

С.Д. Тржецинский

Влияние курсового введения окситоцина на гормонально-метаболический статус у здоровых и диабетических животных

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова: сахарный диабет, окситоцин, альфа- и бета-клетки поджелудочной железы, углеводный обмен, инсулин и кортикостероиды в крови.

Метою досліджень було вивчення впливу курсового введення окситоцину на вуглеводний обмін, гормональний статус і стан β-клітин підшлункової залози при його курсовому (протягом 10 днів) центральному і периферичному шляхах введення.

Встановлено, що курсове введення окситоцину чинить стимулюючий вплив на синтез і секрецію інсуліну β-клітинами у здорових і діабетичних тварин. Окситоцин виявляє гальмуючий вплив на процеси деструкції β-клітин у тварин з цукровим діабетом. Більш виражений стимулюючий ефект на стан β-клітин панкреатичних островців спостерігається при центральному - інтрацеребровентрикулярному введенні пептиду. Центральне введення нейропептиду сприяє посиленню функції гіпофізарно-наднирковозалозної системи, особливо при цукровому діабеті у щурів.

Наведені нами факти розкривають перспективи застосування цього добре відомого класичного нейрогормону в плані корекції цукрового діабету за умов подальшого вивчення його механізмів дії. При цьому, найзначнішим є встановлений нами факт гальмування процесу деструкції β-клітин панкреатичних островців і стимуляція синтезу і секреції інсуліну.

Целью исследований явилось изучение влияния курсового введения окситоцина на углеводный обмен, гормональный статус и состояние β-клеток поджелудочной железы при его курсовом (в течение 10 дней) центральном и периферическом путях введения.

Установлено, что курсовое введение окситоцина оказывает стимулирующее влияние на синтез и секрецию инсулина β-клетками у здоровых и диабетических животных. Окситоцин оказывает тормозящее влияние на процессы деструкции β-клеток у животных с сахарным диабетом. Более выраженный стимулирующий эффект на состояние β-клеток панкреатических островков наблюдается при центральном - интрацеребровентрикулярном введении пептида. Центральное введение нейропептида способствует усилению функции гипофизарно-надпочечниковой системы, особенно при сахарном диабете у крыс.

Приведенные нами факты раскрывают перспективы применения этого хорошо известного классического нейрогормона в плане коррекции сахарного диабета при условиях последующего изучения его механизмов действия. При этом, наиболее значительным является установленный нами факт торможения процесса деструкции β-клеток панкреатических островков и стимуляция синтеза и секреции инсулина.

The aim of investigation was to study the influence of oxytocin course administering on carbohydrate metabolism, harmonic status and pancreas β-cells condition in course (during 10 days) central and peripheral ways of administering.

It has been established that oxytocin course administering stimulating influence on insulin synthesis and secretion by β-cells in healthy and diabetic animals. Oxytocin exerts inhibitory influence on β-cells destruction processes in animals with diabetes mellitus. The most pronounced stimulating effect on the condition of pancreatic islands β-cells is observed in central - intracerebroventricular administration of peptide. Central neuropeptide administering promotes strengthening of

hypophysial-adrenal system function, especially in diabetic animals.

The facts brought forward by us reveal prospects of using this well-known classic neurohormone to correct diabetes mellitus on conditions of further study its mechanisms of activity. In so doing the most significant are the facts of inhibition process of pancreatic islands β-cells destruction, insulin synthesis and secretion stimulation and lipidemia level decrease having been established by us.

