

Роль глюкагона, соматостатина и соматотропина в физиологической регуляции углеводного баланса

Е. П. Костюк

Долгое время считалось, что инсулин является основным регулятором энергетического баланса глюкозы в организме. Однако в дальнейшем было установлено, что углеводный обмен регулируется также комплексом контринсулиновых гормонов, среди которых ведущими являются глюкагон, соматостатин и соматотропин.

Глюкагон. Гипергликемизирующее действие этого гормона выявлено в 1923 году, а в 60—70-х годах описаны его структура и основные свойства [13]. Глюкагон вырабатывается α -клетками островков Лангерганса, которые составляют 75 % общей популяции островковых клеток [57, 97] и расположены в основном в дорсальной, «селезеночной» части поджелудочной железы, вентральная же часть бедна ими [50, 57, 97]. Помимо поджелудочной железы клетки, вырабатывающие глюкагон, содержатся также в слизистой дна желудка, слюнных желез [95]. Появились указания на наличие данного гормона в цереброспинальной жидкости и рецепторов к нему в мозговой ткани [44]. α -Клетки высокочувствительны к инсулину [18, 19]. Установлена также четкая обратная взаимосвязь между гликемией и секрецией глюкагона. Так, при падении концентрации глюкозы в крови ниже 3,3 ммоль/л уровень глюкагона в крови возрастает [97], а при ее увеличении свыше 5,5 ммоль/л — уменьшается [46, 96]. Следует отметить, что в физиологических условиях действие глюкагона преходяще (30—60 мин) [82] и осуществляется скорее за счет изменения его уровня, а не за счет абсолютной концентрации [32].

Показано также, что глюкагон не влияет на метаболизм глюкозы в жировой и мышечной ткани [30, 65], стимулирует гликогенолиз и глюконеогенез, вероятно, активацией аденилатциклазы и фосфорилазы печени при одновременном угнетении гликогенсинтетазы и пируваткиназы [17, 27, 66]. Однако Ggrippuso и соавт. [38] считают, что в этом случае действие глюкагона заключается в изменении количественного содержания самих ферментов.

Обнаружено и инсулиногенное действие глюкагона [74]. Введение глюкагона здоровым людям уже через 1—2 мин приводило к быстрому и резкому увеличению концентрации в артериальной крови иммунореактивного инсулина, в то время как концентрация глюкозы еще не менялась. По-видимому, глюкагон влияет на секрецию инсулина опосредованно (через повышение концентрации сахара в крови) и непосредственно [75]. Известны три типа влияний глюкагона на β -клетки: инициация быстрого выхода инсулина, потенцирование своего предыдущего влияния, торможение выхода инсулина по механизму обратной связи. Однако тот факт, что при нормальной секреции инсулина уровень глюкагона существенно не меняется [29, 80], позволил высказать предположение, что в здоровом организме роль глюкагона может сводиться к поддержанию эугликемии при неуглеводной стимуляции секреции инсулина (например, введении белковой пищи). В этом случае физиологическая гиперглюкагонемия может преодолеть угнетающее влияние инсулина на выход глюкозы из печени [29]. Кендыш [5] предполагает, что глюкагон является гормоном экстренной мобилизации энергетических веществ через немедленную активацию аденилатциклазы и цАМФ. В условиях острой нужды в глюкозе вещества, обычно стимулирующие секрецию инсулина (аминокислоты, гастроинтестинальные гормоны), не влияют или оказывают очень слабое воздействие на его секрецию [61]. При гипергликемии аминокислоты перестают стимулировать секрецию глюкагона [54]. Высокая концентрация свободных жирных кислот подавляет выработку глюкагона и

ровков поджелудочной железы. Этот вывод был подтвержден исследованиями, показавшими наличие рецепторов соматостатина на α - и β -клетках, а также на самих δ -клетках [60]. Механизмы этого взаимодействия не ясны. Высказано предположение [68], что соматостатин взаимодействует с α -клетками по принципу отрицательной обратной связи, т. е. глюкагон стимулирует секрецию соматостатина, а соматостатин угнетает секрецию глюкагона. Взаимодействие между β -клетками и соматостатином, вероятно, более сложно: инсулин угнетает секрецию соматостатина, а последний, в свою очередь, угнетает секрецию инсулина. Кроме того, следует учитывать, как уже указывалось выше, что введение инсулина оказывает незначительный эффект или вообще не влияет на секрецию соматостатина, в то время как его недостаточность способствует гиперсекреции соматостатина [47]. Так как чувствительность α -клеток к воздействию соматостатина значительно выше, чем чувствительность β -клеток [68], то, вероятно, связь соматостатин — глюкагон имеет большее значение, чем связь соматостатин — инсулин. Показано, что α - и β -клетки чувствительны к разным частям молекулы соматостатина [88]. Влияние соматостатина на α -клетки транзиторно, в то время как на β -клетки постоянно. Установлено также, что соматостатин по-разному влияет на две фазы секреции инсулина (немедленную и пролонгированную) в ответ на введение глюкозы: немедленная более чувствительна к введению соматостатина [25]. Кроме того, соматостатин угнетает выделение инсулина после пероральной нагрузки глюкозой, инфузии аргинина, введения глюкагона и толбутамида [1].

