

51. *Shelby J., Wakely E., Corry R. J.* Suppressor cell induction in donor specific trans-fused mouse heart recipients // *Surgery*.— 1984.— 96, N 1.— P. 296—299.
52. *Sicard R. E.* Hormones, neurosecretions, and growth factors as signal molecules for intercellular communication // *Develop. Comparative. Immunol.*— 1986.— 10, N 1.— P. 269—272.
53. *Taniguchi K., Koga Y., Kato M., Nomoto K.* The in vivo regulation of splenic T cell population by the prostaglandin-mediated system // *J. Clin. Lab. Immunol.*— 1984.— 14, N 4.— P. 195—203.
54. *Uglesity A., Kreisberg J. I., Levin L.* Stimulation of arachidonic acid metabolism in rat kidney mesangial cells by bradykinin, antidiuretic hormone and their analogues // *Prostagland. Leuk. Med.*— 1983.— 10, N 1.— P. 83—93.
55. *Vercammen C., Ceuppens J. L.* Prostaglandin E₂ inhibits human T cell proliferation after crosslinking of the CD3-Ti complex by directly affecting T cells at an early step of the activation process // *Cell Immunol.*— 1987.— 104, N 1.— P. 24—36.
56. *Villa M. L., Valenti F., Mantovani M.* Modulation of natural killing by cyclo- and lipo-oxygenase inhibitors // *Immunology*.— 1988.— 63, N 1.— P. 93—97.
57. *Waymack J. P., MD, Gallon L., Barcelli U. MD et al.* Effect of blood transfusions on immune function: III. Alterations in macrophage arachidonic acid metabolism // *Arch. Surg.*— 1987.— 122, N 1.— P. 56—62.
58. *Webb D. R., Nowowiejski I.* Control of suppressor cell activation via endogenous prostaglandin synthesis: the role of T cells and macrophages // *Cell Immunol.*— 1986.— 63, N 2.— P. 321—326.
59. *Wolf M., Droege W.* Inhibition of cytotoxic responses by prostaglandin E₂ in the presence of interleukin 2 // *Cell Immunol.*— 1982.— 72, N 2.— P. 286—293.
60. *Yunis E. J., Greenberg L. J.* Immunopathology of aging // *Fed. Proc.*— 1974.— 33, N 4.— P. 2017—2019.
61. *Zlotnik A., Shimonkevitz R., Kappler J., Marrack P.* Effect of prostaglandin E₂ on the gamma-interferon induction of antigen-presenting ability in P388D1 cells and on interleukin 2 production by T cell hybridomas // *Cell Immunol.*— 1985.— 90, N 1.— P. 154—166.

Ин-т геронтологии АМН СССР, Киев

Материал поступил
в редакцию 23.01.89

УДК 612.4.018

П. М. Павлюк

Современные представления о механизме действия глюкагона на углеводный обмен

Глюкагон играет важную роль в регуляции различных сторон обмена веществ в организме человека и многих животных, оказывая в большинстве случаев влияние, противоположное влиянию инсулина. В настоящее время наиболее детально изучено действие глюкагона на обменные процессы в печени, мышцах и жировой ткани. Глюкагон в клетках этих тканей усиливает протеолиз и липолиз, а в печени индуцирует глюконеогенез и распад гликогена. В общих чертах механизм действия глюкагона на клетки подобен таковому инсулина: взаимодействие со специфическим мембранным рецептором и реализация эффектов по нескольким пострецепторным путям, важнейшим из которых является, по-видимому, цАМФ-зависимое фосфорилирование ферментативных и регуляторных белков [17, 34, 39, 44, 58].

Рецепторы для глюкагона выявлены в плазматических мембранах клеток у многих организмов [27, 34, 39, 58]. Солюбилизованные из плазматических мембран рецепторы глюкагона имеют следующие физико-химические характеристики: коэффициент седиментации — 4,3 S, радиус Стокса — 6,3 нм и молекулярную массу — 119 000 Д, хотя при электрофорезе в полиакриламидном геле в денатурирующих условиях рецептор глюкагона имеет значительно меньшую молекулярную массу — 63 000 Д [28, 34], что указывает на субъединичное строение этого рецептора. Связывание глюкагона с мембранными рецепторами может

существенно изменяться под влиянием ряда гормонов и низкомолекулярных веществ, а также при некоторых экстремальных воздействиях. Так, связывание глюкагона со специфическими рецепторами плазматических мембран заметно увеличивается при регенерации печени: через 4 ч после частичной гепатэктомии — в два раза, а через 24 ч — в четыре раза, причем эффективность связывания глюкагона со специфическими рецепторами снижалась при этом на 25 % под влиянием инсулина и не изменялась при воздействии соматостатина [66]. Обнаружено также, что на связывание глюкагона с рецептором оказывают влияние двухвалентные катионы и гуанозинтрифосфат [33, 37].

Взаимодействие глюкагона со специфическим рецептором плазматических мембран ведет к активации аденилатциклазы и существенно повышению в клетках содержания цАМФ, а это приводит к увеличению активности цАМФ-зависимой протеинкиназы и более интенсивному фосфорилированию ферментативных и регуляторных белков [34, 58]. Фосфорилирование белков таким путем может приводить не только к повышению, но и к снижению активности ферментативных белков, регулирующих различные стороны обмена углеводов и липидов.

Некоторые эффекты глюкагона, вероятно, опосредуются другой сигнальной системой — фосфатидилинозитидной, медиаторами гормональных сигналов в которой являются инозитолтрифосфат и диацилглицерин, индуцирующие как цАМФ, так и фосфорилирование различных белков (в большинстве случаев, по-видимому, отличных от тех белков, фосфорилирование которых осуществляется цАМФ-зависимыми протеинкиназами), регулируя таким образом ряд метаболических процессов в клетках [13]. Обнаружено, что глюкагон не только повышает содержание диацилглицерина, но и значительно усиливает влияние адреналина и ангиотензина на концентрацию диацилглицерина в клетках.

