

Кроме энергетической функции, Гл имеет важное значение для пластических процессов в клетках [1, 2, 6]. Она является основным источником субстратов для синтеза жирных кислот. Продукты распада глюкозы —  $\alpha$ -кетокислоты — служат субстратом для синтеза заменимых гликогенных аминокислот (аланин, глутаминовая и аспарагиновая кислоты и др.). УДФ-глюкуроновая кислота, синтезируемая из глюкозы в печени, связывает (обезвреживает) многие токсические соединения и способствует их удалению с желчью — антитоксическая функция Гл. Глюкуроновая кислота используется для синтеза гиалуроновой кислоты, хондроитинсульфатов, гепарина. Рибоза и дезоксирибоза, образующиеся при пентозофосфатном окислении Гл, являются структурными компонентами мононуклеотидов (АМФ, ГМФ, ТМФ, УМФ, ЦМФ) и входят в состав олигонуклеотидов, коферментов (ФМН, ФАД, НАД<sup>+</sup>, НАДФ<sup>+</sup>), нуклеиновых кислот (ДНК и РНК), а также в состав макроэргических соединений (АТФ, ГТФ) и вторичных мессенджеров (цАМФ, цГМФ).

Вышеназванные важные функции Гл в организме, высокая скорость обмена Гл и ее метаболизм между кровью и тканями определяют необходимость постоянного контроля уровня гликемии. Содержание Гл в крови при этом выступает одновременно как регулируемый параметром со стороны нервной и эндокринной систем, так и регулирующим фактором функциональной и секреторной активности этих же систем [2, 6—8]. Уровень гликемии является также важным предиктором или показателем заболеваний или патологических состояний: сахарного диабета (СД), нейрогликопении, гипер- или гипогликемической комы [4, 8—11].

#### Системный баланс поступления и удаления глюкозы из крови

В нормальных условиях количество поступающей Гл в системный кровоток и выводящейся

из него в ткани согласовано между собой и регулируется многими факторами и механизмами: самим моносахаридом, употреблением пищи, умственной и/или физической активностью, влиянием гормонов и нейромедиаторов [1, 2, 4, 8, 12]. Поступление Гл в кровоток возможно из экзогенных источников (с пищей) и за счет эндогенного синтеза в печени, почках и кишечнике (табл. 1). Отток Гл из крови в ткани связан с ее непрерывной утилизацией (см. табл. 1) клетками нервной системы (60—70%); эритроцитами (около 10%) и переменной утилизацией другими клетками (мышечные, жировые, гепатоциты и пр.), включающей не только использование этого моносахарида для образования энергии (анаэробный и аэробный гликолиз) и синтеза других веществ (триглицериды, аминокислоты, нуклеотиды и др.), но и депонирование в виде гликогена (в печени для всего организма, в мышцах и клетках нервной системы для них самих). Путем согласования между поступлением Гл в кровоток и ее оттоком в ткани поддерживается системный баланс с целью предотвращения гипогликемии (в меньшей степени гипергликемии) и обеспечения непрерывной ее поставки клеткам нервной системы.

Выраженная гипергликемия у здорового человека обычно имеет место в течение 30—90 мин после приема пищи, особенно богатой углеводами [2, 4, 8]. Она обусловлена высокой скоростью поступления экзогенной Гл в кровоток и зависит от ее биодоступности в пище, скорости переваривания полисахаридов и всасывания продуктов их гидролиза в кишечнике. При всасывании экзогенной Гл ее эндогенная продукция угнетается, а скорость утилизации в печени и мышцах (гликолиз и гликогенез), жировой ткани (гликолиз и липогенез) повышается [1, 2]. Этот процесс запускается самой Гл за счет метаболической регуляции (активация

Таблица 1

Системный баланс Гл [1—4, 7, 8]

Поступление Гл в кровоток	Исчезновение Гл из кровотока
Экзогенное поступление Гл из пищи Эндогенный синтез Гл: гликогенез в печени <sup>1, 3, 4</sup> , глюконеогенез: в печени <sup>1, 3, 5</sup> , в почках <sup>1, 4</sup> , в кишечнике <sup>1, 3, 4</sup>	Непрерывная утилизация Гл головным мозгом (60%) и эритроцитами (10%) + Переменная утилизация тканями: мышечной <sup>2, 7</sup> ; жировой <sup>2, 6, 7</sup>

Примечание. Процессы регулируются гормонами: 1 — ↓ инсулином; 2 — ↑ инсулином; 3 — ↑ глюкагоном; 4 — ↑ адреналином; 5 — ↑ кортизолом; 6 — ↓ адреналином; 7 — ↓ кортизолом.

глюкокиназы сначала в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы и выделения инсулина при уровне гликемии 4,45 ммоль/л и выше, затем в гепатоцитах и синтеза в них гликогена при гликемии 6,7 ммоль/л и более), поддерживается активностью парасимпатической нервной системы и существенно усиливается инсулином. Если уровень гликемии превысит порог в 8—10 ммоль/л Гл может кратковременно появиться в значительных количествах в конечной моче [2, 8]. В результате всех вышеперечисленных процессов содержание Гл в крови возвращается к норме. Это действие самой Гл (на  $\beta$ -клетки, гепатоциты, эпителиоциты почек), а также ацетилхолина и инсулина, направленное на понижение (нормализация) высокого уровня гликемии, получило название «регуляторное влияние» или «регуляторный механизм (влияние)».

