

УДК 616.379—008.61:616.831.4—001—092.9

Р. С. Гольдберг, Г. М. Елисеева, В. Ф. Дорт-Гольц, Д. Е. Финаева

## ВЛИЯНИЕ ГОЛОДАНИЯ НА СОДЕРЖАНИЕ ИНСУЛИНА В КРОВИ КРЫС ПОСЛЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ ВЕНТРОМЕДИАЛЬНЫХ ЯДЕР ГИПОТАЛАМУСА

Гипоталамический синдром у крыс, возникающий после повреждения вентромедиальных ядер гипоталамуса (ВМЯГ), характеризуется гиперинсулинемией, увеличением площади панкреатических островков, гиперфагией, ожирением [7, 8, 16]. Электролитическая стимуляция ВМЯГ сопровождается гипоинсулинемией, а раздражение латерального гипоталамуса ведет к гиперинсулинемии [21]. Полагают, что повышение концентрации инсулина после повреждения ВМЯГ является следствием гиперфагии [16, 21]. Существует и другое мнение о том, что гиперинсулинемия способствует гиперфагии.

Изменение пищевого режима влияет на содержание инсулина в крови. При голодаании тучных людей уровень инсулина в крови снижается. Уменьшение концентрации инсулина отмечают также при голодаании тучных мышей, ожиревших после введения ауротиоглюкозы и у обезьян с гипоталамическим ожирением. Данных о влиянии голодаания разной продолжительности на различных фазах ожирения нам не встретилось.

Вопрос о механизме изменения секреции инсулина при гипоталамическом синдроме изучен недостаточно. Последовательность характерных для него гиперинсулинемии, гиперфагии и ожирения далека от ясности, т. е. предстоит решить, что является первичным следствием повреждения гипоталамуса — гиперсекреция инсулина или изменение пищевого поведения животного. Выяснение этого вопроса важно не только для понимания патогенеза гипоталамического ожирения, но и для более точного освещения таких фундаментальных явлений, как закономерности центральной регуляции пищевого поведения и инсулиногенеза.

Мы исследовали инсулинемию в условиях гипоталамической гиперфагии и лишения животных пищи в ранние и поздние сроки после повреждения гипоталамуса. Таким образом была сделана попытка в известной мере раздельно повлиять на пищевое поведение животных и на секрецию инсулина.

### Методика исследований

Работа выполнена на 92 взрослых крысах-самках линии Вистар. Для сравнения приводятся также данные некоторых наших предшествующих опытов [6] на девяти животных (в частности, серия III, табл. 1). Под кратковременным эфирным наркозом у 50 крыс симметрично с двух сторон повреждали ВМЯГ с помощью стереотаксического аппарата СТМ постоянным током 2 мА в течение 15 с. Координаты введения электродов были рассчитаны по атласу [15]:  $x$  5,8 мм,  $y \pm 0,6$  мм,  $z$  1,5 мм. При ложной операции на 10 животных проводили аналогичное хирургическое вмешательство, но ток через электроды не пропускали. В качестве контрольных были использованы также 32 интактные крысы.

Изучали влияние кратковременного (24 и 48 ч) и длительного (10 и 25—30 дней) голодаания на содержание инсулина и глюкозы в крови. Сахар в крови определяли орто-толуидиновым методом, уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) в сыворотке — радиоиммunoлогическим методом с помощью набора Insik-1 kit фирмы Cea-Ige-Sorin. Гликемические кривые исследовали после внутрибрюшинной нагрузки 1 мл 20 % глюкозы на 100 г массы [5]. Наличие инсулина в панкреатических островках выявляли на срезах поджелудочной железы посредством реакции с псевдоизоцианином [13, 14]. Этот специфический метод позволяет судить о наличии депонированного инсулина в

$\beta$ -клетках островков. Показателями функционального состояния панкреатических островков служили процентное отношение площади островковой ткани ко всей ткани железы, определяемое с помощью полярной планиметрии на серийных срезах органа, количество островков на  $10 \text{ mm}^2$  ткани поджелудочной железы, количество  $\beta$ -клеток в островках. Ядра  $\beta$ -клеток измеряли окулярмикрометром и вычисляли объем их по формуле Гинчи. Локализацию повреждения гипоталамуса устанавливали по атласу [15] на серийных парафиновых срезах мозга, фиксированного в жидкости Буэна и окрашенного азуром II. Полученные цифровые данные обработаны статистически [4].