Нейропептиды обладают широким спектром биологической активности, которая охватывает важнейшие функции организма - от участия в организации общего поведения до тонких регуляторных взаимоотношений на клеточном уровне [1]. Одним из наиболее известных нейропептидов в настоящее время является окситоцин (ОК), который синтезируется нейросекреторными клетками супраоптического и паравентрикулярного ядер гипоталамуса. В последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что для окситоцина характерно значительно больше эффектов, чем хорошо известно его классическое влияние на мускулатуру матки и процессы лактации [2]. Это участие его в процессах регуляции памяти и разных форм поведения [3,4,5,6], а также участие в центральной регуляции автономных функций организма: секреция и сократительная деятельность желудочно-кишечного тракта, терморегуляция, контроль водно-солевого баланса, состояние сердечно-сосудистой системы и церебрального кровотока [7]. Некоторые авторы [8,9] отмечают, что в условиях стресса или патологии роль окситоцина может значительно возрастать и на первый план могут выступать его эффекты, которые связаны с регуляцией деятельности эндокринных желез и метаболизма, например эндокринной функции поджелудочной железы (ПЖ), углеводного и липидного обмена. Появляется все больше данных, свидетельствующих о его роли в регуляции секреции инсулина, глюкагона и соматостатина [10,11,12]. Установлено, что для ОК характерно дозозависимое повышение секреции инсулина [13], а также стимуляция α-клеток с развитием гипергликемии [14]. Определенным недостатком приведенных данных являлось то, что исследования проводились на интактных животных в условиях острого опыта или на изолированной перфузируемой поджелудочной железе, или на культуре β-клеток, следовательно, они отражали реакцию эндокринных клеток в условиях нормы и при однократном введении окситоцина [15,16]. Однако при этом не учитывались изменения в регуляции функциональной активности ПЖ, которые наступают у диабетических

животных, а так же зависимость эффектов от пути и длительности введения препарата.

Поэтому в наших исследованиях была поставлена задача изучить эффекты окситоцина на углеводный обмен, гормональный статус и состояние β -клеток поджелудочной железы при его курсовом (в течении 10 дней) центральном и периферическом путях введения.

Материал и методы.

Исследование проведено на 96 крысах самцах линии Вистар массой 250-270 г. Сахарный диабет у крыс моделировали однократным введением стрептозотцина (СТЗ) (SIGMA Chemical, США) в дозе 50 мг/кг внутривентрикулярно. Для центрального - интрацеребровентрикулярного - введения пептида экспериментальным животным предварительно имплантировали стальную канюлю в правый латеральный желудочек мозга. Для курсового введения использовали синтетический окситоцин (Peninsula Laboratories Inc., США). Введение нейропептида диабетическим крысам начинали на 25 сутки от введения стрептозотцина, так как уже к этому сроку у животных развивалась деструкция островков поджелудочной железы, гипергликемия и гипоинсулинемия. Центральное введение нейропептида проводили в дозе 1,5 мкг/кг в 3 мкл стерильного изотонического раствора в правый латеральный желудочек мозга, периферическое (интраперитонеальное) - в дозе 15 мкг/кг в 0,5 мл изотонического раствора повторно, в течение 10 дней. Выбор доз нейропептида основывался на литературных данных о влиянии этих доз при однократном введении на уровень гликемии у интактных и диабетических животных [8, 9]. Экспериментальных животных распределили на 7 групп: 1-ая группа - контрольные животные, которым вводили физ. раствор (K+ NaCl); 2-ая группа - контрольные животные, которым вводили окситоцин интраперитонеально (K+ Окс ип); 3-я группа - контрольные животные, которым вводили окситоцин интрацеребровентрикулярно (K+ Окс ицв); 4-ая группа - диабетические животные, которых декапитировали на 25 сутки после введения СТЗ (Д 3 нед); 5-ая группа - диабетические животные, которым вводили физиологический раствор (плацебо) и затем декапитировали на 35 сутки после введения СТЗ (Д 5 нед+плацебо); 6-ая группа - диабетические животные которым вводили окситоцин интраперитонеально (Д+ Окс ип); 7-ая группа - диабетические животные, которым вводили окситоцин интрацеребровентрикулярно (Д+ Окс 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, фруктозамина, инсулина и глюкокортикоидов, извлекали 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), кортикостероидов - с помощью флюоримет-

рического метода [19], а глюкозы в крови - глюкозооксидазным методом с помощью набора "Диакон Глюкоза ГО" (ДИАКОМ - СИНТЕКО, Россия), фруктозамина - спектрофотометрическим методом [20], количество инсулинсодержащих эритроцитов - по методу Сандуляка Л.И. [21].