Многочисленными исследованиями установлено, что в действии глюкагона на обмен углеводов и липидов важным моментом является его влияние на синтез многих ферментных белков и избирательную деградацию ряда ферментов [44, 48, 57, 60, 64]. Индуцирующее действие глюкагона на синтез белков опосредовано в большинстве случаев увеличением содержания цАМФ и цАМФ-зависимого фосфорилирования, так как цАМФ-зависимые протеинкиназы способны проникать в клеточные ядра и изменять интенсивность транскрипции генов, причем в некоторых генах может наблюдаться как усиление, так и подавление последней [18, 26, 31, 59, 61]. Индуцируемая глюкагоном избирательная деградация белков также, по-видимому, опосредована увеличением содержания цАМФ в клетках [64].

Стимулирующее влияние глюкагона на активность ряда ферментов обусловлено усилением синтеза этих белков на уровне транскрипции и посттранскрипционных уровнях (повышении стабильности мРНК и усилении работы самого аппарата трансляции, что обеспечивается усилением фосфорилирования одного из белков рибосом — белка S6) [62]. Оказалось, что инсулин усиливает функционирование белок-синтезирующего аппарата также путем усиления фосфорилирования рибосомного белка, хотя характер фосфорилирования белка S6 рибосом под влиянием глюкагона и инсулина существенно различается [62]. Обусловлено это, вероятно, особенностями протеинкиназ, активность которых индуцируется этими двумя гормонами.

Определенное значение в механизме действия глюкагона имеет его влияние на активность фермента, разрушающего цАМФ, т. е. фосфодиэстеразы цАМФ, причем не всех ее форм, а только тех, которые ассоциированы с плазматическими мембранами клеток [25]. Кроме того, было обнаружено, что глюкагон способен блокировать эффект инсулина на фосфодиэстеразу цАМФ. Эти эффекты глюкагона опосредованы, вероятно, фосфорилированием ГТФ-связывающих белков протеинкиназой С, активность которой, в свою очередь, увеличивается вследствие повышения содержания диацилглицерина глюкагоном [25]. Это подтверждается тем, что форболовые эфиры, являющиеся активаторами протеин-

киназы С, снижают эффективность блокирующее действие активности фосфодиэстеразы.

Все приведенные в действии глюкагона на влияния глюкагона на уровня глюкозы в крови, продукции гепатоцитами, пада гликогена и части и липолиза при обновлении ткани и печени установлено, что введение людям ведет к пятикратному и двукратному, причем содержание инсулина. Но этот эффект глюкагона этого гормона и оставшейся адаптации клеток таты были получены в глюкагона, соматостатина, ной связи между из глюкагона на образование можно, что при этом и инсулина на уровне рических мембран гепатолается решающим фактором образования глюкозы [64].

Рассматривая влияние глюкагона на липиды, учитывают и действие : как липиды являются о козы. В жировой ткани липидов, а с другой — свободных жирных кислот активацией ферментов угнетении синтеза в действие глюкагона на липидный обмен усилением липидных кислот, регистра, и более длительным после введения глюкагона, а фаза в действии глюкагона вводили больным с недостаточностью первой фазы, вероятно, повышением инсулина, который и о

В гепатоцитах глюкагон стимулирует синтез жирных кислот, но не холестерина. быстро (уже через 5—10 мин) синтеза ферментов, как КоА-карбоксилазы и в результате увеличения активности активности цАМФ-зависимого липолиза в гепатоцитах триацилглицерин, жирных кислот, хотя с ным их окислением [38] содержание кетоновых тел выражено [38].

Повышенное образование в значительной мере за

киназы С, снижают эффект глюкагона на аденилатциклазу и снимают блокирующее действие этого гормона на индуцируемую инсулином активность фосфодиэстеразы цАМФ [22, 25].

Все приведенные выше данные свидетельствуют о многостороннем действии глюкагона на клетки, на обмен углеводов в них. Результатом влияния глюкагона на обмен углеводов и липидов является увеличение уровня глюкозы в крови преимущественно за счет повышенной ее продукции гепатоцитами, причем у сытых людей и животных за счет распада гликогена и частичного липолиза, а у голодных — глюконеогенеза и липолиза при одновременном ингибировании синтеза липидов в жировой ткани и печени [3, 5, 12, 49]. При обследовании людей было установлено, что введение глюкагона с большой скоростью здоровым людям ведет к пятикратному увеличению содержания этого гормона в крови и двукратному повышению интенсивности образования глюкозы, причем содержание инсулина при этом существенно не изменялось [20]. Но этот эффект глюкагона не был продолжительным, хотя содержание этого гормона и оставалось повышенным, что свидетельствует о быстрой адаптации клеток печени к действию глюкагона. Близкие результаты были получены в экспериментах с комплексным введением глюкагона, соматостатина и инсулина, что показало отсутствие выраженной связи между изменением содержания инсулина и влиянием глюкагона на образование глюкозы в гепатоцитах [20]. Вполне возможно, что при этом изменяется эффективность действия глюкагона и инсулина на уровне рецепции этих гормонов рецепторами плазматических мембран гепатоцитов, в связи с чем количество гормона не является решающим фактором во влиянии гормонов на интенсивность образования глюкозы [29].

Рассматривая влияние глюкагона на обмен углеводов, необходимо учитывать и действие этого гормона на синтез и распад липидов, так как липиды являются одним из источников субстратов для синтеза глюкозы. В жировой ткани глюкагон, с одной стороны, подавляет синтез липидов, а с другой — активирует липолиз и увеличивает содержание свободных жирных кислот в клетках. Этот эффект глюкагона обусловлен активацией ферментов, катализирующих распад липидов, при общем угнетении синтеза белка в адипоцитах [49]. Обнаружено, что действие глюкагона на липолиз осуществляется двумя фазами: кратковременным усилением липолиза и повышением содержания свободных жирных кислот, регистрируемых уже на пятой минуте действия гормона, и более длительным усилением липолиза, отмечающемся через 2 ч после введения глюкагона. Длительность второй фазы около 6 ч. Вторая фаза в действии глюкагона на липолиз отсутствует, если глюкагон вводили больным с инсулинзависимым сахарным диабетом [3]. Кратковременность первой фазы действия глюкагона на липолиз обусловлена, вероятно, повышением содержания глюкозы в организме, а также инсулина, который и оказывает антилиполитический эффект.

