

Ю.М. Колесник, М.О. Орловський, А.В. Абрамов, В.О. Жулинський

Ефекти кон'юнктивальних інстиляцій холецистокініну 26–33 на ендокринну функцію підшлункової залози в нормі та при цукровому діабеті I типу

С целью изучения роли холецистокинина (ХЦК) в патогенезе сахарного диабета I типа и поиска перспективных методов нормализации функции эндокринной части поджелудочной железы при этом заболевании нами проведено сравнительное изучение эффектов многократных конъюнктивальных инстилляций и интрацеребровентрикулярных введений синтетического холецистокинина октапептида (ХЦК-8) здоровым крысам и крысам со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета. Изучали состояние эндокринной функции поджелудочной железы методом иммуноцитохимического исследования α - и β -клеток панкреатических островков с использованием системы автоматического анализа изображений по специально разработанным критериям. Нами так же измерялся уровень гликемии и концентрация инсулина в крови экспериментальных животных. Показано, что у здоровых животных введения ХЦК-8 вызывают достоверное увеличение гликемии за счет стимуляции функции α -клеток и угнетения β -клеток. При этом, при центральном введении доминирует действие пептида на β -клетки, а при конъюнктивальных – на α -клетки. Оба способа введения ХЦК-8 оказывали положительное действие на состояние животных с сахарным диабетом тормозя деструкцию β -клеток, стимулируя их функцию и уменьшая число α -клеток, что приводило к достоверному росту концентрации инсулина в крови и уменьшению гипергликемии.

ВСТУП

Незважаючи на багатолітнє вивчення проблеми цукрового діабету I типу, основним методом його лікування залишається замісна терапія інсуліном, яка часто призводить до розвитку різноманітних ускладнень. Нині очевидно, що проблема терапії цього захворювання пов'язана з більш глибоким вивченням механізмів регуляції ендокринної функції підшлункової залози і механізмів стимуляції синтезу та секреції ендогенного інсуліну. Відомо, що провідна роль у регуляції секреції гормонів і всіх видів метаболізму належить гіпоталамо-гіпофізарній системі і підшлункова

залоза не є винятком [1]. Доведено, що багато пептидів, які синтезуються в нейронах гіпоталамуса (окситоцин, вазопресин, холецистокінін, вазоактивний інтестинальний поліпептид, нейропептид Y тощо) значно впливають на ендокринну функцію панкреатичних острівців [1]. Серед зазначених пептидів нашу увагу привернув широко розповсюджений у структурах гіпоталамуса і ендокринних клітинах органів травлення холецистокінін (ХЦК), який є одним з найбільш активних стимуляторів секреції інсуліну β -клітинами [15] і відіграє важливу роль у патогенезі цукрового діабету [2, 22]. У зв'язку з цим

© Ю.М. Колесник, М.О. Орловський, А.В. Абрамов, В.О. Жулинський

актуальним є пошук шляхів введення ХЦК, ефективних відносно стимуляції функції β -клітин, що також дозволить розширити наші уявлення про механізми його впливу на ендокринну функцію підшлункової залози.

Існують прямі зв'язки між сітківкою ока та ядрами гіпоталамуса, які включають в себе висхідні проєкції до супрахізматичного ядра [19] та низхідні проєкції від вентромедіального ядра [5]. На всіх ділянках сітківки встановлено наявність великої кількості нейронів, які містять різні фрагменти ХЦК, в тому числі його октапептид 26 – 33 (ХЦК-8) [12, 13], а також клітини, що несуть на собі рецептори до пептиду [4]. Відомо також, що аплікації на рогівку ХЦК-8 викликають активацію нейронів вентромедіального ядра [5], в зв'язку з чим можна передбачити, що цей пептид при кон'юнктивальному засобі введення може через ретино-гіпоталамічний шлях впливати на нейрони ядер гіпоталамуса і, далі, на структури стовбура мозку [16, 20], роль яких у регуляції стану ендокринної функції підшлункової залози добре відома [7, 16].

Мета нашого дослідження – порівняльне вивчення ефектів центрального введення ХЦК-8 і його кон'юнктивальних інстиляцій на ендокринну функцію підшлункової залози у здорових щурів і хворих на діабет.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено на 80 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 260 – 280 г в осінньо-зимовий період. Тварини знаходилися на стандартному раціоні харчування з щоденним вимірюванням кількості спожитої їжі та води.