Для выявления инсулина в β -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). Исследования проводили на компьютерной системе цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Electronik, Германия). Изображение, получаемое в спектре люминесценции на микроскопе Axioscop (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), пропорционально связанной с содержанием инсулина в β -клетках. Так же определялась концентрация и содержание гормона в островках, вычисляемое как произведение площади иммунореактивного материала на концентрацию гормона.

Статистическую обработку полученные результатов проводили с использованием пакета программы "Statistica® for Windows 7,0" (Stat-Soft Inc) "SPSS 16" и "Microsoft Excel 2003". Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Статистическую значимость различий выборок устанавливали путем проверки "нулевой гипотезы" с использованием критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные в таблицах представлены как среднее выборки (\bar{X}) и стандартное отклонение среднего результата ($\pm\sigma_x$).

Результаты и их обсуждение. Исследование гистологических серийных срезов из различных участков поджелудочной железы, предварительно инкубированных с антисывороткой к инсулину, в группах нормальных животных показало, что при периферическом введении окситоцина несколько увеличивалось среднее количество β -клеток в островках, однако это увеличение не было статистически достоверным (табл. 2). Периферическое введение окситоцина не оказывало влияния на площадь панкреатических островков, в то время как площадь ИИРМ в них увеличилась на 22,7%, что, по-видимому, связано с усилением процессов образования гормона в β -клетках. При этом достоверное снижение концентрации инсулина в островках вероятно свидетельствовало о некотором усилении процессов выведения гормона в русло крови. Однако эти изменения в функциональном состоянии - клеток панкреатических островков не оказали существенного влияния на содержание инсулина и

инсулинсодержащих эритроцитов в периферической крови. Содержание глюкозы и фруктозамина в крови у этой группы не отличались от показателей в контрольной группе животных (табл. 1).

В группе интактных животных, которым окситоцин вводили интрацеребровентрикулярно, наблюдалось достоверное увеличение количества β -клеток в островке, увеличение площади панкреатических островков и концентрации ИИРМ в них. Также увеличивалось в 2 раза содержание ИИРМ в островках. Эти изменения позволяют предположить, что повышение площади, концентрации и содержания ИИРМ в панкреатических островках, связано не только с увеличением образования, но и усилением процессов выведения гормона в кровь, что подтверждалось увеличением концентрации этого гормона в плазме, а так же количества инсулинсодержащих эритроцитов в крови. Однако, усиление секреции инсулина должно было привести к развитию гипогликемии, которую мы не наблюдали. Это противоречие, на наш взгляд, может иметь три объяснения: первое из них связано со способностью окситоцина стимулировать не только функцию β -клеток, но и α -клеток, что доказано рядом исследований [14,22]; второе объяснение связано со способностью окситоцина стимулировать гликогенолиз и глюконеогенез [23,24,25]; третье - со способностью окситоцина стимулировать функцию гипофизарно-надпочечной системы [26,27], что подтверждается также нашими исследованиями. Так центральное введение окситоцина вызывало достоверное повышение в крови концентрации глюкокортикоидов почти в 2 раза (см. табл. 1).

Для оценки тяжести функционального напряжения гормональной системы организма у подопытных животных мы использовали индекс напряжения, который равен отношению процентных величин концентрации кортикостероидов и инсулина (КС/Инс) [28]. Исходный уровень гормонов в крови интактной группы животных принимался за 100%. Расчет индекса резистентности при введении окситоцина интактным животным показывает, что существенных изменений в его величине не происходит. Не регистрировалось и достоверных изменений в уровне глюкозы и фруктозамина в русле крови (см. табл. 1), что вероятнее всего связано с противоположным влиянием изучаемых гормонов на углеводный обмен.