Голодание — состояние, связанное с использованием эндогенных источников энергии и питательных веществ. Оно может быть обусловлено отсутствием приема пищи 6 ч и более и/или активным состоянием человека (его трудовой деятельностью и резко возросшими энергетическими запросами организма).

У здорового взрослого человека натошак через 8—10 ч ночного голодания (так называемое физиологическое постабсорбтивное состояние) уровень гликемии составляет в среднем около 5 ммоль/л при его колебаниях от 3,3 до 6,0 ммоль/л [2, 8]. В условиях физиологического голодания (натошак, через 8—10 ч до 16 ч после приема пищи) скорость синтеза эндогенной Гл и ее использования тканями примерно одинакова [2, 8] и составляет в среднем около  $2,2 \pm 0,4$  мг/кг в минуту ( $154 \pm 28$  мг/мин для человека с массой тела 70 кг). Для младенцев этот показатель в 3 раза выше частично за счет большего веса головного мозга. Единственным источником поступления Гл в кровь при голодании является ее эндогенное образование за счет двух процессов: гликогенолиза в печени и глюконеогенеза, прежде всего в гепатоцитах и в меньшей степени в клетках почек и тонкой кишки (см. табл. 1). В печени запасы гликогена, который может быть мобилизован в кровотоке, не велики и составляют в среднем около 70 г (25—150 г), что может поддерживать достаточный уровень гликемии не более 8 ч в условиях физиологического постабсорбционного состояния [2, 8]. При более длительном голодании роль гликогенолиза в поддер-

жании гликемии понижается, а глюконеогенеза постоянно нарастает [1, 2].

В условиях функциональной нагрузки (трудовая деятельность) потребность в Гл со стороны работающих органов (головной и спинной мозг, скелетные и сердечная мышцы) существенно увеличивается по сравнению с постабсорбтивным состоянием в покое [1—6, 12]. Соответственно, сокращается длительность вклада гликогенолиза и увеличивается роль глюконеогенеза в поддержании должного уровня гликемии, который повышается по сравнению с аналогичными показателями содержания Гл в крови в покое.

Сохранение должного уровня гликемии в условиях покоя при голодании и/или при функциональной активности обеспечивается контррегуляторными механизмами, направленными на предупреждение гипогликемии, а при ее возникновении — на повышение содержания глюкозы в крови. Контррегуляторные механизмы влияния включают действие самой Гл (снижение ее содержания тормозит образование гликогена в печени, выделение инсулина, а также стимулирует выделение контринсулярных гормонов), торможение секреции инсулина (1-й эндокринный механизм защиты от гипогликемии), повышение активности симпатической нервной системы и концентрации ряда гормонов (глюкагон, адреналин, кортизол, соматотропин).

#### **Факторы, регулирующие уровень гликемии**

Нормальный уровень гликемии регулируется множеством факторов [1, 2, 4, 6, 8, 12—16]: метаболических (самой Гл и другими метаболитами (жирные кислоты, кетоновые тела, аминокислоты), а также состоянием их транспортеров в клеточных мембранах), гормональных (гормоны поджелудочной железы, надпочечников, гипофиза, гипоталамуса и рецепторы к ним) и нервных (чувствительность рецепторов и активность соответствующих нервных центров при организации поведенческой активности и отделов автономной нервной системы).

Гл может выступать в качестве регуляторного (при повышении ее содержания в крови) и контррегуляторного (при снижении ее содержания) фактора в регуляции уровня гликемии (см. выше). Важным в этой регуляции является не только уровень гликемии (для запуска активности тех или иных глюкорепцепторов), но и со-

Таблица 2

**Характеристика натрий-зависимых белков-транспортеров Гл**  
[2, 4, 6, 8, 13—16, 18, 25, 27]

Белок-транспортер	Ген/локус в хромосоме	Локализация в клетках органов	Функции белка-транспортера
SGLT-1	SLC5A1/ 22q13.1	Кишечник, почки, трахея, сердце, яичники, простата	Сотранспорт $\text{Na}^+$ (2 молекулы): Гл (1 молекула) или галактозы (1 молекула): воды (260 молекул)
SGLT-2	SLC5A2/ 16p11.2	Почки, мозг, печень, сердце, щитовидная железа	Сотранспорт $\text{Na}^+$ (1 молекула): Гл (1 молекула)
SGLT-3	SLC5A4/ 22p12	Кишечник, легкие, матка, мозг, щитовидная железа, семенники	Сенсор Гл
SGLT-4	SLC5A9/ 1p32	Кишечник, почки, легкие, печень, панкреас	Сотранспорт $\text{Na}^+$ с Гл, фруктозой или маннозой
SGLT-5	SLC5A10/ 17p11.2	Почки, кишечник, печень, скелетные мышцы	Сотранспорт $\text{Na}^+$ с Гл или галактозой
SGLT-6	SLC5A11/ 16p12-p11	Почки, кишечник, головной и спинной мозг	Сотранспорт $\text{Na}^+$ с Гл, миоинозитолом или ксилозой

