



УДК 612.015.32

О. Г. Андрєєва, Є. М. Марцинїк, Б. М. Маньковський

ФІЗІОЛОГІЧНА РЕГУЛЯЦІЯ ГОМЕОСТАЗУ ГЛЮКОЗИ

Дніпропетровська державна медична академія

Вуглеводний обмін (ВО) — це складна система біосинтезу і розпаду вуглеводів в організмі, яка є складовою частиною обміну речовин у цілому. Головна роль вуглеводів полягає в забезпеченні енергетичних потреб, вони також забезпечують пластичну і структурну функцію, повноцінний метаболізм жирів і білків [1].

Найбільш активною біохімічною формою обміну вуглеводів в організмі є глюкоза, яка може утворюватися і перетворюватися у численні інші сполуки, при цьому найбільша її частка (до 70 %) утилізується в енергетичних циклах. Концентрація глюкози в крові є достатньо стабільною величиною, яка віддзеркалює стан ВО загалом і коливається в межах вузького ізоглікемічного інтервалу завдяки залученню різноманітних механізмів. Існує обґрунтований погляд, що розмах ізоглікемічного інтервалу є показником стану регуляції рівня глюкози як у нормі, так і при патології: величина розмаху обернено пропорційна якості функціонування регуляторних механізмів [2].

Молекула глюкози циркулює в кровеносному руслі в середньому 2–3 хв і її концентрація в крові визначається такими процесами: надходженням із кишкового тракту, асиміляцією тканинами та виведенням через нирки при перевищенні рівнем глікемії ниркового порога для глюкози, як

це відбувається при цукровому діабеті [3].

На ці процеси, в свою чергу, у людини і вищих тварин впливає дія центрального механізму, організованого за принципом «регуляторного континууму» та периферичних аферентних і еферентних структур [4–6]. Становлення у філогенезі цієї ієрархічної регуляторної системи забезпечує послідовну, зростаючу за складністю та пластичністю підтримку гомеостазу й адаптацію до умов зовнішнього середовища, що постійно змінюються. Тому комплекс гормональних факторів, які беруть участь безпосередньо в регуляції ВО, слід розглядати й оцінювати залежно від їхнього місця в ієрархії регулювальних механізмів й особливостей регульованих реакцій, які реалізуються у взаємозв'язку нервових та ендокринних структур. Вищевказаній концепції, як окрема її ланка, не суперечить теорія регуляції ВО метаболітами (субстратами) [7].

Спрощену схему регуляції гомеостазу глюкози, що узагальнює сучасні уявлення, подано на рисунку.

Продукція та утилізація глюкози в організмі знаходиться під контролем комплексу гормональних систем, які по-різному впливають на її метаболізм. Інсулін є єдиним гормоном, що знижує концентрацію глюкози в крові і також потужно впливає на білковий і жиро-

вий обмін. Головна дія інсуліну полягає в активації транспорту, засвоєння і нагромадження глюкози в найбільш інсулінозалежних тканинах, якими є печінкова, м'язова і жирова тканини.

Стан ВО також визначається кількістю та якістю рецепторів, через які інсулін справляє біологічну дію, їх здатністю зв'язуватися з інсуліном. Процеси вуглеводно-енергетичного метаболізму в різних органах різною мірою залежать від регуляції інсуліном. Існує така закономірність: тканини, які енергетично більшою мірою забезпечуються процесами гліколізу (центральна нервова система, еритроцити, нирки, легені, яєчка) є менш «інсулінокеровані». Рівень енергетичних процесів у цих тканинах інший, ніж у тканинах, що забезпечують локомоцію, але він є більш стабільним, що сприяє збереженню життєво важливих функцій цих тканин. Це можна пояснити тим, що філогенетично система інсуліну (функція регуляції верхньої межі інтервалу ізоглікемії) є більш молода і недосконала на відміну від різних потужних контрінсулярних факторів, які забезпечують підтримку нижньої межі ізоглікемічного інтервалу.