В гепатоцитах глюкагон также усиливает липолиз и ингибирует синтез жирных кислот, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности, но не холестерина. Эти эффекты глюкагона проявляются очень быстро (уже через 5—15 мин) и обусловлены резким торможением синтеза ферментов, катализирующих образование липидов (ацетил-КоА-карбоксилазы и синтетазы жирных кислот), в основном, в результате увеличения активности аденилатциклазы, содержания цАМФ и активности цАМФ-зависимых протеинкиназ [15]. Активация глюкагоном липолиза в гепатоцитах обеспечивается быстрым усилением активности триацилглицеринлипазы и увеличением количества свободных жирных кислот, хотя это увеличение сопровождается более интенсивным их окислением [38]. В результате этого значительно повышается содержание кетоновых тел, причем у молодых организмов это более выражено [38].

Повышенное образование глюкозы в гепатоцитах обеспечивается в значительной мере за счет интенсификации распада гликогена под

влиянием глюкагона. Этот эффект глюкагона изучен достаточно хорошо. Активация распада гликогена обусловлена повышением активности фосфорилазы, активизирующейся, в свою очередь, цАМФ-зависимой протеинкиназой [44]. Установлено также, что цАМФ-зависимая протеинкиназа фосфорилирует и гликогенсинтетазу, инактивируя таким образом этот фермент и подавляя синтез гликогена [2]. За счет этого механизма осуществляется синхронная регуляция синтеза и распада гликогена глюкагоном. Действие глюкагона на синтез и распад гликогена выявляется уже в первые минуты действия гормона, что обусловлено быстрым протеканием синтеза цАМФ и цАМФ-зависимого фосфорилирования ферментов обмена гликогена, но в более поздние периоды действия глюкагона изменяется и количество этих ферментов за счет влияния глюкагона на их синтез [44]. Изучение зависимости эффектов глюкагона на синтез и распад гликогена от содержания инсулина показало, что хотя инсулин и блокирует влияние глюкагона на обмен гликогена, но механизмы этого воздействия инсулином довольно своеобразны, так как инсулин влияет не на цАМФ-зависимое фосфорилирование киназы фосфорилазы и гликогенсинтетазы, а активирует дефосфорилирующие фосфатазы и гликогенсинтетазу [2].

Стимулирующее действие глюкагона на образование глюкозы гепатоцитами в значительной мере определяется влиянием этого гормона на гликолиз и глюконеогенез. Влияние глюкагона на данные метаболические процессы реализуется через изменение синтеза и активности ферментов, катализирующих течение ключевых реакций гликолиза и глюконеогенеза. Под действием глюкагона значительно увеличиваются активность фосфоенолпируваткарбоксикиназы и синтез этого фермента преимущественно на уровне транскрипции соответствующего гена, а активность и синтез некоторых типов пируваткиназы резко понижаются [8, 48, 51]. Эффект глюкагона на активность ферментов глюконеогенеза и гликолиза проявляется уже в первые минуты действия гормона и в значительной мере обусловлен цАМФ-зависимым фосфорилированием белков.

Существенным моментом в активации глюкагоном глюконеогенеза является интенсификация этим гормоном систем транспорта аминокислот в гепатоцитах [14]. Расчеты показывают, что стимуляция глюкагоном глюконеогенеза почти на 90 % обусловлена торможением активности ключевого фермента гликолиза — пируваткиназы [57]. Глюкагон полностью подавляет активность пируваткиназы, индуцированную углеводами, причем этот эффект глюкагона также модулировался цАМФ и не зависел от инсулина [41, 60]. Вместе с тем добавление инсулина к преинкубированным с глюкагоном гепатоцитам приводит к реактивации пируваткиназы в течение 1 ч, что обусловлено активацией фосфатазы пируваткиназы [35].

Многочисленными исследованиями установлено, что в действии глюкагона на образование глюкозы важное значение имеет активация митохондриальных функций путем усиления транспорта субстратов в митохондрии, интенсификации реакций окислительного фосфорилирования и активация многих ферментных комплексов в этих органеллах [16, 21, 24, 32, 46, 53, 54, 63]. Обусловлено это тем, что все субстраты, включающие глюкозу, при действии глюкагона и цАМФ, обязательно должны пройти через митохондрии. Хотя действие глюкагона на митохондрии многоплановое, часть его эффектов опосредована, вероятно, изменением уровня ионов кальция в этих органеллах [32]. Глюкагон снижает запасы кальция в митохондриях. При высоких концентрациях кальция в органеллах транспорт субстратов в митохондрии усиливается, но при этом эффект глюкагона и цАМФ на транспорт субстратов не проявляется [32]. Глюкагон существенно усиливает окислительное фосфорилирование в митохондриях печени, но механизм этого воздействия глюкагоном отличается от такового тиреоидных гормонов, хотя показано их аддитивное действие на окислительное фосфорилирование [16]. Обнаружено, что длительная инфузия глюкагона может определенным

образом модифицировать митохондрии: снижать рецепторами в ядрах, ных ферментных белков

Установлено, что с кагона на углеводный секрция и содержание при голодании, физиче т. е. в тех случаях, ког же незначительный изб реции глюкагона [30, ется чувствительность жается в более интенс по сравнению с молоды

Выраженное влияни фузируемой поджелуд катионы: калий (от 15 усиливают, а магний гона, причем эффект ис кальция в перфузионис