*Примечание.* Натрийзависимые белки-транспортеры Гл типов 1—6 (SGLT-1—6) входят в семейство сотранспортеров, имеющее не менее 220 членов (соответствующие белки-переносчики транспортируют миоинозитол, липоат, пантотенат, холин, лактат, пируват, маннозу, никотинат, жирные кислоты с короткими цепями и ряд других веществ в клетках разных органов, включая головной мозг, молочные железы, толстую кишку, пищевод, сердце, почки, печень, легкие, скелетные мышцы и т. д.). Они кодируются соответствующими генами (SLC5A — Solute Carrier Type 5A — переносчик растворенного вещества типа 5A). SGLT используют электрохимическую энергию, создаваемую работой  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -насосов, для транспорта Гл против градиента концентрации.

стояние транспортеров Гл в клеточных мембранах [2, 4, 8, 13—19], некоторые из них рассматриваются в качестве сенсоров Гл (табл. 2 и 3). Их пропускная способность сопряжена с активностью внутриклеточных ферментов (например, глюкокиназы) и путей передачи сигналов с участием AMPK (аденозин /AMP/ активируемой протеинкиназы,  $\beta$ -субъединица которой чувствительна к уровню гликогена в мышечных и глиальных клетках [20]), PASK (цепочки ферментов, необходимых для глюкозостимулированной транскрипции гена инсулина [21, 22]), гексозамина, который может быть фактором модификации внутриклеточных белков, предотвращающим возможность онкогенов индуцировать туморогенез [23], а также общим предшественником для синтеза многих аминокислот [24] и др.

Гл — гидрофильная молекула, поэтому она не может пассивно диффундировать через билипидную мембрану в клетку [16, 17]. Она переносится через мембрану в клетку или из клетки с участием белка-транспортера (переносчик Гл) или через механизм экзоцитоза. Существуют две основные группы переносчиков Гл.

Первая группа белков-транспортеров Гл — это натрийзависимые переносчики (SGLT — от англ. Sodium-GLucose-coTransporter). Выделяют 6 типов этих транспортеров глюкозы (см. табл. 2). Наиболее изученными из натрийзависимых переносчиков глюкозы являются

SGLT-1 и SGLT-2 [15, 16, 18, 25, 26]. SGLT-1 располагается на апикальной мембране эпителиальных клеток кишечника или проксимальных прямых канальцев в почках и обеспечивает совместный транспорт (из просвета кишечника или канальца) внутрь натрия, Гл и воды (см. табл. 2). Его вклад в абсорбцию Гл через апикальную мембрану энтероцитов в кишечнике является основным, а в реабсорбции Гл в почках не превышает 10% (2—10%). SGLT-1 ответственен за абсорбцию 30% молекул воды из просвета кишок в энтероциты. Основной вклад (90—98%) в реабсорбцию профильтрованной Гл (это примерно 144 г/сут) в почках вносит другой тип переносчика — SGLT-2 [14, 26]. Созданные ингибиторы этого переносчика глюкозы нашли применение в качестве средств, уменьшающих уровень гликемии и массу тела у пациентов с СД 2-го типа, а также могут быть использованы для снижения артериального давления крови, действуя как осмотические диуретики [25, 27]. Однако при этом существенно увеличивается риск возникновения инфекций мочевых путей и почек.

Вторая группа переносчиков Гл семейства GLUT (от англ. GLUcose-Transporter) использует преимущественно механизм облегченной диффузии для транспорта гексоз (прежде всего Гл) и других малых молекул (миоинозитол, ураты и пр.) через клеточную мембрану, неред-

ко в обоих направлениях (в клетку и/или из нее), а также через внутриклеточные мембраны. В настоящее время описаны 14 видов этих переносчиков GLUT-1 — GLUT-14 (см. табл. 3).

Гормоны — наиболее важные глюкозорегулирующие факторы, секреция большинства из которых регулируется самой Гл.

Инсулин — основной гормон, понижающий содержание Гл. Регуляторный механизм влия-

ния инсулина на уровень гликемии заключается в стимуляции поглощения Гл клетками, увеличении ее резервирования в виде гликогена и/или повышении ее утилизации [1, 2, 8]. Инсулин через свои рецепторы в мышечных, жировых и ряде других клеток увеличивает количество белков-переносчиков Гл (прежде всего GLUT-4 и в меньшем количестве GLUT-1 и GLUT-8) в клеточной мембране (см. табл. 3), что уси-