Охарактеризувати регуляцію ВО як цілісний процес можливо тільки на основі комплексної оцінки як стану в системі регуляторних факторів,



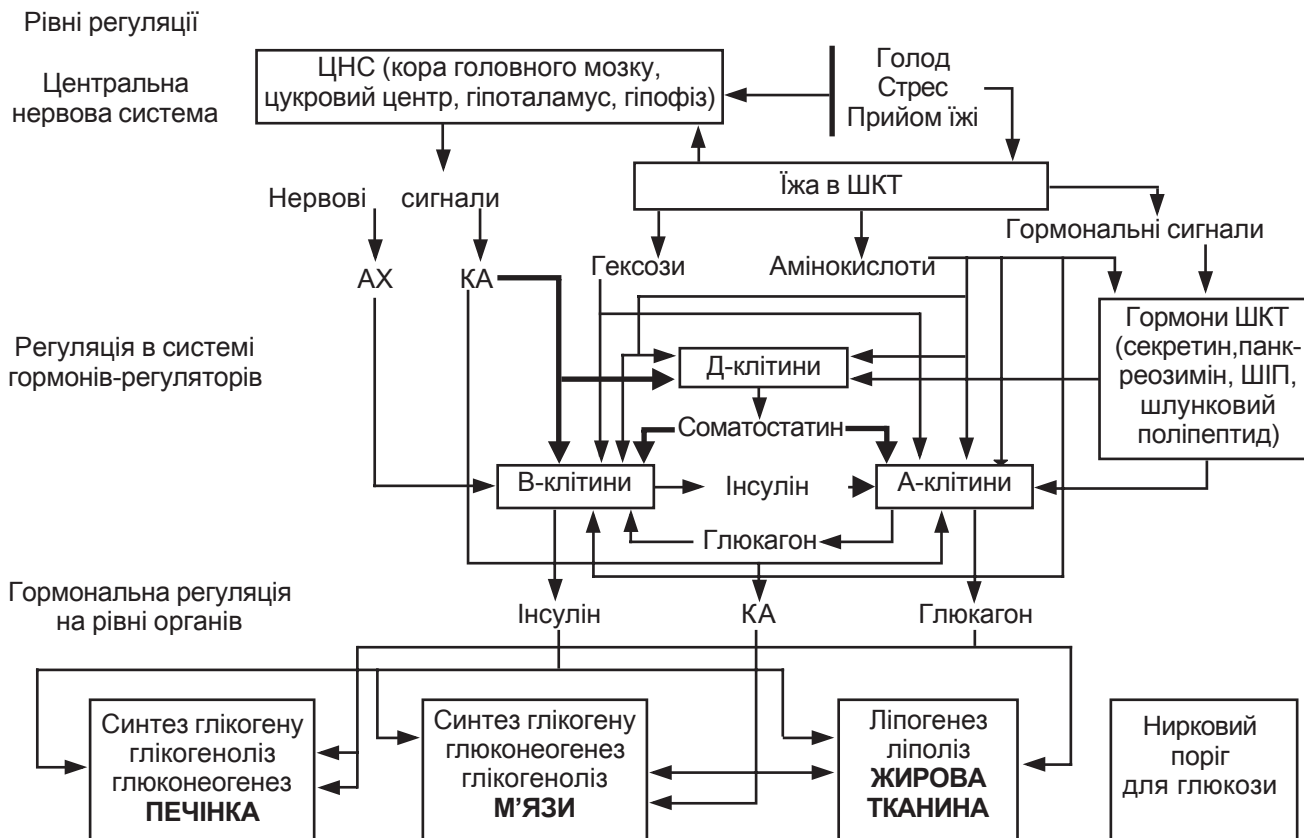


Рисунок. Схема фізіологічної регуляції гомеостазу глюкози

Позначення. → — стимулювальний вплив; ⇨ — інhibуючий вплив; АХ — ацетилхолін; КА — катехоламіни; ШКТ — шлунково-кишковий тракт; ШІП — шлунково-інтестинальний пептид.

так і клітинної метаболічної відповіді на дію цих факторів. Дослідження останніх років у галузі молекулярної ендокринології внаслідок дуже великої концентрації сил на цьому напрямку ознаменувалися розкриттям багатьох аспектів механізмів функціонування інсулінових рецепторів і передачі інсулінового сигналу на пострецепторному етапі. Інсуліновий рецептор зв'язує інсулін з високою специфічністю, при цьому змінюється його конфігурація, що призводить до активації рецепторзалежної тирозинкінази, подальшої передачі сигналу і каскаду внутрішньоклітинних реакцій. У трансдукції сигналу беруть участь різні білки; як і в якій послідовності ці фактори взаємодіють між собою, остаточно не з'ясовано.

У клітинах під дією інсуліну зростає поглинання глюкози за механізмом полегшеної дифузії внаслідок транслокації на плазматичну мембрану численних глюкозних транспортерів (ГЛЮТ), серед яких найбільш чутливі до інсуліну ГЛЮТ-4 (м'язово-жировий тип). Шляхом модуляції ферментативної активності інсулін також активує гексокіназну реакцію, реакції пентозофосфатного циклу, аеробного окиснення глюкози, процеси синтезу глікогену.

