

57. Recard C. R., Bauker C. F. Transplantation of isolated pancreatic islets across strong and weak histocompatibility barriers.— *Transplant. Proc.*, 1975, 5, p. 761—763.
58. Rudolf L. [цит. по 12].
59. Russell P. S. [цит. по 12].
60. Scharp D. W. e. a. Transplantation of intact of Langerhans after tissue culture (Abstr.), by Maras A. J.— *Diabetes*, 1976, 25, p. 785—798.
61. Scharp D. W. e. a. Application of an improved isolation technique for islet transplantation in primates and rats.— *Transplant. Proc.*, 1975, 7, (Suppl. 1), p. 739—741.
62. Scharp D. W. e. a. Transplantation of islets of Langerhans in diabetic rhesus monkeys.— *Surgery*, 1975, 77, p. 100—105.
63. Scharp D. W. e. a. [цит. по 56].
64. Strautz R. L. Studies of hereditary obese mice (ob/ob) after implantation of pancreatic islets in millipore filter capsules.— *Diabetologia*, 1970, 6, p. 306—312.
65. Sutherland D. E. R. e. a. Isolation of human and porcine islets of Langerhans and islet transplantation in pigs.— *J. Surg. Res.*, 1974, 16, p. 102—111.
66. Sutherland D. E. R. e. a. Reversal of secondary lesions of diabetes in rats by islet transplantation in the rat.— *Transplant. Proc.*, 1975, 7, (Suppl. 1), p. 747—749.
67. Sutherland D. E. R. e. a. Infant human pancreas, Potential source of islet tissue for transplantation.— *Diabetes*, 1976, 25, p. 1123—1128.
68. Weil R. e. a. Pancreatic transplantation in diabetic rats. Renal function, morphology, ultrastructure and immunohistology.— *Surgery*, 1975, p. 142—148.
69. Ziegler M. M. e. a. Long term metabolic and immunological considerations in transplantation of pancreatic islets.— *J. Surg. Res.* 1974, 16, p. 575—581.
70. Younoszai R. e. a. Homotransplantation of isolated pancreatic islets (Abstr.).— *Diabetes*, 1970, 19 (Suppl. 1), p. 406.

Харьковский институт
эндокринологии и химии гормонов

Поступила в редакцию
12.IX 1977 г.

УДК 612.8:616.8:591.147.7

В. С. Генес

НЕРВНАЯ СИСТЕМА И СЕКРЕЦИЯ ИНСУЛИНА

Число исследований по изучению механизма образования и секреции инсулина (СИ) весьма велико, но лишь малая их часть посвящена роли нервной регуляции эндокринной поджелудочной железы (ПЖ). Только в последние годы количество таких работ стало увеличиваться, поскольку, с одной стороны обнаружено влияние на ЦНС недостатка и избытка инсулина, а с другой — появляется все больше данных о разных путях влияния ЦНС на функцию бета-клеток (В-кл.).

Проследим за данными литературы об иннервации эндокринной ПЖ, о функции этих нервов, связи их с определенными отделами ЦНС и с корой больших полушарий головного мозга.

Иннервация ПЖ. ПЖ обильно снабжена симпатическими и парасимпатическими нервами. Их регулирующее значение доказано в отношении ее экзокринной функции. Но и островки ПЖ пронизаны вегетативными нервами. Приводится много данных [1, 102] о симпатических и парасимпатических нервах островков ПЖ. Их сплетения окружают островки, а нити перинсулярных сетей вместе с сосудами окружают клетки островков. В аксоплазме некоторых из этих нервов у обезьян [99], крыс [86], лягушек [62] и жаб [54] обнаружено значительное количество микропузырьков и митохондрий. Описаны и обнаженные нервные окончания в непосредственной близости к клеткам островков [54, 86]. В островках ПЖ кошек обнаружили немиелинизированные нервные волокна, расположенные периваскулярно и межклеточно [37]. Размеры оболочки Шванна концевых веточек нервов сильно варьировали, но те, что кончались на поверхности островковых клеток в виде синапсов, от-

деленные от цитоплазмы основной мембраной толщиной около 200 Å, были всегда обнажены. В альфа- и В-кл. островков находили микропузырьки, содержащие ацетилхолинэстеразу, свидетельствующую о холинергической их природе, либо введенный извне меченый норадреналин, характеризующий адренергическую, симпатическую природу аксона [37].

Симпатическая нервная система. Стимуляция симпатического отдела нервной системы и мозговой части надпочечников увеличивает содержание сахара в крови, а перерезка спинного мозга [26] или денервация надпочечников предупреждают развитие гипергликемии. Эффекты возбуждения симпатической нервной системы имитировались норадреналином и адреналином. Они вызывают гипергликемию, усиливая гликогенолиз в печени. Но, в отличие от пищевой гипергликемии, обычно усиливающей СИ, при катехоламиновой гипергликемии СИ не увеличивалась. Катехоламины возбуждают в В-кл. альфа- и бета-адренергические рецепторы, причем первые тормозят СИ, а вторые — усиливают ее. Но общий эффект катехоламинов проявляется в торможении СИ [75, 78]. При блокаде альфа-адренергических рецепторов теofilлином катехоламины усиливают СИ [95]. Она повышается и под влиянием изопротеренола, который прямо стимулирует бета-адренергические рецепторы. Пропранолол же, ингибируя активность рецепторов, блокирует все эффекты изопротеренола [76].

При повышении тонуса симпатической нервной системы (в состоянии физического напряжения, острой гипоксии и глубокой гипотермии) нагрузка глюкозой не вызывает обычного быстрого увеличения СИ, поскольку повышенная при этом концентрация катехоламинов тормозит ее. Это торможение быстро устраняется прекращением физического напряжения, восстановлением нормальной температуры тела или нормального снабжения организма кислородом [77]. Таким образом, активация любыми средствами симпатико-адреналовой системы увеличивает содержание сахара в крови, что, однако, не повышает СИ. Такое состояние В-кл. очень важно в адаптации организма при стрессовых ситуациях, т. к. поддерживается достаточно высокий уровень сахара крови, обеспечивающий снабжение головного мозга и эритроцитов необходимым количеством практически единственного для них источника энергии — глюкозы.