Введение животным стрептозотоцина сопровождалось развитием гипергликемии, которая формировалась уже на третьей неделе эксперимента и прогрессировала с увеличением срока диабета (см. табл. 1). Так на 3-ей неделе диабета концентрация глюкозы в крови увеличилась в 2,3 раза, а к концу 5-ой недели - в 3,6 раза. Параллельно наблюдалось и значительное увеличение в крови содержания фруктозамина (на 3-ей неделе - в 2,2 раза, а на 5-ой - в 3,3-3,5 раза), который является интегральным показателем гликемии за последние 2-3 недели и свидетельствует о стойком нарушении углеводного обмена. Индукция диабета у экспериментальных животных вызывала прогрессивное снижение содержания инсулина в крови. Так, на третьей неделе эксперимента, концентрация инсулина

в плазме уменьшилась на 35%, а к пятой неделе - на 71% по сравнению с контролем. Параллельно уменьшалось и количество депонированного в эритроцитах инсулина. Иная динамика изменений наблюдалась у кортикостероидов. В группах диабетических животных регистрировали значительное повышение концентрации последнего в крови: на 3 неделе - 3,6 раза, на 5-ой неделе - в 3,4 раза.

Расчет индекса напряжения у диабетических животных показал, что через 3 недели после индукции диабета коэффициент ГК/И увеличился до 5,3. При увеличении срока диабета, не смотря на некоторое снижение концентрации кортикостероидов, коэффициент ГК/И увеличивался до 13,7, что связано с продолжающимся падением концентрации инсулина в крови. Такое стойкое увеличение индекса напряжения, особенно к концу 5-ой недели диабета, свидетельствуют о значительном напряжении адаптационных возможностей организма.

При обзорной микроскопии срезов поджелудочной железы через три недели после индукции диабета были отмечены признаки повреждения панкреатических островков. В наших исследованиях через 3 недели после введения стрептозотоцина количество β -клеток в островках уменьшалось более чем в 3 раза (см. табл. 2). 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 ИР материала в панкреатическом островке.

В группе диабетических животных, которым вводили плацебо в панкреатических островках прогрессировали деструктивные процессы, которые привели к дальнейшему сокращению площади островков на 47% и уменьшению количества β -клеток в них на 69%. Так же значительно уменьшились площадь (на 70%) и содержание (на 59%) ИИРМ материала 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.

Курсовое введение окситоцина диабетическим животным положительно влияло на изучаемые нами показатели (см. табл. 1 и 2). Введение окситоцина в первую очередь тормозило процесс деструкции в панкреатических островках, что проявлялось увеличением площади островков и площади ИИРМ в них по сравнению с группой диабетических животных, получавших плацебо. Кроме этого, в самом островке увеличивалось содержание инсулина, а в периферической крови достоверно повышалась концентрация этого гормона. Все эти изменения закономерно вызывали снижение уровня базальной гликемии и фруктозаминемии, однако которые оставались несколько выше, чем в группе интактных животных. Последнее по всей вероятности объясняется более высоким уровнем глюкокортикоидов в этих группах животных. Курсовое введение окситоцина, как централь-

ное, так и периферическое, хоть и снижало концентрацию этих гормонов в крови, но все-таки их уровень был значительно выше, чем у контрольных животных, что, вероятно, подтверждает данные [27] о существенной роли окситоцина в стимуляции функции гипофизарно-надпочечниковой системы при сахарном диабете у крыс. Возможно этим, а также прямыми влияниями окситоцина на углеводный обмен, объясняется повышенный уровень глюкозы при курсовом введении этого пептида на фоне выраженной стимуляции синтеза и секреции инсулина β -клетками. Все отмеченные нами эффекты курсового введения окситоцина были значительно более выражены при центральном введении нейропептида. Аналогичный результат, как было нами показано выше, отмечен при введении данного пептида нормальным животным, что вероятно связано с включением в механизм реализации этих эффектов окситоцина высших регуляторных центров, в первую очередь, ядер гипоталамуса и плотно связанных с ними структур ствола головного мозга. В области вентромедиального ядра, которое имеет прямое отношение к регуляции состояния панкреатических островков, отмечается высокая плотность рецепторов к окситоцину. Известна стимулирующая роль окситоцина на нейроны дорсального моторного ядра n.vagus, влияние которого на состояние β -клеток хорошо известны [29,30]. Кроме этого, необходимо учитывать возможность усиления под воздействием окситоцина секреции пролакти-

