавляемая инсулиноподобная активность. Известно, что плазма крови животных в норме обладает инсулиновой активностью (ИПА). Длительное время считали, что ИПА обусловлена поступающим в кровь инсулином (И). И действительно, чем больше эндогенного или экзогенного И поступает в кровь, тем выше ИПА плазмы крови. В дальнейшем был разработан специфический метод определения иммунореактивного И. После этого выяснили, что ИПА плазмы крови обуславливается не только И, действие которого может быть заблокировано антителами к нему, но и каким-то веществом, действие которого антителами к И не блокируется. Эту активность назвали неподдаваемой (НПИПА). При некоторых условиях 90% ИПА сыворотки крови осуществляется НПИПА [3].

О том, что НПИПА оказывает действие, в основном, не И, свидетельствуют исследования, показывающие, что НПИПА оказалась аналогичной у здоровых людей, больных сахарным диабетом (как с диабетическим кетозом, так и без него), а также у больных с инсулиномой. После депанкреатизации содержание И в плазме крови уменьшается, затем он даже исчезает, но НПИПА при отсутствии поджелудочной железы практически не изменяется в течение трех-четырех дней и лишь затем постепенно понижается к восьмому дню после удаления поджелудочной железы до очень низких показателей. После начала инсулинотерапии и восстановления почти нормального обмена вещества НПИПА постепенно повышается, но нормы она достигает лишь через несколько месяцев [13]. Интересно отметить, что введение глюкозы значительно повышает НПИПА — в 1,5 раза по сравнению с исходной. После внутривенного введения бычьего И (0,3 мкед/кг) НПИПА медленно увеличивалась у трех из шести больных сахарным диабетом [26]. Однако между НПИПА и содержанием И в плазме крови нет корреляции.

Частичное исчезновение НПИПА плазмы крови после гипофизэктомии дало основание для предположения о возможном ее происхождении из СТГ или продуктов его превращения, или под влиянием СТГ из аминокислот органов, в которых образуется НПИПА. В пользу этого предположения свидетельствовало и восстановление НПИПА после введения СТГ.

Извлеченный из сыворотки крови полипептид с НПИПА стимулирует потребление глюкозы жировыми клетками и мышцами в 60 раз слабее, а деление фибробластов и рост хряща усиливает в 50—100 раз интенсивнее, чем И. В дальнейшем, из полипептида, обладающего НПИПА, выделили пептид, усиливающий включение сульфата в хрящ. Его назвали фактором сульфатирования. В отличие от СТГ, вызывающего такой эффект лишь в условиях *in vivo*, пептид, выделенный из белка в НПИПА, усиливает включение сульфата и при прямом действии на хрящ. Следовательно, на хрящ действует не сам СТГ, а каким-то образом связанный с ним белок, образующийся под влиянием СТГ и циркулирующий в крови в составе белковой фракции, обладающей НПИПА. Поскольку этот белок оказывает специфическое для СТГ действие, он был

назван соматомедином (СМ) — посредником СТГ. СМ составляет 5—15 % общей НПИПА [21].

СМ обнаружен в плазме крови [33], цереброспинальной жидкости, печени, почках, мышцах и в лимфе [3]. Период биологического полураспада СМ в сыворотке крови крыс составляет 3—4 ч, а в человеческой — около 12 ч [1]. СМ циркулирует в плазме крови животных в норме в связи с белком большого молекулярного веса, который, по-видимому, является его переносчиком и может быть экстрагирован из плазмы смолами и гель-фильтрацией подкисленным спиртом и очищен ионообменными смолами. Очищенный СМ оказался пептидом с молекулярным весом 4000.

Биологические свойства СМ. В многочисленных исследованиях установлено, что СМ усиливает включение сульфата в глюкозаминогликаны у крыс, свиней, цыплят и в эпифизарный хрящ у кроликов. На СМ прямо реагируют хондроциты из различных частей растущего хряща. Подобно изолированному из сустава хрящу, его пролин усиленно включает ^3H -тимидин. Реакция хряща на СМ при переходе его из состояния пролиферации в состояние гипертрофии понижается. Гипертрофированные хрящи на СМ не реагируют.