### Результаты исследований и их обсуждение

После повреждения ВМЯГ (рис. 1) и ложной операции соответственно десять и пять животных лишили корма в первые 24 ч, оставляя воду. Затем в течение трех дней их кормили без ограничения и

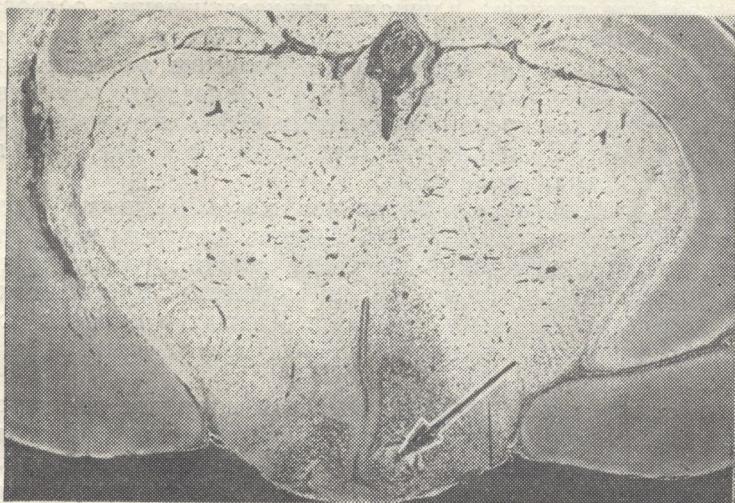


Рис. 1. Срез мозга крысы через сутки после электролитического повреждения ВМЯГ (плоскость A5,8).  
Азур II,  $\times 15$ .

вновь лишили пищи сроком на 48 ч. Голодание в первые сутки после повреждения ВМЯГ привело к достоверному снижению массы тела, концентрации глюкозы в крови и ИРИ (серия I, табл. 1). Аналогичные изменения наступили при голодании в первые сутки и после ложной операции. При свободном доступе к пище у крыс с поврежденными ВМЯГ быстро проявляется гиперфагия, и уже через 24 ч происходит существенное нарастание массы и повышение ИРИ (серия III, табл. 1), тогда как после ложной операции этого не наблюдают [6]. Таким образом, снижение ИРИ ниже нормальной величины в первые сутки после операции в условиях лишения пищи обязано не ближайшим последствиям повреждения гипоталамуса, а голоданию.

По истечении трех последующих дней, когда оперированным крысам обеих серий предоставляли неограниченное количество корма, у ложнооперированных животных восстановились исходные значения массы тела и содержания сахара. У животных с повреждением ВМЯГ наступила значительная избыточная прибавка массы — почти на 1/4 исходной. Значимое возрастание уровня ИРИ после трехдневного откармливания наступило у крыс обеих серий. Однако у крыс с гиперфагией оно было достоверно вдвое большим. Последующее 48 ч лишение пищи вновь привело к снижению всех изучаемых показателей в обеих сериях. Однако масса тела лишь у ложнооперированных стала достоверно ниже исходной (серии I, II, табл. 1). К этому сроку после повреж-

### Влияние голодания

дения ВМЯГ и бе  
растало (серия II)

Известно, что  
ожирения проходи  
лощения пищи и  
да потребление пи  
личивается незнач  
жительного голод

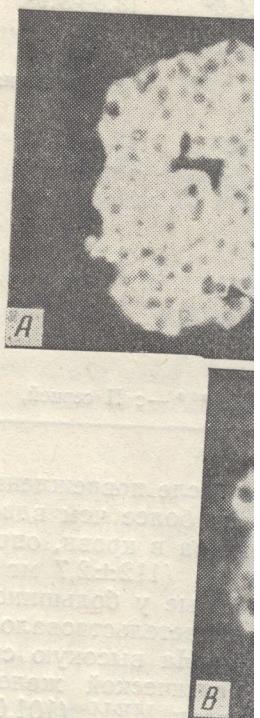


Рис. 2. Панкреатические срезы.  
А — интактная, Б — гипоталамическое ожирение продолжительностью 10-15 дней.