Парасимпатическая нервная система. Для выяснения ее роли в регуляции СИ проведено много исследований. В опытах с панкреатодуоденально-югулярным анастомозом установлено [58], что электростимуляция правого блуждающего нерва собаки-донора вызывает уменьшение содержания сахара в крови у реципиента через час после начала стимуляции. Поэтому возник вопрос, не участвуют ли в его снижении кроме СИ еще какие-то другие факторы. Обнаружено [41, 105], что и стимуляция гипоталамуса (ГПТ) может активировать ваго-инсулярную ось, но точный механизм этого процесса не выяснен. СИ усиливали [71] с помощью перфузии ПЖ хелатами, мезоксалатом, ЭДТА, гистидином, глицином и лейцином. Ваготомия устраняла их эффект, что свидетельствует о пермиссивном действии блуждающего нерва. После ваготомии нарушается вагосимпатическое равновесие в пользу симпатического отдела нервной системы, возбуждение которого тормозит СИ. Однако, есть сообщение [56] и об отсутствии влияния ваготомии на усиленную СИ, вызванную сахароснижающими сульфаниламидными препаратами.

Подтверждено наличие ваго-инсулярной оси [39]: возбуждение правого и левого блуждающих нервов в 12 раз увеличивает СИ уже

через 5 мин, но кратковременно, несмотря на продолжающееся их раздражение. При этом панкреато-дуоденальный ток крови не изменяется. Повторное возбуждение блуждающих нервов увеличивает СИ слабее, либо не изменяет ее вовсе. Но если вслед за вторым раздражением блуждающих нервов, не вызывавшим эффекта, ввести животным глюкагон, то уже через минуту СИ резко увеличивается. Следовательно, заключили авторы, механизмы СИ под влиянием блуждающих нервов и глюкагона различные. Усиление СИ под влиянием стимуляции блуждающих нервов подтверждено и в других работах [32, 49].

Описано торможение стимулированной блуждающими нервами СИ с помощью введения атропина, а поскольку атропин нейтрализует действие ацетилхолина, то увеличение СИ при раздражении блуждающих нервов объяснили увеличением выделения этого медиатора [39]. Такое объяснение было поддержано и другими авторами [65, 96].

Содержание инсулина в плазме крови после ваготомии уменьшается, что свидетельствует об участии блуждающих нервов в поддержании базальной СИ. Вместе с тем обнаружено, что после ваготомии, несмотря на уменьшение в плазме крови содержания инсулина, уровень сахара крови не изменяется. Это — объясняют наличием в организме компенсаторных механизмов, стойко поддерживающих нормальный уровень сахара крови даже после перерезки блуждающих нервов. О включении компенсаторных механизмов может свидетельствовать и то, что стимуляция блуждающих нервов и увеличение при этом СИ часто не только не вызывает гипогликемии, но нередко содержание сахара в крови даже слегка повышается. Попытка доказать, что это зависит от изменения молекулы инсулина, не подтвердилась, т. к. иммунологически не обнаружено разницы между молекулами инсулина до и после возбуждения блуждающих нервов. Возможно, что стимуляция блуждающих нервов сопровождалась и стимуляцией симпатических нервов, активацией А-кл. островков и усилением секреции глюкагона [28, 85].

Ваготомия не влияет на утилизацию глюкозы [33] и на СИ под влиянием нагрузки глюкозой. Следовательно, механизмы СИ под влиянием блуждающих нервов и нагрузки глюкозой — разные.

В опытах группы исследователей [69] фарадизация блуждающих нервов на шее и на уровне диафрагмы лишь незначительно изменяла содержание иммунореактивного инсулина в воротной вене и глюкозы — в вене надпочечников. На основании этого авторы отрицают существенное влияние блуждающих нервов на СИ, а результаты других авторов объясняют тем, что до них определяли инсулин в крови неспецифическими методами. Свое мнение они подкрепляют [70] работами, в которых показано, что функции В-кл. сохраняются и после денервации ПЖ, и после пересадки ее в необычное для нее место организма и, наконец, тем, что тест толерантности к глюкозе после ваготомии у животных [80] и у людей [15, 53] сохраняется нормальным.

На этом, однако, не закончились исследования роли блуждающих нервов в СИ. Убедительно показано, что ацетилхолин усиливает ее [50], а атропин предупреждает это действие [1].

В опытах с раздражением смешанных нервов ПЖ после перерезки ветвей, иннервирующих верхнюю панкреато-дуоденальную артерию, вызывалась острая СИ, которая частично или полностью блокировалась атропином [82]. Нагрузка глюкозой после атропинизации восстанавливала острую СИ. Таким образом было доказано, что: 1) влияние нервов ПЖ и СИ не зависит от изменения кровотока в железе; 2) стимуляция нервов ПЖ вызывает острую секрецию инсулина; 3) атропинизация прекращает действие блуждающих нервов на СИ; 4) несмотря на бло-

каду блуждающих нервов атропином, нагрузка глюкозой вызывает СИ. Следовательно, блуждающие нервы и глюкоза стимулируют СИ по-разному. Обнаружены и другие особенности механизмов СИ [82]: на изолированной ПЖ адреналин и норадреналин тормозят обе фазы СИ, вызываемой введением глюкозы, если они вводятся одновременно с глюкозой; если же катехоламины вводили раньше, а глюкоза действовала в их отсутствии, то избирательно увеличивалась лишь I фаза СИ. В некоторых опытах стимуляция нервов ПЖ увеличивала выделение только иммунореактивного глюкагона. Эти данные подтвердили концепцию о том, что клетки, выделяющие инсулин и глюкагон, функционируют интегрированно, но в одних случаях параллельно, а в других — противоположно. Описано большое количество нервных окончаний, интимно связанных с А-кл. островков у собак, и показано, что вегетативные нервы действуют на секрецию глюкагона, по меньшей мере, так же, как и на СИ [82].

