

ОБЗОРЫ



ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ ИНСУЛИНРЕЦЕПТОРНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА РАЗВИТИЕ АДАПТАЦИОННОЙ

С. А. Кузькина, А. С. Аврунин

Российский НИИ травматологии и ортопедии им. Р. Р.
Федена (Санкт-Петербург), директор —

Независимо от причин, вызвавших нарушение целостности костей (случайная травма или операция), в организме возникают существенные изменения энергообмена, направленные на обеспечение адаптационной перестройки [15, 18, 23]. Повышение энергозатрат компенсируется не только за счет веществ, поступающих с пищей, но и за счет окисления белков, жиров и углеводов, являющихся составной частью структур организма [62]. При этом одним из ключевых звеньев регуляции внутриклеточного энергообмена является инсулин. Исследование механизма действия данного гормона привело к открытию в 1971 г. Cuatrecasas инсулиновых рецепторов — узлового звена в развитии регуляторного действия инсулина. В последующие годы достигнуты значительные успехи в изучении их строения, свойств, функциональной активности и механизма действия [3, 4, 10, 17, 28, 33, 38, 74, 81]. Обилие литературы на эту тему вызвано тем, что патология инсулиновых рецепторов является одним из звеньев патогенеза нарушений углеводного обмена. Именно поэтому большинство исследований посвящено решению вопросов диагностики, лечения и прогноза у больных сахарным диабетом. В ряде работ суммированы данные о строении и механизме действия у них инсулиновых рецепторов [2, 8, 56, 65, 72, 75, 76, 79].

Однако до настоящего времени не систематизированы результаты исследования инсулиновых рецепторов при механической и операционной травмах. К сожалению, существуют только единичные работы по этой проблеме. В экстремальных условиях одним из механизмов регуляции действия инсулина является изменение функционального состояния его рецепторов. При этом характер их реакции зависит не только от ткани-мишени, но и от воздействующего фактора. Так, снижение числа рецепторных молекул в мононуклеарах наблюдается после ожоговой травмы [24] и при иммобилизационном стрессе [34]. На этапе сдавливания (краш-синдром) подобные изменения выявлены также в гепатоцитах [25]. В эритроцитах в

ПЕРЕСТРОЙКИ ОРГАНИЗМА ПРИ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ ВОЗДЕЙСТВИЯХ (аналитический обзор литературы)

профессор Н. В. Корнилов

фазу сдавливания (краш-синдром) [25] и после черепно-мозговой травмы [27] активность рецепторов повышается, а при иммобилизационном стрессе, наоборот, снижается [34].

От характера воздействия зависит и длительность латентного периода, например при тяжелой черепно-мозговой травме инсулинодепонирующая функция эритроцитов усиливается только через сутки, в то время как уровень инсулина повышается в первые часы [27]. Вместе с тем, с началом компрессии (краш-синдром) наблюдается повышение активности рецепторов в эритроцитах одновременно с ее снижением в мононуклеарах и гепатоцитах на фоне падения концентрации инсулина в крови [25].

Вероятно, образование инсулинового комплекса и последующее изменение клеточного метаболизма является одним из компонентов каскада адаптационных процессов, развивающихся в организме после любого экстремального воздействия. Знание патогенеза происходящих изменений позволит выработать диагностические тесты для выявления различных нарушений адаптации и, следовательно, сделает возможной их своевременную коррекцию. Поэтому представляется важным ознакомление ортопедов-травматологов и врачей смежных специальностей с данными о строении, механизме действия и путях регуляции функциональной активности инсулиновых рецепторов.

По определению Л. К. Старосельцевой [30], инсулиновые рецепторы представляют собой молекулы цитоплазматических мембран, способные вступать во специфическое взаимодействие с инсулином и передавать соответствующую информацию внутриклеточным компонентам, ответственным за биологическое действие гормона. Они обнаружены в клетках жировой ткани [43], печени [49], мышечной ткани, щитовидной железы, плаценты человека, эндотелия, головного мозга, в фибробластах, тромбоцитах [10], лимфоцитах [36, 52], эритроцитах [50], моноцитах [39], ооцитах [44]. Рецепторы локализируются не только на наружной цитоплазматической мембране, но и

на мембранах ядра [53, 54] и аппарата Гольджи [48]. Кроме этого, получены данные о наличии растворимых форм инсулиновых рецепторов в плазме крови [69].