корма в динамическую  
ло установлено [8],  
динамической фазе (

Через 45 дней по  
фазе ожирения, когда  
содержание сахара бы  
ИРИ втрое повышен  
тельному, 10-дневному  
шили пищи на предел

Голодание в течен  
сами 37% достигнутой  
ную на 63 г. Содержан  
ных величин. У ложно  
ла уменьшилась на 20  
содержания глюкозы и  
Учитывая, что 10-д  
ли хорошо, была поста  
ным (25—30 дней) лиш

дения ВМЯГ и без ограничения пищи содержание ИРИ еще более нарастало (серия III, табл. 1).

Известно, что развитие экспериментального гипоталамического ожирения проходит в две фазы: динамическую — максимального поглощения пищи и интенсивного нарастания массы и статическую, когда потребление пищи приближается к нормальному, и масса тела увеличивается незначительно [3, 8, 19]. Для выяснения влияния продолжительного голодания на изучаемые показатели животных лишили

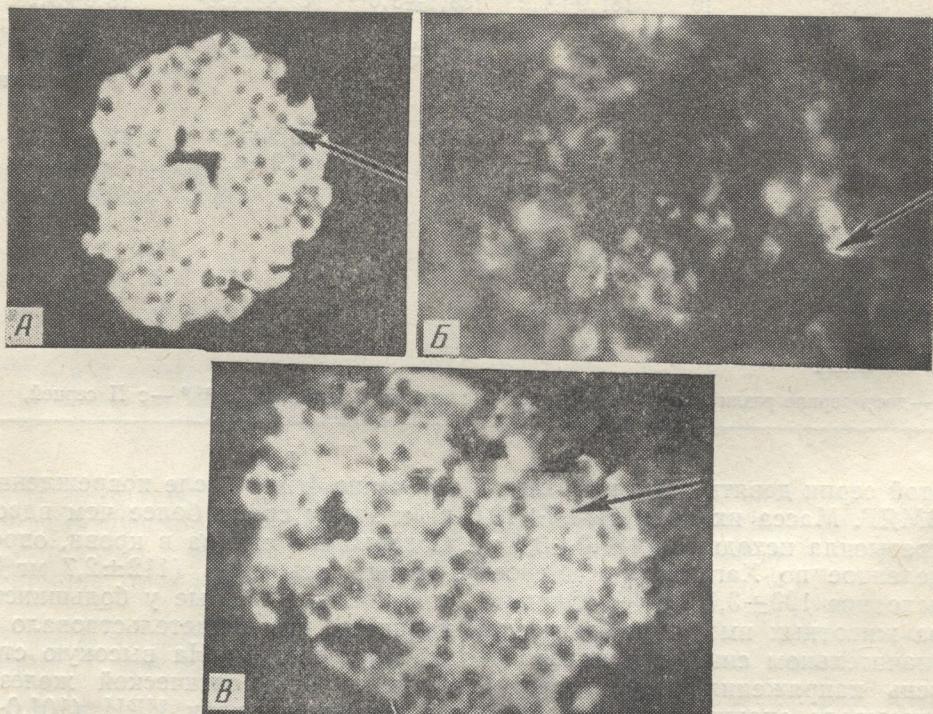


Рис. 2. Панкреатические островки крыс. Метахроматическая реакция на инсулин. Люминесцентная микроскопия.  $\times 120$ .

А — интактная, Б — гипоталамическое ожирение продолжительностью 5 мес, В — гипоталамическое ожирение продолжительностью 4 мес + голодание 30 дней. Стрелкой указан один из люминесцирующих участков  $\beta$ -клеток.