СМ увеличивает включение уридина в РНК, а тимидина — в ДНК хряща крыс [7]. ДНК человеческой глиальной клетки [14] и ДНК фибробластов эмбрионов цыплят [4]. СМ поддерживает *in vivo* и *in vitro* рост фибробластов человеческой кожи [27]. При увеличении в сыворотке крови СМ нарастает и количество хондроцитов. СМ стимулирует превращение пролина в коллаген-гидроксипролин [6], включение лейцина в глюкозо-амингликан [34].

СМ *in vivo* и *in vitro* усиливает поступление в крысиную диафрагму глюкозы и аминокислот, окисление в ней глюкозы и синтез белков при репликации клеток; ослабляет в эпидидимальной жировой ткани стимулированный адреналином липолиз, что уменьшает выделение глицерина [22]. Если содержащийся в сыворотке крови СТГ ускоряет рост скелета и синтез белков только *in vivo*, то СМ, образованный под влиянием СТГ, ускоряет синтез белков и *in vitro*, являясь таким образом, посредником СТГ [17].

СМ в сыворотке крови является одним из основных веществ, обладающих ИПА, а антитела к инсулину не нейтрализуют его активность. Тормозить активирующее влияние СМ на включение ^3H -тимидина в пролиферирующий хрящ может тироксин.

СМ, СТГ и И. Плазма гипопитуитарных больных содержит мало СМ. После введения СТГ концентрация СМ увеличивается через 4 ч, а через 24 ч достигает нормы. Активность СМ в плазме крови при акромегалии увеличена у половины больных [8]. У ребенка с гипосоматотропизмом и высокой иммунореактивной плазмой к СТГ кратковременное введение человеческого СТГ не изменяло натошак уровня сахара крови, свободных жирных кислот, содержания СМ в плазме, выделения с мочой Са, азота и гидроксипролина [40]. Шестимесечное лечение человеческим СТГ не уменьшало его эндогенной секреции, не увеличивалась секреция И, а содержание СМ в плазме крови оставалось крайне низким. Двухлетнее лечение существенно не изменяло реакции подкожного жира на СТГ. СТГ ребенка физико-химически не отличался от стандартного СТГ, следовательно, нет оснований подозревать, что изменилась его молекула. Авторы пришли к заключению, что общее и специальное ослабление реакции на СТГ объясняется резким уменьшением образования СМ, что и вызвало прекращение роста.

СМ человека стимулирует транспорт через мембрану аминокислот и синтез в ней белков, что, однако, не связано с присутствием в СМ некоторого количества И. Транспорт аминокислот под влиянием СМ протекает быстро, а под влиянием СТГ — значительно медленнее, через 20—30 мин. Этот эффект СМ *in vitro* качественно не отличается от эффекта И. Пуромидин его не блокирует, а теофиллин не тормозит действия СМ, увеличивающего ширину большеберцовой кости на 30 %. Но вес гипопитуитарных крыс при этом не изменяется.

СМ химически и иммунологически отличен от И, проинсулина и дериватов И, но в физических концентрациях конкурирует с ними за связывание с рецепторами плазма-

тических мембран адипоцитов, гепатоцитов [25, 37] и изолированных хондроцитов [42]. Связанные с белками И и СМ проявляют свои биологические свойства *in vitro*, что свидетельствует об их функциональном сходстве.