В ходе дальнейших исследований выявлено, что снижение уровня глюкозы в крови при введении соматостатина является скорее всего результатом изменения соотношения инсулин — глюкагон, так как при совместном введении глюкозы и соматостатина группе здоровых людей соматостатин не влиял на изменения концентрации глюкозы за счет подавления глюкозой концентрации глюкагона до неизмеримых значений [48]. Было показано, что соматостатин эффективно влияет как на высокий уровень глюкагона, так и на низкий уровень этого гормона, индуцируемый высокими концентрациями глюкозы, и оказывает более сильное тормозящее действие на выделение глюкагона, чем высокие концентрации глюкозы.

Обнаружено, что соматостатин не оказывает влияния ни на базальный и стимулированный глюкагоном гликогенолиз, ни на глюконеогенез, ни на базальный и стимулированный липолиз, ни на поглощение глюкозы и метаболизм ее в адипоцитах [35].

Экзогенный соматостатин предупреждает развитие кетоацидоза, что связано с уменьшением выхода кетонных тел из печени и с уменьшением секреции глюкагона. Однако согласно данным некоторых авторов соматостатин может непосредственно угнетать адсорбцию глюкозы из кишечника и гликогенолиз в печени [24], а также оказывать непосредственное влияние на жировой обмен [39].

Соматостатинсвязывающие рецепторы были обнаружены методом конкурентного связывания в клетках и плазматических мембранах гипофиза [76], мембранах синапсомозга [85, 86] и в клетках островков поджелудочной железы. Рецепторы в мозге, и гипофизе обладают одним местом связывания с высокой аффинностью, хотя рецепторы к соматостатину в мозге несколько отличаются от рецепторов в гипофизе [85]. В ходе дальнейших исследований было установлено, что угнетающее влияние соматостатина не опосредуется цАМФ, как влияние глюкагона [41].

Интересно отметить, что помимо взаимодействия в поджелудочной железе глюкагон и соматостатин взаимодействуют и в гипоталамусе. Так, введение глюкагона увеличивает содержание соматостатина в портальной кровотоке гипоталамуса, а глюкагон стимулирует секрецию соматостатина из гипоталамуса (*in vitro*), причем нервные терминалы, содержащие глюкагон, локализованы в срединном возвышении, где

паракринным, но он может действовать и как настоящий гормон посредством периферической циркуляции [78] или интралюминальной секреции [98]. Объем действия соматостатина здесь очень велик. Пептид нарушает подвижность желудка, желчного пузыря, угнетает интестинальную абсорбцию всех видов пищи, включая воду, снижает приток крови к кишечнику и, возможно, к желудку [77]. Соматостатин может быть частью отрицательной обратной связи, участвующей в регуляции гастрилина и стимулированной гастрином секреции соляной кислоты [69, 93].

Соматотропин. Учитывая, что соматостатин представляет собой в первую очередь фактор, угнетающий секрецию соматотропина (гормона роста), естественно предположить, что действие этих двух гормонов должно быть взаимосвязано. Кроме того, давно установлена связь между инсулином и соматотропином и влиянием последнего на метаболизм углеводов и жиров в организме. Так, например, при гиперсекреции соматотропина увеличивается секреция инсулина за счет гиперплазии островкового аппарата. Действие соматотропина на метаболизм углеводов двухфазное [2]. При введении гормона роста ранняя быстрая реакция на этот гормон характеризуется уменьшением уровня глюкозы и другими инсулиноподобными эффектами. В настоящее время считается, что эти влияния опосредуются сульфлирующими факторами плазмы крови — соматомединами [4, 63]. Вторая фаза действия соматотропина на углеводный обмен характеризуется торможением утилизации глюкозы, резистентностью к инсулину и гипергликемией (возможно за счет стимуляции секреции глюкагона). Эти антагонистические влияния соматотропина на углеводный обмен, вероятно, опосредуются рецепторами инсулина. В свою очередь, инсулин стимулирует секрецию соматотропина, по одним данным [53], непосредственно, а по другим [3] — через постинсулиновую гипергликемию. И инсулин, и соматотропин стимулируют синтез белков. Однако на углеводный и жировой обмен они влияют по-разному. Более того, при недостаточности инсулина соматотропин обладает диабетогенным действием [7].

Влияние соматотропина на жировой обмен заключается в усилении липолиза с последующим увеличением в крови концентрации триглицеридов. Кроме того, соматотропин тормозит превращение глюкозы в жиры. Считают, что жиромобилизующее действие соматотропина опосредуется глюкагоном [6]. Большая роль в реализации действия гормона роста принадлежит цАМФ и аденилатциклазе [8]. Помимо инсулина стимулирующее влияние на секрецию соматотропина оказывают глюкагон и простагландины [56]. Глюкокортикоиды, наоборот, приводят к снижению концентрации гормона роста.

Секреция соматотропина тесно связана с нейромедиаторами, принимающими участие в регуляции выделения гипоталамо-гипофизарных гормонов.