корма в динамическую и статическую фазы ожирения. Ранее нами было установлено [8], что наибольшее нарастание массы происходит в динамической фазе (в течение первых 30—50 дней).

Через 45 дней после повреждения ВМЯГ, т. е. на динамической фазе ожирения, когда средняя прибавка массы тела составила 205,0 г, содержание сахара было в пределах нормальных значений, а уровень ИРИ втрое повышенным (серия V, табл. 1), животных подвергли длительному, 10-дневному голоданию. Крыс после ложной операции лишили пищи на предельно возможный для них срок — 5 дней.

Голодание в течение 10 дней привело к потере ожиревшими крысами 37% достигнутой массы, хотя она и при этом превышала исходную на 63 г. Содержание сахара в крови и ИРИ упало ниже нормальных величин. У ложнооперированных крыс, голодавших 5 сут, масса тела уменьшилась на 20% при достоверно меньшем снижении в крови содержания глюкозы и большем — инсулина.

Учитывая, что 10-дневное голодание ожиревшие крысы переносили хорошо, была поставлена еще одна серия опытов с более длительным (25—30 дней) лишением пищи на статической фазе ожирения. В

## Влияние голодания различной продолжительности на массу тела, уровень сахара и инсу

Серия опытов	Число крыс	Исходная масса тела (г)	Масса тела (г)	Сахар крови (мг%)	ИРИ (мкед/мл)
			После 24 ч голодания		
I Повреждение ВМЯГ	10	181,9±4,2	168,1±3,0**	67,4±4,0*	18,6±3,9*
II Ложная операция	5	182,5±6,0	170,0±3,2	78,3±5,1	17,3±4,0*
					Без лишения
III Повреждение ВМЯГ	9			96,3±3,7	42,3±3,1*
IV Интактные	27			90,1±4,5	28,7±1,3
V Повреждение ВМЯГ	10	180,3±3,7			
VI Ложная операция	5				

\* — достоверное различие с IV серией, \*\* — с исходной величиной, \*\*\* — с II серией,

этой серии девять крыс наблюдали в течение 4 мес после повреждения ВМЯГ. Масса их тела ( $463,0\pm10,0$  г) к этому сроку более чем вдвое превысила исходную ( $180,0\pm3,4$  г). Содержание сахара в крови, определенное по Хагедорну и Иенсену, изменилось мало ( $112\pm2,7$  мг%, исходное  $109\pm3,1$  мг%). Однако гликемические кривые у большинства животных имели диабетический характер, что свидетельствовало о значительном снижении толерантности к углеводам. На высокую степень напряжения инсулиногенной функции панкреатической железы указывало значительно возросшее содержание в крови ИРИ ( $101,0\pm16,8$  мкед/мл). Об этом же убедительно свидетельствовали данные морфометрического анализа: возрастание площади и количества островков, числа в них  $\beta$ -клеток и объема их ядер соответственно в 4,5; 3,2; 2,2 и 1,3 раза сравнительно со здоровыми животными (серии VII, VIII, табл. 2). Высокому уровню секреции инсулина соответствовала гистохимическая картина значительного обеднения островков депонированным гормоном (рис. 2, Б). Выявление при этом пониженной толерантности к глюкозе можно расценить как показатель снижения чувствительности тканей к эндогенному инсулину.

Эти девять животных полностью лишили пищи на 25—30 дней. Их состояние осталось удовлетворительным, масса тела за этот период снизилась на  $211,0\pm7,5$  г. Концентрация сахара в крови достигла  $92\pm1,9$  мг% и произошла нормализация гликемических кривых, т. е., по-видимому, повысилась чувствительность тканей к эндогенному инсулину. Длительное голодание значительно понизило функциональную напряженность панкреатических островков (серия IX, табл. 2). Хотя их площадь и количество содержания в них  $\beta$ -клеток оставались достоверно повышенными сравнительно с этими показателями у интактных животных, они стали соответственно в 2,2; 1,7 и 1,4 раза меньшими, чем до голодания. Объем ядер  $\beta$ -инсулоцитов, который считают одним из критериев активности инсулиногенеза, достоверно уменьшился даже сравнительно с интактными крысами. Метахроматическая реакция с псевдоизоцианином выявляла в островках значительное количество депонированного инсулина, чем они мало отличались от островков, здор-