Инсулиновый рецептор — гликопротеид, состоящий из четырех парных субъединиц (α - и β -), соединенных между собой дисульфидными связями. Протеид образован 1370-1382 аминокислотными остатками, его масса 350 кДа, α -субъединицы — 130 кДа и β -субъединицы — 95 кДа [81]. В цепи β -цепи выделяют экстраклеточный, внутримембранный и цитозольный участки, тогда как α -цепь располагается только в наружном слое цитоплазматической мембраны [46, 76]. Наличие углеводного компонента в составе гликопротеида непостоянно, он отсутствует в рецепторах мозговых клеток [17].

Два активных центра рецептора находятся на внеклеточных участках α -субъединиц, каждый состоит из 735 аминокислотных остатков. Они различаются между собой по средству к лиганду [17]. Гормон связывается с активным центром рецептора своей реакционноспособной группой, которая у разных видов животных сформирована одинаковыми аминокислотами: глицин (A-1), тирозин (A-19), цистеин (A-20), аспарагин (A-21), глицин (B-23), фенилаланин (B-24), фенилаланин (B-25) [33]. Незначительные изменения этой структуры приводят к снижению средства рецептора к лиганду, например при замене фенилаланина в положении B-25 на близкие по строению соединения [66]. По данным LeRoith с соавторами [61], у многих видов животных рецепторное связывание имеет одинаковую динамику, которая зависит от времени, температуры и pH среды, а сами рецепторы похожи по структуре не только у позвоночных животных, но и у беспозвоночных. Следовательно, строение и функциональные характеристики этих молекул эволюционно малоизменчивы. В результате одни виды животных могут связывать инсулин других. Поэтому при лечении сахарного диабета у человека используется гормон крупного рогатого скота, свиней и китов [22].

Механизм действия инсулинрецепторного комплекса до настоящего времени полностью не выяснен. Эффекты гормона могут осуществляться через его взаимодействие с внутриклеточными рецепторами, при этом лиганд может входить в клетку как путем интернализации комплекса в клетку [54], так и самостоятельно не в везикулах [55], но механизм этого процесса остается не изученным. В настоящее время существование процесса интернализации не вызывает сомнения [47, 68], его рассматривают как один из путей регуляции числа рецепторов на цитоплазматической мембране [65].

По мнению Laper с соавторами [60], при формировании инсулинрецепторного комплекса образуются вторичные посредники, которые, влияя на фосфорилирование внутриклеточных ферментов, регулируют их активность. Так, Kiechle с соавторами [59] показали, что стимуляция пируватдегидрогеназы митохондрией осуществляется низкомолекулярным медиатором, образующимся после инсулинрецепторного взаимодействия. Вероятно, к числу вторичных мессенджеров относится АТФ, который участвует в передаче сигналов от комплекса гормон-рецептор на

систему транспорта глюкозы [12], глицеролипиды (диацилглицерол и инозитол-гликаны) [72, 75] и низкомолекулярные G-белки [57]. По-видимому, в передаче гормонального сигнала играет роль и уменьшение вязкости плазматической мембраны, наблюдаемое после взаимодействия гормона и рецептора [45].

Взаимодействие гормона с рецептором инициирует протеинтирозинкиназную активность β -субъединицы [56, 58, 74, 76, 78] под влиянием конформационных изменений α -субъединицы [80]. В результате происходит цис-фосфорилирование β -цепи [76]. В этой реакции участвуют тирозиновые, сериновые и треониновые остатки β -киназы [10]. Фосфорилирование серина и треонина приводит к снижению аффинности α -субъединицы к гормону и катализируется цАМФ-зависимой протеинкиназой. Ее активирует цАМФ, концентрацию которого инсулин снижает, повышая активность цАМФ-фосфодиэстеразы [30, 33]. Это является одним из механизмов, предупреждающих развитие инсулинорезистентности.

Инсулиновый рецептор в присутствии лиганда осуществляет не только аутофосфорилирование, но и фосфорилирование других субстратов. Полагают, что именно этот процесс запускает каскад реакций, проявляющихся в виде различных эффектов инсулина [28].

Инсулин регулирует не только углеводный и липидный обмен, но и белковый (рисунок), при этом, по данным Rolband с соавторами [73], пути специфического воздействия расходятся на уровне взаимодействия гормона и рецептора. Начальнейший этап стимуляции всех видов обмена занимает одинаковое время (рецепторное связывание осуществляется за секунды), а вот реализация — различное. Вероятно, это определяется механизмом действия гормонрецепторного комплекса. В настоящее время показаны следующие пути реализации действия инсулина: влияние на проницаемость цитоплазматической мембраны, изменение конформации молекул ферментов (их фосфорилирование или дефосфорилирование), действие на трансляцию мРНК и экспрессию генов [64].