Влияние ЦНС на В-кл. О роли ЦНС в регуляции содержания сахара в крови стало известно со времени классической работы К. Бернала [21], вызвавшего у собак глюкозурию уколom в дно IV желудочка. В дальнейшем выяснилось, что к регуляции уровня сахара крови имеют отношение определенные ядра гипоталамуса и вегетативные нервы [23]. Сахарный диабет у собак вызывали введением в гипоталамус нитрата серебра [88]. У животных при этом сохранялись нормальными гипофиз и островки Лангерганса. Электрической коагуляцией гипоталамического ядра удалось вызвать тучность и сахарный диабет у обезьян [81]. Обнаружены реципрокные отношения в регуляции уровня сахара крови у кроликов вентро-медиального (ВМ) и вентро-латерального гипоталамуса (ВЛ ГПТ). Электрическая стимуляция ВЛ ГПТ увеличивает выделение гуморального фактора, вызывающего повышение СИ [48], возрастает содержание в плазме крови инсулина [57, 87] и снижается уровень сахара крови [84]. Поддиафрагмальная ваготомия предупреждает гипогликемию после стимуляции ГПТ [41]. Увеличение СИ вызывало и введение малого количества фентоламина в передний ГПТ или в III желудочек обезьян [93, 94]. Электрическая стимуляция ВМ ГПТ крыс уменьшала содержание инсулина в крови и увеличивала в ней уровень глюкагона [38]. Двухстороннее разрушение ВЛ ГПТ значительно уменьшало содержание в плазме крови инсулина у генетически тучных мышей [29]. У нормальных мышей такой эффект не был обнаружен, вероятно, потому, что у них уровень сахара крови низкий и в нормальных условиях, но другие авторы [87] сообщали, что повреждение ВЛ ГПТ и у крыс снижает уровень сахара крови.

Двухстороннее разрушение ВМ ГПТ ведет к хроническому увеличению содержания в плазме крови инсулина, увеличению объема островков ПЖ и числа в них В-кл. [44, 52].

Ядра с «пищевыми центрами» содержат глюкорекцепторы и избирательно накапливают радиоглюкозу [63]. После электрического или химического воздействия на них развивается гипергликемия и тучность [43, 51]. Введением тиоглюкозного золота мышам [51] вызвали изменения структуры островков Лангерганса, тучность у пяти из 44 мышей, сахарный диабет у четырех. У одной мышки наряду с дегрануляцией островков наблюдалась и атрофия коры надпочечников. Полагают [87], что гиперфагия после разрушения ВМ ГПТ вызывается гиперинсулинемией, которую воспроизводили у животных и на строго дозированной диете, предупреждавшей гиперфагию [11, 13, 22, 38, 44, 47, 66, 91]. Вопрос о первичности и вторичности гиперинсулинемии у животных с поврежденным ГПТ далек еще от разрешения [6].

Приведенные выше данные позволяют высказать предположение, что стимуляция ВЛ ГПТ облегчает СИ, а стимуляция ВМ ГПТ тормозит ее и облегчает секрецию глюкагона. Такое предположение находится в соответствии с точкой зрения [20], что ВМ ГПТ связан с симпатическими, а ВЛ ГПТ — с парасимпатическими нервами.

На электрическую активность ВЛ и ВМ ГПТ у разных видов животных оказывает влияние изменение притока глюкозы к головному мозгу [17, 18, 24, 36, 72, 73].

В ряде исследований показано, что при изменении поступления глюкозы к головному мозгу, он может по нервным путям изменять СИ. Так, в ранних опытах [105] панкреатическая вена собаки-донора связывалась с сосудами собаки-реципиента. При введении глюкозы в кровь донора резко снижался уровень сахара крови реципиента. Эта реакция ослаблялась или исчезала после ваготомии или атропинизации донора. В более сложных опытах [58, 59] показано прямое действие глюкозы на ЦНС. Кровь собаки А протекала через голову собаки В, у которой были перевязаны все сосуды между головным мозгом и ее телом. Вена же ПЖ собаки В соединялась с венозной системой собаки С. Введение глюкозы в вену собаки А вызывало гипогликемию у собаки С. В обоих опытах гипогликемия сохранялась 90—120 мин после прекращения введения глюкозы, что ясно указывает на роль инсулина в снижении уровня сахара крови. Вопреки распространенному мнению, что мозг утилизирует глюкозу, независимо от инсулина, в литературе приводятся убедительные данные об увеличении перехода глюкозы из крови в головной мозг под влиянием инсулина, а при его дефиците — об уменьшении его интенсивности [2, 3, 8, 9, 10, 12, 79]. В 1966 г. такое действие инсулина показали на здоровых людях [25]. Затем было установлено [34, 35], что глюкоза оказывает влияние на центры насыщения в ВМ ГПТ только при наличии в организме инсулина, а при аллоксановом диабете или после введения антиинсулиновой сыворотки тиоглюкозное золото не вызывает некроза центров насыщения, т. к. глюкоза, а с нею и золото, ими не задерживаются. Введение же инсулина аллоксановдиабетическим крысам быстро вызывает задержку тиозолота центрами насыщения и исчезновения гиперфагии.