## лины в крови у крыс в

Масса тела (г)	Сахар крови (мг%)
	После 3 дней еды без пищи
225,6±6,2**	92,6±6,0
185,0 ±5,9	95,5±5,8
	При еде без ограничения после повреждения ВМЯГ
385,0±6,3	91,0±4,3
185,0±2,4	87,3±2,8
	**** — с VI серией.

вых крыс (рис. 2, А) и в статической фазе длительное голодание гормона, нормализу-

## Изменение морфометрического параметра у крыс на стат

## Серия опытов

VII Интактные  
VIII Гипоталамическое ожирение

IX Гипоталамическое ожирение + голодание

\* — достоверное различие с

Таким образом, повреждение ВМЯГ у крыс, к гипоталамического ожирению, значительным напряжением и более уровня фазах гипоталамического ожирения и секрецию гормона высокой гиповентиляции роль должна играть гиперфагия,

Таблица 1

лии в крови у крыс в разные сроки после повреждения ВМЯГ

Масса тела (г)	Сахар крови (мг%)	ИРИ (мкед/мл)	Масса тела (г)	Сахар крови (мг%)	ИРИ (мкед/мл)
После 3 дней еды без ограничения			После 48 ч голодания (6 сут после операции)		
225,6 ± 6,2**	92,6 ± 6,0	95,1 ± 2,1***	188,1 ± 5,0	75,6 ± 3,1*	18,9 ± 2,2*
185,0 ± 5,9	95,5 ± 5,8	46,3*	163,7 ± 6,1**	69,7 ± 3,1*	16,1 ± 2,8*
					72,5 ± 4,1*
При еде без ограничения (V серия—45 сут после повреждения ВМЯГ)			После голодания (V серия—10 сут, VI серия—5 сут)		
385,0 ± 6,3	91,0 ± 4,3	87,5 ± 2,3****	243,3 ± 3,1**	54,0 ± 1,9****	18,9 ± 1,2****
185,0 ± 2,4	87,3 ± 2,8	28,5 ± 3,1	145,0 ± 3,0	65,6 ± 2,4**	15,8 ± 0,7**

\*\*\*\* — с VI серией.

вых крыс (рис. 2, A и B). Все это можно считать указанием на то, что и в статической фазе тяжелого гипоталамического ожирения достаточно длительное голодание значительно умеряет инсулиногенез и секрецию гормона, нормализуя чувствительность к нему тканей.

Таблица 2

Изменение морфометрических показателей функционального состояния островкового аппарата у крыс на статической фазе гипоталамического ожирения после 25—30-дневного голодания

Серия опытов	Число крыс	Площадь островковой тка- ни (% ко всей ткани подже- лудочной же- лезы)	Количество островков на 10 мм <sup>2</sup> ткани поджелудоч- ной железы	Количество β-клеток в островке	Объем ядер β-кле- ток (мкм <sup>3</sup> )
VII Интактные	5	0,70 ± 0,1	11,1 ± 0,7	61,5 ± 1,8	37,83 ± 1,28
VIII Гипоталамическое ожирение	12	3,11 ± 0,5*	35,7 ± 1,2*	124,1 ± 3,1*	50,39 ± 0,75*
IX Гипоталамическое ожирение + голодание	9	1,42 ± 0,9**	20,7 ± 1,3**	90,8 ± 1,5**	33,77 ± 0,99**

\* — достоверное различие с серией VII, \*\* — с серией VIII.