Дослідних тварин було поділено на 8 груп. Інтактні щури склали I групу; II – щури з експериментальним цукровим діабетом; III і IV – здорові тварини та хворі (відповідно) з кон'юнктивальними

інстиляціями ХЦК-8; V і VI – здорові тварини та хворі (відповідно) з інтрацеребровентрикулярними введеннями 0,9%-го розчину NaCl; VII і VIII – здорові та хворі щури з інтрацеребровентрикулярними введеннями ХЦК-8.

Було використано синтетичний сульфатований ХЦК-8 виробництва фірми “Peninsula Laboratories Inc” (США), який вводили щодобово протягом 10 діб. Пептид закапували в кон'юнктивальний мішок обох очей: 75 пмоль/кг ХЦК-8 розчиненого в 10 мкл 0,9%-го розчину NaCl. Для інтрацеребровентрикулярного введення тваринам за 8 діб до початку експериментів у правий латеральний шлуночок мозку стереотаксично імплантували сталеву канюлю по координатам AP=9,5 мм; L=1,5 мм; H=4,5 мм [18], через яку надалі вводили 75 пмоль/кг ХЦК-8, розчиненого в 3 мкл 0,9% розчину NaCl. У контрольних групах фізіологічний розчин вводили в еквівалентних об'ємах. Цукровий діабет I типу моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (“Sigma-Aldrich Co.”, США) в дозі 50 мг/кг. У групах тварин з цукровим діабетом введення ХЦК починали на 25-ту добу після ін'єкції стрептозотоцину, коли у тварин уже були всі ознаки цукрового діабету.

На 24-ту годину після останнього введення пептиду чи фізіологічного розчину тварин на фоні 16-годинного голодування декапітували під етаміналовим наркозом (40 мг/кг), швидко видаляли підшлункову залозу, яку після фіксації в рідині Буена та стандартної гістологічної обробки заливали в парафін. Безпосередньо перед декапітацією проводили забір артеріальної крові для визначення концентрації інсуліну радіоімуним методом з використанням набору ріо-ИНС-ПГ-¹²⁵I (Інститут біохімії НАН Білорусії). Концентрацію глюкози визначали в крові, яку брали з хвостової вени після 16 год від останнього прийому їжі, за допомогою приладу

“One Touch II®” (“Life Scan, Johnson and Johnson”, США). Вимірювання проводили двічі: до початку введення, а також безпосередньо перед забоем.

Ідентифікацію β -клітин проводили методом непрямой імуофлюоресценції з використанням набору фірми “Peninsula Laboratories Inc” (США) відповідно до протоколу. Для ідентифікації α -клітин у ролі первинних антитіл використовували моноклональні антитіла миші до глюкагону, а в ролі вторинних – кролячі антитіла до IgG миші, кон'югованих з FITC (“Sigma-Aldrich Co.”, США).

Для вивчення стану α - і β -клітин панкреатичних острівців за методикою, яку було описано раніше [6], ми використовували мікроскоп “AXIOSCOPE” (“Zeiss”, Німеччина) з високочутливою відеокамерою “СОНУ-4722” що з'єднана з системою аналізу зображення VIDAS-386 (“Kontron Elektronik”, Німеччина). За допомогою спеціальної програми у напівавтоматичному режимі у площі зрізу панкреатичних острівців виміряли середню кількість α - і β -клітин, а у клітинах острівців –

площу імунопозитивного матеріалу (ІПМ, відображає заповненість клітини гормоном), його оптичну щільність (в умовних одиницях), а також вміст гормонів (добуток площі та щільності (ІПМ)). Як було показано в нашій попередній роботі [23], ці показники дозволяють точно оцінювати активність процесів синтезу та секреції гормонів у ендокринних клітинах панкреатичних острівців.

Мікрофотографії вивчених об'єктів були отримані за допомогою відеопринтера “Olympus CAMEDIA 330NE”. Статистичну обробку результатів здійснено з використанням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Інтрацеребровентрикулярне введення та кон'юнктивальні інстиляції фізіологічного розчину не викликали вірогідних змін показників.