Сразу после связывания гормона с рецептором увеличивается транспорт глюкозы и аминокислот в клетку, что способствует усилению в ней синтетических процессов. Параллельно с этим активируется β -тирозинкиназа и инициируется каскад реакций фосфорилирования. Так, через изменение активности ключевых ферментов метаболизма углеводов и липидов осуществляется прямая регуляция их обмена [56]. В результате в клетке в течение нескольких минут активируются гликогенез, липогенез, ингибируются глюконеогенез и гликогенолиз [74].

Инсулин относят к группе факторов роста [19, 32, 79], он ускоряет дифференцировку хрящевых клеток и их метаболизм [29, 35], но механизм его действия на ядерные процессы остается не известным [18]. Влияние гормона на метаболизм белков заключается в усилении синтеза РНК, ДНК, белка, а также роста, пролиферации и дифференцировки клеток [74]. При этом, изменяя синтез ряда ферментов, инсулин опосредованно через белковый обмен влияет на метаболизм липидов и углеводов [21]. Процессы синтеза белка и деления клеток требуют длительного времени. Так, митотический цикл клеток HeLa длится почти

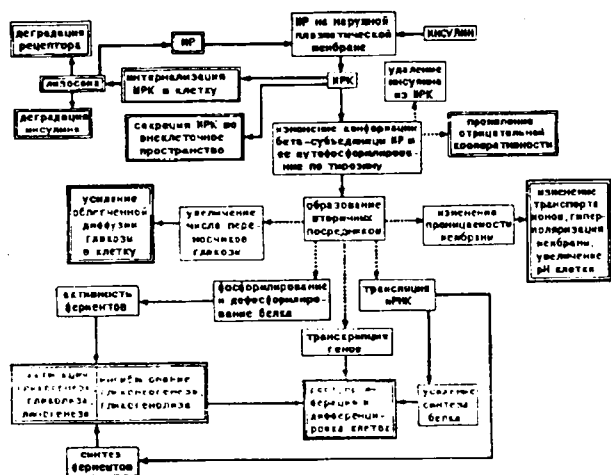


Рис. — Роль инсулинрецепторного комплекса в регуляции метаболизма клетки: ИР — инсулиновый рецептор; ИРК — инсулинрецепторный комплекс; □ — звенья в пути реализации действия инсулина; — основные эффекты инсулина; — пути регуляции действия инсулина; — не изученный полностью механизм.

сутки [13], поэтому только через несколько часов после гормонрецепторного взаимодействия проявляются результаты влияния инсулина на белковый обмен.

Ограничение рецепторами регуляторной активности инсулина определяется количеством рецепторов на мембране, их сродством к лиганду [67], а также активностью β -киназы [37].

Снижение числа рецепторов на мембране происходит за счет процессов интернализации и секреции. В первом случае участок мембраны с находящимся на нем инсулинрецепторным комплексом образует везикулу (рецептосому), которая погружается в цитоплазму [55, 65]. Рецепторы могут отделяться и во внеклеточное пространство. Это впервые предложили Gavin с соавторами [52] на основании экспериментальных исследований. Количество секретируемых рецепторов пропорционально времени [41]. Доказано наличие двух форм секретируемых рецепторов, различающихся по сродству к лиганду, в культурах лимфоцитов, клеток гепатомы, фибробластов мышц. Как и у рецепторов на мембране, их молекулярная масса: 135 кДа и 95 кДа, соответственно для α - и β -субъединиц, а взаимодействие с инсулином также стимулирует тирозин-киназную активность их β -субъединиц [69].

Снижение сродства свободных активных центров к гормону при увеличении доли занятых рецепторов, так называемая отрицательная кооперативность [67], по мнению А. С. Ефимова, Ю. В. Бездробного [10], связана с изменением конформации α -субъединицы в результате фосфорилирования серина и треонина в составе β -киназы.

В зависимости от характера влияния на рецептор регуляторная активность инсулина может снижаться в различной степени. Так, например, антитела к β -субъединице полностью блокируют действия инсулина, тогда как некоторые лекарственные вещества (ин-

дометацин) частично ингибируют активность β -киназы и, таким образом, влияют только на отдельные эффекты гормона [56].

Взаимодействие инсулина с рецепторами обратимо, зависит от температуры, значения pH и присутствия одно- и двухвалентных катионов [51]. По-видимому, это играет роль при каких-либо травматических воздействиях на клетку, когда на фоне развивающейся гипоксии происходят значительные изменения электролитного баланса и возникает внутриклеточный ацидоз [31]. Следствием этих процессов может быть снижение функциональной активности рецепторов и блокирование действия инсулина.