Таким образом, в условиях свободного доступа к пище повреждение ВМЯГ у крыс, как в ранние сроки, так и на высоте развития гипоталамического ожирения и в его статической фазе сопровождается значительным напряжением инсулиногенной функции и возрастанием втрое и более уровня ИРИ в крови. Лишение животных пищи на всех фазах гипоталамической гиперфагии и ожирения умеряло инсулиногенез и секрецию гормона. В механизме быстрого появления и поддержания высокой гиперинсулинемии после выключения ВМЯГ существенную роль должна играть стремительно возникающая вслед за операцией гиперфагия, которая сохраняется на протяжении всего срока

наблюдения. Известно, что алиментарная нагрузка стимулирует инсулиновенную функцию поджелудочной железы [2]. Длительное потребление избытка пищи приводит к гиперплазии инсулиновенной ткани [7, 8] и поддерживает гиперинсулинемию [16, 19].

Однако этот механизм возникновения и стабилизации повышенной секреции инсулина при выключении ВМЯГ, подтвержденный нашим исследованием, по-видимому, не исключает и другого, прямого пути стимуляции  $\beta$ -клеток. В наших предшествующих опытах [9] у крыс, которых сразу после появления гиперфагии, вызванной повреждением ВМЯГ, переводили на ограниченный пищевой рацион, несмотря на отсутствие алиментарной перегрузки, имелись признаки гипертрофии инсулиновенной ткани.

Можно предполагать два вероятных пути влияния гипоталамуса на секрецию инсулонцитов — через его нейросекреты и чисто нервный. Выключение ВМЯГ снижает тормозящее влияние этой области на латеральный гипоталамус [21], который, по-видимому, вырабатывает фактор, стимулирующий секрецию инсулина. Недавно в вентромедиальном гипоталамусе были обнаружены пептиды, тормозящие выделение инсулина и способствующие высвобождению глюкагона из островковых клеток [20]. Помимо такого нейрогормонального способа регуляции инсулиновенеза [20, 21] предполагают существование и чисто нервного пути стимуляции островковых клеток [18]. Одним из его эффективных звеньев могут служить блуждающие нервы [1]. Гиперинсулинемия повышает аппетит, вызывая гиперфагию [10]. Поэтому вполне вероятно, что и гиперинсулинемия, и гиперфагия являются непосредственным результатом выключения ВМЯГ. При этом возникает порочный круг: повышение концентрации инсулина способствует усилинию аппетита и гиперфагии, что в свою очередь еще более усиливает инсулиновенез.

Поддержанию гиперинсулинемии при гипоталамическом ожирении может способствовать также инсулинерезистентность, которую выявили и другие авторы [17, 22]. Предполагают, что одним из факторов ее возникновения является увеличение размеров адиноцитов и нарастание массы жировой ткани [2, 12]. Понижение чувствительности тканей к инсулину является, по-видимому, первичным звеном нарушения метаболизма глюкозы при ожирении [11].

### Выводы

- Начиная с первых дней после повреждения ВМЯГ, на всех фазах развития гипоталамической гиперфагии с ожирением выявлена значительная гиперинсулинемия, а на статической фазе — и морфометрические признаки сильного напряжения инсулиновенной функции панкреатических островков, а также диабетический тип толерантности к глюкозе.

- Кратковременное голодание в первые дни гипоталамической гиперфагии и продолжительное — на динамической и статической его фазах — снижают секрецию инсулина и степень функционального напряжения инсулиновенной ткани, нормализуя толерантность к глюкозе.

R. S. Gogdberg, G. M. Eliseyeva, V. F. Dorts-Goltz, D. E. Finaeva

FASTING AND ITS INFLUENCE ON THE INSULIN LEVEL IN RAT BLOOD AFTER DESTRUCTION OF HYPOTHALAMUS VENTROMEDIAL NUCLEI

#### Summary

The influence of various fasting periods and free access to food on the immunoreactive insulin (IRI) level in the rat blood was studied after the electrolytic destruction of hypothalamus ventromedial nuclei. Under conditions of free access to food hy-

### Влияние голодания

pothalamic obesity was accompanied by a marked increase in the IRI level of blood for 24 and 48 hrs; the level of blood.