Введение инсулина в большую цистерну анестезированных собак уменьшало содержание глюкозы в крови уже через 15 мин [30]. Ваготомия в таких опытах предупреждала снижение уровня глюкозы крови [31]. Авторы заключили, что инсулин активизирует парасимпатические центры, которые и усилили СИ через блуждающие нервы. В сходных опытах инсулин вводили в большую цистерну цыплят [19]. При этом в периферической крови увеличивалось содержание инсулина и развивалась гипогликемия. Уменьшение содержания глюкозы в периферической крови после введения инсулина в большую цистерну пытались объяснить его просачиванием из цереброспинальной жидкости в кровь, т. к. ваготомия не устраняла его влияния. Однако просачивание инсулина в опытах на цыплятах было явно недостаточным для объяснения интенсивности изменений уровня глюкозы и инсулина в крови. В недавних опытах на анестезированных собаках [102] показано, что инсулин, введенный в большую цистерну в дозах, вызывающих периферическую гиперинсулинемию и гипогликемию, устраняемые ваготомией, проникает в кровь лишь в небольшом количестве (опыт с меченым инсулином). Кроме того, показано, что увеличивалось количество собственного инсулина в вене ПЖ [103]. На этом основании авторы сделали вывод, что инсулин действует на какие-то участки мозга, которые увеличивают СИ с помощью нервных импульсов.

2-деоксиглюкоза (неутилизируемая глюкоза), введенная в сонную артерию кролика, повышает содержание сахара в периферической крови. Авторы [83] объясняют это возможной гликопенией мозга. После адреналэктомии такая реакция исчезает. Другими авторами [40, 68] было подтверждено, что при введении 2-деоксиглюкозы в головной мозг захват глюкозы из цереброспинальной жидкости снижается, а в периферической крови уровень глюкозы повышается. При этом секреция инсулина на внутривенное введение глюкозы подавляется. Адреналэктомия ослабляет увеличение содержания глюкозы в крови. Поэтому предполагается, что уменьшение поступления глюкозы в некоторые участки головного мозга вызывает повышение ее уровня в периферической крови, что опосредовано частично через надпочечники, а увеличенное поступление глюкозы в те или иные участки мозга через блуждающие нервы усиливает СИ и уменьшает уровень глюкозы крови.

В последние годы приведены убедительные данные [27, 89, 90] в пользу наличия в ЦНС инсулинчувствительных рецепторов, участвующих в регуляции углеводного обмена.

По-видимому, увеличение содержания инсулина в мозге, повышая переход глюкозы в нервные центры, возбуждает парасимпатические центры. В результате усиливается продукция инсулина, его содержание в крови, что ведет к периферической гипогликемии и уменьшению поступления глюкозы в мозг. Наоборот, снижение поступления глюкозы или инсулина в мозг, уменьшая переход глюкозы в нервные клетки, возбуждает симпатические нервные центры, вызывающие увеличение выброса контринсулярных гормонов, гипергликемию и увеличение поступления глюкозы в мозг. При этом несколько тормозится и продукция инсулина, что способствует гипергликемии.

СИ регулируется не только вегетативной нервной системой, но и притоком к островкам ПЖ разнообразных ингредиентов крови — продуктов переваривания пищи, продуктов обмена эндогенных гликогена, белков, жиров, нуклеиновых кислот, минеральных элементов и многих гормонов [5, 4, 7, 60, 61]. Поскольку СИ на приток различных ингредиентов крови сохраняется и после денервации ПЖ, и вне организма, и в изолированных островках ПЖ, возник вопрос, каково соотношение нервной и гуморальной регуляции СИ в организме. Это соотношение нагляднее всего проявляется при воздействии пищи.

Влияние приема пищи на СИ. СИ у нормальных животных начинается через 5—10 мин после приема пищи и значительно увеличивается через 30—60 мин. При мнимом кормлении собак проявляется I фаза СИ; после введения пищи прямо в желудок — II фаза. Лимонад с сахаром вызывает у людей обе фазы СИ, а лимонад с сахарином — лишь начальную [102]. При приеме того же количества сахара в желатиновой капсуле, предупреждающей влияние его на вкусовые сосочки, проявляется только II фаза СИ. Прием воды в подобных опытах у некоторых увеличивает СИ [98], а у ваготомированных — лишь слабо. Сладость сахарина вызывает гипогликемию у животных [92] и людей [55]. Повышенную СИ обнаружили [74] у тучных юношей от одного вида и запаха пищи. У здоровых людей от одного вида пищи содержание НЭЖК в крови снижалось. Хотя уровень инсулина у них и не исследовался, но такой эффект мог вызываться и увеличением СИ.

Следовательно, СИ вызывается и влиянием пищевых веществ на зрительные, обонятельные и вкусовые анализаторы.

СИ увеличивается у здоровых людей, которым внушают в состоянии гипноза, что они получают приятную пищу [42]. Она повышается до приема пищи в то время, когда ее обычно получают [97, 100]. Таким

образом, время приема пищи может вызвать нейрогенную СИ, значительно более высокую, чем базальная. Удастся увеличить ее произвольно в процессе выработки условных рефлексов. Недавно показано [77], что через 5 мин после введения условного раздражителя солевого раствора — крысам, которым вводили безусловный раздражитель толбутамид, развилась такая же СИ и гипогликемия, как и у получавших препарат. Максимальная гипогликемия наблюдалась у них через 20 мин после введения солевого раствора. Такая условнорефлекторная гипогликемия блокировалась предварительной ваготомией или атропином, что свидетельствует о холинергическом механизме ее развития.

Метод условных рефлексов использовали в опытах, в которых различные вещества оказывали влияние на ольфакторные нервы крыс [100]. После нескольких таких сочетаний инъекция плацебо плюс тот же ольфакторный стимул вызывали классическое условнорефлекторное снижение уровня сахара крови, а после ваготомии или введения атропина оно исчезало или не появлялось. Условное уменьшение содержания сахара в крови наблюдали при использовании подобных процедур у собак и людей [14]. Если крысам повторно вводили декстрозу в желудок в сочетании с определенными стимулами, то сами стимулы и без декстрозы вызывали гипогликемию и гиперинсулинемию [101].