Установлено, что аргинином и толбутам дочной железе не изм торможение зависимо Поскольку α -клетки ра димо рассмотреть, каи рецию глюкагона и реи ми. Оказалось, что регу не зависит от активн лина все-таки необходи ствие глюкозы уменьш ется тем, что при саха стимуляция секреции в значительно меньшей на (у здоровых людей гона при сахарном ди болизма глюкозы секр шинстве случаев сниж и у здоровых людей, ется в результате нед больных сахарным ди ции α -клеток на изме наружено, что при де на глюкозу непосредс козная регуляция секр ется путем изменения здоровым мужчинам с снижению содержания активности α -клеток, гликемией (за счет ин существенно не измен считают, что секреция ствует подобно рилиз ханизмы действия ин расшифрованными, те тических мембранах α

В регуляции секр холамины и, в частнос толамин на 70 % сниж [58]. Выделяется нор контактирующими с с

образом модифицировать действие тиреоидных гормонов на функции митохондрий: снижать эффективность связывания трийодтиронина с рецепторами в ядрах, таким образом изменяя синтез митохондриальных ферментных белков, кодируемых ядерным геномом [19].

Установлено, что синтез, секреция и эффективность действия глюкагона на углеводный обмен зависят от целого ряда факторов. Так, секреция и содержание глюкагона в крови значительно увеличиваются при голодании, физической нагрузке, ожирении и сахарном диабете, т. е. в тех случаях, когда активируются реакции глюконеогенеза, а даже незначительный избыток глюкозы в крови ведет к подавлению секреции глюкагона [30, 65]. При старении организма заметно повышается чувствительность клеток печени к действию глюкагона, что выражается в более интенсивном образовании глюкозы у пожилых людей по сравнению с молодыми под влиянием глюкагона [56].

Выраженное влияние на секрецию глюкагона изолированной перфузируемой поджелудочной железой оказывают одно- и двухвалентные катионы: калий (от 15 до 40 ммоль/л) и кальций (0,25 ммоль/л) — усиливают, а магний (2,5—7,5 ммоль/л) — тормозит секрецию глюкагона, причем эффект ионов магния предотвращается увеличением ионов кальция в перфузионной жидкости [40].

Установлено, что секреция глюкагона и ее регуляция глюкозой, аргинином и толбутамидом в изолированной перфузируемой поджелудочной железе не изменяется цистамином, хотя при этом наблюдали торможение зависимостей от глюкозы секреции соматостатина [55]. Поскольку α -клетки расположены в островках Лангерганса, то необходимо рассмотреть, какое влияние оказывают β -клетки на синтез и секрецию глюкагона и регуляцию этого процесса глюкозой, аминокислотами. Оказалось, что регуляция глюкозой секреции глюкагона существенно не зависит от активности β -клеток, но определенное количество инсулина все-таки необходимо для того, чтобы α -клетки отвечали на воздействие глюкозы уменьшением синтеза глюкагона [6, 7]. Это подтверждается тем, что при сахарном диабете, когда имеется дефицит инсулина, стимуляция секреции глюкагона в ответ на гипогликемию выражена в значительно меньшей мере, чем при нормальном содержании инсулина (у здоровых людей) [30, 47]. Детальное изучение секреции глюкагона при сахарном диабете показало, что вследствие нарушения метаболизма глюкозы секреция глюкагона на воздействие глюкозы в большинстве случаев снижается, но иногда может оставаться такой же, как и у здоровых людей, хотя динамика секреции этого гормона искажается в результате недостатка инсулина в организме [30, 45]. Лечение больных сахарным диабетом инсулином ведет к восстановлению реакции α -клеток на изменение содержания глюкозы в крови [30, 45]. Обнаружено, что при дефиците инсулина α -клетки способны реагировать на глюкозу непосредственно, а при нормальной функции β -клеток глюкозная регуляция секреции глюкагона в значительной мере осуществляется путем изменения функции β -клеток [6]. Так, введение инсулина здоровым мужчинам в условиях поддержания эугликемии приводит к снижению содержания С-пептида в крови и двукратному повышению активности α -клеток, а если введение инсулина сопровождается гипергликемией (за счет инфузии глюкозы), то секреция глюкагона при этом существенно не изменяется [7]. Ряд исследователей [1, 4, 36, 47, 58] считают, что секреция глюкагона подавляется инсулином, который действует подобно рилизинг-ингибирующему фактору. Однако тонкие механизмы действия инсулина на секрецию глюкагона остаются еще не расшифрованными, тем более, что рецепторы для инсулина в плазматических мембранах α -клеток до сих пор не выявлены [50].

В регуляции секреции глюкагона определенную роль играют катехоламины и, в частности, норадреналин, так как α -адреноблокатор фентоламин на 70 % снижает секрецию глюкагона в ответ на гипогликемию [58]. Выделяется норадреналин, по-видимому, нервными окончаниями, контактирующими с α -клетками. Показано также влияние и ряда дру-

гих гормонов на секрецию глюкагона. Так, при перфузии изолированной поджелудочной железы секреция глюкагона снижалась под влиянием кортизона и в меньшей мере гидрокортизона, но этот эффект глюкокортикоидов наблюдали только при отсутствии глюкозы в среде перфузии [10]. Специфическим ингибитором секреции глюкагона является соматостатин, который оказывает прямое действие на α -клетки поджелудочной железы [23].

Существенным моментом в действии глюкагона на углеводный обмен является влияние глюкагона на синтез, секрецию и эффективность действия других гормонов, оказывающих прямое влияние на различные стороны обмена углеводов. Существенным в этом плане является влияние глюкагона на содержание инсулина и глюкокортикоидов, на эффективность действия тиреоидных гормонов. Так, у здоровых людей под влиянием глюкагона уменьшается содержание гидрокортизона уже через 1 ч, а через 2,5 ч изменения выражены еще в большей мере, причем к этому времени наблюдается максимальное увеличение содержания соматотропина в крови людей [43, 52].

