

С.Д. Тржецинский, Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов

Влияние вазопрессина на функциональное состояние панкреатических островков поджелудочной железы у интактных и диабетических ЖИВОТНЫХ

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: сахарный диабет • аргинин-вазопрессин • альфа- и бета-клетки поджелудочной железы • глюкоза • инсулин

Цель исследований – изучение влияния центрального и периферического курсового введения arg-вазопрессина на морфофункциональное состояние альфа- и бета-клеток поджелудочной железы у здоровых и диабетических животных. Установлено, что курсовое введение arg-вазопрессина оказывает стимулирующее влияние на синтез инсулина в бета-клетках. При этом инсулин-стимулирующее действие вазопрессина наблюдалось как нормогликемии (контроль), так и в условиях гипергликемии (сахарный диабет). Центральное введение нейропептида оказывало более выраженное влияние на функциональную активность исследуемых клеток. Эти изменения сопровождалось повышением концентрации инсулина и снижением уровня глюкозы в русле крови, что связано не только со стимуляцией вазопрессинном бета-клеток, но и угнетением функции альфа-клеток панкреатических островков.

Вплив вазопресину на функціональний стан панкреатичних острівців підшлункової залози у інтактних і діабетичних тварин

С.Д. Тржецинський, Ю.М. Колесник, А.В. Абрамов

Мета досліджень - вивчення впливу центрального і периферичного курсового введення arg-вазопресину на морфофункціональний стан альфа- і бета-клітин підшлункової залози у здорових і діабетичних тварин. Встановлено, що курсове введення arg-вазопресину виявляє стимулюючий вплив на синтез інсуліну в бета-клітинах. При цьому інсулін-стимулююча дія вазопресину спостерігалася як при нормоглікемії (контроль), так і в умовах гіперглікемії (цукровий діабет). Центральне введення нейропептиду виявляє більш виражений вплив на функціональну активність досліджуваних клітин. Ці зміни супроводжувалися підвищенням концентрації інсуліну і зниженням рівня глюкози в руслі крові, що пов'язане не тільки із стимуляцією вазопресинном бета-клітин, але і пригніченням функції альфа-клітин панкреатичних острівців.

Ключові слова: цукровий діабет • arg-вазопресин • альфа- і бета-клітини підшлункової залози • глюкоза • інсулін

Патологія. – 2008. – Т.5, №1. – С.62-67

Vasopressin influences the functional state of pancreatic islets in intact and diabetic animals pancreas

S.D. Trshetsinsky, Ju.M. Kolesnik, A.V. Abramov

The study of central and peripheral course introduction of Arg-vasopressin influence on the morphofunctional α - and β - pancreatic cells in healthy and diabetic animals was the aim of the research. It has been stated that course Arg-vasopressin introduction stimulates insulin synthesis in β -cells, insulin stimulating action of vasopressin being observed both in normoglycemia and in hyperglycemia (diabetes). Central neuropeptide introduction markedly affected the functional activity of the studied cells. These changes were accompanied by insulin concentration increase and glucose level alleviating in the bloodstream, the latter being connected not only with vasopressin β -cells stimulation but also with α -cells function inhibition in pancreatic islets.

Key words: diabetes mellitus • Arg-vasopressin • pancreatic α - and β -cells • glucose • insulin

Pathologia. 2008;5(1):62-67

Введение

В настоящее время остается актуальной разработка новых методов коррекции сахарного диабета или отдельных звеньев его патогенеза [1,2]. Результаты экспериментальных исследований, проведенных во многих лабораториях мира, свидетельствуют о том, что в ближайшие годы одним из наиболее перспективных направлений в современной диабетологии может стать применение не только инсулина, но и других естественных гормонов и регуляторных пептидов, вырабатываемых в организме в чрезвычайно низких концентрациях, но обладающих широким спектром биологической активности, которая охватывает важ-

нейшие функции организма – от участия в организации общего поведения до тонких регуляторных взаимоотношений на клеточном уровне [3].

Одним из наиболее известных регуляторных пептидов в настоящее время является вазопрессин, который синтезируется нейросекреторными клетками супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса.