Другим механизмом, регулирующим секрецию соматотропина, является внутригипоталамическая обратная связь [15, 16, 89]. В этом случае важное значение приобретают гипоталамические факторы — соматолиберин и соматостатин [40]. Соматостатин предупреждает повышение соматотропина в ответ на физическую нагрузку, инсулининдуцируемую гипогликемию. По-видимому, основной локус регуляции углеводного обмена центральной нервной системой находится в вентромедиальном гипоталамусе; его стимуляция вызывает повышение глюкозы в плазме, в то время как его повреждение облегчает секрецию инсулина [91]. Следует также отметить, что соматотропин способствует снижению утилизации глюкозы периферическими тканями.

Согласно наблюдениям Redekopp и соавт. [67] соматостатин влияет скорее на секрецию соматотропина, чем на его синтез. Этим же автором был обнаружен феномен «рикошетирования»: вслед за угнетением выделения гормона роста при введении соматостатина наблюдается значительное повышение его выброса. Автор считает, что сомато-

статин угнетает секрецию соматотропина только при высоких его концентрациях и, наоборот, усиливает при низких.

В результате исследования влияния соматостатина на соматотропин было выявлено, что существуют формы соматостатина с большей молекулярной массой, чем соматостатин-14 («классическая» форма соматостатина) [90]. Дальнейшие исследования структуры этих форм показали, что строение так называемого соматостатина-28 типично для прогормонов [90, 99]. Хотя принято считать, что активность прогормона меньше, чем истинного гормона, установлено, что соматостатин-28 значительно сильнее и длительнее, чем соматостатин-14, воздействует на секрецию соматотропина [90]. Это позволяет предположить, что соматостатин-28 является не только прогормоном, но может действовать и как истинный гормон, высвобождаясь в портальную вену гипофиза для выполнения важной физиологической функции регуляции соматотропина. Соматостатин-28 оказывает также значительное угнетающее влияние на секрецию инсулина. Эти наблюдения подтверждаются тем, что соматостатин-28 вызывает более выраженную гипогликемию, чем соматостатин-14 [49]. Интересно, что в ответ на введение соматостатина-28 наблюдалось выраженное постгипогликемическое повышение концентрации глюкозы, чего не отмечалось после введения соматостатина-14. Возможно, регуляция поджелудочной железы и аденогипофиза осуществляется дифференцировано различными формами соматостатина [55]. Несмотря на тесную взаимосвязь соматостатина и соматотропина, не было выявлено отрицательной корреляции между уровнем соматотропина и соматостатина в плазме крови [34].

Существует гипотеза, согласно которой контроль секреции соматотропина осуществляется на нескольких уровнях. Некоторые исследователи [15, 16, 51] считают, что соматотропин, освобождающийся из гипофиза, воздействует на печень, стимулируя выработку группы факторов роста, один из которых — соматомедин-С — угнетает дальнейшую выработку соматотропина и непосредственным воздействием на гипофиз, и опосредованно, вместе с самим соматотропином, стимулируя секрецию соматостатина в гипоталамусе.

Большое значение для восстановления эугликемии в физиологических условиях имеет хронология изменения уровня гормонов и их метаболитов. Импульсом для повышенного выброса гормонов являются дефицит не только глюкозы, но и жиров, и кетоновых тел. Вероятно, веществами, которые «реагируют» на этот дефицит в ранней фазе, являются глюкагон и катехоламины, а в более поздней — кортикотропин, кортизол и соматотропин [20, 72]. Тот факт, что соматотропин действует в более поздней фазе гипогликемии, подтверждается тем, что максимум его уровня в плазме крови после введения инсулина отмечается только через 50—60 мин [37]. Введение соматостатина усугубляет гипогликемию и замедляет возврат к нормогликемии [71]. Авторы связывают это явление скорее с угнетением секреции глюкагона, чем соматотропина, так как если глюкагон стимулирует продукцию глюкозы печенью за счет усиления гликогенолиза и глюконеогенеза, то соматотропин способствует повышению ее концентрации, вероятно, за счет индукции резистентности к инсулину [71]. Считается, что роль соматостатина в регуляции соматотропина заключается в том, что он поддерживает низкий уровень гормона роста при нестрессовых ситуациях и опосредует угнетение соматотропина в условиях голодания [92]. По мнению Fukata и соавт. [34], основные изменения секреции соматотропина достигаются за счет угнетения или стимуляции соматотропин-рилизинг-фактора. Интересно, что глюкагон, вводимый интрацеребрально, угнетает секрецию соматотропина [33, 83] при одновременной стимуляции секреции соматостатина в гипоталамусе. Vierhapper и соавт. [100] также считают, что регуляция секреции соматотропина при гипогликемиях скорее происходит на гипоталамическом, а не на гипофизарном уровне.

В итоге про-
заклучить, что д-
условиях помимо
ряда регуляторны
соматотропина, в
структур гипотала
системы.