Введення ХЦК-8 здоровим тваринам і хворим на експериментальний цукровий діабет викликало вірогідне зниження споживання їжі (табл. 1). Відомо, що ХЦК

Таблиця 1. Вплив багаторазових введень ХЦК-8 на вживання їжі та концентрацію глюкози в крові здорових тварин і хворих на діабет ($M \pm m$)

Група тварин, схема досліджу	Споживання їжі, г/кг•добу		Концентрація глюкози, ммоль/л	
	Початкові значення	Після 10 введень	Початкові значення	Після 10 введень
Здорові тварини				
Контроль	185,1 \pm 15,4	179,5 \pm 8,7	3,62 \pm 0,23	3,54 \pm 0,23
Кон'юнктивальні інстиляції ХЦК-8	179,5 \pm 5,0	139,5 \pm 9,5*	3,68 \pm 0,22	4,20 \pm 0,08**
Інтрацеребровентрикулярні введення 0,9%-го розчину NaCl	204,3 \pm 7,4	181,2 \pm 14,6	3,64 \pm 0,36	4,03 \pm 0,17
ХЦК-8	196,8 \pm 15,4	135,8 \pm 19,2*	3,88 \pm 0,22	4,58 \pm 0,37**
Тварини з експериментальним цукровим діабетом (5 тиж)				
Контроль	238,0 \pm 13,3	241,7 \pm 15,9	21,56 \pm 1,65	24,94 \pm 2,70
Кон'юнктивальні інстиляції				
ХЦК-8	242,0 \pm 7,4	213,4 \pm 9,4*	20,27 \pm 1,12	16,15 \pm 2,20**
Інтрацеребровентрикулярні введення 0,9%-го розчину NaCl	203,8 \pm 23,1	185,0 \pm 27,6*	23,60 \pm 0,57	22,23 \pm 1,03
ХЦК-8	235,8 \pm 11,6	194,6 \pm 12,1***	22,50 \pm 1,41	14,42 \pm 2,75***

* $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ відносно початкових значень.

може викликати анорексію через вплив як на аферентні закінчення п. vagus, так і безпосередньо на рецептори, розташовані в ядрах гіпоталамуса (у тому числі у вентромедіальному ядрі, що являє собою центр насичення) [9]. Виходячи з того, що ХЦК-8 при інтраперитонеальному введенні в заданій концентрації не викликає анорексію [8, 10] і при центральному введенні не може створювати у кровотоці достатню концентрацію для анорексичної дії [9], ми можемо припустити, що при кон'юнктивальних інстиляціях він міг здійснювати свою дію, активуючи структури гіпоталамуса через ретиногіпоталамічний шлях. Слід відзначити також той факт, що ХЦК-8, незважаючи на значні пошкодження нейронів вентромедіального ядра при цукровому діабеті, зберігає свою анорексичну дію [3]. Це дає можливість припустити, що в реалізації цього ефекту ХЦК-8 мо-

жуть брати участь й інші структури.

Інстиляції ХЦК-8 здоровим тваринам викликали вірогідне збільшення площі ІПМ і вмісту інсуліну в β -клітинах, що збігалось з вірогідним зниженням його оптичної щільності (табл. 2). Ці зміни, очевидно, пов'язані з перевагою інтенсивності синтезу гормону над його секрецією, про що певною мірою свідчило також те, що в крові концентрація гормону не змінювалася (табл. 3). Ефект, що ми спостерігали, не характерний для прямої дії ХЦК-8 на β -клітини, при якому активується індукована глюкозою секреція інсуліну та відбувається збільшення його концентрації в крові [21]. Можливо, що в цьому випадку, дія ХЦК-8 пов'язана з активацією структур гіпоталамуса і нейронів дорсального ядра блукаючого нерва [16, 20], які беруть участь у регуляції функції β -клітин [7]. В α -клітинах інстиляції ХЦК-8

Таблиця 2. Показники β - і α -клітин при центральному введенні та кон'юнктивальних інстиляціях ХЦК-8 (M \pm m)