Доказано прямое действие глюкагона на β -клетки поджелудочной железы [50]. Глюкагон взаимодействует со специфическими рецепторами на плазматической мембране β -клеток, что ведет к активации аденилатциклазы и повышению содержания цАМФ в клетках, которое играет важную роль в повышении секреции инсулина этими клетками поджелудочной железы [50]. Изучение регуляции секреции инсулина изолированными островками Лангерганса и изолированными β -клетками показало, что секреция инсулина β -клетками поджелудочной железы крыс в два раза меньше, чем изолированными островками Лангерганса [42]. Вместе с тем, если инкубировать изолированные островки Лангерганса и β -клетки с глюкозой и аминокислотами, то более выраженная стимуляция секреции инсулина наблюдается в островках, а не в изолированных β -клетках: изолированные островки Лангерганса после стимуляции глюкозой и аминокислотами синтезируют в пять раз больше инсулина, чем изолированные β -клетки [42]. Эти данные убедительно свидетельствуют о важной роли других клеток островков в регуляции глюкозой и аминокислотами секреции инсулина. Подтверждается это также экспериментами, в которых к изолированным β -клеткам добавляли изолированные α -клетки поджелудочной железы или дибутирил-цАМФ и смотрели изменение секреции инсулина при стимуляции этого процесса глюкозой и аминокислотами. Оказалось, что наличие α -клеток или дибутирил-цАМФ в среде инкубации β -клеток резко усиливает секрецию инсулина β -клетками в ответ на глюкозу и аминокислоты [42].

Кроме того, было обнаружено, что ингибирующее действие соматостатина и адrenaлина на секрецию инсулина не выявляется в системе с изолированными β -клетками, но четко обнаруживается в экспериментах с изолированными островками Лангерганса [50]. Предполагается, что и в данном случае действие соматостатина и адrenaлина на β -клетки опосредовано изменением секреции глюкагона α -клетками.

Показано также влияние глюкагона на эффективность действия тиреоидных гормонов: глюкагон снимает эффект трийодтиронина на активность митохондриальной малатдегидрогеназы [19].

Таким образом, приведенные выше данные свидетельствуют о том, что глюкагон оказывает существенное влияние на углеводный обмен, принимая участие в сложной полигормональной регуляции синтеза и метаболизма глюкозы. Этот гормон оказывает непосредственное влияние на синтез и активность ферментов, регулирующих обмен углеводов и липидов, но не менее важным моментом в механизме его действия на углеводный обмен является изменение содержания и эффективности действия инсулина, глюкокортикоидов и некоторых других гормонов, регулирующих непосредственно различные стороны обмена углеводов.

P. M. Pavlyuk

RECENT VIEWS ON THE MECHANISM OF ACTION ON THE CARBOHYDRATE

Glucagon is considered for mechanism of action in the complex polyhormonal system being studied. Glucagon exerts its action on the plasma membrane, while its effect is mediated by cAMP-dependent phosphodiesterase, which stimulates carbohydrate synthesis and metabolism of many genes. The glucagon effect is similar to that of some other hormones is an important factor in metabolism.

Research Institute of Endocrinology and Metabolism, Ministry of Public Health of the USSR

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балаболкин М. И., Абрикосов В. А. Глюкагон поджелудочной железы // *Эндокринология*.— 1984.— № 5.— С. 16—18.
2. Кендыш И. Н. Значение глюкагона в регуляции углеводного обмена // *Эндокринология*.— 1979.— № 7.
3. Кендыш И. Н. Регуляция углеводного обмена // *Эндокринология*.
4. Левченко Т. П. Изучение действия глюкагона на β -клетки поджелудочной железы // Пробл. эндокринологии.
5. Николов Н. А., Абуд Ф. А., Димитров В. В. Действие глюкагона на β -клетки поджелудочной железы // *Успехи физиол. журн.*
6. Asplin C. M., Hollander P. Glucagon release by epinephrine in pancreatic A cell in vivo? // *Endocrinology*.
7. Asplin C. M., Raghu P., Doherty D. H. Glucagon release independent of B-cell stimulation? // *Endocrinology*.
8. Ayuso-Parrilla M. S., Parilla A. Glucagon: Its action in the rat // *Glucagon: Its action in the rat*.— Springer-Verlag, 1977.— P. 4.
9. Bandison M. S. Effect of glucagon on the release of insulin from the rat // *Chem. and Biophys. Res. Commun.*
10. Barseghian G., Levine R., Langerman A. and glucagon secretion // *Endocrinology*.
11. Beard J. C., Weinberg C. J. Glucagon release by epinephrine in the rat // *Endocrinology*.
12. Beynen A. C., Ceelen M. J. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
13. Bocckino S. B., Blackmore P. J. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
14. Bracy D. S., Schenkerman D. J. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
15. Brass E. P., Alford C. E. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
16. Breton L., Clot J.-P., Baudouin J. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
17. Calle C., Sanchez-Casas P. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
18. Chrapkiewicz N. B., Beale G. L. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
19. Dillman W. H., Oppenheim J. S. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.
20. Fradette J., Shamoon H. Glucagon release by epinephrine in isolated hepatocytes // *Endocrinology*.

Физиол. журн., 1990, т. 36

RECENT VIEWS ON THE MECHANISM OF GLUCAGON ACTION ON THE CARBOHYDRATE METABOLISM

Glucagon is considered for mechanisms of its action on the carbon metabolism, its significance in the complex polyhormonal regulation of the glucose synthesis and metabolism being studied. Glucagon exerts its effect on cells through specific receptors arranged on the plasma membrane, while its effect on the carbohydrate metabolism is mediated, mainly, by cAMP-dependent phosphorylation of some proteins participating in regulation of carbohydrate synthesis and metabolism including the proteins controlling expression of many genes. The glucagon effect on the level and efficiency of the action of insulin and some other hormones is an important link in the glucagon action on the carbohydrate metabolism.