У зв'язку з тим, що інсулін сприяє окислювальному фосфорилуванню з участю кисню, на рівні організму сформувався механізм, за допомогою якого інсулін посилює кровотік, насамперед у скелетних м'язах, збільшуючи кількість відкритих капілярів, що доведено експериментально. Він пригнічує перетворення глюкозо-6-фосфату в глюкозу, процеси глюконеогенезу, глікогенолізу, глюкуратного і сорбітолового шляху обміну глюкози. Інтегральним результатом дії інсуліну на ВО є зниження глікемії.

Регуляцію нижньої межі ізоглікемічного інтервалу забезпечують гормони, які за метаболічними ефектами щодо обміну глюкози справляють контрінсулярну дію. Їх злагоджена взаємодія з інсуліном енергетично забезпечує стабільність життєво важливих параметрів гомеостазу на рівні організму й адекватність компенсаторно-приспосувальних реакцій. Аналіз змін, які відбуваються в системі регуляції ВО при цукровому діабеті та інших ендокринних захворюваннях, свідчить, що порушення в окремій гормональній ланці призводять до дестабілізації всієї регуляторної системи.

Найважливішу роль серед гормонів із контрінсулярним ефектом відіграє глюкагон — філогенетично старовинний гормон [2], основними об'єктами дії якого є печінка й адипоцити. Ефекти, які він викликає, реалізуються через посилення процесів глікогенолізу



та гліконеогенезу в гепатоцитах, ліполізу в жировій тканині внаслідок активації відповідних ферментів. Особливо важливою є роль глюкагону під час голодування: навіть при тривалому голодуванні у здорової людини не розвивається гіпоглікемія. Під впливом фізичного навантаження і стресорних факторів також спостерігається фізіологічне підвищення секреції глюкагону. Головним стимулятором секреції глюкагону є гіпоглікемія, що реєструється сенсорами α -клітин підшлункової залози. Механізми зниження секреції глюкагону під впливом гіперглікемії сьогодні остаточно не з'ясовані, хоча і становлять надзвичайний інтерес для розуміння патогенезу розладів гормональної регуляції ВО, особливо при цукровому діабеті.

При аналізі взаємодії «інсулін — глюкагон» на рівні організму очевидна кооперативна роль цих гормонів у забезпеченні гомеостазу вуглеводно-енергетичного обміну, хоча за метаболічними ефектами вони є антагоністами. Співвідношення ефектів інсуліну — глюкагону визначає загальну спрямованість метаболізму (анаболізм-катаболізм) в організмі [1].

У дії на ВО катехоламінів (КА) багато загального з ефектами глюкагону, їх гіперглікемічні ефекти є негайними. Якщо секреція глюкагону порушена, то КА є основними ліквідаторами гострої гіпоглікемії з надшвидкою дією. За фізіологічних умов КА знижують стимульовану глюкозою секрецію інсуліну, наслідком чого є підвищення глікемії. При відносній або абсолютній інсуліновій недостатності гіперглікемічний ефект КА підвищується в 5–6 разів, починаючи відігравати помітну роль у патогенезі порушень ВО, наприклад при цукровому діабеті. Гіпофункція мозкового шару надниркових залоз клінічної проблеми не становить, ос-

ільки потребу організму в КА достатньо компенсує симпатична нервова система.

Глюкокортикоїди (ГК) справляють багатобічний вплив на обмін глюкози. Вони потенціюють ефекти глюкагону, КА, соматотропного гормону в активації гліконеогенезу і глікогенолізу в печінці одночасно зі зниженням периферичної утилізації глюкози, одним із механізмів якого є зменшення чутливості до інсуліну на рівні рецепторів. Ефекти ГК починають домінувати при дефіциті *i/або* порушенні дії інсуліну. Великі дози і тривале застосування екзогенних ГК можуть призвести до розвитку стероїдного діабету, для якого спочатку характерна гіперінсулінемія з подальшим виснаженням функції інсулярного апарату. Так, після введення системних ГК здоровим особам рівень інсуліну підвищується в 3–4 рази, що дозволяє утримувати глікемію у межах норми, а у хворих на діабет при цьому спостерігається значне підвищення глікемії.