Група тварин, схема досліду	β -клітини			α -клітини		
	Площа ІПМ, мкм ²	Оптична щільність ІПМ, ум.од	Вміст інсуліну в ІПМ, ум.од. · мкм ²	Площа ІПМ, мкм ²	Оптична щільність ІПМ, ум.од.	Вміст глюкагону в ІПМ, ум.од. · мкм ²
Здорові тварини						
Контроль	85,52 \pm 0,47	2,83 \pm 0,01	1450,7 \pm 10,3	53,65 \pm 0,54	3,66 \pm 0,02	1143,2 \pm 13,4
Кон'юнктивальні інстиляції ХЦК-8	91,90 \pm 0,86*	2,77 \pm 0,01*	1525,2 \pm 17,8*	48,65 \pm 0,48*	3,53 \pm 0,02*	947,9 \pm 10,2*
Інтрацеребровентрикулярні введення						
0,9%-го розчину NaCl	85,25 \pm 0,80	2,85 \pm 0,01	1475,2 \pm 17,4	52,41 \pm 0,51	3,63 \pm 0,02	1109,4 \pm 21,8
ХЦК-8	64,11 \pm 0,77*	2,35 \pm 0,01*	937,3 \pm 13,6*	55,52 \pm 0,57*	3,29 \pm 0,02*	1050,7 \pm 11,8*
Тварини з експериментальним цукровим діабетом (5 тиж)						
Контроль	104,58 \pm 2,14*	2,89 \pm 0,05	1782,7 \pm 50,1*	78,59 \pm 0,48*	3,40 \pm 0,02*	1558,1 \pm 10,8*
Кон'юнктивальні інстиляції ХЦК-8	98,77 \pm 0,77***	2,72 \pm 0,01***	1613,0 \pm 20,3***	47,67 \pm 0,48***	3,20 \pm 0,02***	886,2 \pm 10,1***
Інтрацеребровентрикулярні введення						
0,9%-го розчину NaCl	110,44 \pm 2,90*	2,77 \pm 0,04*	1741,5 \pm 54,7*	78,00 \pm 0,68*	3,41 \pm 0,02*	1545,9 \pm 15,2*
ХЦК-8	86,61 \pm 2,61**	2,56 \pm 0,02***	1345,2 \pm 47,4***	54,93 \pm 1,04***	2,17 \pm 0,01***	713,3 \pm 14,6***

Примітка. Тут і в табл. 3 * вірогідні зміни (P<0,05) відносно контрольної групи, ** вірогідні зміни (P<0,05) відносно значень у групі тварин з п'ятиденним діабетом. ІПМ – імунопозитивний матеріал.

викликали вірогідне зменшення значень усіх показників, які вивчалися, а саме – площі та щільності ІПМ, а також вмісту глюкозону (див. табл. 2), що може свідчити про стимуляцію його секреції. Це припущення підтверджувалося тим, що в крові відбувалося вірогідне збільшення концентрації глюкози (див.табл. 1).

Багаторазові інтрацеребровентрикулярні введення ХЦК-8 здоровим тваринам призводили до вірогідного зменшення площі та оптичної щільності ІПМ у β -клітинах, а також до вірогідного зменшення концентрації інсуліну в крові (див.табл. 2, 3). Зазначені зміни, на наш погляд, зумовлені зниженням синтезу та секреції інсуліну в β -клітинах, що характерно для довготривалої анорексії [11]. За цих же умов спостерігалось вірогідне збільшення площі ІПМ, зниження оптичної щільності ІПМ і вмісту глюкозону в α -клітинах. Дані зміни, на нашу думку, свідчать про стимуляцію секреції цього гормону, що поряд зі зменшенням секреції інсуліну, могло бути причиною вірогідного збільшення концентрації глюкози в крові (див.табл. 1).

Таким чином, обидва способи введення

ХЦК викликали однонаправлені зміни в β - і α -клітинах, але центральне введення більшою мірою впливало на β -клітини, в той час як ефекти кон'юнктивальних інстиляцій більше проявлялися відносно α -клітин.

Розвиток цукрового діабету викликав вірогідне зниження маси тіла тварин і призводив до формування у них стійкої поліфагії, а також гіперглікемії та гіпоінсулінемії. В острівцях на цей час спостерігались ознаки деструкції: значно зменшилася кількість ідентифікованих β -клітин і збільшилася – α -клітин (див.табл. 3). У β -клітинах, які залишилися непошкодженими, збільшилися площа ІПМ і вміст інсуліну, що пов'язано з порушення його секреції [14] (див.табл. 2, рис. 1,б). В α -клітинах достовірно збільшувалися площа ІПМ і вміст глюкозону та знизилась оптична щільність ІПМ в клітині (табл. 2, рис. 2,б). Ці зміни, на нашу думку, свідчать про посилення секреції глюкозону, що є характерною ознакою цукрового діабету [11].