В таблице представлены данные о влиянии некоторых факторов на функциональное состояние инсулиновых рецепторов. При введении АКТГ и дексаметазона (синтетический аналог гидрокортизона) крысам связывание инсулина адипоцитами и гепатоцитами уменьшается, а при обработке изолированных адипоцитов дексаметазоном оно не изменяется. По мнению Bennet и Custrecasas [40], это является доказательством непрямого действия гормонов на рецепторы. Авторы показали также, что преднизолон (аналог гидрокортизона) не влияет на состояние рецепторов инсулина. Н. Е. Тихонова с соавторами [34] установили, что при неонатальном введении крысам гидрокортизона наблюдается снижение связывания инсулина эритроцитами и лейкоцитами в постнатальном периоде. Эстрадиол и прогестерон [42, 71], а также соматотропин [4] сокращают число рецепторных молекул на цитоплазматической мембране.

И. А. Волчегорский с соавторами [7] показали, что многократное введение адреналина, норадреналина и партусистена (β_2 -адреномиметик) повышает чувствительность к эндогенному инсулину. Одним из эффектов катехоламинов является торможение секреции инсулина поджелудочной железой и развитие гипергликемии [33]; вероятно, в ответ на это происходит компенсаторное усиление рецепторного связывания этого гормона и чувствительности к нему. Существует взаимосвязь между реализацией действия инсулина и простогландинов. Инсулин увеличивает связывание простогландина E_1 тромбоцитами, который, в свою очередь, повышает инсулинрецепторное взаимодействие на эритроцитах человека [45]. Определенные воздействия на систему инсулиновых рецепторов оказывают пищевая нагрузка и голодание.

Влияние различных факторов на характер рецепторного связывания инсулина в организме

Характер изменения связывания	Влияющий фактор
Снижение связывания	Глюкокортикоиды Дексаметазон АКТГ Соматотропин Эстрадиол Прогестерон
Повышение связывания	Простогландин E_1 Пищевая нагрузка Голодание
Неоднозначное действие	Адреналин Норадреналин Партусистен (β_2 -адреномиметик)
Связывание не изменяется	Преднизолон

Так, по данным De Pirro с соавторами [70], через 3 часа после приема пищи возрастает специфическое связывание меченого гормона. При голодании также наблюдается повышение сродства рецепторов к инсулину, которое не сопровождается изменением их числа [9], но при этом ответ клеток на инсулин снижается [40]. По-видимому, это определяется тем, что голодание вызывает пострецепторные изменения в клетке.

Одним из звеньев патогенеза эндокринной системы чаще всего является ослабление активности инсулиновых рецепторов. При развитии алиментарного ожирения уменьшение их количества на плазматических мембранах гепатоцитов и адипоцитов происходит в ответ на постоянное нарастание уровня инсулина, вызванное избыточным приемом пищи [20], тогда как при генетическом ожирении и диабете это обусловлено изменениями мРНК рецепторов [63].

Как было показано выше, рецепторное связывание инсулина при введении глюкокортикоидов в организм понижается, а при введении катехоламинов, наоборот, повышается. По-видимому, глюкокортикоиды оказывают более сильное влияние на инсулиновые рецепторы, так как при таких заболеваниях, как феохромоцитома [5], гиперкортицизм, акромегалия, синдром и болезнь Иценко-Кушинга [6, 14], рецепторное связывание инсулина плазматическими мембранами адипоцитов снижается на фоне одновременного избыточного содержания глюкокортикоидов и катехоламинов.

Из приведенных выше литературных данных видно, что исследование инсулиновых рецепторов касается в основном их свойств и механизма действия в норме,

а также при ряде эндокринных заболеваний (сахарный диабет, акромегалия, феохромоцитома, синдром и болезнь Иценко-Кушинга, гиперкортицизм). Однако, несмотря на то что изменение функционального состояния рецепторов является одним из механизмов регуляции инсулина — гормона, который принимает участие в адаптивных реакциях организма [26], недостаточное внимание уделяется изучению этих гормон-рецепторных взаимоотношений в стрессовых состояниях. При этом существуют данные о зависимости концентрации инсулина в крови от срока, прошедшего после экстремального воздействия [1, 11, 16, 26, 27]. Поэтому вполне закономерно предположить наличие подобных колебаний и у активности рецепторов.

Кроме этого, практически не изучены хронобиологические характеристики изменения функциональной активности рецепторов аппарата инсулина. Отсутствуют также исследования рецепторного инсулина в организме в целом. Для проведения такой комплексной оценки недостаточно определить состояние рецепторов к клеткам только одного типа, так как их реакция в разных тканях неодинакова.