В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что для вазопрессина характерно значительно больше эффектов, чем хорошо известно его классическое влияние на регуляцию тонуса сосудов, состояние водно-солевого обмена [5,6,7

Это и участие его в процессах регуляции памяти и разных форм поведения [8,9], и регуляция углеводного, жирового обменов [10] и температуры тела [11], и стимуляция эритропоэза и пролиферации лимфоцитов [12], и влияние на моторику желудка [13], а также контроль аденогипофизарного гормонопоэза [14]. Кроме того, в научной литературе появились сообщения об участии вазопрессина в регуляции процессов синтеза и секреции инсулина и глюкагона [15,16], а также положительном эффекте этого пептида на некоторые метаболические процессы у больных сахарным диабетом [17,18].

Цель исследований – изучение влияния курсового введения аргинин-вазопрессина на морфофункциональное состояние альфа- и бета-клеток поджелудочной железы у здоровых и диабетических животных.

Материалы и методы

Исследование проведено на 96 крысах-самцах линии Вистар массой 250-270 г. Сахарный диабет у крыс моделировали однократным введением стрептозотоцина (SIGMA Chemical, США) в дозе 50 мг/кг внутривенно. Для центрального – интрацеребровентрикулярного (ицв) – введения пептида экспериментальным животным предварительно имплантировали стальную канюлю в правый латеральный желудочек мозга. Для курсового введения использовали синтетический аргинин-вазопрессин (Peninsula Laboratories Inc., США). Введение нейропептида диабетическим крысам начинали на 25 сутки от введения стрептозотоцина, так как уже к этому сроку у животных развивалась деструкция островков поджелудочной железы, гипергликемия и гипоинсулинемия. Интрацеребровентрикулярно вазопрессин (Vas) вводили ежедневно в дозе 120 пг/кг в объеме 3 мкл 0,9% раствора NaCl в течение 10 дней. Интраперитонеально Vas вводили ежедневно в дозе 1,2 мкг/кг в 0,5 мл 0,9% раствора NaCl в течение 10 дней. Выбор доз нейропептида осуществлялся на основании анализа литературных данных о влиянии этих доз при однократном введении на уровень гликемии у здоровых и диабетических животных. Экспериментальных животных распределили на 7 групп: 1-я группа – контрольные животные, которым вводили физ. раствор (K+ NaCl); 2-я группа – контрольные животные, которым вводили Vas ип (K+ Vas ип); 3-я группа – контрольные животные, которым вводили Vas ицв (K+ Vas ицв); 4-я группа – диабетические животные которых декапитировали на 25-е сутки после введения СТЗ (Д 3 нед.); 5-я группа – диабетические животные, которым вводили физиологический раствор (плацебо) и которых декапитировали на 35 сутки после введения СТЗ (Д 5 нед+плацебо); 6-я группа – диабетические животные которым вводили Vas ип (Д+ Vas ип); 7-я группа – диабетические животные, которым вводили Vas ицв (Д+ Vas ицв). У всех групп животных регулярно

определяли массу тела. Через 24 часа после последней инъекции нейрогормона, на фоне 8 часового голодания, животных декапитировали под этиминаловым наркозом и отбирали кровь для определения концентрации глюкозы и инсулина, извлекли поджелудочную железу, которую фиксировали в жидкости Буэна и после стандартной гистологической обработки заливали в парафин. Определение концентрации инсулина в крови проводилось радиоиммунологическим методом с использованием коммерческого набора РИО-ИНС-ПГ-1 (Беларусь), а глюкозы в крови – глюкоксидазным методом с помощью набора "Диаком Глюкоза ГО" (ДИАКОМ - СИНТЕКО, Россия).

Для выявления инсулина в бета-клетках поджелудочной железы использовался метод непрямой иммунофлюоресценции. Процесс обработки серийных срезов поджелудочной железы осуществлялся согласно протокола, прилагаемого к коммерческому набору фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США). Для идентификации -клеток в качестве первичных антител использовались мышинные моноклональные антитела к глюкагону, а вторичных – кроличьи антитела против IgG мыши, конъюгированные с FITC (SIGMA Chemical, США).