на [31], который выражено влияет на процессы пролиферации β -клеток [32]. Этими механизмами вероятно не ограничиваются пути реализации позитивного эффекта окситоцина на состояние β -клеток панкреатических островков у животных с сахарным диабетом. Однако даже приведенные нами факты раскрывают перспективы применения этого хорошо известного классического нейрогормона в плане коррекции сахарного диабета при условиях последующего изучения его механизмов действия. При этом, наиболее значительным является установленный нами факт торможения процесса деструкции β -клеток панкреатических островков и стимуляция синтеза и секреции инсулина.

Выводы:

1. Курсовое введение окситоцина оказывает стимулирующее влияние на синтез и секрецию инсулина β -клетками у здоровых и диабетических животных.
2. Центральное введение нейропептида способствует усилению функции гипофизарно-надпочечниковой системы, особенно при сахарном диабете у крыс.
3. Более выраженный стимулирующий эффект на состояние β -клеток панкреатических островков наблюдается при центральном - интрацеребровентрикулярном введении пептида.
4. Курсовое введение окситоцина оказывает тормозящее влияние на процессы деструкции β -клеток у животных с сахарным диабетом.

Таблица 1.

Показатели углеводного обмена и гормонального статуса у нормальных и диабетических животных при введении окситоцина ($X \pm \sigma$)

Группы животных	Путь введения	Содержание в крови					
		Глюкоза ммоль/л	Фруктоза мин мкмоль/г	Инсулин пмоль/л	К-во инсулин-содержащих эритроцитов %	11-ОКС мкмоль/л	Индекс резистентности КС/Инс
К+ плацебо		4,20±0,15	9,56±0,93	63,2±3,3	82,9±2,9	0,19±0,01	1,0±0,0
К+ Окс	ип.	4,46±0,23	9,50±1,23	71,6±3,3	84,1±2,3	0,14±0,01 ^а	0,6±0,1 ^а
	ицв	4,07±0,16	12,11±2,60	75,2±4,4 ^а	88,5±1,8	0,30±0,02 ^а	1,4±0,2 ^а
Д 3 нед		8,45±0,52 ^а	22,27±0,93 ^а	40,4±3,8 ^а	72,1±3,9 ^а	0,69±0,05 ^а	5,7±0,7 ^а
Д 5 нед +плацебо	ип	12,30±0,78 ^{а,б}	34,73±3,7 ^{а,б}	18,0±3,2 ^{а,б}	37,9±4,7 ^{а,б}	0,64±0,04 ^а	13,7±2,6 ^{а,б}
Д+ Окс	ип	7,19±0,30 ^{а,б,в}	16,20±1,1 ^{а,б,в}	46,8±2,4 ^{а,в}	62,6±3,7 ^{а,в}	0,42±0,0 ^{а,б,в}	3,0±0,3 ^{а,б,в}
	ицв	6,71±0,30 ^{а,б,в}	15,63±1,5 ^{а,б,в}	51,9±2,8 ^{а,в}	71,4±3,0 ^{а,в}	0,77±0,04 ^{а,в}	5,17±0,7 ^{а,в,г}

Примечание: 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, которым вводили окситоцин интраперитонеально ($p < 0,05$).