SIGNIFICANCE OF G IN PHYSIOLOGICAL

E. P. Kostyuk

Data from literature f-
realized in the paper.
cagon, somatostatin an
mechanisms of their el-
sible ways of interacti
significance of somato
on carbohydrate balan
insufficiently studied a
concerted effect of a
glycemia under physiol

Institute of Endocrinol
Ministry of Public Hea

1. Алексеев Ю. Г. С-
нике внутренних
106.
2. Балаболкин М. И.
ществ // Там же.—
3. Гасанов С. Г., Ба-
на и инсулина // С.
С. 42—47.
4. Генес В. С. Сом-
журн.— 1980.—26.
5. Кендыш И. Н. З-
химии.— 1981.—28.
6. Соматотропный г-
вой А. М.— М.: В-
7. Стесивцева В. Г.,
матотропного гори-
диабетом // Проб-
8. Федотов В. Г., Ев-
мону роста (май)
119.
9. Шурыгин Д. Я.,
№ 2.— С. 89—93.
10. Эпштейн Е. В. С-
1981.— № 2.— С. :
11. Arimura A., Fishb-
logy.— 1981.—33.
12. Ball G. G. Somat-
ence.— 1974.—184.
13. Behrens O. K., Br-
301.
14. Berelowitz M., Ma-
rat cerebral cortic-
N 9, Suppl. 1.— P.
15. Berelowitz M., Fir-
deficiency on hypo-
statin distribution /
16. Berelowitz M., Sz-
hormone negative f-
Science.— 1981.—2
17. Beynen A. C. Sho-
by insulin and gl-
18. Blazquez E., Muñ-
insulin deprived de

В итоге проведенного обзора экспериментальных работ можно заключить, что для поддержания нормогликемии в физиологических условиях помимо инсулина необходимо согласованное влияние целого ряда регуляторных гормонов, в том числе глюкагона, соматостатина и соматотропина, в свою очередь регулируемых активностью нервных структур гипоталамуса, а также других отделов центральной нервной системы.

SIGNIFICANCE OF GLUCAGON, SOMATOSTATIN AND SOMATOTROPIN IN PHYSIOLOGICAL REGULATION OF CARBOHYDRATE BALANCE

E. P. Kostyuk

Data from literature for recent 10-15 years devoted to contrinsulin hormones are generalized in the paper. Physiological significance of basic hormones of this group (glucagon, somatostatin and somatotropin) in regulation of glucose balance in the organism, mechanisms of their effect on different tissues are under discussion. A problem on possible ways of interaction of these hormones is stated. The greatest attention is drawn to significance of somatotropin in regulation of carbohydrate metabolism because its action on carbohydrate balance and its relation to other contrinsulin hormones and insulin are insufficiently studied and contradictory. A conclusion is made that not only insulin but concerted effect of a number of regulatory hormones are necessary to maintain normoglycemia under physiological conditions.

Institute of Endocrinology and Metabolism.
Ministry of Public Health of the Ukrainian SSR, Kiev

1. Алексеев Ю. Г. Соматостатин: его физиологическое значение и применение в клинике внутренних болезней // Пробл. эндокринологии.— 1977.—23, № 6.— С. 93—106.
2. Балаболкин М. И. Соматотропный гормон, его свойства и влияние на обмен веществ // Там же.— 1967.—13, № 4.— С. 111—117.
3. Гасанов С. Г., Балаболкин М. И., Ревенкова Р. Т. Влияние соматотропного гормона и инсулина на регуляцию сахара в крови // Врачеб. дело.— 1972.— № 4.— С. 42—47.
4. Генес В. С. Соматотропный гормон, соматомедин и сахарный диабет // Физиол. журн.— 1980.—26, № 3.— С. 386—393.
5. Кендыш И. Н. Значение глюкагона в патогенезе сахарного диабета // Вопр. мед. химии.— 1981.—28, № 2.— С. 147—154.
6. Соматотропный гормон передней доли гипофиза / Под ред. Степанян-Таракановой А. М.— М.: ВИНТИ, 1971.—170 с.
7. Спасивцева В. Г., Бабаханов Х. Б., Мамаева Г. Г., Аметов А. С. Содержание соматотропного гормона до и после лечения микроангиопатий у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.— 1975.—21, № 6.— С. 3—6.
8. Федотов В. Г., Евтихина Э. Ф., Гасанов С. Т. II Международный симпозиум по гормону роста (май 1971 г.) // Пробл. эндокринологии.— 1972.—18, № 4.— С. 115—119.
9. Шурыгин Д. Я., Кулагин К. В. Соматостатин // Вестн. АМН СССР.— 1978.— № 2.— С. 89—93.
10. Эпштейн Е. В. Соматостатин в крови у больных ожирением // Сов. медицина.— 1981.— № 2.— С. 32—35.
11. Arimura A., Fishback J. B. Somatostatin: regulation of secretion // Neuroendocrinology.— 1981.—33, N 4.— P. 246—256.
12. Ball G. G. Somatostatin: hypothalamic inhibitor of the endocrine pancreas // Science.— 1974.—184.— P. 482—484.
13. Behrens O. K., Bromer W. W. Glucagon // Vitam. a. Horm.— 1958.—16.— P. 263—301.
14. Berelowitz M., Matthews J., Pimstone B. L. et al. Immunoreactive somatostatin in rat cerebral cortical and hypothalamic synaptosomes // Metabolism.— 1978.—27, N 9, Suppl. 1.— P. 1171—1173.
15. Berelowitz M., Firesione S., Erohman L. A. Effects of growth hormone excess and deficiency on hypothalamic somatostatin content and release and on tissue somatostatin distribution // Endocrinology.— 1981.—109, N 3.— P. 714—719.
16. Berelowitz M., Szabo M., Erohman L. A. et al. Somatostatin-C mediates growth hormone negative feedback by effects on both the hypothalamus and the pituitary // Science.— 1981.—212, N 4500.— P. 1279—1281.
17. Beynen A. C. Short-term regulation of hepatic carbohydrate and lipid metabolism by insulin and glucagon // Endocrinologie.— 1982.—80, N 2.— P. 238—252.
18. Blazquez E., Muñoz-Barragau L., Paton G. S. et al. Gastric alpha-cell function in insulin deprived depancreatized dogs // Endocrinology.— 1976.—99.— P. 1182—1188.