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Балабошкин М. И., Абрикосова С. Ю. Гормональная функция островкового аппарата поджелудочной железы при сахарном диабете // Пробл. эндокринологии.— 1984.— № 5.— С. 16—18.
2. Кендыш И. Н. Значение глюкагона в регуляции метаболизма // Успехи соврем. биологии.— 1979.— 87, № 7.— С. 359—369.
3. Кендыш И. Н. Регуляция углеводного обмена.— М.: Медицина, 1985.— 272 с.
4. Левченко Т. П. Изучение чувствительности к инсулину у больных сахарным диабетом // Пробл. эндокринологии.— 1984.— № 5.— С. 13—16.
5. Николов Н. А., Абуд Ф. А., Сиракова И. А. Глюкагон, его общее и локальное действие // Успехи физиол. журн.— 1979.— 10, № 4.— С. 23—51.
6. Asplin C. M., Hollander P. M., Palmer J. P. How does glucose regulate the human pancreatic A cell in vivo? // Diabetologia.— 1984.— 24, N 3.— P. 203—207.
7. Asplin C. M., Raghu P., Dornan T., Palmer J. P. Glucose regulation of glucagon secretion independent of B-cell activity // Metabolism.— 1983.— 32, N 3.— P. 292—295.
8. Ayuso-Parrilla M. S., Parilla R. Regulation of hepatic gluconeogenesis by glucagon in the rat // Glucagon: Its role in physiology and clinical medicine.— New York etc.: Springer-Verlag, 1977.— P. 437—458.
9. Bandison M. S. Effect of arginine and glucagone on perfused purified B-cells // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1988.— 151, N 2.— P. 948—953.
10. Barseghian G., Levine R., Epps P. Direct effect of cortisol and cortisone on insulin and glucagon secretion // Endocrinology.— 1982.— 111, N 5.— P. 1648—1651.
11. Beard J. C., Weinberg C., Pfeifer M. A. et al. Modulation of arginine-induced glucagon release by epinephrine and glucose levels in man // J. Clin. Endocrinol.— 1983.— 56, N 6.— P. 1271—1277.
12. Beynen A. C., Ceelen M. J. H. Short-term control of carbohydrate and lipid metabolism in isolated hepatocytes by insulin and glucagon // Endocrinol. exp.— 1982.— 16, N 1.— P. 43—68.
13. Bocchino S. B., Blackmorer P. F., Exton J. H. Stimulation of 1,2-diacylglycerol accumulation in hepatocytes by vasopressin, epinephrine and angiotensin II // J. Biol. Chem.— 1985.— 260, N 26.— P. 14201—14207.
14. Bracy D. S., Schenerman M. A., Killerg M. S. Solubilization and reconstitution of hepatic system A-mediated amino acid transport. Preparation of proteoliposomes containing glucagon-stimulated transport activity // Biochim. et biophys. acta.— 1987.— 899, N 1.— P. 51—58.
15. Brass E. P., Alford C. E., Garrity M. J. Inhibition of glucagon stimulated cAMP accumulation and fatty acid oxidation by E-series prostoglandins in isolated rat hepatocytes // Ibid.— 1990, N 1.— P. 122—135.
16. Breton L., Clot J.-P., Baudry M. Effect of glucagon and 3,5,3'-triiodo-L-thyronine on oxydative phosphorylation of thyroidectomized rat liver mitochondria // Hormone and Metab. Res.— 1983.— 15, N 11.— P. 543—546.
17. Calle C., Sanchez-Casas P., Simon M. A., Mayor P. Binding and action of glucagon in isolated hepatocytes from cortisol-treated rats // Biochem. and Biophys. Res. Commun.— 1987.— 145, N 1.— P. 90—95.
18. Chrapkiewicz N. B., Beale E. G., Graner D. K. Induction of the messenger ribonucleic acid coding for phosphoenolpyruvate carboxykinase in H4-II-E cells. Evidence for a nuclear effect of cyclic AMP // J. Biol. Chem.— 1982.— 257, N 23.— P. 14428—14432.
19. Dillman W. H., Oppenheimer J. H. Glucagon influence the expression of thyroid hormone action. Discrepancies between nuclear triiodothyronine receptor number and enzyme responses // Endocrinology.— 1979.— 105, N 1.— P. 74—79.
20. Fradcin J., Shamoon H., Felig P., Sherwin R. S. Evidence for an important role of changes in rather than absolute concentration of glucose production in humans // J. Clin. Endocrinol.— 1980.— 50.— N 4.— P. 598—603.