Состояние β -клеток в панкреатических островках поджелудочной железы у здоровых и диабетических животных при введении окситоцина ($X \pm \sigma$)

Группы животных	Путь введения	Количество клеток в островке	Площадь островка мкм ²	Площадь ИИРМ в островке мкм ²	Концентрация ИИРМ в островке уЕД	Содержание ИИРМ в островке уЕД
К+ плацебо		50±2	4407,5±188,2	2340,9±89,0	1,37±0,02	2554,8±75,7
К+ Окс	ип	58±2	4717,5±240,5	2873,3±142,9 ^а	1,16±0,02 ^а	2695,9±111,5 ^а
	ицв	65±3 ^а	5091,8±223,2 ^а	3134,1±126,6 ^а	1,72±0,05 ^а	5215,6±279,8 ^а
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
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}
Д+ Окс	ип	19±1 ^{а,в}	3260,1±284,3 ^{а,в}	1376,4±101,6 ^{а,в}	1,49±0,04 ^{а,в}	1740,6±86,4 ^{а,в}
	ицв	30±3 ^{а,б,в}	4466,2±295,9 ^{в,г}	1982,8±135,9 ^{а,б,в,г}	1,36±0,04 ^{в,г}	2152,7±119,8 ^{а,б,в,г}

Примечание: 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 интраперитонеальным введением окситоцина (p < 0,05)