Исследования проводили на компьютерной системе цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Electronik, Германия). Изображение, получаемое в спектре люминесценции на микроскопе Ахископ (Zeiss, Германия), с помощью специальной высокочувствительной видеокамеры СОНУ 4722 (СОНУ Inc., США) вводилось в компьютер VIDAS-386 и анализировалось пакетом прикладных и статистических программ VIDAS-2.5 (Kontron Electronik, Германия). В автоматическом режиме проводилось измерение площади панкреатических островков, площади инсулиниммунореактивного материала (ИИРМ), связанной с содержанием инсулина в β -клетках, либо глюкагониммунореактивного материала (ГИРМ) в α -клетках. Также определялась концентрация и содержание гормонов в островках, вычисляемое как произведение площади иммунореактивного материала на концентрацию соответствующего гормона.

Полученные результаты исследований обрабатывали пакетом статистических программ с применением критерия Стьюдента.

Исследования выполнены на базе кафедры фармакологии и ЦНИЛ Запорожского государственного медицинского университета.

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных исследований установлено, что курсовое периферическое введение вазопрессина нормальным животным вызывало изменение функционального состояния панкреатических островков в поджелудочной железе, которое проявлялось повышением содержания ИИРМ в β -клетках на 24,6% за счет повышения его концентрации (табл. 1) и сни-

жением содержания ГИРМ в α -клетках соответственно (табл. 2). Однако эти изменения в активности эндокринных клеток не приводило к существенным изменениям концентрации инсулина и глюкозы в русле крови у этих животных. В то же время центральное введение нейропептида оказывало более выраженное влияние на функциональную активность исследуемых клеток: в α -клетках несколько увеличилась площадь и концентрация ГИРМ, что вызвало повышение содержания гормона в клетках на 11,1%, также наблюдалось увеличение площади и концентрации ИИРМ в β -клетках, что привело к повышению содержания гормона в клетке на 52,7%. Эти изменения сопровождались повышением концентрации инсулина и снижением уровня глюкозы в русле крови (табл. 1).

После индукции диабета у животных наблюдали прогрессивное снижение массы тела в среднем на 15%

на 3-ей неделе и на 26% на 5-ой неделе по сравнению с массой животных перед введением стрептозотоцина. У крыс наблюдались полидипсия, гиперфагия и полиурия. Течение патологического процесса сопровождалось развитием гипергликемии, которая формировалась уже на третьей неделе эксперимента и прогрессировала с увеличением срока диабета. Так на 3-ей неделе диабета концентрация глюкозы в крови увеличилась в 2 раза, а к концу 5-ой недели – в 3 раза. Так же наблюдалось прогрессивное снижение содержания инсулина в крови – на третьей неделе эксперимента концентрация инсулина в плазме крови уменьшилась на 35%, а к пятой недели – на 71% по сравнению с контролем (табл. 1).

К окончанию 3-х недельного периода течения патологического процесса при обзорной микроскопии срезов поджелудочной железы, предварительно об-

Таблица 1. Состояние β -клеток в панкреатических островках поджелудочной железы и содержание глюкозы и инсулина в крови у интактных и диабетических животных при введении вазопрессина