Наряду с центрально-нервной проводниковой регуляцией СИ, постулируется и центрально-нервная гуморальная ее регуляция «гипоталамическим фактором». Установлено, что перфузат ВЛ ГПТ мышей, крыс [48] и обезьян [46] усиливает СИ изолированной ПЖ и ее изолированными островками. Так же действует и экстракт, выделенный из ВЛ ГПТ крыс [67], и плазма крови, собранной из внутренней яремной вены обезьян, у которых ВЛ ГПТ подвергся электрической стимуляции [46]. После двухстороннего разрушения ВЛ ГПТ «гипоталамический фактор» исчезал [67].

Из ГПТ недавно экстрагировано вещество (не либерины тиреотропного и лютеинизирующего гормонов, не соматостатин и не Р'-фактор ГПТ), которое значительно усиливает СИ, вызванную глюкозой в ПЖ *in vivo* и в изолированных ее островках. Подобное действие не вызывается и фармакологическими дозами ряда других веществ, полученных из ГПТ. Его физико-химические свойства существенно отличаются от физико-химических свойств других веществ ГПТ [64].

Электрическая стимуляция ВЛ ГПТ у спонтанно тучных обезьян значительно увеличивает уровень инсулина в плазме и «гипоталамического фактора» сравнительно с их уровнем у обезьян с нормальным весом. Этот «гипоталамический фактор» перфузата ГПТ увеличивает СИ инкубированными с ним изолированными островками ПЖ. СИ первично увеличивалась в воротной вене [45]. Обращает на себя внимание, однако, что такое увеличение СИ не изменяет уровня сахара крови. Авторы думают, что этому препятствует одновременное увеличение секреции глюкагона. Обсуждая механизм действия гипоталамических факторов на А- и В-кл. островков ПЖ, авторы полагают, что они повышают их реактивность к нормальному и повышенному уровню сахара крови. Эта гипотеза согласуется и с данными Молтца и др. [по 45].

ГПТ выделяет не только фактор, увеличивающий СИ. Введением в него норадреналина [45] стимулировали образование гуморального фактора, тормозящего СИ изолированными островками. Полученный через 30 мин после инфузии норадреналина через ГПТ перфузат полностью прекращал стимуляцию СИ. Гуморальный фактор, обнаруженный в ГПТ во время голодания [104], вероятно, тот же или сходный с фактором, выделенным при введении норадреналина [45].

Изложенные данные литературы позволяют заключить, что нервная регуляция эндокринных функций ПЖ является доказанной. В ЦНС осуществляется координация всех действий, направленных на постоянное обновление материальных и энергетических ресурсов организма. Отделом ЦНС, ведающим этими функциями, является ГПТ.

ГПТ, с одной стороны, через ЦНС и анимальные нервы участвует в регуляции поведения, направленного на поиски пищи, ее добычу и на удовлетворение повышенного аппетита. Такое поведение обусловлено голоданием пищевых «центров» ВЛ ГПТ и «насыщением» ВМ ГПТ. С другой стороны, ГПТ через вегетативные нервы участвует в регуляции внешней и внутренней секреции ПЖ, возбуждая через парасимпатические нервы СИ, а через симпатические — секрецию глюкагона. Симпатические нервы и адреналин возбуждают также альфа- и бета-адренергические рецепторы В-кл.; общим результатом такого действия является торможение СИ при ее стимуляции увеличенным притоком глюкозы и других веществ. Кроме того, ГПТ регулирует внутреннюю секрецию ПЖ, увеличивая СИ выделением еще неидентифицированного «гипоталамического фактора» и тормозя СИ и секрецию глюкагона соматостатином [16].

В свою очередь, ГПТ получает информацию из внутренней среды организма «автоматически» через глюко- и инсулинорецепторы и по нервным путям от ниже и выше лежащих отделов нервной системы, в том числе от коры головного мозга.

Возбуждение внешней секреции ПЖ обеспечивает превращение в желудочно-кишечном тракте различных сложных экзогенных пищевых веществ в простые, легко поступающие через кишечник в кровь, а СИ обеспечивает превращение этих простых веществ в разнообразные сложные вещества эндогенного характера, которые используются организмом в качестве источника энергии, материала для построения своих тканей, ферментов, антител, гормонов и многих других веществ.

Секреция инсулина и глюкагона весьма адекватно обеспечивает в нормальном организме при различных его состояниях поддержание оптимального уровня многих ингредиентов крови, его внутренней среды, необходимой для нормальной жизнедеятельности.

В свете представленных данных кажется весьма убедительной концепция об интимной связи эндокринной и экзокринной ПЖ и их сопряженной регуляции со стороны ЦНС в отношении обмена веществ в организме.

Литература

1. Ажипа Я. И. Нервы желез внутренней секреции и медиаторы в регуляции эндокринных функций. М., 1976. 439 с.
2. Генес С. Г. Влияние инсулина на головной мозг. — Успехи соврем. биол., 1961, 51, № 2, с. 188—203.
3. Генес С. Г. Гипогликемии, гипогликемический симптомокомплекс. М., 1970. 236 с.
4. Генес С. Г. Сучасні дані про вплив різних гормонів на секрецію інсуліну. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1971, № 6, с. 837—846.
5. Генес С. Г. Образование и секреция инсулина. — Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1976, № 6, с. 77—82.
6. Генес С. Г. До питання про зумовленість гіперглікемії та гіперінсулінемії у генетично тучних мишей з резистентністю до інсуліну. — Фізіол. журн. АН УРСР, 1974, № 2, с. 265—272.
7. Генес С. Г. Современные данные о влиянии различных гормонов на секрецию инсулина. — Успехи физиол. наук, 1975, 6, № 2, с. 92—110.
8. Генес С. Г., Веллер Н. С., Чарная П. М. О центрально-нервном происхождении гипергликемии при сахарном диабете и об её значении в утилизации углеводов головным мозгом. — Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1960, № 6, с. 34—39.