Таблица 3

**Характеристика белков-транспортеров Гл семейства GLUT [2, 4, 6, 8, 9, 17, 19, 28, 29]**

Белок-транспортер	Ген/локус в хромосоме	Локализация в клетках органов	Функции белка-транспортера
GLUT-1	SLC2A1/ 1p35-31.3	Во многих органах (особенно много в эритроцитах и головном мозге) его синтез частично контролируется инсулином	Поступление Гл в клетки в физиологических условиях. Кроме Гл через него диффундируют фруктоза, галактоза, манноза
GLUT-2	SLC2A2/ 3q26.2-27; 3q26-1-q26.2	Печень, β-клетки поджелудочной железы, гипоталамус, тонкая кишка	<sup>1</sup> Сенсор Гл. <sup>2</sup> Двухсторонний транспорт Гл, галактозы, фруктозы, маннозы в клетки и из клеток
GLUT-3	SLC2A3/ 12p13.3	В клетках многих органов (особенно в нейронах и астроцитах)	Транспорт Гл, реже маннозы, мальтозы, ксилозы, галактозы, дигидроаскорбиновой кислоты
GLUT-4	SLC2A4/ 17p13	Высокая экспрессия в клетках скелетных и сердечной мышц, жировой ткани, эндотелия, эндометрия, моноцитах. Синтез контролируется инсулином	Обеспечивает поглощение клетками 50% всей Гл в организме, транспортирует также дигидроаскорбиновую кислоту и глюкозамин
GLUT-5	SLC2A5/ 1p36.2	Почки, жировая ткань, скелетные мышцы	Транспортирует более 90% фруктозы. В кишечнике может работать как сотранспортер натрия/глюкоза
GLUT-6	SLC2A6/ 9q34	Апикальные мембраны клеток кишечника и почек; мембраны клеток головного и спинного мозга, селезенки; лейкоциты	Сотранспорт натрия с Гл
GLUT-7	SLC2A7/ 1p36.2	Клетки кишечника, предстательной железы и семенники	Экстрацеллюлярный и интрацеллюлярный транспортер фруктозы и Гл
GLUT-8	SLC2A8/9	Клетки многих органов и тканей (кишечник, скелетные мышцы, сердце и др.) Нейроны	Интрацеллюлярный транспортер Гл в лизосомы, эндосомы, эндоплазматический ретикулум Экстрацеллюлярный инсулинозависимый переносчик Гл
GLUT-9	SLC2A9/ 4p15.3-16	Почки, надпочечники, печень, кишечник, легкие, плацента	Основной транспортер уратов, также пропускает фруктозу и Гл
GLUT-10	SLC2A10/ 20q12-13.1	Почки, мозг, жировые и мышечные ткани, легкие, воздухоносные пути	<sup>2</sup> Сотранспорт протона с Гл, галактозой или миоинозитолом
GLUT-11	SLC2A11/ 22q11.2	Изоформы А, В, С: в почках, сердце, скелетных мышцах (А); в жировых, мышечных тканях, плаценте (В, С)	Транспорт Гл и фруктозы
GLUT-12	SLC2A12/ 6q23.2	Жировые и мышечные ткани, хондроциты и др.	Сотранспорт протона и Гл
GLUT-13	SLC2A13/ 12q12	Мозг, белая жировая ткань	<sup>3</sup> Сотранспорт H <sup>+</sup> /миоинозитол, реже H <sup>+</sup> /Гл
GLUT-14	SLC2A14/ 12p13.3	Яичники, мозг	Транспорт Гл

Примечания. <sup>1</sup>Сопряжен с активностью глюкокиназы и внутриклеточными путями сигнализации.

<sup>2</sup>Играет важную роль в удалении Гл из воздухоносных путей и альвеол, что препятствует росту в них микроорганизмов.

<sup>3</sup>Является ведущим путем поступления миоинозитола в нейроны и астроциты.

лишает транспорт Гл в эти клетки и способствует нормализации ее содержания в крови (НГЕ) или даже развитию гипогликемии.

В гепатоцитах и миоцитах инсулин повышает гликогенез, тормозит распад гликогена и образование Гл из других органических веществ (глюконеогенез) в печени [1, 2, 6, 8]. В результате концентрация Гл в крови под влиянием инсулина уменьшается (регуляторное влияние инсулина). В то же время снижение содержания инсулина в здоровом организме сопровождается увеличением продукции Гл в печени и почках, сокращением ее утилизации инсулин-зависимыми тканями, что ведет к увеличению гликемии (контрегуляторное влияние инсулина). Повышение секреции инсулина является важнейшим механизмом (фактор) защиты от гипергликемии, а торможение секреции — первым фактором защиты от гипогликемии [8]. Инсулин

является мощным и критическим гормоном, глубокий дефицит или выраженный избыток которого может быть смертельным для организма [6, 8, 9].

Главным регулятором секреции инсулина является Гл, поступающая в  $\beta$ -клетки поджелудочной железы из крови [1, 2, 6, 8]. Гликемический порог (табл. 4), при котором прекращается секреция инсулина (при понижении содержания Гл в крови) или начинается его глюкозозависимая секреция (при повышении гликемии), принят за 4,45 ммоль/л (4,4—4,7 ммоль/л). Увеличивают секрецию инсулина парасимпатические влияния (ацетилхолин через М-холинорецепторы), гастрин, секретин, глюкозозависимый инсулинотропный пептид (ГИП, энтерогастрон), глюкагоноподобный пептид (ГПП-1, энтероглюкагон), панкреатический полипептид, некоторые аминокислоты (аргинин, лейцин). Тормозят сек-

