

26. Челпанов Э.Ф. Исследования внешнего дыхания и кровообращения при моделировании obstructивных состояний дыхательного аппарата: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Куйбышев, 1972. — 17 с.
27. Шик Л.Л. Принципы и механизмы управления системой внешнего дыхания // Тр. Международ. симпозиума по техническим и биологическим проблемам управления. — М., 1970. — С. 118—124.
28. Юдина Л.В., Грабовецкая А.Н., Ханина Л.М. Изучение реакции аппарата внешнего дыхания на физическую нагрузку у больных хроническими неспецифическими заболеваниями легких // Врачеб. дело. — 1982. — № 3. — С. 58—61.
29. Palmer K.N.V., Diamant M.L. Spirometry and Blood — das testions in bronchial asma and chronic bronchitis // Lancet. — 1967. — 2, № 7512. — P. 383—384.
30. Sly R.M., Puapan P., Clasenshahl S., Midha R. Exercise-Induced Bronchospasm: Evaluation of Albuterol Aerosol // Ann. Allergy. — 1975. — 34, № 1. — P. 7—14.
31. Zlelinski J., Chodosowska E. Exercise—Indused Bronchoconstruction in patients with Bronchial Astma, Its. Prevention with an Antihistamic Agent // Respiration (Basel). — 1977. — 34, № 1. — P. 31—35.

Донец. наук. центр гігієни праці
та профілактики травматизму
М-ва охорони здоров'я України

Матеріал надійшов
до редакції 06.05.93

УДК 612.273.2.017.2.06:[612.349.7:616.379-008.64-092.9]

Ю.М.Колесник, Ю.М.Орестенко, М.М.Середенко, А.В.Абрамов

Вплив інтервальних гіпоксичних тренуваль на стан ендокринної функції підшлункової залози у тварин з цукровим діабетом

Целью настоящего исследования было комплексное изучение состояния эндокринного аппарата поджелудочной железы при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетаниях у крыс, что позволило бы выявить особенности взаимоотношений А-, Б- и Д-клеток в различных условиях, а также раскрыть механизмы положительного эффекта интервальных гипоксических тренировок на течение заболевания. Состояние клеток островков Лангерганса оценивалось комплексно, используя радиоиммунологический метод определения гормонов в крови и иммуноцитохимический метод количественного их выявления в клетках, а также обзорную микроскопию поджелудочной железы. Показано, что развитие начальных стадий сахарного диабета сопровождается выраженной перестройкой всей эндокринной части железы. Снижение уровня инсулина сопровождается компенсаторной активацией глюкагон- и соматостатинпродуцирующей систем. При этом изменения в клетках островков имеют свои особенности в зависимости от пола животных. Установлено положительное влияние адаптации к гипоксии на течение сахарного диабета у крыс, что проявлялось повышением уровня инсулина в крови и В-клетках, торможением деструкции островков, новообразованием В-клеток в ацинарной ткани, уменьшением выработки глюкагона и соматостатина.

Вступ

Широка розповсюдженість цукрового діабету серед населення робить дуже актуальним пошук засобів корекції захворювання або окремих його ланок за допомогою немедикаментозних засобів. У цьому відношенні особливу увагу привертає адаптація до гіпоксичної гіпоксії. За останні роки з'являються праці, в яких показано сприятливий вплив умов високогір'я на перебіг цукрового діабету у людей [1, 2, 6] і тварин [4, 7, 16, 17]. Але ці результати не містять переконливих доказів сприятливого впливу адаптації до гіпоксії на перебіг захворювання, тому що в цих дослідженнях не використовувалися методи, які дозволяли б адекватно оцінити стан синтетичної і секреторної функції клітин острівців Лангерганса, а також розкрити механізми позитивного впливу цього фактора на перебіг діабету. Відомо, що цукровий діабет це полігормональне захворювання, у патогенезі якого інсуліну належить головна роль, але в розвитку і перебігу захворювання наявні й інші гормони. У першу чергу це відноситься до глюкагону та соматостатину [11]. Ці гормони синтезуються в А- і Д-клітинах острівців Лангерганса і разом з інсулінпродукуючими В-клітинами утворюють єдиний ендокринний комплекс, який бере участь у регуляції вуглеводного гомеостазу [15]. Саме тому, адекватно оцінити стан ендокринної функції підшлункової залози можна тільки комплексно, використовуючи оглядову мікроскопію різних її відділів, а також вимірюючи концентрацію відповідних гормонів у крові (радіоімунологічним методом) і їх вміст в А-, В- і Д-клітинах (імуноцитохімічним методом). У наших попередніх дослідженнях отримано результати про стан синтетичної і секреторної функції підшлункової залози за умов інтервальних гіпоксичних тренувань [8], які дозволяють припустити позитивний вплив цього фактора на перебіг цукрового діабету у щурів.