9. Генес С. Г., Чарная П. М. Влияние инсулина на извлечение сахара крови мозгом собак, получавших аминазин и резерпин.— Патол. физиол. и эксперим. терапия, 1968, № 1, с. 19—22.
10. Генес С. Г., Чарная П. М. Инсулин и головной мозг.— В кн.: Гормоны и головной мозг. Киев, 1968, с. 154—161.
11. Лазарис Я. А., Гольдберг Р. С., Елизеева Г. М., Быстревская Л. К. Изменения содержания инсулина и липидов в крови при гипоталамическом ожирении у крыс.— Пробл. эндокринолог., 1976, № 5, с. 53—57.
12. Комиссаренко В. П. О патогенезе «инсулинового шока». 1943. 142 с.
13. Лазарис Я. А., Гольдберг Р. С., Осина П. И. Влияние повреждения вентромедиальных ядер гипоталамуса на состояние панкреатических островков крыс, находящихся на ограниченном питании.— Бюл. эксперим. биол. и мед., 1974, 4, с. 32—43.
14. Личко Я. Е. Инсулиновые комы. М.—Л., 1962. 260 с.
15. Adams G. F. Intravenous glucose tolerance before and after vagotomy for peptic ulcer.— Gastroenterology, 1951, 17, p. 63—71.
16. Alberti K. G. M. M. e. a. Inhibition of insulin secretion by somatostatin.— Lancet, 1973, N 2, p. 1299—1301.
17. Anand B. K. e. a. Effect of glucose on the activity of hypothalamic «feeding centers».— Science, 1962, 38, p. 597—598.
18. Anand B. K. e. a. Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effects of glucose.— Amer. J. Physiol., 1964, 207, p. 1146—1154.
19. Anderson D. K., Hazelwood R. I. Chicken cerebrospinal fluid: normal composition and response to insulin administration.— J. Physiol., 1969, 202, p. 83—95.
20. Ban T. The hypothalamus especially on its fiber connections and the septo-preoptico-hypothalamic system.— Med. J. Osaka Univ., 1964, 15, p. 1—83.
21. Bernard C. Chiens rendus diabetiques.— C. r. Soc. biol., 1849, N 1, p. 60.
22. Bernardis C. L., Frohman L. A. Effect of lesion size in the ventromedial hypothalamus on growth hormone and insulin levels in weanling rats.— Neuroendocrinology, 1970, N 6, p. 319—328.
23. Britton S. W. Studies on the conditions of activity in endocrine glands.— Amer. J. Physiol., 1925, 74, p. 291—307.
24. Brown K. A., Melzak R. Effects of glucose on multi-unit activity in the hypothalamus.— Exp. Neurol., 1969, 24, p. 363—373.
25. Butterfield W. J. H. e. a. Insulin sensitivity of the human brain.— Lancet, 1966, N 1, p. 557—560.
26. Cantu R. C. e. a. Neural pathways mediating the increase in adrenal medullary secretion produced by hypoglycemia.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1963, 114, p. 10—12.
27. Chen M. e. a. Effect of cerebral intraventricular insulin on pancreatic insulin secretion in the dog.— Diabetes, 1975, 24, p. 910—914.
28. Chesney T. Mc. C., Schofield M. A. Studies on the secretion of pancreatic glucagon.— Diabetes, 1969, 18, p. 627—632.
29. Chlouverakis C., Bernardis L. L. Ventrolateral hypothalamic lesion in obese hyperglycemic mice (ob/ob).— Diabetologia, 1972, N 8, p. 179—184.
30. Chowers I. S. e. a. Effect of insulin administered intracisternally in dogs on the glucose level of the blood and cerebrospinal fluid.— Exp. Neurol., 1961, N 3, p. 197—205.
31. Chowers I. S. e. a. Effect of insulin administered intracisternally on the glucose level of the blood and the cerebrospinal fluid in vagotomized dogs.— Exp. Neurol., 1966, 14, p. 383—389.
32. Clark G. A. The influence of the vagus on the islets of Langerhans. I. Vagus hypoglykemia.— J. Physiol., 1925, 59, p. 466—471.
33. Clark G. A. The influence of the vagus on the islets of Langerhans. II. The effect of the vagus upon sugar tolerance.— J. Physiol., 1926, 61, p. 576—582.
34. Debons A. e. a. A direct actions of insulin on the hypothalamic satiety center.— Amer. J. Physiol., 1970, 219, p. 938—943.
35. Debons A. e. a. Rapid effects of insulin on the hypothalamic satiety center.— Amer. J. Physiol., 1969, 217, p. 1114—1118.
36. Desiraju T. e. a. Activity of single neurons in the hypothalamic feeding centers: effect of 2-deoxy-d-glucose.— Physiol. and Behav., 1968, N 3, p. 757—760.
37. Esterhuizen A. C. e. a. Nature of islet cell innervation in the cat pancreas.— Diabetes, 1968, 17, p. 33—36.
38. Frohman L. A., Bernardis L. L. Effect of hypothalamics stimulation on plasma glucose, insulin and glucagon levels.— Amer. J. Physiol., 1971, 221, p. 1596—1603.
39. Frohman L. A. e. a. Effect of vagotomy and vagal stimulation on insulin secretion.— Diabetes, 1967, 16, p. 443—448.
40. Frohman L. A. e. a. Central nervous system mediated inhibition of insulin secretion due to 2-deoxyglucose.— Hormone and Metab. Res., 1973, N 5, p. 21—26.
41. Gellhorn E. e. a. The effect of emotion, sham rage and hypothalamic stimulation on the vago-insulin system.— Amer. J. Physiol., 1941, 133, p. 532—541.
42. Goldfine I. D. e. a.— Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1970, 133, p. 274—276.