Группы животных	Путь введения	Содержание в поджелудочной железе				Содержание в плазме крови		
		Кол-во β -клеток в островке	Площадь островка мкм ²	Площадь ИИРМ в островке мкм ²	Концентрация ИИРМ в островке уЕД	Содержание ИИРМ в островке уЕД	Глюкоза ммоль/л	Инсулин пмоль/л
К+ NaCl		50±2	4407,5±188,2	2340,9±89,0	1,37±0,02	2554,8±75,7	4,20±0,15	63,2±3,3
К+ Vas	ип	47±2	3869,7±313,0	2603,1±202,7	1,43±0,04 ^а	3137,0±188,1 ^а	4,35±0,26	60,5±3,6
	ицв	41±3	2717,3±362,1 ^{а,г}	1874,9±197,0 ^{а,г}	1,57±0,05 ^{а,г}	2387,0±167,5 ^г	3,03±0,31 ^а	65,4±3,2
Д 3 нед.		16±2 ^а	3829,2±276,3 ^а	1464,8±110,6 ^а	1,42±0,03 ^а	1778,3±90,4 ^а	8,45±0,52 ^а	40,4±3,8 ^а
Д 5 нед.+ плацебо		10±1 ^а	2317,5±139,9 ^{а,б}	715,4±44,3 ^{а,б}	1,70±0,02 ^{а,б}	1060,4±51,9 ^{а,б}	12,30±0,78 ^{а,б}	18,0±3,2 ^{а,б}
Д+ Vas	ип	13±2 ^а	2266,6±204,2 ^{а,б}	1190,9±136,2 ^{а,б}	1,68±0,07 ^{а,б}	1821,9±179,4 ^{а,б}	7,13±0,29 ^{а,б,в}	31,5±2,2 ^{а,б,в}
	ицв	17±2 ^{а,в}	2731,8±246,5 ^{а,б,г}	1456,4±121,6 ^{а,в}	1,35±0,05 ^{б,г}	1782,6±126,5 ^{а,в}	6,20±0,40 ^{а,б,в}	36,3±2,8 ^{а,в}

а – достоверность различия с интактной группой (p<0,05);

б – достоверность различия с группой животных на 3 неделе диабета (p<0,05);

в – достоверность различия с группой диабетических животных, которым вводили плацебо (p<0,05);

г – достоверность различия с группой диабетических животных с ип. введением вазопрессина (p<0,05)

Таблица 2. Состояние α -клеток в панкреатических островках поджелудочной железы у интактных и диабетических животных при введении вазопрессина (M±m)

Группы животных	Путь введения	Количество клеток в островке	Площадь α -клетки мкм ²	Концентрация ГИРМ в α -клетке уЕД	Содержание ГИРМ в α -клетке уЕД
К+ NaCl		10±2	53,9±0,4	1,24±0,01	74,7±1,2
К+ Vas	ип	15±2	56,4±0,6 ^а	1,13±0,01 ^а	62,7±0,8 ^а
	ицв	16±1	46,2±0,5 ^{а,г}	1,18±0,01 ^{а,г}	53,4±0,7 ^{а,г}
Д 3 нед.		17±3 ^а	66,0±0,4 ^а	1,04±0,01 ^а	71,8±0,9 ^а
Д 5 нед.+плацебо		23±3 ^{а,б}	74,6±0,7 ^{а,б}	1,16±0,01 ^{а,б}	85,4±1,2 ^{а,б}
Д+ Vas	ип	20±1 ^а	64,4±0,6 ^{а,б,в}	1,22±0,02 ^{б,в}	78,9±1,3 ^{а,б,в}
	ицв	18±1 ^а	69,7±0,6 ^{а,б,в,г}	1,15±0,01 ^{а,б,г}	80,4±1,1 ^{а,б,в}

а - достоверность различия с интактной группой (p<0,05);

б- достоверность различия с группой животных на 3 неделе диабета (p<0,05);

в - достоверность различия с группой животных, которым вводили плацебо (p<0,05);

г - достоверность различия с группой животных, которым вводили вазопрессин интраперитонеально (p<0,05).

работанных моноклональными антителами к инсулину, были отмечены признаки повреждения панкреатических островков. Количество β -клеток в островках уменьшалось более чем в 3 раза. Исследование морфометрических характеристик панкреатических островков показало, что в результате гибели большей части β -клеток, площадь панкреатических островков уменьшилась в размере на 13%. В 1,5 раза уменьшилась площадь и содержание ИИРМ в островках. Вместе с тем, наблюдалось достоверное повышение концентрации ИИРМ в панкреатическом островке (табл. 1).

К окончанию 5-тинедельного периода течения патологического процесса в островках поджелудочной железы продолжались деструктивные процессы, которые привели к дальнейшему сокращению площади островков на 47% и уменьшению количества β -клеток в них на 69%. Так же значительно уменьшилась площадь (на 70%) и содержание (на 59%) ИИРМ в островках. Все эти показатели были достоверно ниже, чем при 3-х недельном сроке диабета. Вместе с тем отмечалось достоверное повышение концентрации инсулина в островках.