Department of Pathophysiology Medical Institute, Karaganda

- Акмаев И. Г. Пути ожирения.—В кн.: Структура и функции гипоталамуса. Казань, 1978, № 3.
- Баранов В. Г., Баранова Т. А. Толерантность к глюкагону у крыс при ожирении.—Проблемы гипоталамической регуляции обмена веществ, 1978, № 3.
- Безруков В. В. Эндокринные механизмы гипоталамической регуляции обмена веществ. Казань, 1978, № 3.
- Бирюкова Р. Н., Дорогова Е. А. Таблицы по статистике. Казань, 1978.
- Гацко Г. Г. Возрастные изменения функций поджелудочной железы крыс. Казань, 1978, с. 70—73.
- Гольдберг Р. С., Федорова Е. А. Гипоталамус и гиперинсулинемия. Казань, 1978.
- Кабак Я. М., Позер А. А. Гипоталамическое ожирение крыс. Казань, 1978, с. 101—104.
- Лазарис Я. А., Гольдберг Р. С. Гипоталамическая регуляция поджелудочной железы и возникновение гиперинсулинемии.—Проблемы гипоталамической регуляции обмена веществ, 1978, № 4, с. 32—34.
- Лейтес С. М. Патология гипоталамуса. Казань, 1978.
- Ярошевский Ю. А., Гольдберг Р. С. Гипоталамическая регуляция инсулину при скрытых ожирениях.—Проблемы гипоталамической регуляции обмена веществ, 1978, № 4, с. 87—91.
- Coalson R. Pseudocholinesterase and its staining properties. Stain Technol., 1953, 28, p. 151.
- Freytag G., Russel A. Die Hypothalamus und die Regulation des Stoffwechsels der Maus nach ihrer Entfernung. Arch. Anat. Physiol. Physiol. Menschen Tiere, 1971, N 6, Suppl. 10, S. 1—10.
- De Groot J. The rat after hypophysectomy. Endocrinology, 1959, 54, p. 389—395.
- Hales C. R., Kennedy J. R. The effect of hypophysectomy on the concentration of insulin in the blood of the rat. Endocrinology, 1960, 60, p. 620—624.
- Han P. W., Feng L. Y., Chang C. C. Insulinemic, obese — hypoglycemic rats. Endocrinology, 1969, 84, p. 1209.
- Inoue S., Bray G. A., Goldfarb R. H. The development of hypoglycemia in obese rats. Endocrinology, 1969, 84, p. E266—E271.
- Long C. Studies on the development of hypoglycemia in obese rats. Endocrinology, 1970, 80, p. 105—110.
- Moltz J. H., Dobbs R. L. The role of hypothalamic factors in the development of obesity. Endocrinology, 1979, 105, p. 105—110.
- Steffens A. S., Mogensen C. E. The effect of fatty acids on the development of obesity in rats. Endocrinology, 1972, 82, p. 1446—1452.
- York D. A., Steinke J. The development of obesity in genetically obese rats. Endocrinology, 1970, 80, p. 105—110.

Кафедра патологической физиологии Карагандинского медицинского института

hypothalamic obesity both at the beginning and at the height of its development is accompanied by a marked intensification of the insulinogenic function and by an increase in the IRI level of blood. Fasting, irrespective of its duration (the shortest lasted for 24 and 48 hrs; the longest — 10 and 25-30 days), causes a decrease of the IRI level of blood.