Таким образом, инсулинрецепторное взаимодействие в различных тканях-мишенях при экстремальных воздействиях является одним из мало изученных направлений медицины. В клинике ортопедии и травматологии получение биоритмологических характеристик функциональной активности инсулиновых рецепторов позволит определить хронобиологические особенности регуляции энергетического обмена в общей структуре пространственно-временной организации биосистемы.

Литература

1. Амирагова М. В., Стульников Б. В., Подольский Л. Г. Участие митохондриального комплекса в регуляции секреции инсулина и кортикостероидов при эмоциональном стрессе // Физиологический журнал СССР им. И. М. Сеченова. — 1977. — Т. 63, № 12. — С. 1644—1652.
2. Балаболкин М. И., Недосугова Л. В. Рецепторы к инсулину и значение их исследований при диагностике нарушений углеводного обмена // Лабораторное дело. — 1980. — № 7. — С. 404—409.
3. Бездробный Ю. В. Свойства и организация инсулиновых рецепторов периферических тканей // Успехи современной биологии. — 1980. — Т. 90, Вып. 1. — С. 80—96.
4. Бездробный Ю. В. Регуляция экспрессии инсулиновых рецепторов и их место в механизме действия инсулина // Успехи современной биологии. — 1981. — Т. 92, Вып. 1. — С. 35—48.
5. Бездробный Ю. В. и др. Специфическое связывание 125-I-инсулина в плазматических мембранах жировых клеток у больных феохромоцитомой / Ю. В. Бездробный, Н. Ю. Евдокимова, Ф. С. Ефимов и др. // Проблемы эндокринологии. — 1981. — Т. 27, № 5. — С. 38—42.
6. Бездробный Ю. В. и др. Инсулиновые рецепторы жировых клеток при повышенном уровне контринсулярных гормонов / Ю. В. Бездробный, А. С. Ефимов, Н. Ю. Евдокимова и др. // Советская медицина. — 1984. — № 9. — С. 21—26.
7. Волчегорский И. А., Костин Ю. К., Скобелева Н. А., Лифшиц Р. И. Экспериментальное исследование адренергической модуляции чувствительности к инсулину // Проблемы эндокринологии. — 1993. — Т. 39, № 4. — С. 36—40.
8. Германюк Я. Л. Рецепторы инсулина и сахарный диабет // Врачебное дело. — 1982. — № 6. — С. 9—13.
9. Евдокимова Н. Ю. Влияние инсулина и контринсулярных гормонов на состояние инсулиновых рецепторов плазматических

мембран жировой ткани (клинико-экспериментальное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — 1985. — 24 с.

10. Ефимов А. С., Бездробный Ю. В. Структура и функции инсулиновых рецепторов. — Киев: Наукова Думка, 1987. — 172 с.
11. Иванов В. В., Луста И. В., Сатрихина Т. Н., Ундицев Н. А. Гипоинсулиномия и перекисное окисление липидов при эмоционально-болевым стрессе // Проблемы эндокринологии. — 1990. — Т. 36, № 2. — С. 77—80.
12. Карелин А. А., Тяжина В. С. Определение генерируемой инсулином АТФ в плазматических мембранах как подход к диагностике нарушений пострецепторной передачи сигнала // Лабораторное дело. — 1982. — № 5. — С. 47—49.
13. Кириллова Т. В., Спивак И. М. Сравнительное исследование влияния аллопуринола и кофеина на восстановление митотического цикла в клетках после рентгеновского облучения // Цитология. — 1993. — № 11/12. — С. 46—53.
14. Комиссаренко В. П. и др. Характеристика инсулиновых рецепторов плазматических мембран адипоцитов при гиперкортицизме / В. П. Комиссаренко, Ю. В. Бездробный, Н. Ю. Евдокимов и др. // Доклады АН СССР. — 1979. — Т. 243, № 3. — С. 173—175.
15. Коньков А. Ф. и др. Энергетический гомеостаз и адаптивные возможности человека в экстремальных условиях / А. Ф. Коньков, И. А. Мигай, О. М. Шехаева и др. // Изв. АН СССР. Серия биол. — 1987. — № 4. — С. 506—518.
16. Кротенко М. В., Новоселов К. А., Аврунин А. С. Предоперационная подготовка пирогеналом при плановом оперативном лечении больных с патологией опорно-двигательной системы // Материалы VI съезда травматологов-ортопедов СНГ. — Ярославль. — 1993. — С. 397.
17. Кульберг А. Я. Рецепторы клеточных мембран. — М.: Высшая школа, 1987. — 104 с.