Таким образом, установленное уменьшение площади панкреатических островков, уменьшение площади и содержания ИИРМ связано с прогрессирующей деструкцией β -клеток после введения стрептозоцина. Повышение концентрации инсулина в островках, вероятно отражает усиление процессов образования гормона в сохранившихся β -клетках, направленное на компенсацию нарушенной секреторной активности повреждённых патологическим процессом панкреатических островков. Установленные изменения в панкреатических островках коррелируют с изменениями содержания инсулина в русле крови.

α -клетки в большинстве островков были расположены в их периферической зоне. В среднем в плоскости островка выявлялось около 10 α -клеток (табл. 2). К концу 3-ей недели экспериментального диабета наблюдалось достоверное увеличение количества α -клеток и площади ГИРМ в островках, которые сочетались с уменьшением концентрации и содержания в них гормона. Возможно, эти изменения связаны с преобладанием процессов выведения гормона из клетки над процессами его образования. Эти результаты согласуются с работами Ю.М. Колесника [19,20] и А.В. Абрамова [21] в которых показано, что в начальном периоде развития сахарного диабета наблюдается снижение содержания глюкагона в α -клетках и увеличение его концентрации в периферической крови. К концу 5-ой недели диабета количество идентифицированных α -клеток в панкреатических островках возрастало в 2,3 раза. При этом периферически расположенные α -клетки пролиферировали и проникали в центральные части островков. Площадь ГИРМ возрастала в 1,4 раза. Так же значительно увеличи-

валась концентрация и содержание глюкагона в островках, как по сравнению с группой контрольных животных, так и по сравнению с трехнедельным периодом диабета (табл. 2).

Полученные данные свидетельствуют о повышении функциональной активности α -клеток и стимуляции синтеза и секреции глюкагона. Причинами их стимуляции могли стать несколько факторов. С одной стороны это уменьшение паракринно секретируемого инсулина, который оказывает тормозное действие на секрецию глюкагона α -клетками. С другой стороны – снижение β -клетками секреции ГАМК, которая, как известно, в норме так же обладает ингибирующим влиянием на секреторную активность α -клеток. Значительная деструкция β -клеток при диабете приводит к снижению внутриостровковой продукции ГАМК и инсулина, что, в свою очередь, растормаживает α -клетки и ведёт к усилению продукции глюкагона [22]. Обнаруженное нами снижение концентрации гормона в клетке могло быть обусловлено увеличением площади клетки в сочетании с усилением выведения глюкагона из них.

У диабетических животных введение вазопрессина несколько тормозило деструктивные процессы в панкреатических островках поджелудочной железы, способствовало незначительному увеличению количества β -клеток в островках. Также введение вазопрессина оказывало стимулирующий эффект на функциональную активность β -клеток, что сопровождалось повышением уровня инсулина в русле крови. При этом более выраженный эффект проявлялся при центральном пути введения нейропептида. У диабетических животных, которым вводили вазопрессин периферически, средняя площадь панкреатических островков и количество β -клеток в них не отличались от группы диабетических животных, которым вводили плацебо (табл. 1). Эти изменения сочетались с повышением площади и содержания ИИРМ в островках. При этом концентрация инсулина в островках достоверно не отличалась от группы диабетических животных, которым вводили плацебо. Указанные изменения, вероятно, свидетельствуют об усилении процессов образования и выведения инсулина в неповреждённых патологическим процессом островках, о чём свидетельствует повышение его концентрации в русле крови (табл. 1). При центральном введении вазопрессина диабетическим животным, количество β -клеток в панкреатических островках не уменьшалось, а оставалось на уровне трёхнедельного диабета, что, вероятно связано с торможением деструктивных процессов в островках. Средняя площадь панкреатических островков не отличалась от аналогичного показателя в группе диабетических животных, которым вводили плацебо, что связано с преобладанием мелких островков. Вместе с тем, площадь ИИРМ и содержание гормона в островках была достоверно выше, чем у диабетических животных без введения нейрогормо-

на, в то время как концентрация инсулина в островках значительно снизилась до величины, которая регистрируется в группе контрольных животных. Наблюдаемое в этой группе животных повышение концентрации инсулина в русле крови, позволяет предположить, что в панкреатических островках повышается не только синтез, но и секреция инсулина в кровь.