19. Blazquez E., Muñoz-Barragau L., Paton G. S. et al. Demonstration of gastric glucagon hypersecretion in insulin-deprived alloxan diabetic dogs // J. Lab. Clin. Med.—1977.—89.—P. 971—977.
20. Boden G., Master R. W., Sattler M. A. et al. Adrenergic control of somatostatin release // Endocrinology.—1982.—111, N 4.—P. 1166—1172.
21. Bratusch-Marrain P. R., Waldhäusl W. The influence of amino acids and somatostatin on prolactin and growth hormone release in man // Acta endocrinol.—1979.—90, N 3.—P. 403—408.
22. Brazean P., Vale W., Burgus R. et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // Science.—1973.—179.—P. 77—79.
23. Caroline S., Pace C. S., Tarvin J. Somatostatin: mechanism of action in pancreatic islet B-cells // Diabetes.—1981.—30, N 10.—P. 836—843.
24. Chiba M., Kadowaki S., Taminato T. et al. Concentration and secretion of gastric somatostatin in rats with streptozomycin diabetes // Ibid.—P. 188—191.
25. Curry D. L., Bennett L. L. Does somatostatin inhibition of insulin secretion involve two mechanisms of action? // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1976.—73.—P. 248—251.
26. Dichter M. A., Delfs J. R. Somatostatin and cortical neurons in cell culture // Adv. Biochem. Psychopharmacol.—1981.—28.—P. 145—157.
27. Dunbar J. C., Cremonesi P. Regulation of the sensitivity of cultured hepatocytes to glucagon by glucagon and insulin // Diet, diabetes and atherosclerosis, 1984.—P. 1—10.
28. Felig P., Wahren J. The liver as site of insulin and glucagon action in normal, diabetic and obese humans // Isr. J. Med. Sci.—1975.—11.—P. 528—539.
28. Felig P., Wahren J., Sherwin M. D. R., Hendler M. O. Insulin, glucagon and somatostatin in hormonal physiology and diabetes mellitus // Diabetes.—1976.—25, N 12.—P. 1091—1100.
30. Felig P., Wahren J., Hendler R. Influence of physiologic hyperglucagonemia on basal and insulin-inhibited splenic glucose output in normal man // J. Clin. Invest.—1976.—58, P. 761—765.
31. Foa P. P., Bajaj J. S., Foa N. W. Glucagon: its role in physiology and clinical medicine.—New York etc.: Raven press, 1979.—793 p.
32. Fradkin J., Shamoon H., Felig P. et al. Evidence for an important role of changes in rather than absolute concentrations of glucagon in the regulation of glucose production in man // J. Clin. Endocrinol. and Metabol.—1980.—50.—P. 698.
33. Frohman L. A., Maeda K., Berelowitz M. et al. Effect of neurotensin on hypothalamic and pituitary hormone secretion // Ann. New York Acad. Sci.—1982.—400.—P. 172—182.
34. Fukata J., Kasting N. W., Martin J. B. Somatostatin release from the median eminence of unanesthetized rats: lack of correlation with pharmacologically suppressed growth hormone secretion // Neuroendocrinology.—1985.—40.—P. 193—200.
35. Ganthier C., Vranic M., Heteny G. Non hypoglycemic glucoregulation: role of glycerol and glucoregulation hormones // Amer. J. Physiol.—1983.—244, N 4.—P. E373—E379.
36. Gerber P. P. G., Trimble E. R., Wollheim C. B. et al. Glucose and cyclic AMP as stimulators of somatostatin and insulin secretion from the isolated perfused rat pancreas — a quantitative study // Diabetes.—1981.—30, N 1.—P. 40—45.
37. Gerich J., Davis J., Lorenz M. et al. Hormonal mechanism of recovery from insulin-induced hypoglycemia in man // Amer. J. Physiol.—1979.—236.—P. E380—E385.
38. Gruppuso P. A., Susa J. R., Cha C. J. et al. Chronic hyperglucagonemia in rats: effects on insulin, substrates and hepatic enzymes of intermediary metabolism // Metabolism.—1973.—2, N 9.—P. 911—918.
39. Guigliano D., Torella R., Sgambatos S. A comparative study of metabolic and hormonal response to somatostatin and propranolol in man // Acta Diabetol. Lat. Amer.—1979.—16, N 1.—P. 77—81.
40. Guillemain R. A summary of current studies with somatostatin, growth hormone releasing factor // Clin. Res.—1983.—31, N 3.—P. 338—341.
41. Hahn H. J., Gottschling H. D., Woltanski P. Effect of somatostatin on insulin secretion and cAMP content of isolated pancreatic rat islets // Metabolism.—1978.—27, N 9, Suppl. 1.—P. 1291—1294.
42. Havlicek V., Friesen H. G. Comparison of behavioral effects of somatostatin and beta-endorphin in animals // Central nervous system effects of hypothalamus hormones and other peptides.—New York: Raven press, 1979.—P. 381—402.
43. Hermansen K., Christensen S. E., Orskov H. The significance of the Na⁺/K⁺ pump for somatostatin release // Hormone and Metabol. Res.—1980.—12, N 1.—P. 23—25.
44. Hoosain N. M., Geerd R. S. Identification of glucagon receptors in rat brain // Proc. Natl. Acad. Sci. USA.—1984.—81.—P. 4368—4372.
45. Iversen L. L., Lee C. M., Gilbert R. F. et al. Regulation of neuropeptide release // Proc. Roy. Soc. London (B).—1980.—210.—P. 91—111.
46. Jaspan J. B., Huen A., Morley C., Rubenstein A. H. Hepatic metabolism of glucagon // Clin. Res.—1977.—25.—P. 496A.
47. Kadowaki S., Taminato T., Chiba I. et al. Liberation of somatostatin from isolated perfused rat pancreas // Diabetes.—1979.—28, N 6.—P. 600—603.