21. Fukushima M., Aihara Y., Ichiyama A. Immunochemical studies on induction of rat liver mitochondrial serine: pyruvate aminotransferase by glucagon // *J. Biol. Chem.*—1978.—253, N 4.—P. 1187—1194.
22. Garcia-Sainz J. A., Hernandez-Sotomayor S. M. T., Tussie-Luna M. T. Homologous and heterologous desensitization of one of the pathways of the α_1 -adrenergic action // *Biochim. et biophys. acta.*—1986.—887, N 1.—P. 73—79.
23. Gyr K., Beglinger C., Kohler E. et al. Circulating somatostatin. Physiological regulator of pancreatic function? // *J. Clin. Invest.*—1987.—79, N 6.—P. 1589—1594.
24. Hart A., Balinsky J. B. Hormonal regulation of four urea cycle enzymes in postnatal rat liver in organ culture // *Enzyme.*—1985.—34, N 4.—P. 186—195.
25. Heyworth C. M., Wilson S. P., Gawler D. J., Houslay M. D. The phorbol ester TPA prevents the expression of both glucagon desensitization and the glucagon-mediated block of insulin stimulation of the peripheral plasma membrane cyclic AMP phosphodiesterase in rat hepatocytes // *FEBS Lett.*—1985.—187, N 2.—P. 196—200.
26. Hod Y., Morris S. M., Hanson R. W. Induction by cAMP of the mRNA encoding the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (CTP) from the chicken. Identification and characterization of a cDNA clone for the enzyme // *J. Biol. Chem.*—1984.—259, N 24.—P. 15603—15608.
27. Horuk R., Wright D. E. Partial purification and characterization of the glucagon receptor // *FEBS Lett.*—1983.—155, N 2.—P. 213—217.
28. Iyenger R., Herberg J. T., Rich K. A. Characterization of the hepatic glucagon receptor // *J. Receptor Res.*—1984.—4, N 1/6.—P. 247—265.
29. Kashiwagi A., Harano Y., Konugi K. et al. Reciprocal changes of insulin and glucagon receptors in primary cultured hepatocytes // *J. Biochem.*—1985.—97, N 2.—P. 679—684.
30. Katsura M., Goriya Y., Imura N. et al. Glucagon secretory dynamics. Significance of metabolic normalization and intact autonomic nerve function on glucagon secretion to insulin-induced hypoglycemia in diabetic patients // *J. Jap. Diabet. Soc.*—1985.—28, N 2.—P. 108—109.
31. Kodrashin A. A. Cyclic AMP and regulation of gene expression // *Trends Biochem. Soc.*—1985.—10, N 3.—P. 845.
32. Kuska J., Szczechowska E. Padania nad mechanizmem stymulujacego dzialania glucagonu na secrecje hormonu wzrostu (IR-HH) // *Pol. Arch. Med. Wewn.*—1977.—57, N 3.—P. 183—188.
33. Lipson K. E., Kolhatkar A. A., Maki R. G., Donner D. B. Divalent cations regulate glucagon binding. Evidence for action on receptors-Ns complexes and on receptors uncoupled from Ns // *Biochemistry.*—1988.—27, N 4.—P. 1111—1116.
34. Livingston J. N., Einsrggon K., Backman L. et al. Glucagon receptor of human liver. Studies of its molecular weight and binding properties, and its ability to activate hepatic adenylyl cyclase of non-obese and obese subjects // *J. Clin. Invest.*—1985.—75, N 2.—P. 397—403.
35. Lopez-Alarcon L., Mojena M., Monge L., Feliu J. E. Stimulation of pyruvate kinase phosphatase activity by insulin in isolated rat hepatocytes // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1986.—134, N 1.—P. 292—298.
36. Madsbad S., Hilsted J., Krarup T. et al. The importance of plasma free insulin and counterregulatory hormone for the recovery of blood glucose following hypoglycemia in type I diabetics // *Acta endocrinol.*—1985.—108, N 2.—P. 224—230.
37. Morand C., Romesy C., Demigne C. Modulation of glucagon effects by changes in extracellular pH and calcium // *Biochem. et biophys. acta.*—1988.—968, N 2.—P. 192—202.
38. Okuda Y., Kawai K., Yamashita K. Age-related change in ketone body metabolism: diminished glucagon effect on ketogenesis in adult rats // *Endocrinology.*—1987.—120, N 5.—P. 2152—2157.
39. Padrell E., Herberg J. T., Monastirsky B. et al. The hepatic glucagon receptor: a comparative study of the regulatory and structural properties // *Ibid.*—N 6.—P. 2316—2325.
40. Panzig E., Besch W., Rosenbaum K.-D. et al. The effect of potassium, calcium and magnesium concentration on insulin and glucagon secretion of the perfused dog pancreas // *Exp. and Clin. Endocrinol.*—1985.—86, N 1.—P. 61—68.
41. Pichard A.-L., Munnich A., Meienhofer M.-C. et al. Characterization and metabolic regulation of a liver specific 5.4-kilobase mRNA whose synthesis is transcriptionally induced by carbohydrates and repressed by glucagon and cyclic AMP // *Biochem. J.*—1985.—226, N 3.—P. 637—644.
42. Pipeleers D. G., Schit F. C., In't Veld P. A. et al. Interplay of nutrients and hormones on the regulation of insulin release // *Endocrinology.*—1985.—117, N 3.—P. 824—833.
43. Reiss D., Schlienger J. L., De Yaharpe F., Reville P. Exploration des reserves hypophysaire on hormone somatotrope et corticotrope. Comparaison entre hypoglycemic insulinique et test an glucagon // *Rev. franc. Endocr. Clin.*—1980.—21, N 2.—P. 151—158.
44. Roesler W. J., Khandelwal R. L. Regulation of rat liver glycogen phosphorylase concentration by in vivo relative levels of glucagon and insulin // *Endocrinology.*—1987.—121, N 1.—P. 227—232.
45. Rovira A., Garrote F. J., Pescual J. M. et al. Plasma glucagon and glucagon-like immunoreactive components in type I (insulin-dependent) diabetic patients and normal subjects before and after an oral glucose load // *Diabetologia.*—1985.—28, N 2.—P. 80—86.
46. Rosen R., Noel C., Shore enzyme, carbamoyl-phosphoma 5123D // *Biochim et*
47. Santiago J. V., Clarke W. cagon and growth horm the plasma glucose conce 1980, 51, N 4.—P. 877—
48. Sasaki K., Cripe T. P., 1 pyruvate carboxykinase 1 Chem.—1984.—259, N 24
49. Schneider S. H., Foneber cagon and its interaction 20, N 6.—P. 616—624.
50. Schravendijk C. F. H., For tors on islet cells // *Endo*
51. Schubart U. K. Regulatio by insulin quantitation (transferase, tryptophan 0. 1986.—119, N 4.—P. 17
52. Schwartz S. S., Horwitz unfusion system (artifici logia.—1979.—16, N 3.—
53. Siess E. A., Fahimi F. 1 than activates mitochond Chem.—1981.—362, N 1
54. Siess E. A., Kientsch-Eng ply in mitochondrial ac P. 543—548.
55. Silvestre R. A., Miralles secretion by the perfused Biophys. Res. Commun.—
56. Simonson D. C., DeFronz ced hepatic sensitivity //
57. Sistare F. D., Haynes R. (tion of oxalacetate and i gluconeogenesis in rat hu sin II, and dexamethiso Chem.—1985.—260, N 2
58. Unger R. H. Glucagon p // *Diabetologia.*—1985.—
59. Vaulont S., Munnich A., upper eucariotic gene tra 125, N 1.—P. 135—141.
60. Vaulont S., Munnich A., nal regulation of L-type 1 1986.—261, N17.—P. 762
61. Waterman M., Murdoch of eukariotic gene trans 1985.—229, N 4710.—P.
62. Wettenhall R. E. H., Col of ribosomal protein S6 glucagon // *FEBS Lett.*—
63. Wojtczak A. B., Thienen glucagon treatment, sta glucogen-bound enzymes
64. Wong S. S. C., Woo P. nophosphate of protein P. 443—448.
65. Yagi T. The dynamic pr Analysis with the aid of Folia Endocrinol. Jap.—1
66. Zolman J. C., Reynolds 1 crinol.—1983.—103, Supl