Введение вазопрессина диабетическим животным так же оказывало влияние на функциональную активность α -клеток панкреатических островков. Так периферическое введение нейропептида тормозило процессы активации функциональной активности α -клеток, наблюдающиеся в группе диабетических животных, которым вводили плацебо и функциональная активность клеток оставалась на уровне трехнедельного диабета (табл. 2). Периферическое введение нейропептида тормозило выведение глюкагона из клетки, а центральное – увеличивало образование гормона в клетке и тормозило его выведение. При этом следует отметить, что в группах диабетических животных, которым вводили вазопрессин интрацеребровентрикулярно, базальная гликемия была достоверно ниже, чем при 3-х недельном диабете. Это связано, по-видимому, со стимуляцией вазопрессином инсулин-продуцирующей функции панкреатических островков, и угнетением глюкагон-продуцирующей.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о стимулирующем эффекте курсового введения аргинин-вазопрессина на синтез инсулина в бета-клетках. При этом инсулин стимулирующее действие вазопрессина наблюдалось в условиях гипергликемии (сахарный диабет) и нормогликемии (контроль). Эти результаты, полученные нами *in vivo*, хорошо согласуются с ранее проведенными исследованиями *in vitro* [15,16]. Экспериментально установлено, что развитие диабета у крыс сопровождается увеличением функциональной активности ПВЯ и СОЯ [23], повышением в них синтеза мРНК к вазопрессину [24], увеличением концентрации гормона в крови [25]. При этом возможна реализация центральных и периферических эффектов вазопрессина. Наличие эфферентных проекций от мелкоклеточных вазопрессинергических нейронов ПВЯ к вентромедиальному ядру гипоталамуса [26] и к дорсальному моторному ядру блуждающего нерва [27] приводит к проявлению нейротрансмиттерных и нейромодуляторных эффектов вазопрессина в центральной нервной системе. Так, вазопрессин-индуцируемая модуляция гипоталамических центров пищевой мотивации может оказывать анорексический эффект [28] и приводить к повышению функциональной активности дорсального моторного ядра блуждающего нерва [29], который оказывает прямое стимулирующее влияние на синтез и секрецию инсулина [27,28]. Реализация периферических эффектов вазопрессина связана с тем, что основные проекции крупноклеточных вазопрессин-

синтезирующих нейронов паравентрикулярного и супраоптического ядер направляются в нейрогипофиз [26]. Поэтому гиперфункция нейросекреторных клеток этих образований при сахарном диабете, отмеченная в эксперименте и в клинике, приводит к повышению концентрации вазопрессина в периферической крови [30,23,15]. Это может иметь компенсаторное значение, поскольку вазопрессин, стимулируя V-1b рецепторы бета-клеток, способен увеличивать секрецию инсулина [31]. Кроме того, периферические метаболические эффекты вазопрессина связаны с усилением гликогенолиза, глюконеогенеза и ослаблению кетогенеза в печени [6].

Таким образом, полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что курсовое центральное и периферическое введение вазопрессина приводит к усилению биосинтеза инсулина, способствует снижению уровня гликемии при экспериментальном сахарном диабете и нормализации углеводного гомеостаза.

Выводы

1. Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, что курсовое введение вазопрессина оказывает влияние на функциональное состояние α - и β -клеток панкреатических островков, на гормональный и метаболический баланс у нормальных и диабетических животных. Эффекты этого влияния зависят от пути введения нейрогормона и состояния животного.

2. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о стимулирующем эффекте курсового введения аргинин-вазопрессина на синтез инсулина в бета-клетках. При этом инсулин-стимулирующее действие вазопрессина наблюдалось как в условиях нормогликемии (контроль), так и при гипергликемии (сахарный диабет).