Литература

1. Хавинсон В.Х., Кветная Т.В. Регуляторные пептиды и гомеостаз // Рос. Хим. Ж. (Ж. рос. Об-ва им. Д.И. Менделеева) - 2005. - т. XLIX, №1.
2. Тенпермен Дж., Тенпермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: пер. с англ.- М.: Мир, 1989. - 656 с.
3. Папсуевич О.С., Чиненс Г.И., Михайлова С.В. Нейрогипофизарные гормоны. Рига, 1986. 283 с.
4. Gardiner Sh. M., Bennett T. Brain neuropeptides: actions on central cardiovascular control mechanisms// Brain Res. Rev. 1989. Vol.14. N.1. P 79-87.
5. Gulpinar M.A., Yegen B.C. The physiology of learning and memory: role of peptides and stress// Curr. Protein Pept. Sci. - 2004. - Vol. 6,N5. - P.457-473.
6. Ferris G.F. Vasopressin/oxytocin and aggression // Novartis Found Symp. - 2005. - Vol.268. - P.190-198.
7. Jenkins J. S., Nussey S.S. The role of oxytocin: present concepts // Clinic. Endocrinol. 1991. Vol. 34. P. 515-525.
8. Richard Ph., Moos F., Freund-Mercier M.-J. Central effect of oxytocin // Physiol. Rev. 1991. Vol. 33. N. 2. P. 163-170.
9. Widmaier E. P. Shah P. R., Lee G. Interactions between oxytocin, glucagon and glucose in normal and streptozotocin-induced diabetic rats // Regul. Peptides. - 1991. - 34, N 3. - P. 235-249.
10. Gao Z.Y., Drews G., Gerard M., Henquin J.C. Stimulatory effects of vasopressin and oxytocin in the endocrine pancreas // Diabetologia. -1991. - Vol. 34. N2. -P. 25.
11. Paolisso G., Pizza G., De Riu S. et al. Effects of oxytocin upon the endocrine pancreas secretion and glucose turnover in norma man // Acta endocrinol. - 1990. - Vol. 123. N 5.- P. 504-510.
12. Wallin Lawrence A., Fawcett C. Peter, Rosenfeld Charles R. Oxytocin stimulates glucagon and insulin secretion in fetal and neonatal sheep // Endocrinology.-1989.-125,№5.-P.2289-2296.
13. Bjorkstrand E., Eriksson M., Uvnas-Moberg K. Evidence of peripheral and central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats // Neuroendocrinology. - 1996. - Apr. 63 (4). P.377-383.
14. Knudtson J. Acute effects of oxytocin and vasopressin on plasma levels of glucagon, insulin and glucose in rabbits // Horm.Metab. Res.- 1983.- 15, N 2.- P.103-104.
15. Benelli A., Bertolini A., Arletti R. Oxytocin-induced inhibition of feeding and drinking: No sexual dimorphism in rats // Neuropeptides -1991.- Vol. 220, N1.-P.57-62.
16. Bobbioniarsch E., Frutiger S., Hughes G. et al. Physiological concentrations of oxytocin powerfully stimulate insulin-secretion in vitro // Endocrine.- 1995.- Vol. 3, N 1.- P. 55-59.
17. Widmaier E.P., Shah P.R., Lee G. Interactions between oxytocin, glucagon and glucose in normal and streptozotocin-induced diabetic rats // Regul. Pept. - 1991. - Jul. 9, 34 (3). - P. 235-249.
18. Bjorkstrand E., Eriksson M., Uvnas-Moberg K. Evidence of peripheral and central effect of oxytocin on pancreatic hormone release in rats // Neuroendocrinology. - 1996. - Apr. 63 (4). P.377-383.
19. Балашиов Ю.Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами // Физиол. журн. СССР.-1990.-Т.76, №2.-С.280-283.
20. Викторова Л.Н., Городецкий В.К. Колориметрический метод определения нефермент-тативно гликозилированного альбумина и гемоглобина // Лаб. Дело. - 1990. №5. - С.15-18.
21. Сандуляк Л.И. Эритроциты как депо и ситема транспорта инсулина // Докл. АН СССР. - 1974. - Т.213, №4. - С.1020-1021.
22. Widmaier E.P., Shah P.R., Lee G. Interactions between oxytocin, glucagon and glucose in normal and streptozotocin-induced diabetic rats // Regul. Peptides.- 1991.- 34, N 3.- P.235-249.
23. Абельсон Ю.О. Метаболическое действие нейрогипофизарных гормонов // Усп.физиол.наук. - 1985. - 16, N 2. - С.33-60.
24. Папсуевич О.С., Чиненс Г.И., Михайлова С.В. Нейрогипофизарные гормоны. - Рига: Зинатне, 1986.- 283 с.
25. Arino J., Bosch F., Gomez-Foix A. M., Guinovart Joan J. Oxytocin inactivates and phosphorylates rat hepatocyte glucogen synthase //Biochem.J.-1989.-261, N 3.-P.827-830.
26. Gibbs D.M., Vale W., Rivier J., Yen S.S.C. Oxytocin potentiates the ACTH-releasing activity of CRF-41 but not vasopressin // Life Sci.-1984.- 34.- P.2245-2249.
27. Plecas B., Jovovic D., Hristic M., Popovic A. Oxytocin affects mitotic activity of adrenocortical cells in male rats //Acta biol. ingosl. С.-1991.-27, N 1.-P.33-38.
28. Панин Л.Е. Биохимические механизмы стресса. - Новосибирск: "Наука", 1983. - 232с.
29. Scribner K.A., Walker C.-D., Cascio C. S., Dallman M.E. Chronic streptozotocin diabets in rats facilitates the acute stress response without altering pituitary or adrenal responsiveness to secretagogues //Endocrinology.-1991.-129, N 1. - P.99-108.
30. Dreifuss J.J., Tribollet E., Dubois-Dauphin M., Raggenbass M. Neurohypophysial hormones: Neuronal effects in autonomic and limbic areas of the rat brain //Arch. Histol. and Cytol.-1989.- 52, Suppl.-P.129-138.
31. Siaud P., Puech R., Assenmacher I., Alonso J. Adrenergic inhibitory control of the parasympathetic mediated pancreatic insulin secretion //Neuroendocrinology.-1990.-52, Suppl.N 1.-P.86.
32. Samson W.K., Lumpkin M.D., McCann S.M. Evidence for a physiological role for oxytocin in the control of prolactin secretion // Endocrinology.-1986.- 119, N 2.- P.554-560.
33. Billestrup N., Nielsen J.H. The stimulatory effect of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on b-cell proliferation is not mediated by insulin-like growth factor-1//Endocrinology.- 1991.- 129, N 2.-P.883-888.