43. Hales C. N., Kennedy G. C. Plasma glucose, nonesterified fatty acid and insulin concentration in hypothalamic hyperphagic rats.— *Bioch. J.*, 1964, **90**, p. 620—624.
44. Han R. W. e. a. Enlarged pancreatic islets of tube-fed hypophysectomized beering hypothalamic lesions.— *Amer. J. Physiol.*, 1970, **218**, p. 769—771.
45. Hill D. E. e. a. Hypothalamic regulation of insulin release in rhesus monkeys.— *Diabetes*, 1977, **26**, p. 726—731.
46. Hill D. E. e. a. Hypothalamic control of insulin secretion in monkeys.— *Excerpta med. internat. Congress series*, 1973, **280**, p. 66 (Abstr.).
47. Hustwedt B. E., Lovo A. Correlation between hyperinsulinemia and hyperphagia in rats with ventromedial lesions.— *Acta physiol. scand.*, 1972, **84**, p. 29—33.
48. Idahl A., Martin J. M. Stimulation of insulin release by a ventrolateral hypothalamic factor.— *J. Endocrinol.*, 1971, **51**, p. 601—602.
49. Kaneto A. e. a. Effect of stimulation of the vagus nerve on insulin secretion.— *Endocrinology*, 1967, **80**, p. 530—536.
50. Kaneto A. e. a. Stimulation of insulin secretion by parasympatheticomimetic agents.— *Endocrinology*, 1968, **85**, p. 651—658.
51. Katsuki S. e. a. Obesity and hyperglycemia induced in mice by goldthioglucose.— *Diabetes*, 1962, **11**, p. 209—215.
52. Kennedy G. C., Parkes R. A. The islets of Langerhans in rats with hypothalamic obesity.— *Lancet*, 1963, N 2, p. 981—982.
53. Kespersion J. E. e. a. The effect of vagotomy on the glucose tolerance of patients with peptic ulceration.— *Gastroenterology*, 1951, **18**, p. 230—234.
54. Kobayashi K. Electronmicroscope studies of the Langerhans islets in the toad pancreas.— *Arch. hystol. Jap.*, 1966, **26**, p. 439—482.
55. Kun E., Horwath I. The influence of oral sacharin on blood sugar.— *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 1947, **66**, p. 175—177.
56. Kusuya N. Plasma insulin content in pancreatic vessels and significance of the neurons system in insulin extrasecretion.— D. M. III Kongr. der international Diabetes Federation, Dusseldorf, 1958. *Verhandlungen compt. rend.*, Stuttgart, 1959, S. 759.
57. Kuzuya N. Regulation of insulin secretion by the central nervous system. II. The role of the hypothalamus and pituitary gland upon insulin secretion.— *J. Japan. soc. int. med.*, 1962, **51**, p. 65—74.
58. La Barre J. Sur L'augmentation de la teneur en insuline du sang veineux pancreatique apres excitation du nerf vague.— *C. r. Soc. biol.*, 1927, **96**, p. 193—196.
59. La Barre J. The role central nervous system in the control of pancreatic secretion.— *Amer. J. Physiol.*, 1930, **94**, p. 13—16.
60. Lambert A. E. Organ culture of fetal rat pancreas. I. Insulin release induced by caffeine and by sugars and some derivatives.— *Biochim. biophys. acta*, 1969, **184**, p. 529—539.
61. Lambert A. E. Organ culture of fetal rat pancreas. II. Insulin release induced by amino and organic acids, by normal peptides, bycationic alterations of the medium and by other agents.— *Biochim. biophys. acta*, 1969, **184**, p. 540—553.
62. Lange R. Zur Kenntnis der Feinstruktur der Langerhansschen Inseln von hungernden Froschen.— *Z. Zellforsch.*, 1965, **65**, p. 176—187.
63. Larsson S. On hypothalamic organisation of nervous mechanism regulating food intake.— *Acta physiol. scand.*, 1954, **32**, 115 suppl., p. 1—63.
64. Lockhart-Ewart R. B. e. a. Neuroendocrine control of insulin secretion.— *Diabetes*, 1976, **25**, p. 96—100.
65. Malaisse W. J. e. a. Effects of adrenergic and cholinergic agents upon insulin secretion in vitro.— *Endocrinology*, 1967, **80**, p. 975—978.
66. Martin J. M. e. a. Insulin and growth hormone secretion in rats with ventromedial hypothalamic lesions maintained on restricted food intake.— *Diabetes*, 1974, **23**, p. 203—208.
67. Martin J. M. e. a. Hypothalamic stimulation of insulin release.— *J. Endocrinol.*, 1973, **58**, p. 681—682.
68. Muller E. E. e. a. A central site for the hyperglycemic action of 2-deoxyglucose in mouse.— *Life Sci.*, 1971, N 10, p. 1057—1067.
69. Nelson N. C. e. a. Influence of vagus nerves in pancreatic insulin secretion.— *Diabetes*, 1967, **16**, p. 852—857.
70. Nelson N. C. e. a. The effect of atropin on the insulin response to glucose in normal subjects.— *Excerpta med. found. Internat. congr. ser.*, 1968, **157**, p. 215.
71. Ninomiya R. e. a. Stimulatory effect of chelating agents and mesoxalate on the in vivo release of insulin in the pancreas of the dog.— *Diabetes*, 1966, **15**, p. 44—50.
72. Oomura Y. e. a. Reciprocal activities of ventromedial and lateral hypothalamic areas of cats.— *Science*, 1964, **143**, p. 484—485.
73. Oomura Y. e. a. Glucose and osmosensitive neurons of rat hypothalamic.— *Nature*, 1969, **222**, p. 282—284.
74. Parra-Covarzubias A. e. a. Cephalic phase of insulin release in obese adolescents.— *Diabetes*, 1971, **20**, p. 800—802.