3. Центральное введение нейропептида оказывало более выраженное влияние на функциональную активность исследуемых клеток. Эти изменения сопровождались повышением концентрации инсулина и снижением уровня глюкозы в русле крови, что связано не только со стимуляцией инсулинпродуцирующей, но и угнетением глюкагонпродуцирующей функции панкреатических островков.

Литература

1. Тронько Н.Д. Современные проблемы диабетологии. // Журн. АМН Украины. - 2000. - Т.6, №3. - С.460-469.
2. Дедов И.И. Сахарный диабет в Российской Федерации: проблемы и пути решения // Научно-практический мед. журнал "Сахарный диабет". - 1998. - №1. - С. 7-18.
3. Хавинсон В.Х, Кветная Т.В. Регуляторные пептиды и гомеостаз // Рос. хим. ж. (Ж. Рос. хим. об-ва им. Д.И. Менделеева). - 2005, - т. XLIX, №1.
4. Федотов В.П., Садовникова Н.В. Механизмы гормональной регуляции секреции инсулина // Сахарный диабет. - Саратов, -1990. - С. 46-52.
5. Felig P., Baxter D., Frohman L.A. Endocrinology and metabolism. Y., McGraw-Hill. - 1995. - 1940p.

6. *Пансуевич О.С., Чипенс Г.И., Михайлова С.В.* Нейрогипофизарные гормоны. - Рига: Зинатне, - 1986. - 283с.
7. *Sun M.-K., Guyenet P.G.* Effects of vasopressin and other neuropeptides on rostral medullary sympathoexcitatory neurons 'in vitro' // *Brain Res.* - 1989. - Vol.492, №2. - P.261-270.
8. *Gardiner Sh.M., Bennett T.* Brain neuropeptides: actions on central cardiovascular control mechanisms // *Brain Res. Rev.* 1989. Vol.14. N.1. P 79-87.
9. *Пансуевич О.С., Бахарев В.Д.* Влияние некоторых нейропептидов на электрическую активность структур мозга кролика // *Физиол. журн.* - 1988. - Т.34, №5. - С. 38-44.
10. *Абельсон Ю.О.* Метаболическое действие нейрогипофизарных гормонов // *Успех. Физиол. Наук.* - 1985. - Т.16, №2. - С.33-60.
11. *Kasting N.W., Veale W.L., Cooper K.E.* Vasopressin: a homeostatic effector in the febrile process // *Neurosci. Behav. Rev.* - 1982. - Vol.6, №2. - P. 215-222.
12. *Li G.-D., Pralong W., Regazzi R. et al.* Potentiation of neurohormone-stimulated insulin secretion in protein kinase C deficient cells // *Diabetologia.* - 1989. - Vol.32, №7. - P.510A.
13. *Stricker EM, Callahan JB, Huang W, Sved AF.* Early osmoregulatory stimulation of neurohypophyseal hormone secretion and thirst after gastric NaCl loads // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* - 2002. - V.282, N6. - P.1710-1717.
14. *Pasquali R., Gagliardi L., Vicennati V. et al.* ACTH and cortisol response to combined corticotropin releasing hormone-arginine vasopressin stimulation in obese males and its relationship to body weight, fat distribution and parameters of the metabolic syndrome // *Obes. Relat. Metab. Disord.* - 1999. - Vol.23, №4. - P.419-424.
15. *Gao Z.Y., Dravs G., Nenquin M. et al.* Mechanisms of the stimulation of insulin release by arginine-vasopressin in normal mouse islets // *J. Biol. Chem.* - 1990. - Vol. 265, №26. - P. 15724-15730.
16. *Richardson S.B., Eyster N., Twente S. et al.* Effects of vasopressin on insulin secretion and inositol phosphate production in a hamster beta cell line (HIT) // *Endocrinology.* - 1990. - Vol.126, №2. - P.1047-1052.
17. *Harano A., Hidaka H., Kojima H. et al.* Suppressive effect of vasopressin on ketosis in diabetic rats // *Horm. Metab. Res.* - 1992. - Vol. 24, №1. - P. 5-10.
18. *Iwasaki Y., Kondo K., Murase T. et al.* Osmoregulation of plasma vasopressin in diabetes mellitus with sustained hyperglycemia // *J. Neuroendocrinol.* - 1996. - Vol. 8, №10. - P. 755-760.
