

# ПРОБЛЕМНІ ОГЛЯДИ

## Ауторегуляторні процеси в обміні речовин.

Проф. С. М. Лейтес.

Відділок обміну речовин (зав.—проф. С. М. Лейтес) Українського інституту експериментальної медицини (директор—проф. Я. І. Ліфшиц).

Корелятивний процес, що забезпечує біологічну єдність організму та відносну стійкість його функцій, процес, що пристосовує організм до змін у внутрішньому та зовнішньому середовищі, починається з моменту зміни функції під впливом ендогенно-екзогенних подразників. Корелятивний процес впливає з нових умов, з нових співвідношень, що постають у самому процесі зміни функцій, і, проходячи певні етапи в процесі здійснення адаптації, призводить до відновлення функції на новій основі.

Постання нових, у філогенетичному розумінні, корелятивних зв'язків (ендокринна й нервова система) не ліквідує старих корелятивних відношень, що полягають у регуляторному діянні проміжних продуктів обміну, а лише заслоняє діяння цих філогенетично давніших факторів, які мають велике значення в процесах кореляції поруч з ендокринною та нервовою системами (Л. Штерн). Досить вказати на такі продукти вуглеводного обміну, як молочна та піровиноградна кислота, які забезпечують кореляцію в роботі поперечносмугастих м'язів і серця (В. Kisch), можна вказати на карбонатну кислоту та інші кислі продукти обміну, які регулюють діяльність дихального центру, дисоціацію кисню із оксигемоглобіну тощо.

У самому розвитку процесу обміну речовин уже утворюються фактори (продукти обміну), що впливають на цей процес, регулюють і визначають дальший напрям його. Це регуляторне діяння інгредієнтів того чи іншого виду обміну на перебіг цього ж виду речовин ми визначаємо як *ауторегуляцію метаболічних процесів*.

Щодо вуглеводного обміну ми маємо факти, які свідчать за ауторегуляторні процеси в метаболізмі вуглеводів. Grafe й Meythaler, Zunz et La Barre, Pollak, Kugelmann та інші показали, що глюкоза (і деякі інші вуглеводи — фруктоза, маноза, галактоза, діоксіацетон) є адекватний регулятор вуглеводного ж обміну, і ця регуляція здійснюється через систему *parasympathicus - pancreas*, з одного боку, та систему *sympathicus* надниркових залоз — з другого. Гіперглікемія при навантажі глюкозою замінюється гіпоглікемічною фазою, бо підвищення концентрації глюкози крові призводить до стимуляції інсулярного апарату і тим самим до зняття цієї гіперглікемії та послідовного наступу гіпоглікемії. Зниження концентрації цукру в крові становить адекватний подразник надниркових залоз і тим самим призводить до того, що рівень цукру крові послідовно повертається до норми або до деякої гіперглікемії.

Характерний вияв ауторегуляції вуглеводного обміну є так званий ефект Staub'a — після попередньої навантаги глюкозою повторне її введення не спричиняє гіперглікемії: навантага глюкозою не призводить до гіперглікемії і після хронічного (протягом пев-



ного часу) введення відносно великих доз глюкози (Фалін—у нашій лабораторії). Так само характер лактацидемічної кривої при навантажі фруктозою певною мірою визначається вихідною концентрацією молочної кислоти крові (Стеркін та Венгерова). Цей регуляторний вплив вуглеводів на вуглеводний обмін здійснюється не тільки через ендокринно-вегетативну систему, а й шляхом безпосереднього впливу на інгредієнти вуглеводного обміну: підвищення концентрації глюкози в дослідках над тканиною знижує утворення молочної кислоти і розпад глікогену (Haarmann і Stratmann). Vendeg довів, що рівень цукру крові визначає напрям діяння інсуліну до глікогену печінки. При виразній гіперглікемії переважає глікогенотворна функція інсуліну: чим нижче рівень цукру, тим сильніше виступає його глікогенолітичний вплив. Доза інсуліну визначає тільки кількісну сторону вказаних процесів; напрям же процесу залежить від рівня цукру крові.

Коли ауторегуляторні процеси становлять певну ланку в системі кореляції обміну речовин, тоді їх, очевидно, можна і слід виявити не тільки у вуглеводному, а й у жировому та азотистому обміні. Дослідженнями в нашій лабораторії виявлено ауторегуляторні процеси в жировому та азотистому обміні та деякі закономірності, що їх характеризують.