Кон'юнктивальні інстиляції ХЦК-8 у тварин з експериментальним діабетом вик-

Таблиця 3. Вплив багаторазових введень ХЦК-8 на концентрацію інсуліну в крові та кількість клітин в острівцях Лангерганса у здорових тварин і хворих на діабет ($M \pm m$)

Група тварин, схема дослідження	Концентрація інсуліну, нмоль/л	Середня кількість клітин у площі зрізу панкреатичних острівців		Відношення β -клітини/ α -клітини
		β -клітини	α -клітини	
Здорові тварини				
Контроль	132,4 \pm 5,9	32,67 \pm 2,53	20,92 \pm 0,97	3 : 2
Кон'юнктивальні інстиляції ХЦК-8	129,5 \pm 15,9	31,31 \pm 2,59	20,01 \pm 1,13	3 : 2
Інтрацеребровентрикулярні введення 0,9%-го розчину NaCl				
ХЦК-8	131,8 \pm 4,6	30,09 \pm 3,00	21,46 \pm 1,50	3 : 2
ХЦК-8	80,1 \pm 16,7*	32,26 \pm 3,34	20,53 \pm 1,10	3 : 2
Тварини з експериментальним цукровим діабетом (5 тиж)				
Контроль	57,0 \pm 5,5*	4,75 \pm 0,31*	25,53 \pm 1,88*	1 : 6
Кон'юнктивальні інстиляції ХЦК-8	71,0 \pm 7,6***	10,85 \pm 0,78***	20,77 \pm 1,17**	1 : 2
Інтрацеребровентрикулярні введення 0,9% -го розчину NaCl				
ХЦК-8	55,2 \pm 9,7*	4,60 \pm 0,31*	27,43 \pm 2,48*	1 : 6
ХЦК-8	92,3 \pm 12,1***	4,41 \pm 0,34*	17,35 \pm 1,30***	1 : 4

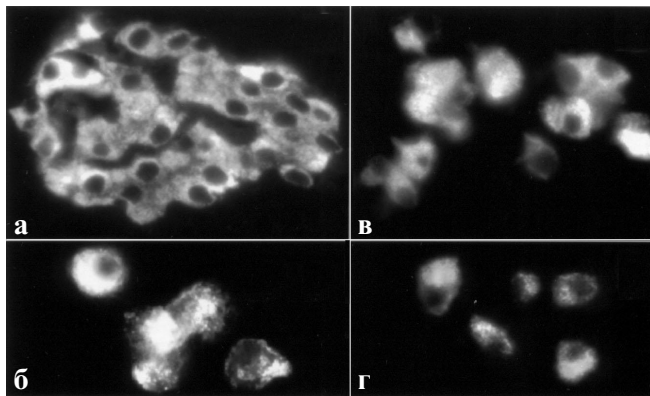


Рис. 1. β -клітини острівців Лангерганса. Непряма реакція імунофлюоресценції з антитілами до інсуліну: а – інтактні тварини; б – тварини з експериментальним цукровим діабетом; в – тварини з діабетом після 10 кон'юнктивальних інстиляцій ХЦК-8; г – тварини з діабетом після 10 інтрацеребровентрикулярних введень ХЦК-8 x 40.

ликали вірогідне збільшення кількості ідентифікованих β -клітин, а також зменшення числа α -клітин до рівня норми (див.табл. 3). У β -клітинах під дією пептиду відбувалося вірогідне зменшення площі та оптичної щільності ІПМ, а також вмісту інсуліну (див.табл. 2, рис. 1,с), а в крові – вірогідне підвищення його концентрації (див.табл. 3), що свідчить про посилення порушеної за умов цукрового діабету секреторної активності β -клітин. В α -клітинах також спостерігалось вірогідне, відносно інтактних тварин і тварин з діабетом зменшення площі, щільності ІПМ і вмісту глюкагону (див.табл. 3, рис. 2,с). Зміни в α - і β -клітинах призводили до вірогідного зниження глікемії (див.табл. 1). Таким чином, інстиляції ХЦК-8 при цукровому діабеті поліпшували перебіг захворювання через стимуляцію функції β -клітин і гальмування їх деструкції та зменшення кількості α -клітин до рівня норми.