СМ и сахарный диабет. Активность СМ (АСМ) у крыс с аллоксановым диабетом значительно ниже, чем у нормальных крыс [34]. У больных сахарным диабетом (СД) людей, заболевших в зрелом возрасте, она ниже, чем у здоровых [46]. Этот же автор [47] обнаружил пониженную АСМ у вновь выявленных больных СД (БСД) и у леченных И БСД с диабетической ретинопатией. Он установил, что у нетучных БСД АСМ обратно пропорциональна уровню глюкозы. У тучных БСД такая зависимость не выявлена. АСМ сыворотки крови была на низком уровне у пяти нелеченных БСД ювенильного типа, но она не варьировала в соответствии со степенью нарушения их обмена [40]. Инсулинотерапия БСД, эффективно влияющая на обменные процессы, поддерживает и рост больных. Недостаточно эффективная антидиабетическая терапия — при сохранении высокой гипергликемии, большой глюкозурии, кетонурии и частых диабетических ком, — не нормализует и роста БСД детей [41], несмотря на повышенное содержание в крови СТГ.

В опытах на молодых крысах со стрептозотоциновым СД изучали содержание сульфата в хряще и влияние сыворотки крови этих животных на включение сульфата в хрящ поросят в условиях *in vitro* [29, 30]. Авторы обнаружили уменьшение АСМ сыворотки крови до 27 и 2 % от нормы соответственно через 24 и 48 ч после развития СД, содержание сульфата в хряще диабетических крыс уменьшилось до 83 и 50 % в те же сроки. При этом хрящ диабетических животных сохранял способность нормально включать сульфат при инкубации его с нормальной сывороткой. Прямое добавление сыворотки животных с 48 ч СД к сыворотке крови крыс в норме значительно уменьшает АСМ последней. Это дало возможность высказать предположение о наличии в диабетической сыворотке ингибитора АСМ. Однако другим авторам [4] не удалось его выявить.

Приведенные данные показывают, что одним из механизмов задержки роста БСД детей может быть снижение АСМ.

Введение И крысам с 48 ч стрептозотоциновым диабетом значительно повышает АСМ и интенсивность роста хряща. Однако и инсулинотерапия не полностью нормализует АСМ, что, по-видимому, связано либо с неадекватностью инсулинотерапии, либо с остаточной токсичностью стрептозотоцина. Кроме дефицита И на понижение АСМ у таких крыс может влиять и дефицит СТГ, который часто обнаруживается у плохо питающихся крыс при СД. Однако снижение АСМ сыворотки крови часто не предупреждается введением даже такого количества бычьего СТГ, которое достаточно для стимуляции роста гипопитуитарных крыс. Подобная же резистентность к действию СТГ отмечается и у части БСД детей, у которых задержан рост, несмотря на увеличенное количество СТГ в плазме крови [19]. По-видимому, эта резистентность связана с дефицитом И [28], который необходим для адекватного осуществления анаболических функций СТГ, зависящих в решающей степени от образования СМ.

На рост хряща мощное влияние оказывает и степень адекватности питания организма. Клиницисты установили, что у плохо питающихся детей с отставанием в росте АСМ сыворотки крови уменьшена, несмотря на высокую концентрацию в крови СТГ [15], а у тучных детей с нормальным ростом АСМ нормальная, несмотря на низкое содержание в крови СТГ [40]. В опытах на животных была показана тесная связь между АСМ, ростом хряща и принимаемой пищей [29]. При голодании и СД снижение АСМ предшествует уменьшению активности роста хряща, а при возобновлении кормления и введении И увеличение АСМ предшествует усилению роста хряща. Снижение АСМ сыворотки крови и ослабление интенсивности роста хряща у голодных крыс и у крыс с СД оказались аналогичными [30], и в обоих случаях снижение роста хряща кажется обусловленным уменьшением АСМ и (или) увеличением активности его ингибитора.

Снижение АСМ сыворотки крови может быть связано либо с первичным голоданием, либо с уменьшением утилизации доставляемой пищи, как это наблюдается при

СД. Общим для обеих ситуаций является уменьшение секреции И, что подтверждает его важную роль в поддержании АСМ сыворотки крови [29].