48. Kanatsuka A., secretion from rats // Endocrinol.
49. Klaff L. J., Bantion by somatostatin level i
- 104.—P. 91—99
50. Leclercq-Meyer the ventral an
- 1985.—21, N 1
51. Lumpkin M. D. mone by intrac
- 1981.—211
52. Mackes K., Ito
53. Merimee T. J. dwarfs with di
54. Müller W. A., diabetes. Respc
- P. 109—115.
55. Murphy W. A., hormone secret
- 109, N 2.—P. 4
56. Ojeda S. R., Ne
- nism by which
- in vitro studies
57. Orsi L. The mi
- P. 1303.
58. Pace C. S., Tar
- Diabetes.—1981
59. Patel Y. C., Ra
- Engl. J. Med.—
60. Patel Y. C., An
- of insulin, gluc
- 217.—P. 1155—
61. Patton G. S., I
- tosatoin (IRS)
62. Perez A. F. C.
- Rev. Iber. Endoc
63. Philips L. S., I
- 312.—P. 438.
64. Potter D. E., Ba
- ma glucose. Gl
- and Metabol. Re
65. Pozejsky T., Tai
- studies with glu
66. Rabkin M., Blu
- cytes incubated
- containing gluc
- 225.—P. 761—7
67. Redekopp C., Li
- mone release in
- N 4.—P. 277—2
68. Reichlin S. Som
69. Ricci G. J., Or
- on different fra
- 562.
70. Ridgway E. C.,
- the release of t
- vitro // Endocri
71. Rizza R. A., Cr
- hormone in hum
- alpha- and beta
- rates after insu
72. Rosak C., Vogel
- wing insulin-in
- 346.
73. Rubinow D. R.,
- Arch. Gen. Psych
74. Samols E., Mar
- cet.—1965.—2.—
75. Samols E., Hur
- lism.—1976.—25
76. Schonbrunn A.,
- releasing hormo
- P. 190—198.