Аналіз кривих аліментарної ліпемії, кетонемії та змін дихального коефіцієнту після одноразової, повторної та хронічної навантаги фізіологічно-реактивним жиром\*—коров'ячим маслом—виявив таке (Лейтес): при відносно низькому вихідному рівні нейтрального жиру ( $< 60-90$  мг %) та кетонових тіл ( $< 6-9$  мг %) навантага маслом спричиняє гіперліпемію та гіперкетонемію; при відносно високому вихідному рівні (вище вказаних границь) та ж сама навантага супроводиться гіполіпемією та гіпокетонемією. Така ж сама закономірність спостерігається і при дослідженні кривої ендогенної (натщесерце) ліпемії та кетонемії. Якщо дихальний коефіцієнт відносно низький ( $< 0,85$ ), навантага маслом призводить до його підвищення; при відносно високому дихальному коефіцієнті ( $> 0,85-0,88$ ) навантага маслом його знижує. Повторне введення жиру на висоті гіперліпемії та гіперкетонемії наслідком попередньої навантаги призводить до їх зниження; паралельно знижується і дихальний коефіцієнт. Після хронічного (щодня протягом місяця) введення жиру собакам наступна навантага не спричиняє ані гіперліпемії, ані гіперкетонемії.

Ці дані, де в чому аналогічні тому, що ми маємо у вуглеводному обміні (див. вище), дозволили припустити, що жир, геср. продукти його обміну, можуть бути адекватними регуляторами жирового ж обміну: введення жиру знижує кетогенез при підвищеному утворенні кетонових тіл, знижує згорання жиру при його надмірному горінні, редукує гіперліпемію при високому рівні нейтрального жиру крові та *vice versa*. Одним із факторів, що визначають напрям регуляторного діяння жиру, є вихідний стан окремих фаз жирового обміну, відображений вихідним рівнем нейтрального жиру та кетонів тіл крові й дихального коефіцієнту.

Одним із шляхів здійснення ауторегуляторних процесів у жировому обміні є безпосередній вплив деяких проміжних продуктів жирового метаболізму на процеси ліполіза та кетогенеза в тканинах. У процесі розщеплення жиру ліпазою продукти розщеплення—гліцерин та жирні кислоти—впливають на інтенсивність і характер вказаного ферментативного процесу: гліцерин активує ліполіз, жирні кислоти гальмують його, а при певній концентрації можуть спричинити навіть ліпосинтетичний ефект ліпази (Bradley).

При вивченні кетогенеза в печінковій, легеневій та м'язовій тканині ми могли констатувати, що інтенсивність кетогенеза в цих тканинах при їх асептичному аутолізі

\* До фізіологічно (метаболічно) реактивних жирів належать такі (приміром, коров'яче масло, льняна, почасти конопляна олія), які при введенні спричиняють досить виразну кетонемію та дуже легку гіперліпемію. Протилежно до них, фізіологічно (метаболічно) торпідні жири (приміром, маслинна олія) спричиняють досить виразну гіперліпемію та дуже легку гіперкетонемію (Лейтес, Юсин та Водивський, Murakami).



протягом 24 годин чималою мірою визначається преформованим вмістом кетонів: чим нижчий в тканині преформований вміст, тим вищий кетогенез, і навпаки. Досліджені тканини—щодо вмісту в них кетонів—ідуть в такому порядку: легені, печінка, м'язи, а щодо інтенсивності кетогенеза—у зворотному порядку (див. табл. 1). У легеневій тканині з малим преформованим вмістом кетонів кетогенез найбільший; у м'язовій тканині з великою преформованою кількістю кетонів кетогенез найменший. Те ж саме маємо при дослідженні кетогенеза кожної із вказаних тканин. Звичайно в досліді з меншим—порівняно до середнього рівня—вмістом у тканині кетонів кетогенез вищий, ніж у досліді з відносно більшим преформованим рівнем їх.

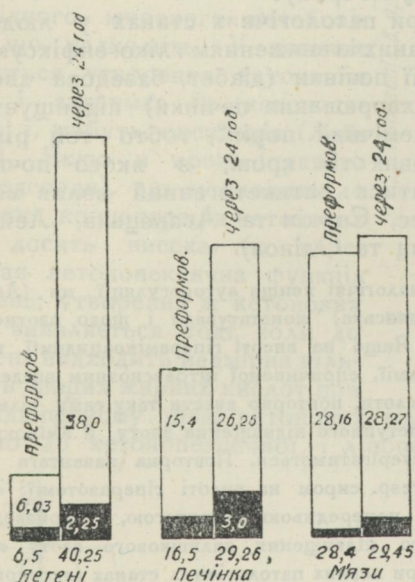


Табл. 1. Кетогенез (за 24 години) в легеневій, печінковій та м'язовій тканині ( $R_n = 7,0\%$ ).