18. **Летунов В. Н.** Термодинамические аспекты теории адаптации // Труды Зоологического ин-та АН СССР. — Л., 1987. — С. 31—40.
19. **Ломакин М. С., Арцимович Н. Г.** Сравнительные аспекты и функции индукторов пролиферации // Успехи современной биологии. — 1991. — Т. III, Вып. 3. — С. 429—443.
20. **Любарская С. Г., Грачева Н. К., Князева А. П., Старосельцева Л. К.** Инсулин-рецепторное взаимодействие на плазматических мембранах клеток печени и изолированных адипоцитах крысы при экспериментальном ожирении // Проблемы эндокринологии. — 1981. — Т. 27, № 1. — С. 66—71.
21. **Марри Э., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В.** Биохимия человека. Пер. с англ. Т. 2. — М.: Мир, 1993. — 415 с.
22. **Машковский М. Д.** Лекарственные средства. — М.: Медицина, 1994. — С. 557—563.
23. **Медведев В. В.** Адаптация, стресс, профилактика. — М.: Медицина, 1989. — 208 с.
24. **Медведев В. В.** Влияние вазопрессина на содержание фосфолипидов в плазматических мембранах лимфоцитов при ожоговой травме у крыс // Вопросы медицинской химии. — 1988. — Т. 34, № 5. — С. 96—98.
25. **Микаелян Н. П.** Влияние краш-синдрома на инсулинрецепторное взаимодействие в клетках // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 1990. — Т. 109, № 1. — С. 23—25.
26. **Насонкин О. С., Дерябина И. И.** Травматическая болезнь. — Л.: Медицина, 1987. — 301 с.
27. **Редькин Ю. В., Полузков Л. В., Тагильцева М. П., Соколова Т. Ф., Высогорская Т. С.** Инсулиндепонирующая функция эритроцитов периферической крови у крыс, перенесших тяжелую черепно-мозговую травму // Бюллетень экспериментальной медицины. — 1985. — № 1. — С. 17—19.
28. **Сергеев П. В., Шимановский Н. Л.** Рецепторы физиологически активных веществ. — М.: Медицина, 1987. — 400 с.
29. **Силберг Р., Хаслер М., Силберг М.** Изменение суставного хряща карликовой мыши при действии инсулина (электронно-микроскопическое исследование) // Механизмы регенерации костной ткани. — М., 1972. — С. 211—218.
30. **Старосельцева Л. К.** Рецепторы инсулина и механизм действия инсулина в организме // Проблемы эндокринологии. — 1974. — Т. 20, № 5. — С. 108—113.
31. **Суджан А. В., Кныров Г. Г., Шекоян Р. А., Бабаев В. А., Маратов А. М.** Роль парентерального питания в стрессовых ситуациях // Современные проблемы регенерации. — Йошкар-Ола, 1980. — С. 191—195.
32. **Сушельницкий С. И., Якимович И. А., Стойка Р. С., Кусень С. И.** Синергизм стимулирующего влияния трансформирующего фактора роста β и инсулина на субстратнезависимую пролиферацию клеток линии CHO-719 // Цитология. — 1993. — Т. 35, № 8. — С. 47—51.
33. **Теппермен Дж., Теппермен Х.** Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 656 с.
34. **Тихонова Н. Е., Татарина Г. Ш., Пивина С. Г., Шалапина В. Г.** Изменение рецепторного связывания дексаметазона и инсулина клетками крови у крыс после введения гидрокортизона раннем постнатальном онтогенезе // Проблемы эндокринологии. — 1991. — Т. 37, № 2. — С. 31—40.
35. **Хадхази Ч., Дедух Н. В.** Влияние инсулина на дифференцировку хряща in vitro // Бюллетень экспериментальной медицины. — 1988. — Т. 105, № 2. — С. 219—221.
36. **Archer J. A. et al.** Insulin receptors in human circulating lymphocytes: application to the study of insulin resistance in man / J. A. Archer, P. Gorden, J. R. Gavin et al. // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. — 19737 — V. 36, N 4. — P. 627—633.
37. **Arold R., Newton A.** Inhibition of the insulin receptor tyrosine kinase by sphingosine // Biochemistry. — 1991. — V. 30, N 31. — P. 7747—7754.
38. **Baxter J. D., Funder J. W.** Hormone receptor // New. Engl. J. Med. — 1979. — V. 301, N 6. — P. 1149—1161.
39. **Beck-Nielsen H., Pedersen O.** Degradation and glucose metabolism in human monocytes // Diabetologia. — 1979. — V. 17, N 2. — P. 77—84.
40. **Bennet G., Custrucasas P.** Insulin receptor of fat cells in insulin resistant metabolic states // Science. — 1972. — V. 176, N 4036. — P. 805—806.