Таблица 4

**Физиологические и биохимические реакции при изменениях концентрации Гл в крови [1, 2, 4, 7, 8, 12]**

Гликемический порог (предельные колебания), ммоль/л	Физиологические и биохимические реакции, их роль в предупреждении или коррекции развития гипергликемии и гипогликемии
3,85—4,44 (3,6—4,7)	Базальная секреция основных регулирующих (инсулин <sup>1</sup> , торможение его секреции — 1-я линия защиты от гипогликемии) и контррегулирующих (глюкагон <sup>2</sup> и адреналин <sup>2</sup> , торможение их секреции — 1-я линия защиты от гипергликемии) гликемию гормонов
4,45 (4,4—4,7) и ↑	↑ (порог) секреции инсулина (↑ им захвата Гл тканями, гликогенез в печени и мышцах, липогенез в липоцитах) — основная (2-я) линия защиты от гипергликемии
6,68 (6,4—6,8) и ↑	Прямая независимая от инсулина активация глюкозой (порог) синтеза гликогена в печени — 3-я линия защиты от гипергликемии
10,0 (8,0—11,0) и ↑	Появление Гл в конечной моче (порог реабсорбции Гл в почках) — 4-я линия защиты от гипергликемии
11,0 (10,0—12,0) и ↑	Симптомы гипергликемии и сахарного диабета (повышенный диурез и др.). Лечение диабета
15,0—25,0 и ↑	Снижение когнитивных способностей, нарушение поведенческой защиты, угроза гибели
3,84 (3,6—3,9) и ↓	↑ (порог) секреции глюкагона (↑ им скорости синтеза Гл в печени через стимуляцию гликогенолиза и глюконеогенеза) — 2-я линия защиты против гипогликемии (кратковременная);
3,60 (3,5—3,8) и ↓	↑ (порог) секреции адреналина (↑ им скорости синтеза Гл в печени, ↑ образования субстратов для глюконеогенеза) — 3-я линия защиты против гипогликемии (длительная, стойкая)
3,00 (2,9—3,1) и ↓	↑ (порог) секреции кортизола и соматотропина (сложный механизм, некритический)
2,80 (1,5—3,0) и ↓	Симптомы гипогликемии (головная боль и др.), приводящие к отказу от продолжения работы (↓ потребления глюкозы мозгом и мышцами) и приему пищи (↑ поступления экзогенной глюкозы) — 4-я линия защиты от гипогликемии (быстрая поведенческая защита)
2,80 (1,5—3,0) и ↓	Снижение когнитивных способностей, нарушение поведенческой защиты, угроза гибели

Примечания. <sup>1</sup>Инсулин при увеличении его секреции является основным (2-й) фактором защиты от гипергликемии, и в то же время торможение его выделения при уменьшении содержания Гл в крови менее 4,44 ммоль/л рассматривается как 1-я линия (механизм, фактор) защиты от развития гипогликемии.

<sup>2</sup>Тормоны глюкагон и адреналин при увеличении их секреции вызывают гипергликемию и являются основными (2-й кратковременный и 3-й долговременный, стойкий) факторами защиты от гипогликемии, в то же время торможение их секреции при увеличении содержания глюкозы в крови более 3,85 ммоль/л рассматривается как 1-я линия защиты от развития гипергликемии.

рецию инсулина симпатические влияния (норадреналин через  $\alpha$ -адренорецепторы), грелин (из апудоцитов желудка и  $\epsilon$ -клеток поджелудочной железы), гормоны мозгового вещества надпочечников и некоторых других желез.

Следует отметить, что функциональная (не только умственная, но и физическая) активность является инсулиннезависимым фактором повышенного использования Гл и уменьшения содержания ее в крови [3, 12]. Это обусловлено большим использованием в условиях физической нагрузки клетками скелетных мышц инсулиннезависимых переносчиков Гл (см. табл. 2 и 3).

Глюкагон, адреналин, кортизол и гормон роста (соматотропин) являются антагонистами инсулина и повышают содержание Гл в крови [1, 2, 8].

Глюкагон поддерживает нормальную концентрацию Гл в крови между приемами пищи для обеспечения постоянного снабжения энергией клеток мозга, эритроцитов и др. Считается, что гормон действует преимущественно на гепатоциты, стимулируя в них процессы гликогенолиза и глюконеогенеза. В клетках увеличивается образование Гл, и она выходит в кровь. Глюкагониндуцированная гипергликемия кратковременна из-за повышенной секреции инсулина. Тормозящее действие инсулина на секрецию глюкагона обычно усиливается ГАМК, амилином и цинком, которые выделяются из  $\beta$ -клеток. Секреция глюкагона стимулируется аминокислотами (особенно, аланином и аргинином) из расщепленных белков, всосавшихся после еды; гипогликемией — снижением уровня Гл в крови менее 3,85 (3,6—3,9) ммоль/л (см. табл. 4), например, из-за голодания или продолжительных физических и/или умственных нагрузок; симпатическими влияниями. При гипергликемии под влиянием соматостатина секреция глюкагона угнетается.