Tabl. 1. Cétogénèse (pendant 24 heures) dans le tissu de poumon, de foie et de muscle,  $R_n = 7,0\%$ .

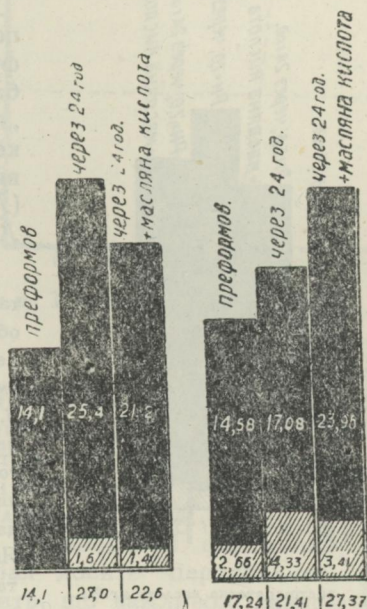


Табл. 2. Кетогенез у печінковій тканині.

Tabl. 2. Cétogénèse dans le tissu de foie.

Інтенсивність утворення в печінковій та легеневій тканині кетонів із доданої бутиратної кислоти теж деякою мірою залежить від стану преформованого кетогенеза (Лейтес та Одінов). Якщо кетогенез нижчий за середню величину для даної тканини, то з доданою бутиратною кислотою може йти утворення кетонів; у випадках же відносно високого преформованого кетогенеза додавання бутиратної кислоти не тільки не дає утворення кетонів, але й може призвести до пригнічення кетогенеза (див. табл. 2 і 3).

Отже, вихідний рівень кетонів у тканинах становить один із факторів, що можуть регулювати інтенсивність процесів кетогенеза: в самому процесі кетогенеза уже утворюються речовини—кетонів тіла, які певним способом впливають на дальший розвиток того ж самого процесу.

У печінковій та легеневій тканині кетогенез, що йде в кислому середовищі ( $R_n = 5,6$ ), слабший, ніж у нейтральному та лужному ( $R_n = 7,8$ ). Зрушення реакції в кислоту сторону



(утворення вогнищ окисації) за Степнуном, що наступає в процесі кетогенеза, може гальмувати дальший розвиток кетогенеза.

Однією з умов, що забезпечує виявлення феномена ауторегуляції кетогенезу в печінці, є достатній вміст глікогену в ній. Приміром, додавання бутиратної кислоти до печінкової кашки голодуючим та фосфатно-отруєним кроликам призводить до утворення кетонових тіл при більшому преформованому кетогенезі, ніж у неголодуючих кроликів, і тільки при дуже виразному кетогенезі додавання бутиратної кислоти справляє пригнічувальний ефект. При збідненні печінки на глікоген не спостерігається і „регулюючого“ впливу на процеси кетогенеза зрушення реакції в кислу сторону.

При патологічних станах у людини, пов'язаних із зниженням глікогенфіксуючої функції печінки (діабет, базедова хвороба, захворювання печінки) підвищується „кетонемічний поріг“, тобто той рівень кетонових тіл крові, з якого починає виявлятися антикетогенний вплив масла (Лейтес, Соркін та Агалецька, Лейтес, Ліфшиц та Одінов).

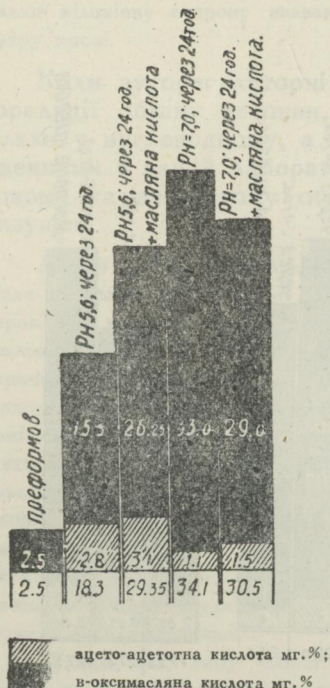


Табл. 3. Кетогенез у легеневій тканині.

Tabl. 3. Cétogénèse dans le tissu de poumon.

Аналогічні явища ауторегуляції ми (Лейтес та Волпянська) констатували і щодо азотистого обміну. Якщо на висоті гіпераміноацидемії та гіперазотемії, спричиненої інтравенозним введенням амінокислоти, повторно ввести таку саму кількість її, то наступного підвищення азоту й амінокислот не спостерігатиметься. Повторна навантага пептоном, *resp.* сиром на висоті гіперазотемії, спричиненої попередньою навантагою, не призведе до дальшого підвищення залишкового азоту крові. Якщо при певних патологічних станах (експериментальне фосфатне отруєння, нефрит) вихідний (натщесерце) рівень залишкового азоту буває підвищений, то навантага пептоном, *resp.* сиром, *resp.* амінокислотами, може призвести не до гіпер-, а до гіпоазотемії; і тільки при дуже високому рівні залишкового азоту крові у випадках тяжкої патології (приміром, нефросклероз) навантага підвищує гіперазотемію.