Зміни показників β - та α -клітин панкреатичних острівців при інтрацеребровентрикулярних введеннях ХЦК-8 тваринам з діабетом були аналогічні опи-

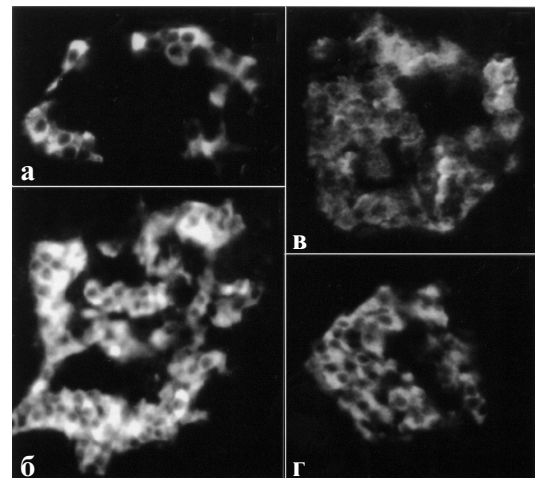


Рис. 2. α -клітини острівців Лангерганса. Непряма реакція імунофлюоресценції з антитілами до інсуліну: а – інтактні тварини; б – тварини з експериментальним цукровим діабетом; в – тварини з діабетом після 10 кон'юнктивальних інстиляцій ХЦК-8; г – тварини з діабетом після 10 інтрацеребровентрикулярних введень ХЦК-8 x 40.

саним змінам при кон'юнктивальних введеннях, але більш виражені. При цьому слід відмітити, що центральні введення не впливали на кількість β -клітин у панкреатичних острівцях, але знижували кількість α -клітин, навіть до значень нижчих, ніж у контрольній групі (див.табл. 3, рис. 2,д).

Проведені нами дослідження показали, що обидва способи введення ХЦК-8 впливають на ендокринну функцію панкреатичних острівців як у нормі, так і при експериментальному цукровому діабеті, діючи ймовірніше за все через структури гіпоталамуса. Введення ХЦК-8 тваринам з цукровим діабетом позитивно впливає на перебіг захворювання, зменшуючи рівень глікемії внаслідок стимуляції секреції інсуліну з β -клітин і гальмування патологічно високої активності α -клітин. Доведена нами різниця в ефектах пептиду, залежно від шляху введення, потребує подальшого вивчення механізмів його дії, зокрема, ролі структур гіпоталамуса в їх реалізації. На наш погляд позитивна дія

ХЦК при цукровому діабеті з урахуванням простоти та доступності методу кон'юнктивальних інстиляцій має важливе практичне значення.

**Y.M. Kolesnik, M.A. Orlovsky, A.V. Abrmov,
V.A. Zhulinsky**

COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECTS OF CENTRAL AND CONJUNCTIVE ADMINISTRATIONS OF CHOLECYSTOKININ TO INTACT AND DIABETIC RATS

To investigate the role of cholecystokinin (ChCK) in the pathogenesis of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) and to search the ways of its treatment with good prospects we conducted a comparative study of the effects of chronic conjunctive instillations (c.i.) and intracerebroventricular administrations (i.c.v.) of cholecystokinin octapeptide (ChCK-8) to intact and streptozotocin-induced IDDM rats. The state of α - and β -cells in pancreatic islets was studied by immunocytochemical method with a subsequent quantitative analysis on an automatic image analysis system.

Our investigation has shown that in healthy rats both i.c.v. and c.i. administrations of ChCK-8 induced a significant increase in glycemia due to stimulation of α -cells and depression of β -cells. However effects of ChCK-8 on the synthesis and secretion of insulin prevailed at i.c.v. administrations, while ChCK-8 administered by c.i. was more potent in stimulating α -cells. Both ways of ChCK-8 administrations to a IDDM rats caused a positive effect on those animals by inhibiting a destruction of β -cells, stimulating their function, and decreasing the content of α -cells in pancreatic islets which lead to a significant increase in insulin and a decrease in glucose in blood.