41. **Berhanu P., Olefsky J. M.** Photoaffinity labelling of insulin receptor in viable cultured human lymphocytes. Demonstration of receptor shredding and degradation // Diabetes. — 1982. — V. 31, N 4. — P. 410—417.
42. **Bertoli A. et al.** Differences in insulin receptors between men and menstruating women and influence of sex hormones of insulin binding during the cycle / A. Bertoli, R. De Pirro, A. Fusco et al. // J. Clin. Endocrinol. and Metabol. — 1980. — V. 50, N 2. — P. 246—250.
43. **Cuatrecasas P.** Insulin-receptor interactions in adipose tissue cells: direct measurement and properties // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1971. — V. 68, N 6. — P. 1264—1268.
44. **Diss D. A. G., Greenstein B. D.** Insulin receptors on *Xenopus* liver: effects of injection of ob/ob mouse liver mRNA // J. Biol. Chem. — 1991. — V. 160, N 1. — P. 167—173.
45. **Dutta-Roy A. K., Kahn N. K., Sinha A. K.** Interaction of receptor for prostaglandine E_1 / prostacyclin and insulin in human erythrocytes and platelets // Life Sciences. — 1991. — V. 49, N 16. — P. 1129—1139.
46. **Fabry M., Brandenburg D.** Analysis of the human insulin receptor // Biol. Chem. Hoppe-Seyler. — 1992. — V. 373, N 9. — P. 915—923.
47. **Fehlmann M. et al.** Internalized insulin receptors are recycled to the cell surface in rat hepatocytes / M. Fehlmann, J. Lovis Carpentier, E. Van Obberghen et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1982. — V. 79. — P. 5921—5925.
48. **Fiint D. J., Went D. W.** Insulin binding to rat mammary-gland Golgi membranes // Biochem. Soc. Trans. — 1981. — V. 9. — P. 469—471.
49. **Freychet P., Kahn C. R., Roth J., Neville D. M.** Insulin interactions with liver plasma membranes. Independence of the hormones and its degradation // J. Biol. Chem. — 1972. — V. 247, N 12. — P. 3953—3961.
50. **Gambhir K. K., Archer J. A., Carter L.** Insulin radioreceptor assay for human erythrocytes // Clinical Chemistry. — 1977. — V. 23, N 9. — P. 1590—1595.
51. **Gambhir K. K., Archer J. A., Bradley C. J., Washington D. C.** Characteristics of human erythrocyte insulin receptors // Diabetes. — 1978. — V. 27, N 7. — P. 701—708.
52. **Gavin J. R., Buell D. N., Roth J.** Water-soluble insulin receptor from human lymphocytes // Science. — 1972. — V. 178. — P. 168—169.
53. **Goid J. A.** Comparison of insulin binding proteins in plasma and nuclear membranes of obese and lean mouse liver // J. Receptor. Res., 1981—1982. — V. 2, N 1. — P. 5—6.
54. **Goldfine I. D.** Interaction of insulin, polypeptide hormones and growth factors with intracellular membranes // Biochim., Biophys. Acta. — 1981. — V. 650, N 6. — P. 53—67.
55. **Goldfine I. D. et al.** Entry of insulin into target cells in vitro and in vivo // I. D. Goldfine, B. M. Kris, K. Y. Wond et al. // Receptor-mediated binding and internalization of toxins and hormones. — N. Y., 1981. — P. 233—250.
56. **Goldfine I. D., Caro J. F.** The molecular mechanisms of insulin action // Insulin action. — N. Y., 1989. — P. 11—22.
57. **Hanjoong J. O., Bong Y. C., Harold W. D., McDonald J. M.** Identification, partial purification, and characterization of two guanosine triphosphate-binding proteins associated with insulin receptors // Endocrinology. — 1992. — V. 131, N 6. — P. 2855—2862.
58. **Kasuga M., Karlsson F. A., Kahn C. R.** Insulin stimulates the phosphorylation of 95,000 dalton subunits of its own receptor // Science. — 1982. — V. 215, N 4528. — P. 185—187.
59. **Kiechle F. L., Jarett Z., Popp D. A., Kotagal N.** Isolation from rat adipocytes a chemical mediator for insulin activation of piruvat dehydrogenase // Diabetes. — 1980. — V. 29, N 10. — P. 852—855.
60. **Larner J. et al.** Generation by insulin of a chemical mediator that controls protein phosphorylation and rephosphorylation / J. Larner, G. Galasko, K. Cheng et al. // Science. — 1979. — V. 206, N 4425. — P. 1408—1410.
61. **LeRoit D., Lowe W. L., Roberts Ch. T.** Evolution of insulin and the insulin receptor // Insulin action. — N. Y., 1989. — P. 5—10.