У pendant до цих даних, дослідження протеолізу в печінковій тканині показують, що інтенсивність його деякою мірою визначається кількістю додаваних амінокислот (*resp.* сечовини). У певних умовах ( $RH=3,8$ ) ці продукти активують протеоліз; з наростанням концентрації спостерігається пригнічення протеолізу, і тільки при дуже високій концентрації знову настає його активування (табл. 4 і 5). Як і щодо жирового обміну, вихідний стан азотистого обміну може визначати характер регуляторного ефекту метаболітів: введення пептону, яке звичайно спричиняє дисиміляторну реакцію, не справляє такого впливу, якщо настає посилення процесів дисиміляції в організмі або його виснаження, *resp.* збіднення на білкові резерви; введення пептону може тут гальмувати дисиміляційні процеси (Лейтес та Ебіч, Лейтес, Водинський та Юсин).

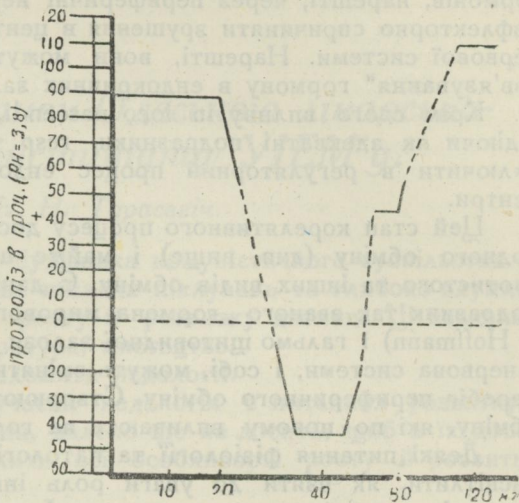
Регулююча роль метаболітів у процесах обміну речовин виявляється і в тому, що кількість метаболіту, що надходить до органу, може пев-



ною мірою визначати напрям функції даного органу в обміні того ж самого метаболіту.

Ми вже казали, що переважання процесів глікогеносинтезу або глікогенолізу в печінці, при певних умовах, деякою мірою залежить від кількості глюкози, що надходить до печінки. Такі ж самі закономірності ми констатували і щодо жирового обміну.

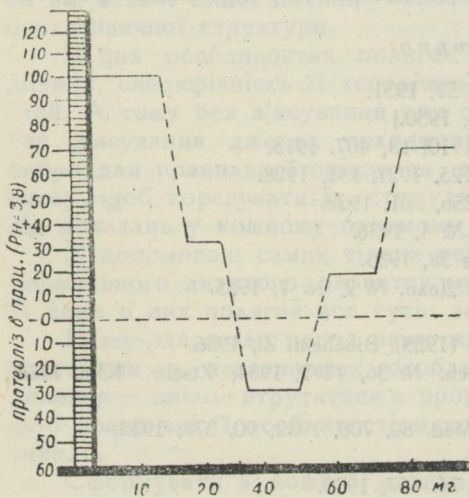
Як приклад, можна згадати про залежність виявлення тієї чи іншої функції легень у жировому обміні від кількості відповідного жирового метаболіту, що надходить. У легенях стається утворення кетонових тіл і затримка їх (кетонопексія) і, мабуть, оксидация (Лейтес). Якщо в крові (правого передсердя), що надходить до легень, концентрація кетонових тіл досить висока, то переважає кетонопексична функція легень; утворення ж кетонових тіл виявляється тоді, коли до легень надходить надмірна кількість вищих жирних кислот при непідвищеному рівні кетонових тіл у крові правого передсердя. Подібно до кетонопексичної, і ліпопексична функція легень рельєфно виступає тільки при високому рівні нейтрального жиру, що припливає до крові.



глікоколу на 1 г тканини.

Табл. 4.

Tabl. 4.



сечовини на 1 г тканини.

Табл. 5.

Tabl. 5.