Zhaporozhye State Medical University

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Абрамов А.В. Пептидергічна система гіпоталамуса в регуляції ендокринної функції підшлункової залози в нормі і при цукровому діабеті (експериментальне дослідження): Автореф. дис. ... д-ра мед.наук. – К., 1998. – 25 с.
- Абрамов А.В., Колесник Ю.М., Тржецинский С.Д., М.А.Орловский. Изменения холецистокинин-синтезирующей системы гипоталамуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс // Морфология. – 1998. – **144**, № 6. – С.27 – 31.
- Василенко Г.В. Стан нейронів латерального гіпоталамічного поля і вентромедіального ядра при цукровому діабеті і його корекції за допомогою інтервальних гіпоксичних тренувань: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 1997. – 15 с.
- Громов Л.А. Нейропептиды.– К.: Здоров'я, 1992. –
- Луцик П.В., Калихевич В.Н., Ардемасова З.А. Импульсная активность нейронов вентромедіального гипоталамуса кролика при аппликации на роговицу глаза холецистокинина // Физиол. журн. им. Сеченова. – 1986. – №11. – С.1493 – 1496.
- Траилин А.В., Колесник Ю.М., Орловский М.А. Состояние НPY-синтезирующих клеток островков Лангерганса у нормальных и диабетических крыс при введении синтетического нейропептида Y // Пробл. эндокринологии. – 2001. – **47**, № 3. – С.36 – 40.
- Berthoud H.R., Fox E.A., Powley T.L. Identificaton of vagal preganglionics that stimulate insulin and glucagon secretion // Amer. J. Physiol. – 1990. – **258**, №2. – P.160 – 168.
- Bhavsar S., Watkins J., Young A. Synergy between amylin and cholecystokinin for inhibition of food intake in mice // Physiol. Behav. – 1998. – **64**, № 4. – P.557 – 561.
- Blevins E.J., Stanley G.B., Reidelberger R.D. Brain regions where cholecystokinin supresses feeding in rats // Brain Res. – 2000. – 860. – P.1 – 10.
- Ervin G.N., Birkemo L.S., Johnson M.F., et al. The effects of anorectic and aversive agents on deprivation-induced feeding and taste-aversion conditioning in rats // J. Pharm. Exp. – 1995. – **273**. – P.1203 – 1210.
- Felig P., Baxter J.D., Broadus A.E., Frohman L.A. Endocrinology and methabolism. – New-York; McGraw-Hill, 1995. –
- Jacoby R., Stafford D., Kouyama N., Marshak D. Synaptic inputs to ON parasol ganglion cells in the primate retina // J. Neurosci. – 1996. – **16**, № 24. – P.8041 – 8056.
- Jacoby R.A., Marshak D.W. Synaptic connections of DB3 diffuse bipolar cell axons in macaque retina // J. Comp. Neurol. – 2000. – **416**, № 1. – P.19 – 29.
- Laychock S.G. Rat pancreatic-islet and RINM5F cell responses to epiandrosterone, dehydroepiandrosterone and interleukin-1-beta // Bioch. Pharm. – 1998. – **55**. – P.1453 – 1464.
- Leibowitz S.F. Specificity of hypothalamic peptides in the control of behavioral and physiological processes // Ann. N-Y. Acad. Sci. – 1994. – **739**, P.12 – 35.
- Matthews D.R., Clark A. Neural control of the endocrine pancreas // Proc. Nutr. Soc. – 1987. – **46**, № 1. – P.89 – 95.
- Monnikes H., Lauer G., Bauer C. et al. Pathways of Fos expression in locus ceruleus, dorsal vagal complex, and PVN in response to intestinal lipid // Amer. J. Physiol. – 1997. – **273**, № 6, Pt 2. – P.R2059 – R2071.
- Paxinos G.B., Watson C.C. The rat brain in stereotaxic coordinates. – Sydney: Acad. Press, 1986. –
- Silver R., Sookhoo A.I., LeSauter J., et al. Multiple regulatory elements result in regional specificity in circadian rhythms of neuropeptide expression in mouse SCN // Neuroreport. – 1999. – **10**, № 15. – P.3165 – C.3174.
- Swanson L.W., Sawchenko P.E. Hypothalamic integration: Organization of the paraventricular and supraoptic nuclei // Ann. Rev. Neurosci. – 1983. – **6**. – P.269 – 324.

21. Tachibana I., Akiyama T., Kanagawa K., et al. Defect in pancreatic exocrine and endocrine response to ХЦК in genetically diabetic OLETF rats // Amer. J. Physiol. – 1996. – **270**, № 4, Pt 1. – P.G730 – G737.
22. Takiguchi S., Takata Y., Takahashi N. et al. A disrupted cholecystokinin A re-ceptor gene induces diabetes in obese rats synergistically with ODB1 gene // Amer. J. Physiol. – 1998. – **274**, № 2, Pt 1. – P.E265 – E270.

*Запорізьк. мед. ун-т М-ва охорони здоров'я
України*

*Матеріал надійшов до
редакції 1.04.2002*