19. *Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Мельникова О.В.* Взаимоотношения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и пептидергической систем гипоталамуса у животных с экспериментальным сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии.* - 1996. - Т.41, №1. - С.45-49.
20. *Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Василенко Г.В.* Изменения эндокринной части поджелудочной железы белых лабораторных крыс при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании (иммуноцитохимическое исследование) // *Морфология.* - 1996. - №1. - С.91-94.
21. *Абрамов А.В.* Роль окситоцина в регуляции функции поджелудочной железы у животных с сахарным диабетом, корригируемым интервальными гипоксическими тренировками // *Пробл. эндокринологии.* - 1997. - Т.43, №5. - С.35-38.
22. *Saravia-Fernandez F, Faveeuw C, Blasquer-Bulant C. et al.* Localization of gamma-aminobutyric acid and glutamic acid decarboxylase in the pancreas of the nonobese diabetic mouse // *Endocrinology.* - 1996. - Vol.137, №8. - P.3497-3506.
23. *Колесник Ю.М., Орестенко Ю.Н., Абрамов А.В.* Состояние нозопрессин-, окситоцин- и кортиколиберинсинтезирующих структур гипоталамуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс различного пола // *Пробл. эндокринологии.* - 1993. - Т.39, №1. - С.45-48.
24. *Paulmyerlacroix O., Anglade G., Grino M.* Insulin-induced hypoglycemia increases colocalization of corticotropin-releasing factor and arginine-vasopressin messenger-RNAs in the rat hypothalamic paraventricular nucleus // *J. Mol. Endocr.* - 1994. - 13, N3. - P.313-320.
25. *Brooks D.P., Nutting D.F., Crofton J.T., Share L.* Vasopressin in rats with genetic and streptozotocin-induced diabetes // *Diabetes.* - 1989. - 38, N1. - P.64-67.
26. *Swanson L.W., Sawchenko P.E.* Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei // *Ann. Rev. Neurosci.* - 1983. - Vol.6. - P.269-324.
27. *Акмаев И.Г.* Современные представления о взаимодействиях гипоталамической нейросекреторной и вегетативной нервной систем в регуляции эндокринной и гомеостатической функций // *Морфология.* - 1992. - Т.102, №3. - С.6-39.
28. *Leibowitz S.F.* Nutrient intake is modulated by peripheral peptide administration // *Obesity Res.* - 1996. - Vol.3, N1. - P. S569-S672.
29. *Dreifuss J.J., Tribollet E., Dubois-Dauphin. M., Ragenbass M.* Neurohypophysial hormones: neuronal effects in autonomic and limbic areas of the rat brain // *Arch. Hystol. and Cytol.* - 1989. - Vol.52, Suppl. - P.129-138.
30. *Колесник Ю.М., Василенко Г.В., Абрамов А.В.* Состояние островкового аппарата поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете различной степени тяжести у крыс // *Архив патологии.* - 1992. - 64. - №12. - С.24-27.
31. *Lee B., Yang C, Chen T.H., et al.* Effect of AVP and oxytocin on insulin release - involvement of V1b receptors // *Am. J. Physiol.* - 1996. - Vol.32, N6. - P.E1095-E1100.

Поступила 20.02.2008 г.

Сведения об авторах:

Тржецинский С.Д., к.фарм.н., доцент кафедры фармакологии ЗГМУ;
Колесник Ю.М., д.мед.н., профессор, зав. кафедрой патофизиологии, ректор ЗГМУ;
Абрамов А.В., д.мед.н., профессор кафедры патофизиологии ЗГМУ.

Адрес для переписки:

Тржецинский С.Д., 69035, г. Запорожье, пр. Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра фармакологии. Тел.: (0612) 34-27-41