75. *Porte D.* Mechanism for the regulation of serum insulin levels by catecholamines in man (abstr.).— Annual meeting. Amer. soc. invest., 1966, p. 8585.
76. *Porte D.* Beta adrenergic stimulation of insulin release in man.— *Diabetes*, 1967, **16**, p. 150—155.
77. *Porte D.* Neural regulation of insulin secretion.— *Diabetes*, 1971, **20**, Suppl. 1, p. 340—340.
78. *Porte D., Williams R. H.* Inhibition of insulin release by norepinephrine in man.— *Science*, 1966, **152**, p. 1248—1250.
79. *Rafaelson O. J.* Insulin action on the central nervous system.— *Acta med. scand.*, 1967, Suppl. 476, p. 75—84.
80. *Ranguiet R. C.* The effect of the vagus on sugar tolerance in dogs.— *Amer. J. Physiol.*, 1934, **108**, p. 210—214.
81. *Ranson S. W. e. a.* Adiposity and diabetes mellitus in monkey with hypothalamic lesions.— *Endocrinology*, 1938, **33**, p. 175—181.
82. *Renold A. E.* The beta cell and its responses. Summarizing remarks and some contributions from Geneva.— *Diabetes*, 1972, **21**, p. 619—631.
83. *Sakata K. e. a.* Effect on blood glucose concentration of changes in availability of glucose to the brain.— *Amer. J. Physiol.*, 1963, **204**, p. 1127—1132.
84. *Shimazu T. e. a.* Reciprocal influence of the ventromedial and lateral hypothalamic nuclear on blood glucose level and liver glycogen content.— *Nature*, 1966, **210**, p. 1179.
85. *Sokal J. E.* Glucagon.— In: *Diabetes mellitus: Theory and Practice*. New York, 1970, p. 112—131.
86. *Stahl M.* Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die vegetative innervation der Bauchspeicheldrüse.— *Z. mikrosk. anat. Forsch.*, 1963, **70**, S. 62—102.
87. *Steffens A. B. e. a.* Blood glucose, insulin and lesions of the hypothalamus.— *Amer. J. Physiol.*, 1972, **222**, p. 1446—1452.
88. *Strieck F.* Über experimentall erzeugten Zentralen Diabetes.— *Verhdl. dsch. Ges. inn. Med.*, 1937, **49**, S. 129—133.
89. *Szabo O., Szabo A. Y.* Evidence for an insulin-sensitive receptor in the central nervous system.— *Amer. J. Physiol.*, 1972, **223**, p. 1349—1353.
90. *Szabo O., Szabo A. Y.* Studies on the nature and mode of action of the insulin-sensitive glucoregulator receptor in central nervous system.— *Diabetes*, 1975, **24**, p. 328—336.
91. *Tannenbaum G. A. e. a.* Metabolic and endocrine aspects of the ventromedial hypothalamic syndrome in the rat.— *J. comp. physiol. and psychol.*, 1974, **86**, p. 403—413.
92. *Thompson M. M., Mayer J.* Hypoglycemic effects of sacharin in experimental animals.— *J. clin. nutrit.*, 1959, **N 7**, p. 80—85.
93. *Toivola P. T. K., Gale C. C.* Stimulation of growth hormone release microinjection of norepinephrine into hypothalamus of the baboons.— *Endocrinology*, 1972, **90**, p. 895—902.
94. *Toivola P. T. K., Gale C. C. e. a.* Central adrenergic regulation of growth hormone and insulin.— *Hormones*, 1972, **N 3**, p. 193—213.
95. *Turtle J. R. e. a.* Stimulation of insulin secretion by theophyllin.— *Nature*, 1967, **213**, p. 722—722.
96. *Vance J. E. e. a.* Influence of drugs affecting the autonomic nervous system.— *Diabetes*, 1971, **20**, p. 78—82.
97. *Wiley J. J., Leveille G. A.* Significance of insulin in the metabolic adaptation of rats to meal ingestion.— *J. nutr.*, 1970, **100**, p. 1073—1080.
98. *Vinik A. I. e. a.* Overactivity of the entero—insular axis in maturity—onset diabetes.— *Lancet*, 1973, **N 2**, p. 183—185.
99. *Winborn W. B.* Light and electron microscopy of the islets of Langerhans of the Saimiri monkey pancreas.— *Anat. rec.*, 1963, **147**, p. 65—93.
100. *Woods S. C.* Conditioned hypoglycemia effect of vagotomy and pharmacological blockade.— *Amer. J. Physiol.*, 1973, **223**, p. 1424—1427.
101. *Woods S. C. e. a.* Metabolic hormones and the regulation of body weight.— *Phys. rev.*, 1974, **81**, p. 26—43.
102. *Woods S. C., Porte D.* Neural control of endocrine pancreas.— *Physiol. rev.*, 1974, **54**, p. 596—619.
103. *Woods S. C., Porte D.* Effect of intracisternal insulin on plasma glucose and insulin in the dog.— *Diabetes*, 1975, **24**, p. 905—909.
104. *Yaksh T. L., Myers R. D.* Neurohumoral substances released from hypothalamus on the monkey during hunger and satiety.— *Amer. J. Physiol.*, 1972, **222**, p. 503—515.
105. *Zunz E., La Barre J.* Sur la sensibilite des centres nerveux superieurs a l'hyperglycémie, provoquée par injection de dextrose.— *C. r. soc. Belge de biol.*, 1927, **96**, p. 1400.

Украинский институт
усовершенствования врачей, Харьков

Поступила в редакцию
8.II 1978 г