О связи концентрации И и питания с показателями АСМ и роста свидетельствуют и клинические данные. Так, показатели И и АСМ снижаются у детей с гипопитуитаризмом и увеличиваются в результате терапии СТГ [38]. Низкие уровни И и АСМ, несмотря на увеличение содержания СТГ, обнаружены у детей с плохим питанием [23, 40]. И, наоборот, у тучных детей с хорошим ростом и гиперинсулинемией может быть нормальная АСМ [2], несмотря на низкий уровень СТГ [5]. Аналогичная ситуация наблюдается у детей с повышенным ростом после операций по поводу краниофарингиом [12].

Для исследования природы взаимоотношений между И, питанием и АСМ были проведены специальные опыты [28]. У крыс со стрептозотоциновым СД сравнивали данные обмена веществ с изменениями АСМ сыворотки крови, интенсивностью роста хряща и изменениями веса тела до лечения и в результате лечения И. Установлено, что при уровне глюкозы крови до 240 мг% и (или) при содержании в сыворотке крови бета-оксимасляной кислоты менее 1,3 ммоль/л АСМ находится в пределах нормы. Такой контроль СД с помощью И поддерживает нормальную интенсивность роста хряща и нормальный вес животных в течение первых четырех дней после начала СД. При концентрации глюкозы крови более 300 мг% и глюкозурии не менее 0,1 г/сут АСМ сыворотки крови снижается. Меньшее значение имеет корреляция АСМ с незэстерифицированными жирными кислотами плазмы крови, частично, вероятно, потому, что регуляция жирных кислот и протекает не полностью параллельно регуляции АСМ. Результаты исследования указывают на тесную связь между обменом веществ, биологическим эффектом И, уровнем АСМ, интенсивностью роста хряща и приростом веса животных. Как видно из этих данных, лечение СД с помощью И можно считать адекватным только при нормальной АСМ, что, в свою очередь, является необходимым условием для нормального роста.

Хотя синдром Mauriak — низкий рост, тучность и гепатомегалия — у инсулинзависимых БСД, начавшийся в ювенильном периоде, приписывается плохому лечению СД, механизм задержки роста неизвестен. Для выяснения причины низкого роста (малая секреция СТГ и (или) пониженная АСМ) исследовали реакцию секреции СТГ на инсулиновую гипогликемию и базальную АСМ у трех детей с синдромом Mauriak [16]. В период неадекватного лечения СД и слабой интенсивности роста секреция СТГ в ответ на гипогликемию, вызванную И, была нормальной, но АСМ находилась в пределах гипопитуитарных величин. В период адекватного лечения СД у двух детей, в ответ на инсулиновую гипогликемию, повышались секреция СТГ, АСМ и рост. Эти данные свидетельствуют в пользу концепции, что для образования СМ и сохранения нормального роста у БСД детей необходимо адекватное введение И.

И, но лишь в фармакологических дозах [31, 34] усиливает рост костного хряща гипофизэктомированных животных в условиях *in vitro*.

Место образования СМ. Главное место образования СМ — печень. Об этом свидетельствуют повышенная активность СМ крови, оттекающей от печени, по сравнению с притекающей к ней, а также из бедренной артерии и вены; под влиянием СТГ АСМ крови из вены изолированной печени повышается [35]. АСМ перфузата изолированной печени крыс в норме выше, чем у гипофизэктомированных. Через час после воздействия СТГ АСМ перфузата, вытекающего из печени крыс в норме, увеличивается, но меньше, чем у гипофизэктомированных [9]. При перфузии изолированной печени гипофизэктомированных животных АСМ перфузата в течение 2,5 ч прогрессивно уменьшается, а после добавления бычьего СТГ нормализуется. Усиление АСМ после введения СТГ происходит у животных в норме через 30–90 мин, у гипофизэктомированных — через 30 мин [30]. У гепатэктомированных крыс АСМ сыворотки крови ниже, чем у животных в норме [39]. У больных с циррозом печени и другими ее поражениями обнаружена слабая АСМ [36].