48. Kanatsuka A., Makino M., Matsushima J. et al. Effect of glucose on somatostatin secretion from isolated pancreatic islets of normal and streptozotocin diabetic rats // *Endocrinology*.—1981.—109, N 2.—P. 652—657.
49. Klaff L. J., Barron J. L., Levitt N. S. et al. Inhibition of pancreatic hormone secretion by somatostatin-28 and somatostatin-14 in man // *Acta endocrinol.*—1983.—104.—P. 91—95.
50. Leclercq-Meyer V., Marchand J., Malaisse W. J. Insulin and glucagon release from the ventral and dorsal parts of the perfused pancreas of the rat // *Hormone Res.*—1985.—21, N 1.—P. 19—32.
51. Lumpkin M. D., Negro-Vilar A., McCann S. M. Paradoxical elevation of growth hormone by intraventricular somatostatin: possible ultrashort-loop feedback // *Science*.—1981.—211, N 4486.—P. 1072—1074.
52. Mackes K., Iton M., Greene K., Gerish J. Radioimmunologic determination of somatostatin level in human plasma // *Diabetes*.—1981.—30, N 9.—P. 728—735.
53. Merimee T. J. A follow-up study of vascular disease in growth hormone-deficient dwarfs with diabetes // *New Engl. J. Med.*—1978.—298.—P. 1217—1222.
54. Müller W. A., Faloona G. R., Unger R. H. et al. Abnormal alpha cell function in diabetes. Response to carbohydrate and protein injection // *Ibid.*—1970.—283.—P. 109—115.
55. Murphy W. A., Meyers C. A., Coy D. H. Potent, highly selective inhibition of growth hormone secretion by position 4 somatostatin analogs // *Endocrinology*.—1981.—109, N 2.—P. 491—495.
56. Ojeda S. R., Negro-Vilar A., Arimura A., McCann S. M. On the hypothalamic mechanism by which prostaglandins E₂ stimulates growth hormone release. In vivo and in vitro studies // *Neuroendocrinology*.—1980.—31.—P. 1—7.
57. Orsi L. The microanatomy of the islets of Langerhans // *Metabolism*.—1976.—25.—P. 1303.
58. Pace C. S., Tarvin J. T. Somatostatin: mechanism of action in pancreatic B-cells // *Diabetes*.—1981.—30.—P. 836—842.
59. Patel Y. C., Rao K., Reichlin S. Somatostatin in human cerebrospinal fluid // *New Engl. J. Med.*—1977.—296.—P. 529—533.
60. Patel Y. C., Amherdt M., Orsi L. Quantitative electron microscopic autoradiography of insulin, glucagon and somatostatin binding sites on islets // *Science*.—1982.—217.—P. 1155—1156.
61. Patton G. S., Ipp E., Dobbs R. E. et al. Studies on pancreatic immunoreactive somatostatin (IRS) release // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*.—1977.—74.—P. 2140—2143.
62. Perez A. F. C. Hipotesis actuales que conciernen al papel fisiológico del glucagón // *Rev. Iber. Endocrinol.*—1970.—17.—P. 31—46.
63. Phillips L. S., Vassilopoulou-Sellin R. Somatomedin // *New Engl. J. Med.*—1980.—312.—P. 438.
64. Potter D. E., Bornett J. W., Woodson L. C. Catecholamine-induced changes in plasma glucose. Glucagon and insulin in rabbits. Effects of somatostatin // *Hormone and Metabol. Res.*—1978.—10, N 5.—P. 373—377.
65. Pozejsky T., Taucredi R. D., Moxley T. et al. Metabolism of forearm tissues in man: studies with glucagon // *Diabetes*.—1976.—25.—P. 128—135.
66. Rabkin M., Blum J. J. Quantitative analysis of intermediary metabolism in hepatocytes incubated in the presence and absence of glucagon with a substrate mixture containing glucose, ribose, fructose, alanine and acetate // *Biochem. J.*—1985.—225.—P. 761—786.
67. Redekopp C., Livesey J., Donald R. A. Suppression and stimulation of growth hormone release in sheep by somatostatin analogs // *J. Endocrinol. Invest.*—1984.—7, N 4.—P. 277—281.
68. Reichlin S. Somatostatin // *New Engl. J. Med.*—1983.—309, N 25.—P. 1556—1563.
69. Ricci G. J., Orci L., Coulon J. M. Cholestatic action of somatostatin in the rat: effect on different fractions of bile secretion // *Gastroenterology*.—1981.—81.—P. 552—562.
70. Ridgway E. C., Klibauchi A., Martorano M. A. et al. The effect of somatostatin in the release of thyrotropin and its subunits from bovine anterior pituitary cells in vitro // *Endocrinology*.—1983.—112, N 6.—P. 1937—1942.
71. Rizza R. A., Cryer P. E., Gerich J. E. Role of glucagon, catecholamines and growth hormone in human glucose counterregulation. Effects of somatostatin and combined alpha- and beta-adrenergic blockade on plasma glucose recovery and glucose flux rates after insulin-induced hypoglycemia // *J. Clin. Invest.*—1979.—64.—P. 62—71.
72. Rosak C., Vogel D., Althoff P. H. et al. Hormonal and metabolic parameters following insulin-induced hypoglycemia // *Endocrinologie*.—1982.—79, N 3.—P. 337—346.
73. Rubinow D. R., Gold P. W., Post R. M. et al. CSF somatostatin in affective illness // *Arch. Gen. Psychiatry*.—1983.—40.—P. 409—412.
74. Samols E., Marris G., Marks V. Promotion of insulin secretion by glucagon // *Lancet*.—1965.—2.—P. 415—417.
75. Samols E., Hureis J. Intraislet negative insulin-glucagon feedback // *Metabolism*.—1976.—25.—P. 1495—1497.
76. Schonbrunn A., Tashjian A. H. Modulation of somatostatin receptors by thyrotropin-releasing hormone in a clonal pituitary cell strain // *J. Biol. Chem.*—1980.—255.—P. 190—198.