62. Long C. L. et al. A physiologic basis for the provision of fuel mixtures in normal and stressed patients / C. L. Long, K. M. Neison, J. M. Akin et al. // *J. Trauma.* — 1990. — V. 30, N 9. — P. 1077—1086.
63. Ludwig S., Muller-Wieland D., Goldstein B. J., Kahn C. R. The insulin receptor gene and its expression in insulin-resistant mice // *Endocrinology.* — 1988. — V. 123, N 1. — P. 594—600.
64. Magnuson M. A., Granner D. K. Use of fusion genes to analyze the effect of insulin on PEPCK gene transcription // *Insulin action.* — N. Y., 1989. — P. 153—162.
65. Marshall S. The intracellular itinerary of insulin and insulin receptors in insulin action // *Insulin action.* — N. Y., 1989. — P. 35—52.
66. Mirmira R. G., Tager H. S. Disposition of the phenylalanine B25 side chain during insulin-receptor and insulin-insulin interactions // *Biochemistry.* — 1991. — V. 30, N 33. — P. 8222—8229.
67. De Meyts P., Bianco A. R., Roth J. Site-site interaction among insulin receptor: characterization of the negative cooperativity // *J. Biol. Chem.* — 1976. — V. 251, N 7. — P. 1877—1888.
68. Nerurkar S. D., Gambhir K. K. Insulin internalization in human erythrocytes // *Diabetologia.* — 1984. — V. 26, N 2. — P. 89.
69. Papa V. et al. In intact and functional soluble form of the insulin receptor is secreted by cultured cells / V. Papa, R. Russo, B. Gliozzo et al. // *Endocrinology.* — 1993. — V. 133, N 3. — P. 1369—1376.
70. De Pirro R. et al. Insulin receptors during the menstrual cycle in normal women / R. De Pirro, A. Fusco, A. Bertoli et al. // *J. Clin. Endocrinol. and Metabol.* — 1978. — V. 47, N 6. — P. 1387—1389.
71. De Pirro R. et al. The effect of food intake on insulin receptors in man / R. De Pirro, A. Bertoli, A. V. Craco et al. // *Acta Endocrinol.* — 1979. — V. 90, N 3. — P. 473—477.
72. Pollet R. J. Glycerolipid mediators of insulin action // *Insulin action.* — N. Y., 1989. — P. 117—131.
73. Rolband G. C., Williams J. F., Webster N. J. G., Olefsky J. M. Deletion of the insulin receptor β -subunit acidic domain results in enhanced metabolic signaling // *Endocrinology.* — 1993. — V. 133, N 3. — P. 1437—1443.
74. Rosen O. M. After insulin binds // *Science.* — 1987. — V. 237. — P. 1452—1458.
75. Saltiel A. R. Transmembrane signaling in insulin action // *Insulin action.* — N. Y., 1989. — P. 107—116.
76. Shoelson S. E., Kahn C. R. Phosphorylation, the insulin receptor, and insulin action // *Insulin action.* — N. Y., 1989. — P. 23—33.
77. Shoelson S. E., Boni-Shnetzler M., Pilch P. F., Kahn C. R. Autophosphorylation within insulin receptor β -subunits can occur as an intramolecular process // *Biochemistry.* — 1991. — V. 30, N 31. — P. 7740—7746.
78. Shia M. A., Pilch P. F. The b-subunit of the insulin receptor is an insulin-activated protein kinase // *Biochemistry.* — 1983. — V. 22, N 1. — P. 117—121.
79. Straus D. S. Regulation by insulin of cellular growth and proliferation: relationship to the insulin-like growth factors // *Insulin action.* — N. Y., 1989. — P. 143—152.
80. Treadway J. L., Frattali A. L., Pessin J. E. Intramolecular subunit interactions between insulin and insulin-like growth factor 1 $\alpha\beta$ half-receptors induced by ligand and Mn/MgATP binding // *Biochemistry.* — 1992. — V. 31, N 47. — P. 11801—11805.
81. Ullrich A. et al. Human insulin receptor and its relationship to the tyrosin-kinase family of oncogenes / A. Ullrich, J. R. Bell, E. Y. Chen // *Nature.* — 1985. — V. 313, N 6005. — P. 756—761.