Механизм гипергликемического действия адреналина — гормона мозгового вещества надпочечников — более сложный, а вызываемое им повышение содержания Гл в крови является стойким и длительным [1, 2, 6, 8]. Гормон активно секретируется в кровь при стимуляции симпатической нервной системы (например, активации симпатoadреналовой системы при стрессе) или при уменьшении содержания глюкозы в крови менее 3,85 (3,6—3,9) ммоль/л (см. табл. 4), например, во время голодания или при высоких умственных и физических нагруз-

ках. Адреналин через  $\beta_2$ -адренорецепторы увеличивает гликогенолиз и глюконеогенез в печени, а также мобилизует секрецию предшественников глюконеогенеза в липоцитах (в результате липолиза увеличивается образование и выход в кровь глицерола и незэстерифицированных жирных кислот) и миоцитах (стимуляция гликолиза и выход в кровь лактата и аланина). Адреналин стимулирует синтез и секрецию глюкагона (через  $\beta$ -адренорецепторы) и тормозит выделение инсулина (через  $\alpha$ -адренорецепторы), а также утилизацию Гл в инсулинозависимых тканях (например, в жировой).

Кортизол и соматотропин вызывают гипергликемический эффект только через несколько часов после повышения их концентрации в крови [1, 2, 6—9]. Кортизол снижает потребление Гл клетками мышечных и жировых тканей, повышает активность процессов глюконеогенеза в гепатоцитах и липолиза в липоцитах, что вызывает через 2—3 ч увеличение концентрации Гл в крови. Гормон роста первоначально способствует уменьшению уровня Гл в крови (инсулиноподобное действие) за счет высвобождения в гепатоцитах и хондроцитах инсулиноподобных факторов роста. При более длительном действии соматотропин ограничивает потребление Гл тканями, способствует синтезу и секреции глюкагона и повышает разрушение инсулина гепатоцитами (активация инсулиназы), что сопровождается через 3—4 ч подъемом уровня гликемии. Синтез и секреция этих гормонов регулируются многими факторами, важное место среди которых принадлежит Гл (см. табл. 4). Уменьшение ее содержания в крови менее 3,6 (3,5—3,8) ммоль/л увеличивает секрецию кортизола (независимо от влияния гормонов гипофиза и гипоталамуса) и соматотропина (независимо от действия соматолиберина или других факторов).

#### Пороги гликемии для вызывания физиологических реакций

Наличие Гл в крови является жизненно важным для работы клеток мозга и, следовательно, для успешного функционирования всего организма [1, 2, 6, 8]. Содержание Гл в крови постоянно отслеживается для его коррекции в соответствии с потребностями организма [4, 12, 20]. В табл. 4 представлены данные о пороговых значениях содержания Гл в крови (гликемические пороги), при которых запускаются

физиологические и биохимические реакции с целью предупреждения или коррекции состояний гипогликемии или гипергликемии.

Следует отметить большое разнообразие представлений о пороговых значениях нормального содержания Гл в крови и, соответственно, границ гипер- и гипогликемии, а также граничных значений гликемии при увеличении риска возникновения указанных состояний. Так, например, современные критерии НГЕ натошак, принятые эндокринологами, составляют для центральной венозной и капиллярной крови 3,3—5,5 ммоль/л [2, 8, 9, 30]. Одновременно в этих же работах многими исследователями приводятся убедительные доказательства того, что уровень гликемии натошак выше 5,1 ммоль/л может рассматриваться как предиктор СД [30], а концентрация Гл крови в пределах 3,0—3,9 ммоль/л предполагает возможность возникновения симптомов гипогликемии [2, 8]. По мнению кардиологов, прогностически значимым уровнем гипергликемии у пациентов с инфарктом миокарда является содержание Гл в крови более 8,0 ммоль/л [31, 32]. В связи с этим в настоящее время представляется важным разработать классификацию НГЕ подобно тому, как это сделано для показателей нормального артериального давления крови.

#### Классификация НГЕ, пороговые значения содержания глюкозы

В основу классификации НГЕ предлагается положить три принципа:

- 1) биохимический (регуляторный) — действие Гл как регулирующего фактора на работу эндокринных желез (прежде всего поджелудочной железы и надпочечников) и других органов (печени) [1, 2, 4, 8];
- 2) физиологический — взаимосвязь между гликемией и работоспособностью организма (нарастанием числа ошибочных действий) [3, 5, 7, 12];
- 3) клинический — уровень гликемии как предиктор СД или гипогликемических состояний [8, 9, 11, 30].

#### Классификация НГЕ натошак

Уровень НГЕ натошак	Содержание Гл в центральной капиллярной крови, ммоль/л
Низкий (функциональная гипогликемия)	3,33—3,84
Оптимальный	3,85—4,44
Повышенный	4,45—5,10
Высокий (функциональная гипергликемия)	5,11—5,55

Согласно указанным подходам (принципам) можно выделить следующие уровни НГЕ натошак (табл. 5): оптимальный; низкий (физиологическая гипогликемия); повышенный; высокий (в том числе физиологическая гипергликемия натошак, особенно при функциональной активности).

Оптимальный уровень НГЕ натошак характеризуется минимальным выделением (на базальном уровне) основных гормонов [1, 2, 4, 8], регулирующих обмен Гл, — инсулина и его антагонистов (глюкагон, адреналин, кортизол, гормон роста) при состоянии функционального покоя (см. табл. 5). Умственная работоспособность человека при ее кратковременном тестировании хорошая [3, 5, 7, 12]. Риск развития СД или возникновения симптомов гипогликемических состояний при оптимальном уровне НГЕ (согласно клиническим наблюдениям) отсутствует или минимален [8, 9, 11, 30].