Department of Pathophysiology,  
Medical Institute, Karaganda

### Список литературы

1. Акмаев И. Г. Пути и способы регуляции эндокринной функции поджелудочной железы.— В кн.: Структурные основы механизмов гипоталамической регуляции эндокринных функций. М., 1979, с. 157—178.
2. Баранов В. Г., Баранова Н. Ф., Беловинцева М. Ф. Чувствительность к инсулину, толерантность к глюкозе и инсулиновая активность крови у крыс с алиментарным ожирением.— Пробл. эндокринологии, 1972, № 6, с. 58—62.
3. Безруков В. В., Эпштейн Е. В., Космач П. И., Парамонова Г. И. К анализу механизмов гипоталамического ожирения у крыс.— Патол. физиология и экспериментальная терапия, 1978, № 3, с. 18—21.
4. Бирюкова Р. Н., Догле Н. В., Случанко И. С. Практикум по применению статистики. М.: ЦОЛИУ, 1966. 256 с.
5. Гацко Г. Г. Возрастные особенности реакции инсулярного аппарата поджелудочной железы крыс на введение глюкозы.— Пробл. эндокринологии, 1968, № 5, с. 70—73.
6. Гольдберг Р. С., Финаева Д. Е., Дорт-Гольц В. Ф. Секреция инсулина у крыс после повреждения гипоталамуса.— Пробл. эндокринологии, 1979, № 6, с. 47—50.
7. Кабак Я. М., Позе Г. Островковый аппарат поджелудочной железы при «гипоталамическом ожирении».— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1962, № 8, с. 101—104.
8. Лазарис Я. А., Гольдберг Р. С. Изменения в инсулярном аппарате поджелудочной железы и возникновение диабета при повреждении вентро-медиальных ядер гипоталамуса.— Пробл. эндокринологии, 1968, № 2, с. 98—102.
9. Лазарис Я. А., Гольдберг Р. С., Осина П. И. Влияние повреждения вентро-медиальных ядер гипоталамуса на состояние панкреатических островков крыс, находящихся на ограниченном питании.— Бюл. эксперим. биологии и медицины, 1974, № 4, с. 32—34.
10. Лейтес С. М. Патологическая физиология жирового обмена.— В кн.: Руководство по патологической физиологии. М., 1966, т. 2, с. 312—345.
11. Ярошевский Ю. А., Соколоверова И. М. Чувствительность жировой ткани к инсулину при скрытых формах сахарного диабета (клинико-экспериментальное исследование).— Пробл. эндокринологии, 1975, № 1, с. 12—16.
12. Ярошевский Ю. А., Чередниченко Л. К. Чувствительность жировой ткани к инсулину у крыс с ожирением и овариэктомией.— Пробл. эндокринологии, 1976, № 1, с. 87—91.
13. Coalson R. Pseudoisocyanin staining of insulin and specificity of empirical islets cell stains.— Stain Technol., 1966, 41, N 2, p. 121—129.
14. Freytag G., Russel A. Quantitative histochemical Insulinbestimmungen am Inselsystem der Maus nach Injektion von Insulinanti-körpern.— Acta histochem. (Jena), 1971, N 6, Suppl. 10, S. 451—457.
15. De Groot J. The rat hypothalamus in stereotaxic coordinates.— J. Comp. Neurol., 1959, 113, N 4, p. 389—394.
16. Hales C. R., Kennedy G. G. Plasma glucose, non-esterified fatty acid and insulin concentration in hypothalamic—hyperphagie rats.— Biochem. J., 1964, 90, July, p. 620—624.
17. Han P. W., Feng L. Y., Kuo P. Insulin sensitivity of pairfed, hyperlipemic, hyperinsulinemic, obese—hypothalamic rats.— Amer. J. Physiol., 1972, 223, N 5, p. 1206—1209.
18. Inoue S., Bray G. A., Mullen Y. S. Transplantation of pancreatic  $\beta$ -cells prevents development of hypothalamic obesity in rats.— Amer. J. Physiol., 1978, 235, N 3, p. E266—E271.
19. Long C. Studies on experimental obesity.— J. Endocrinol., 1957, 15, N 1, p. 6—16.
20. Molitz J. H., Dobbs R. E., McCann S. M., Fawcett C. P. Preparation and properties of hypothalamic factors capable of altering pancreatic hormone release *in vitro*.— Endocrinology, 1979, 105, N 5, p. 1262—1268.
21. Steffens A. S., Mogenson G. J., Stevenson A. F. Blood glucose, insulin, and free fatty acids after stimulation and lesions of the hypothalamus.— Amer. J. Physiol., 1972, 222, N 6, p. 1446—1452.
22. York D. A., Steinke J., Bray G. A. Hyperinsulinemia and insulin resistance in genetically obese rats.— Metabolism, 1972, 21, N 3, p. 277—281.