Киев ин-т эндокринологии
М-ва здравоохранения УССР

46. Rosen R., Noel C., Shore G. Effect of glucagon on biosynthesis of the mitochondrial enzyme, carbamoyl-phosphate synthase I, in primary hepatocytes and Morris hepatoma 5123D // *Biochim et biophys. acta.*—1983.—741, N 1.—P. 47—54.
47. Santiago J. V., Clarke W. J., Shah S. D., Cryer P. E. Epinephrine, norepinephrine, glucagon and growth hormone release in association with physiological decrements in the plasma glucose concentration in normal and diabetic man // *J. Clin. Endocrinol.*—1980, 51, N 4.—P. 877—883.
48. Sasaki K., Cripe T. P., Koch S. R. et al. Multihormonal regulation of phosphoenolpyruvate carboxykinase gene transcription. The dominant role of insulin // *J. Biol. Chem.*—1984.—259, N 24.—P. 15242—15251.
49. Schneider S. H., Foneberg S. E., Blackburn G. L. The acute metabolic effects of glucagon and its interactions with insulin in forearm tissue // *Diabetologia.*—1981.—20, N 6.—P. 616—624.
50. Schravendijk C. F. H., Foriers A., Hooghe-Peters E. L. et al. Pancreatic hormone receptors on islet cells // *Endocrinology.*—1985.—117, N 3.—P. 841—848.
51. Schubart U. K. Regulation of gene expression in rat hepatocytes and hepatoma cells by insulin quantitation of messenger ribonucleic acid's coding for tyrosine aminotransferase, tryptophan oxygenase, and phosphoenolpyruvate carboxykinase // *Ibid.*—1986.—119, N 4.—P. 1741—1749.
52. Schwartz S. S., Horwitz D. L., Zehfus B. et al. Use of a glucose controlled insulin unfusion system (artificial beta cell) to control diabetes during surgery // *Diabetologia.*—1979.—16, N 3.—P. 157—164.
53. Stess E. A., Fahimi F. M., Wieland O. H. Evidence that glucagon stabilizes rather than activates mitochondrial functions in rat liver // *Hoppe-Seyler's Z. Physiol. Chem.*—1981.—362, N 12.—P. 1643—1651.
54. Stess E. A., Kientsch-Engel R., Fahimi F. M., Wieland O. H. Possible role of P_i supply in mitochondrial actions of glucagon // *Eur. J. Biochem.*—1984.—141, N 3.—P. 543—548.
55. Silvestre R. A., Miralles P., Moreno P. et al. Somatostatin, insulin and glucagon secretion by the perfused pancreas from the cysteamine-treated rats // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1986.—134, N 3.—P. 1291—1297.
56. Simonson D. C., DeFronzo R. A. Glucagon physiology and aging: evidence for enhanced hepatic sensitivity // *Diabetologia.*—1983.—25, N 1.—P. 1—7.
57. Sistare F. D., Haynes R. C. Estimation of the relative contributions of enhanced production of oxalacetate and inhibition of pyruvate-kinase to acute hormonal stimulation of gluconeogenesis in rat hepatocytes. An analysis of the effects of glucagon, angiotensin II, and dexamethisone on gluconeogenic flux from lactate/pyruvate // *J. Biol. Chem.*—1985.—260, N 23.—P. 12761—12768.
58. Unger R. H. Glucagon physiology and pathophysiology in the light of new advances // *Diabetologia.*—1985.—28, N 8.—P. 574—578.
59. Vaulont S., Munnich A., Maril J. et al. Cyclic AMP as a transcriptional inhibitor of upper eucariotic gene transcription // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1984.—125, N 1.—P. 135—141.
60. Vaulont S., Munnich A., Decaux J.-F., Kahn A. Transcriptional and post-transcriptional regulation of L-type pyruvate kinase gene expression in rat liver // *J. Biol. Chem.*—1986.—261, N17.—P. 7621—7625.
61. Waterman M., Murdoch G. H., Evans R. M., Rosenfeld M. G. Cyclic AMP regulation of eukariotic gene transcription by two discrete molecular mechanisms // *Science.*—1985.—229, N 4710.—P. 267—269.
62. Wettenhall R. E. H., Cohen P., Caudwell B., Holland R. Differential phosphorylation of ribosomal protein S6 in isolated rat hepatocytes after incubation with insulin and glucagon // *FEBS Lett.*—1982.—148, N 2.—P. 207—213.
63. Wojtczak A. B., Thienen W. I. A. D., van. Stimulation of mitochondrial function by glucagon treatment, starvation and by treatment of isolated mitochondria with glucogen-bound enzymes // *Int. J. Biochem.*—1987.—19, N 5.—P. 479—483.
64. Wong S. S. C., Woo P. T. L. Stimulation by glucagon and adenosine-3',5'-cyclic monophosphate of protein degradation in Reuber H 35 hepatoma monolayers // *Ibid.*—P. 443—448.
65. Yagi T. The dynamic property of glucagon secretion in response to blood glucose. Analysis with the aid of theory of control using an artificial endocrine pancreas // *Folia Endocrinol. Jap.*—1985.—61, N 2.—P. 69—70.
66. Zolman J. C., Reynolds E. S. Glucagon receptors and liver regeneration // *Acta endocrinol.*—1983.—103, Suppl. N 256.—P. 222.

Київ ін-т ендокринології і обміну речовин
М-ва здравоохранения УССР

Матеріал надійшов
в редакцію 15.06.88