Соматомединоподобный пептид обнаружен в среде с опухолевыми клетками печени. Изолированная печень голодных крыс выделяет значительно меньше СМ, чем сытых. Добавление И к перфузирующей среде значительно увеличивает АСМ перфузата изоли-

рованной печени гипофизэктомированных крыс. Добавление 250 мкЕ/мл СТГ быка не повышает АСМ, а то же количество СТГ с 1000 мкЕ/м И увеличивает АСМ, как и сам И. Однако то же количество СТГ потенцирует действие 100 мкЕ/мл И, который сам в этой дозе на АСМ изолированной печени гипофизэктомированных крыс не влияет. Следовательно, АСМ, выделяемого изолированной печенью, зависит не только от СТГ, но и от И [10]. Можно предполагать, что И в организме, так же как и СТГ, действует на хрящ не сам по себе, а усиливая образование СМ, по-видимому, главным образом, в печени.

На рост хряща оказывает влияние увеличенный приток к нему глюкозы и аминокислот. Они повышают чувствительность хряща к возбудителям его роста [20, 31]. По-видимому, усиление ассимиляции глюкозы и аминокислот хрящом в значительной степени зависит от действия на него И.

СМ выделяется печенью в связи с большой молекулой белка, по-видимому, β -глобулина. СМ может быть высвобожден из этого белка и в таком виде сохраняет свою активность.

Стимуляция синтеза СМ в печени СТГ подавляется кортизолом и эстрадиолом, а тестостерон, наоборот, ее несколько усиливает [27].

При перфузии СТГ через мышцы и почки повышается АСМ сыворотки оттекающей крови, что позволяет предположить и их участие в образовании СМ [17]. Отсюда можно заключить, что СМ — общее наименование веществ, которые возникают под влиянием СТГ. Они опосредуют его действие, стимулирующее рост, и его ИПА в органах-мишенях СТГ. За последние годы у разных видов животных изолированы многие вещества с соматомединоподобным действием. В частности, выделены СМ-А, -В и -С. Все они пептиды, но отличаются величиной заряда и молекул. СМ-А обладает выраженной ИПА, 1 мг его эквивалентен 30—50 мкЕ И [18]. Главный эффект его проявляется в стимуляции захвата серы хрящом, поэтому он получил наименование хрящевого фактора. В отличие от него СМ-В назван глиально-фибропластическим фактором, поскольку он стимулирует захват тимидина глиальными клетками и фибробластами человека [43]. СМ-В, стимулирующий синтез ДНК в глиальных клетках человека, выделен и радиобиологически. У больных акромегалией его активность значительно выше, а после успешного лечения она уменьшается [45].

В отличие от других СМ и различных гормонов, СМ-С связывается, по-видимому, со специфическим для него рецептором. АСМ-С в плазме крови гипофизэктомированных животных снижена, а при акромегалии — повышена [25].

Открытие тканевых гормонов, опосредующих действие СТГ на периферии, побуждает исследовать другие зависящие от СТГ тканевые факторы, которые могут осуществлять специфические влияния этого гормона [22]. В этой связи интересно, что образование гломерулярной основной мембраны включает синтез гликопротеина, а влияние СТГ на процессы, важные для этого синтеза, хорошо изучены. Более того, интима аорты богата сульфированными полисахаридами, которые могут связывать находящиеся в плазме крови липопротеины низкой плотности. Постулируют, что эти вещества вовлечены в патогенез атеросклероза. Гипофизэктомия уменьшает концентрацию этих сульфированных полисахаридов в стенке аорты, а СТГ восстанавливает их количество до нормы. Весьма вероятно, что эти эффекты СТГ также осуществляются через СМ.

Как уже отмечено, в сыворотке крови человека обнаружены и ингибиторы АСМ. Они тоже белковой природы и появляются при длительном голодании [32], а также при физиологических концентрациях глюкокортикоидов [11]. Эти ингибиторы тормозят включение ^3H -тимидина в нуклеиновые кислоты, а также сульфата — в хондрукопротеин. Другие авторы предполагают, что эти ингибиторы — глюкокортикоиды, поскольку такими же свойствами обладают кортизол, кортизон и дексаметазон в концентрации $2,5 \times 10^{-10}$ моль. Однако есть данные [27] о наличии в сыворотке крови ингибиторов лишь при очень высокой концентрации кортизола.