Однако в случае забора крови на исследование у работающего или работавшего человека (аккредитованные биохимические лаборатории берут кровь на анализ до 12 ч дня, то есть забор крови возможен у работающего человека) показатели оптимального уровня НГЕ натошак при функциональной активности могут отличаться от таковых при состоянии функционального покоя. Это обусловлено тем, что в работающем или работавшем организме (до 1 ч после работы) требуется обеспечить адекватное энергоснабжение нервной системы через повышение уровня гликемии путем активации процессов гликогенолиза в печени и/или глюконеогенеза в печени, почках, кишечнике с помощью контринсулярных гормонов, секреция которых повышается в условиях активации симпатического отдела автономной нервной системы при деятельном состоянии человека. По нашим наблюдениям, увеличение уровня гликемии натошак выше 4,45 (4,45—6,67) ммоль/л у работающего человека является необходимым условием для успешного выполнения им своей работы и сохранения высокой работоспособности (с минимальным числом ошибочных

Таблица 5

действий) и хорошего функционального состояния [3, 5, 7, 12]. Верхняя граница уровня гликемии натощак при функциональной активности составляет 6,67 ммоль/л, поскольку данный уровень Гл в крови является пороговым для включения в печени реакций синтеза гликогена (см. табл. 4), что противоречит задаче поддержания уровня гликемии для обеспечения работы мозга. В проведенных нами исследованиях ни у одного из испытуемых не наблюдалось увеличение гликемии натощак более 6,2 ммоль/л во время длительной умственной работы [3, 5, 7, 12].

Повышенный уровень НГЕ натощак в покое отличается от оптимального уровня более высокими показателями содержания Гл (см. табл. 5). Содержание основных глюкозорегилирующих гормонов может быть несколько выше их базальной секреции. Это, вероятно, обусловлено несколько повышенным исходно тонусом симпатического отдела автономной нервной системы, в том числе его симпатoadреналового звена (механизм действия адреналина на содержание Гл описан выше) и вторичной активацией секреции инсулина (из-за содержания глюкозы в крови выше порогового значения). Физиологические и клинические показатели соответствуют таковым при оптимальном уровне НГЕ натощак. Таким образом, при повышенном уровне НГЕ имеет место некоторое колебание биохимических показателей крови.

Высокий уровень НГЕ характеризуется высоким содержанием Гл натощак (более 5,1 ммоль/л) как в покое (см. табл. 5), так и при функциональной активности при хорошей или высокой работоспособности человека и повышенном риске возникновения СД. По данным Е. А. Залуцкой и Т. В. Мохорт, в 47,2% случаев у лиц старше 30 лет с таким уровнем гликемии натощак при дальнейшем исследовании был диагностирован СД 2-го типа [30]. Высокий уровень гликемии при этом может быть обусловлен повышенным синтезом Гл в печени под влиянием контррегуляторных гормонов длительного действия (адреналин и кортизол), секреция которых определяется высоким тонусом симпатoadреналовой системы и оси гипоталамус—гипофиз—кора надпочечников.

Низкий уровень НГЕ характеризуется пониженным содержанием Гл в крови натощак в покое (см. табл. 5) и ее недостаточным эндогенным синтезом, в том числе и во время функцио-

нальной нагрузки. При этом содержание Гл в крови таково, что происходит прямая активация секреции не только глюкагона (2-я линия защиты от гипогликемии [2, 8]), но и гормонов стресса — адреналина и кортизола (3-я линия защиты от гипогликемии [1, 2, 8]). При данном уровне Гл в крови существенно увеличивается число ошибочных действий и снижается эффективность умственной деятельности [3, 5, 7, 12], что позволяет говорить о функциональной гипогликемии. При низком уровне НГЕ существенно увеличивается риск развития истинной гипогликемии, нейрогликопении, а в тяжелых случаях и гипогликемической комы.

Таким образом, предложенная классификация НГЕ будет полезна для диагностики гипергликемических и гипогликемических состояний у взрослого человека натощак с учетом его функционального состояния, а также для объективного биохимического контроля за работоспособностью организма.

#### Контактная информация:

Переверзев Владимир Алексеевич.  
Белорусский государственный медицинский университет.  
220116, г. Минск, пр. Дзержинского, 83;  
сп. тел. (8-017) 272-57-94.