У функціонуванні регуляторних механізмів ВО значну роль відіграє сама глюкоза, яка є не тільки пластичним, енергетичним, але й регуляторним субстратом. Поглинання глюкози, навіть інсулінозалежними тканинами, у вищих тварин у філогенезі хоча і стало активованим (полегшена дифузія), але залишилося пасивним і залежить від її концентрації в крові [2]. Також в експериментах *in vitro* без інсуліну доведена регуляторна роль глюкози в реакціях гліколізу, пентозофосфатного циклу, циклу трикарбонних кислот, глікогенолізу, гліконеогенезу, синтезу глікогену через модифікацію активності відповідних ферментів.

Значення регуляторної ролі глюкози в патогенезі порушень ВО підкреслюється у сучасній так званій теорії глюкозотоксичності, одним із положень якої є те, що гіперглікемія

справляє токсичний вплив на В-клітини підшлункової залози [8; 9]. Ця теорія підтверджена експериментально: доведено, що при концентрації глюкози в плазмі крові вище 7,0 ммоль/л відбувається десенситизація В-клітин із втратою їх адекватної відповіді на стимуляцію глюкозою, порушенням як I, так і II фази секреції інсуліну. Таким чином, наявність гіперглікемії замикає хибне коло: збільшення концентрації глюкози сприяє погіршенню функції В-клітин. На користь вірності теорії глюкозотоксичності також свідчить відновлення функції В-клітин у деяких хворих на цукровий діабет після нормалізації глікемії.

Для комплексної характеристики стану ВО, механізмів його регуляції, з'ясування патогенезу його порушень необхідно також брати до уваги такий важливий фактор, як чутливість периферичних тканин до біологічної дії інсуліну, яка залежить як від спадкових чинників, так і впливу зовнішнього середовища [9]. Інсулінорезистентність може бути зумовлена пререцепторними порушеннями (дефекти в будові самого інсуліну з порушенням його активності, його перетворень). Рецепторна інсулінорезистентність може бути пов'язана з різноманітними вадами інсулінових рецепторів, пострецепторна — з розладами на шляху внутрішньоклітинної реалізації інсулінового сигналу [10].

У патогенезі інсулінорезистентності також задіяні гормональні та негормональні антагоністи інсуліну, медіаторами інсулінорезистентності є вільні жирні кислоти та ін. Підвищення концентрації самої глюкози також спричиняє *i/або* поглиблює інсулінорезистентність тканин.

Порушення чутливості тканин до інсуліну відбувається при ожирінні, інфекційних хворобах, часто розвивається при вагітності, передуює виник-



ненню перших клінічних проявів цукрового діабету II типу. У деяких випадках інсулінорезистентність як фізіологічний феномен може бути функціонально оберненою і ліквідується при усуненні провокуючого її фактора [2; 9]. Важливіми факторами впливу на стан чутливості до інсуліну є фізична активність і дієтичний режим.

Таким чином, клінічна ефективність корекції порушень ВО залежить від урахування всієї складності взаємозв'язків у його регуляторній системі, тому засоби лікування мають

впливати на ключові ланки патогенезу цих порушень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Балаболін М. І. *Діабетологія*. — М.: Медицина, 2000. — 672 с.
2. Титов В. Н. Изогликемический интервал крови и механизмы его регуляции: факты и гипотеза (обзор литературы) // *Клин. лаб. диагностика*. — 2001. — № 3. — С. 3-10.
3. *Endocrinology and methabolism* / P. Felig, J. D. Baxter, A. E. Broadus, L. A. Broadus. — N. Y.: McGraw-Hill, 1995. — 466 p.
4. Судаков К. В. *Общая теория функциональных систем* // АМН СССР. — М., 1984. — 224 с.
5. Альошин Г. В., Губський В. І. Гормони та рівні гормональної регуляції: огляд // *Фізіол. журнал*. — 1992. — Т. 38, № 4. — С. 100-108.
6. Анохин П. К. *Очерки физиологии функциональных систем*. — М., 1975. — 448 с.
7. Ньюсхолм Э., Старт К. *Регуляция метаболизма*: Пер. с англ. — М.: Мир, 1997. — 408 с.
8. Макдермотт М. *Секреты эндокринологии*: Пер. с англ. — М.; СПб.: Бином: Нев. диалект, 2001. — 464 с.
9. Зуева Н. А., Ефимов А. С. *Новое в патогенезе и лечении сахарного диабета и его хронических осложнений*. — К.: ДСГ Лтд, 2003. — 88 с.
10. Окороков А. Н. *Диагностика болезней внутренних органов. Т. 2*. — М.: Мед. лит., 2000. — 576 с.

*Передплачуйте і
читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