Было высказано предположение [3], что ингибиторы — это не особые вещества, а лишь отсутствие в сыворотке стимуляторов включения сульфата в хрящ. С этой точки зрения правильнее говорить не о концентрации в сыворотке СМ, а его активности.

Заключение

Накоплено много данных о том, что СТГ оказывает на организм ряд эффектов с помощью СМ, образуемого, главным образом, в печени, а также в почках и мышцах. При ослаблении функций передней доли гипофиза, образующей СТГ, АСМ уменьшается, а при усиленном выделении СТГ образование СМ увеличивается. СМ сыворотки крови обуславливает значительную часть ее неподдаваемой антителами к И ИПА. Для образования СМ необходимо наличие не только СТГ, но и И. При дефиците И АСМ снижается очень резко, а при добавлении И к среде, протекающей через изолированную печень, она увеличивается. Выработка СМ снижена при ювенильном СД, а адекватная инсулинотерапия восстанавливает ее. СМ слабо образуется при истощении организма, при голодании, а при возобновлении нормального питания восстанавливается и АСМ. На АСМ существенное влияние оказывает утилизация хрящом глюкозы и аминокислот: чем она интенсивнее, тем больше усвоение сульфата при действии СМ. АСМ понижается при увеличении в среде концентрации глюкокортикоидов.

В настоящее время известно, что отставание роста может быть следствием не только недостатка СТГ, но и недостатка СМ, инсулина, тиреоидных гормонов, веществ, необходимых для образования белков хряща и ферментов для их синтеза, факторов, участвующих в превращении хряща в кость, а также вследствие нарушения активности рецепторов перечисленных гормонов и при ряде других состояний организма.

Наши представления о роли СТГ в физиологических и патологических условиях за последние годы значительно расширились и углубились. Этому в большой степени способствовали открытия гипоталамических стимуляторов и ингибиторов (либеринов и статинов) секреции СТГ, а также синтезируемых под влиянием СТГ различных СМ. Установлено, что на эффекты СТГ в организме большое влияние оказывают возрастные изменения, половые различия, вес организма, колебания многих ингредиентов крови (глюкозы, аминокислот и других), изменения концентрации других гормонов и состояния органов-мишеней.

Следовательно, диагностика и лечение различных гипофизарных заболеваний, связанных с изменением выделения СТГ, значительно усложняются, но, в то же время, могут значительно уточняться, а это имеет прямое отношение к эффективности лечения указанных заболеваний.

Литература

1. Almquist S., Falkheden T. Studies on sulfation factor (SF) activity of human serum.— *Acta endocrinol.*, 1961, 37, p. 315—320.
2. Cacciari E. a. Entero-insular axis and relationship between insulin and growth hormone in the normal and obese child. Effect of oral lipidic and proteic load.— *Helv. paediatr. acta*, 1972, 27, p. 405—414.
3. Chochinov R. H., Daughaday W. H. Current concepts of somatomedin and other biologically related growth factors.— *Diabetes*, 1976, 25, p. 994—1004.
4. Cohen K. L. e. a. Growth hormone-dependent serum stimulation of DNA synthesis in chick embryo fibroblasts in culture.— *Endocrinology*, 1975, 96, p. 193—198.
5. Copinski G. e. a. Effect of arginine on serum levels of insulin and growth hormone in obese subjects.— *Metabolism*, 1967, 16, p. 485—491.
6. Daughaday W. H., Mariz I. K. Conversion of prolin-4-C¹⁴ to labeled hydro-proline by rat cartilago in vitro- effect of hypophysectomy, growth hormone and cortisol.— *J. Lab. and Clin. Med.*, 1962, 59, p. 741—752.
7. Daughaday W. H., Reeder C. Synchronous activation of DNA synthesis in hypophysectomized rat cartilago by growth hormone.— *J. Lab. and Clin. Med.*, 1966, 68, p. 357—368.
8. Daughaday W. H. e. a. The regulation of growth by endocrines.— *Ann. rev. physiol.*, 1975, 37, p. 211—244.
9. Daughaday W. H. e. a. Somatomedin generation by perfused livers.— *Adv. metab. Disord.*, 1975a, 8, p. 151—157.
10. Daughaday W. H. e. a. The effects of insulin and growth hormone on the release of somatomedin by the isolated rat liver.— *Endocrinology*, 1976, 98, p. 1214—1219.
11. Eisenbarth G. B., Lebowitz H. E. Isolation and characterisation of inhibitor of cartilago metabolism.— *Endocrinology*, 1974, 95, p. 1600—1607.