Конфликт интересов отсутствует.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Таганович А. Д., ред. Биологическая химия: Учебник. М.: Минск; 2008. 676 с.
2. Гриффин Дж. И., Охеда С. Р., ред. Физиология эндокринной системы: пер. с англ. М.; 2008. 496 с.
3. Переверзев В. А., ред. Алкоголь, когнитивные функции и гомеостаз глюкозы. LAP (Lamder Academic Publisheng): Saarbrücken/Deutschland; 2015. 100 с.
4. Szablewski L., Ed. Glucose Homeostasis. In Tech. 2014. 174 p.
5. Переверзев В. А. Эпизодическое употребление алкоголя как вероятный фактор риска возникновения сахарного диабета типа 2. Вестник СГМА. 2014; 13 (4): 5—14.
6. МакДермотт М. Т., ред. Секреты эндокринологии. 4-е изд.: пер. с англ. М.: БИНОМ; 2010. 548 с.
7. Переверзев В. А., Вэлком М. О., Маторакис Н. Е., Переверзева Е. В. К вопросу об уровне глюкозы крови натощак как о критерии диагностики нарушений углеводного обмена — нарушенной гликемии натощак и сахарного диабета. Вестник СГМА. 2014; 13 (2): 55—60.
8. Кроненберг Г. М., Мелмед Ш., Полонски К. С., Ларсен П. Р. Сахарный диабет и нарушения углеводного обмена: 11-е изд.: пер. с англ. М.: ООО «Рид Элсивер» 2010. 448 с.
9. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., ред. Эндокринология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008. 1072 с.
10. King H., Aubert R. E., Herman W. H. Global burden of diabetes 1995—2025: prevalence, numerical estimates, and projections. Diabetes Care. 1998; 21: 1414—31.

11. Zimmer P., Alberti K. G., Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001; 414: 782—7.
12. Welcome M. O., Pereverzev V. A. Dynamics of glycemia during prolonged mental activities on fasting in non-diabetic healthy people with different attitudes to alcohol consumption: contribution of gluconeogenesis vs. glycogenolysis. *Research Journal of Life Sciences*. 2013; 1 (4): 1—9.
13. Wright E. M. Renal Na<sup>(+)</sup>-glucose cotransporters. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2001; 280 (1): 10—8.
14. Wright E. M., Turk E. The sodium/glucose cotransport family SLC5. *Pflügers Arch.* 2004; 447 (5): 510—8.
15. Wright E. M., Hirayama B. A., Loo D. F. Active sugar transport in health and disease. *J. Intern. Med.* 2007; 261 (1): 32—43.
16. Wright E. M., Loo D. D. F., Hirayama B. A. Biology of Human Sodium Glucose Transporters. *Physiol. Rev.* 2011; 91: 733—94.
17. Thorens B., Mueckler M. Glucose transporters in the 21st Century. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2010; 298 (2): E141—5.
18. Brown G. K. Glucose transporters: Structure, function and consequences of deficiency. *J. of Inherited Metabolic Disease*. 2000; 23 (1.3): 237—46.
19. Jurcovicova J. Glucose transport in brain — effect of inflammation. *Endocrine Regulations*. 2014; 48 (1): 35—48.
20. Mhairi C., Towler, D., Hardie G. AMP-Activated Protein Kinase in Metabolic Control and Insulin Signaling. *Circulation Research*. 2007; 100: 328—41.
21. Da Silva Xavier G., Rutter J., Rutter G. A. Involvement of Per—Arnt—Sim (PAS) kinase in the stimulation of preproinsulin and pancreatic duodenum homeobox 1 gene expression by glucose. *PNAS*. 2004; 101 (22): 8319—24.
22. Hao H. X., Rutter J. The role of PAS kinase in regulating energy metabolism. *IUBMB Life*. 2008; 60 (4): 204—9.
23. Gitenay D., Wiel C., Lallet-Daher H., et al. Glucose metabolism and hexosamine pathway regulate oncogene-induced senescence. *Cell Death and Disease*. 2014; 5: e1089. Published online 27 February 2014. doi:10.1038/cddis.2014.63.
24. Wellen K. E., Lu C., Mancuso A. The hexosamine biosynthetic pathway couples growth factor-induced glutamine uptake to glucose metabolism. *Genes Dev.* 2010; 24 (24): 2784—99.
25. Cuypers J., Mathieu C., Benhalima K. SGLT2-inhibitors: a novel class for the treatment of type 2 diabetes introduction of SGLT2-inhibitors in clinical practice. *Acta Clin. Belg.* 2013; 68 (4): 287—93.
26. Boyd C. A. Facts, fantasies and fun in epithelial physiology. *Exp. Physiol.* 2008; 93 (3): 303—14.
27. Chen L. H., Leung P. S. Inhibition of the sodium glucose co-transporter-2: its beneficial action and potential combination therapy for type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15 (5): 392—402.
28. Uldry M., Ibberson M., Horisberger J. D., et al. Identification of a mammalian H(+)-myo-inositol symporter expressed predominantly in the brain. *EMBO J.* 2001; 20 (16): 4467—77.
29. Rogers S., Docherty S. E., Slavin J. L., et al. Differential expression of GLUT12 in breast cancer and normal breast tissue. *Cancer Lett.* 2003; 193: 225—33.
30. Залуцкая Е. А., Мохорт Т. В. Сравнительный анализ лабораторных критериев диагностики сахарного диабета 2-го типа. *Здравоохранение*. 2001; 5: 45—8.
31. Смирнова Е. С., Митьковская Н. П., Абельская И. С. и др. Влияние кортизола и лептина на течение инфаркта миокарда у пациентов с гипергликемией. *Военная медицина*. 2015; 4: 77—81.
32. Смирнова Е. С., Митьковская Н. П., Пискун Б. Б. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы и показатели гемостаза у пациентов с гипергликемией на фоне инфаркта миокарда. *Мед. журнал*. 2015; 4: 118—21.

Поступила 20.01.16.