77. Schusdziarra V., Roniller D., Unger R. H. et al. Oral administration of somatostatin reduces postprandial plasma triglycerides, gastrin and gut glucagon like immunoreactivity // *Life Sci.*—1979.—24.—P. 1595—1600.
78. Schusdziarra V. Somatostatin—a regulating modulator connecting nutrient entry and metabolism // *Hormone and Metabol. Res.*—1980.—12, N 11.—P. 563—577.
79. Schusdziarra V., Zyznar E., Raniller D. Splanchnic somatostatin: a hormonal regulator of nutrient homeostasis // *Science.*—1980.—207, N 4430.—P. 530—532.
80. Sherwin R. S., Felig P. Glucagon and blood sugar // *New Engl. J. Med.*—1976.—294.—P. 1238—1239.
81. Sherwin R. S., Fisher M., Hendler R., Felig P. Hyperglucagonemia and blood glucose regulation in normal, obese, and diabetic subjects // *Ibid.*—P. 455—461.
82. Sherwin R. S., Felig P. Glucagon physiology in health and disease // *International review of physiology.*—Baltimore: University Park press, 1977.—Vol. 16.—P. 151.
83. Shimatsu A., Kato Y., Matsushita N. et al. Effects of glucagon, neurotensin and vasoactive intestinal polypeptide on somatostatin release from perfused rat hypothalamus // *Endocrinology.*—1982.—110.—P. 2113—2117.
84. Sorensen K. V., Christensen S. E., Dupont E. et al. Low somatostatin content in cerebrospinal fluid in multiple sclerosis: an indicator of disease activity // *Acta neurol. scand.*—1980.—61.—P. 186—191.
85. Srikant C. B., Patel Y. C. Somatostatin analogs: dissociation of brain receptor binding affinities and pituitary actions in the rat // *Endocrinology.*—1981a.—108.—P. 341—343.
86. Srikant C. B., Patel Y. C. Somatostatin receptors: identification and characterization in the rat brain membranes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*—1981b.—78.—P. 3930—3934.
87. Starke A., Keck E., Berger M. et al. Effects of calcium and calcitonin on circulating levels of glucagon and glucose in diabetes mellitus // *Diabetologia.*—1981.—20, N 5.—P. 547—552.
88. Taborsky G. J., Smith P. H., Porte D. Interaction of somatostatin with the A and B cells of the endocrine pancreas // *Metabolism.*—1978.—27, N 9, Suppl. 1.—P. 1299—1302.
89. Tannenbaum G. S. Evidence for autoregulation of growth hormone secretion via the central nervous system // *Endocrinology.* 1980.—7, N 6.—P. 2117—2120.
90. Tannenbaum G. S., Ling N., Brasean P. Somatostatin-28 is longer acting and more selective than somatostatin-14 on pituitary and pancreatic hormone release // *Ibid.*—1982.—111, N 1.—P. 101—107.
91. Tannenbaum G. S. Growth hormone-releasing factor: direct effects on growth hormone, glucose and behaviour via the brain // *Science.*—1984.—226.—P. 464—466.
92. Terry L. C., Rorstad O. P., Martin J. B. The release of biologically and immunologically reactive somatostatin from perfused hypothalamic fragments // *Endocrinology.*—1980.—107, P. 794—800.
93. Thomas W. E. G. Somatostatin—the long last central chalone // *Med. Hypotheses.*—1980.—6.—P. 919—927.
94. Toyota T., Sabo S., Kudo M. et al. Secretory regulation of endocrine pancreatic cyclic AMP and glucagon secretion // *J. Clin. Endocrinol.*—1975.—41.—P. 81—89.
95. Unger R. H., Orsi L. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus // *Lancet.*—1975.—4.—P. 14.
96. Unger R. H., Orsi L. Possible roles of the pancreatic D-cell in the normal and diabetic states // *Diabetes.*—1977.—26, P. 241—244.
97. Unger R. H., Dobbs R. E., Orsi L. Insulin, glucagon, and somatostatin secretion in the regulation of metabolism // *Ann. Rev. Physiol.*—1978.—40.—P. 307—343.
98. Uvnäs-Wallenstein K. Luminal secretion of gut peptides // *Clin. Gastroenterol.*—1980.—9.—P. 545—553.
99. Van Hallie Ch. M., Fernstrom J. D. In vitro studies of somatostatin-14 and somatostatin-28 biosynthesis in rat hypothalamus // *Endocrinology.*—1983.—113, N 4.—P. 1210—1217.
100. Vierhapper H., Grubeck-Loebenstein B., Bratush-Marrian P. et al. The impact of euglycemia and hypoglycemia on stimulated pituitary hormonal release in insulin-dependent diabetics // *J. Clin. Endocrinol.*—1981.—52, N 6.—P. 1230—1234.
101. Ward F. R., Leblanc H., Yen S. C. The inhibitory effect of somatostatin on growth hormone, insulin and glucagon secretion in diabetes mellitus // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.*—1975.—41, N 3.—P. 527—532.

Киев, ин-т эндокринологии и обмена веществ
М-ва здравоохранения УССР

Поступила 27.03.87

Методики

УДК 612.816+002.7

Устройство д

В. Б. Феник

В электрофизиологическом блоке димо блокирован. Это осуществляется с помощью лигатуры блока [7], лок нерва [2, 5, 6]. вания, поскольку вам достигается повреждает нерв. В одном случае не протекает охлаждение водниковый микромента чаще под давать электрон и быстрее изменение необходимости.

В настоящее время возбуждения нами охлаждающей и электронной микроохлаждителем.

Охлаждение выносного узла талей корпуса водностью (фото к охлаждающей рабочий конец слоем серебра, нерва. Теплоизо из деталей корпуса охладителя, выносной патрубки (жидкости. С помощью средней блонны выбрана так денция нерва, нервом располаг пластины снижения дополнительная ры в зоне охлаждения электронной ста укреплен термометр.