12. Finkelstein J. W. e. a. Sulfation factor (Somatomedin). An explanation for continued growth in the absence of immunoassay growth hormone in patients with hypothalamic tumor.—*J. Clin. Endocrinology and Metabol.*, 1972, 35, p. 13—17.
13. Froesch E. R. e. a. NSILA-S, physiologic and pharmacologic significance as an insulinic-hormone and as a growth promoting hormone.—*Adv. metab. disord.*, 1975, 8, p. 237—248.
14. Fryklund L. e. a. Isolation and characterisation of polypeptides from human plasma: enhancing the growth of human normal cells in culture.—*Biochem. biophys. res. commun.*, 1974, 61, p. 950—956.
15. Grant D. B. Reduced sulfation factor in undernourished children.—*Arch. dis. child.*, 1975, 48, p. 596—600.
16. Green O. C. e. a. Somatomedin deficiency in the Mauriac syndrome.—*Diabetes*, 1978. Program 38-th Annual Meeting 479, N 194.
17. Hall K. e. a. Somatomedins.—*Adv. metab. disord.*, 1975, 8, p. 19—46.
18. Hall K., Filipsson R. Correlation between somatomedin A in serum and body development in healthy children and children with certain growth disturbances.—*Acta endocrinol.*, 1975, 78, p. 239—250.
19. Hansen A. P., Johansen K. Diurnal patterns of blood glucose, serum free acids insulin, glucagon and growth hormone in normal and juvenile diabetics.—*Diabetologia*, 1970, 6, p. 27—33.
20. Herington A. C. e. a. Differentiation on the basis of glucose requirement between the effects of somatomedin on protein synthesis and sulphate incorporation in embryonic chick cartilago.—*Biochim. biophys. acta*, 1972, 256, p. 164—174.
21. Hintz R. L. e. a. Competitive binding of somatomedin to the insulin receptors of adipocytes, chondrocytes and liver membranes.—*Proc. Natl. acad. sci. USA.*, 1972, 69, p. 2351—2353.
22. Luft R., Guillemin R. Growth hormone and diabetes in man.—*Diabetes*, 1974, 23, p. 783—787.
23. Lunn P. G. e. a. Progressive changes in serum cortisol, insulin and growth hormone concentrations and their relationship to the distorted amino acid during the development of Kwashiorkor.—*Bri. J. Nutrit.*, 1973, 29, p. 399—422.
24. Mac Gillivray M. H. e. a. Growth hormonodependent effects of human serum on the in vitro growth characteristics of human skin fibroblasts.—*J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 1975, 40, p. 62—68.
25. Marshall R. H. e. a. Characterisation of the insulin and somatomedin C receptors in human placental cell membranes.—*J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*, 1974, 39, p. 283—292.
26. Megyesi K. e. a. Circulating-NSILA-S in man.—*J. Clin. Endocrinol. and metabol.*, 1975, 41, p. 475—484.
27. Phillips L. S. e. a. Steroid hormone effects on somatomedin. I. Somatomedin action in vivo.—*Endocrinology*, 1975, 97, p. 780—786.
28. Phillips L. S., Orawski A. T. Nutrition and somatomedin. III. Diabetic control, somatomedin and growth in rats.—*Diabetes*, 1977, 26, p. 864—869.
29. Phillips L. S., Young S. Nutrition and somatomedin. I. Effect of fasting and refeding on serum somatomedin activity and cartilago growth activity in rats.—*Endocrinology*, 1976, 99, p. 204—214.
30. Phillips L. S., Young S. Nutrition and somatomedin. II. Serum somatomedin activity and cartilago growth activity in streptozotocin-diabetic rats.—*Diabetes*, 1976a, 25, p. 516—527.
31. Salmon W. D. Increased uptake of sulphate by cartilago in vitro after treatment of alloxan-diabetic hypophysectomised rats with growth hormone.—*J. Lab. and Clin. Med.*, 1960, 56, p. 682—686.
32. Salmon W. D. Interaction of somatomedin and peptide inhibitor in serum of hypophysectomised and starved pituitary intact rats.—*Adv. metab. disord.*, 1975, 8, p. 183—202.
33. Salmon W. D., Daughaday W. H. A hormonally controlled serum factor which stimulates sulphate incorporation by cartilago in vitro.—*J. Lab. and Clin. Med.*, 1957, 49, p. 825—836.
34. Salmon W. D. e. a. Stimulation by insulin in vitro of incorporation of (³⁵S) sulphate and (¹⁴C) leucine into protein-polysaccharide complexes, (³H) uridine into RNA and (³H) thymidine into RNA of costal cartilago from hypophysectomized rats.—*Endocrinology*, 1968, 82, p. 493—499.
35. Schimpff R. M. e. a. The effects of HGH treatment on somatomedin levels in the serum.—*Horm. metab. res.*, 1974, 6, p. 494—498.
36. Stuart M. C. Somatomedins.—*Med. J. Austr.*, 1975, 1, p. 816—820.
37. Takano K. e. a. The binding of insulin and somatomedin to human placental membrane.—*Acta endocrinol.*, 1975, 80, p. 14—31.
38. Underwood L. E. e. a. Islet cell function and glucosehomeostasis in hypopituitary