На ранніх стадіях онто- та філогенезу ауторегуляція є, мабуть, єдина форма гуморальної регуляції. Далі процес кореляції обміну не обмежується і не вичерпується першим його етапом. Продукти (метаболіти), що постають у процесі обміну, уже *in loco nascendi* можуть включати інші ланки корелятивної системи. Приміром, метаболіти, змі-

Наведений фактичний матеріал досить переконливо доводить, що важливою ланкою в системі кореляції обміну речовин є регуляторний вплив на перебіг обміну новими співвідношеннями його інгредієнтів, що постають у процесі розвитку змін метаболізму і вмісті цих змін. Кожен етап в обміні, створюючи нові гуморальні відношення, цим самим регулює впливає на розвиток наступного етапу. Отже перший етап корелятивного процесу може здійснитися продуктами, що утворюються в самому процесі обміну. Цей тип регуляції і являє собою ауторегуляцію в точному розумінні цього слова.



нюючи стан фізико-хімічного середовища ділянки, де розгортається процес, цим самим можуть впливати на характер ефекта гормональних факторів у точці прикладання їх впливу. Метаболіти в цій самій точці можуть сенсibilізувати, resp. гальмувати специфічний вплив відповідних гормонів; нарешті, через периферичні нервові закінчення вони можуть рефлекторно спричиняти зрушення в центральних апаратах вегетативної нервової системи. Нарешті, вони можуть впливати на звільнення та „зв'язування“ гормону в ендокринних залозах (А. М. Утевський).

Крім свого впливу *in loco nascendi*, метаболіти, вступаючи в кров і діючи як адекватні подразники, resp. гальма, можуть безпосередньо включити в регуляторний процес ендокринні залози та вегетативні центри.

Цей стан корелятивного процесу досить добре вивчено щодо вуглеводного обміну (див. вище) і майже не досліджено щодо жирового, азотистого та інших видів обміну. Є дані за те, що жир є адекватний подразник так званого „гормона жирового обміну“ гіпофізу (Anselmino й Hoffmann) і гальмо щитовидної залози (Abelin). Включені гормональна і нервова системи, і собі, можуть змінювати стан виконавчих органів, resp. перебіг периферичного обміну. Створюються нові зрушення в перебігу обміну, які по-новому впливають на гормонально-нервовий апарат.

Деякі питання фізіології та патології регуляції можна по-новому висвітлити, як взяти до уваги роль інгредієнтів обміну, як активних факторів у регуляторних процесах. До таких питань можна, наприклад, залічити проблему антигормонів (Collip та його школа), що, по суті, є частина широкої проблеми „протирегуляції“ (Gegenregulation), яку висуває Falta.

У складній системі процесів кореляції обміну речовин периферична метаболічна ланка їх заслуговує на те, щоб її детально вивчати; без цієї ланки не може бути функціональної єдності корелятивних процесів.

#### Література.

- Anselmino u. Hoffmann. — *Kl. Woch.* № 52, 1931.  
 Abelin. — *Klin. Woch.* № 22, 1929, № 38, 1930.  
 Bradley. — *Journ. of biol. chem.* 8, 251, 1910; 13, 407, 1913.  
 Grafe u. Meythaler. — *Arch. exp. Path.* 125, 1927; 131, 1928.  
 Haarmann u. Stratmann. — *Biochem. Z.* 256, 361, 1932.  
 Kisch B. — *Klin. Woch.* № 5, 145, 1935, № 4, 1936.  
 Kugelmann. — *Klin. Woch.* № 2, 1931, № 38, 1933.  
 Лейтес. — *Klin. Woch.* № 2, 1934, *Врач. Дело*, № 2, № 7, 1935.  
 Лейтес. — *Biochem. Z.* 197, 357 (1928).  
 Лейтес і Одінов. — *Biochem. Z.* 282, 345 (1935); *Biochem. Z.*, 1936.  
 Лейтес, Соркін, Аалевська. — *Klin. Woch.* № 36, 1272, 1934; *Ztschr. Klin. Med.*, 128, 407, 1935.  
 Лейтес, Юсин і Водинський. — *Z. exp. Med.* 80, 700, 1932; 90, 378, 1933.  
 Pollak — *Ergebnisse inn. Med.*, 1923.  
 Степпун и Тимофеева. — *Z. exp. Med.*, 74, 467, 1930.  
 Стеркин и Венгрова. — *Biochem. Z.*, 273, 236, 1934.  
 Vendeg. — *Pflügers Arch.*, 235, 674, 1935.  
 Фалін. — *Arch. exp. Path.*, 174, 12, 1933.  
 Zunz et La Barre. — *Compt. rend. Soc. Biol.*, 96, 708, 1400, 1927.  
 А. Утевский. — „Свободный“ и „связанный“ адреналин. *Врач. дело*. 1936.



~~12 4489~~  
П 48783

# Экспериментальная Медицина

Шо́мский журнал



№ 4

Квітень  
Avril

1936

La médecine  
expérimentale

Держмедгизав