- dwarfism: synergism between growth hormone and cortisone.—J. pediatr., 1973, 82, p. 28—37.
39. Uthne K., Uthne T. Influence of liver resection and regeneration on somatomedin (sulphation factor) activity in sera from normal and hypophysectomized rats.—Acta endocrin., 1972, 71, p. 255—274.
40. Van den Brande J. V., Du Caju M. V. Plasma somatomedin activity in children with growth disorders.—In: Adv. in human growth hormone research. Raltis (Ed.). DHEW Publ., No(NIN), 1973, 74—612, p. 98—126.
41. Van den Brande J. V. e. a. Further observations on plasma somatomedin activity in children.—Adv. metab. disord., 1975, 8, 171—182.
42. Van Wyk J. J. e. a. Somatomedin: an insulin like peptide under growth hormone control.—Rec. progr. horm. res., 1974, 30, p. 259—318.
43. Wasteson A. e. a. Somatomedin A and B: demonstration of the two different somatomedin like component in human plasma.—Adv. metab. disord., 1975, 8, p. 101—104.
44. Wu A. e. a. Reduced serum somatomedin activity in patients with chronic liver disease.—Clin. sci. molec. med., 1974, 47, p. 359—366.
45. Yalow R. S. e. a. Immunoreactive somatomedin B in urine.—J. clin. endocrin. a. metab., 1975, 41, p. 638—639.
46. Yde H. The growth hormone dependent sulphation factor in serum of untreated diabetics.—Lancet, 1964, 2, p. 624—626.
47. Yde H. The growth hormone dependent sulphation factor in serum from patients with various types of diabetes.—Acta med. sc., 1969, 186, p. 293—297.

Украинский институт
усовершенствования врачей, Харьков

Поступила в редакцию
21.V 1979 г.