Метою нашого дослідження було комплексне вивчення стану ендокринної функції підшлункової залози щурів лінії Вістар при адаптації до гіпоксичної гіпоксії, при експериментальному цукровому діабеті, а також їх сполученні. Саме такі дослідження дозволили б визначити особливості взаємовідношень А-, В- і Д-клітин за різних умов, а також розкрити механізми можливого позитивного впливу гіпоксичних тренувань на перебіг цього захворювання.

Методика

Дослідження проведено на 80 щурах лінії Вістар обох статей масою 200—230 г, які знаходилися на стандартному харчовому раціоні за умов природного освітлення. Всі тварини були розподілені на 4 експериментальні групи: 1-а група — інтактні тварини; 2-а — тварини, що були піддані протягом 3-х тижнів гіпоксичним тренуванням; 3-я — щури з цукровим діабетом (5 тижнів); 4-а — тварини з цукровим діабетом, які, починаючи з 15-ї доби, були піддані протягом 3-х тижнів гіпоксичним тренуванням. У кожній експериментальній групі експерименти провадили на 20 тваринах. Радіоімунологічні та імуноцитохімічні дослідження здійснювали на одних тваринах. Інтервальні гіпоксичні тренування з урахуванням наших попередніх досліджень [8] відбувалися таким чином: тварини щодня в один і той же час доби (з 10 до 16 год) знаходилися в барокамері, в якій за 1-у добу напруження кисню відповідало «висоті» 1 000 м, за 2-у добу — 2 000 м, за 3-ю — 3 000 м, за 4-у — 4 000 м, за 5-у — 5 000 м, за 6-у і далі до 21-ї доби — 6 000 м. Моделювання легкого перебігу [3] інсулінозалежного

діабету здійснювалися за допомогою стрептозотоцину або букарбану. Стрептозототин вводили щурам внутрішньочеревинно в дозі 50 мг/кг [27], а букарбан — підшкірно в дозі 6 г/кг [11]. Кров та підшлункові залози було отримано після забою тварин, який здійснювався за загальноприйнятими правилами в один і той же час доби після 16-годинного голодування. Концентрації інсуліну, глюкагону та соматостатину в крові вимірювали радіоімунологічним методом за допомогою наборів «РІО-ИНС-ПГ-1251» (Беларусь), «Biodata» (Італія) «Somatostatin by radioimmunoassay» фірми «INCSTAR» (США) відповідно, а глюкози - ортотолуїдиновим методом. До внутрішньочеревинного введення глюкози (4 г/кг), а також через 2 год після її введення у тварин брали кров з хвостової вени для проведення тесту толерантності до глюкози. Тест врахувався позитивним, якщо через 2 год після введення глюкози її концентрація в сироватці залишалась вищою за вихідну. Кількісне визначення інсуліну в В-клітинах підшлункової залози здійснювали методом непрямой імунофлюоресценції моноклональними антитілами миші до інсуліну фірми «Amersham» (Англія). Вторинними антитілами були IgG кролів проти миші, які були кон'юговані з FITC фірми «Amersham» (Англія). Для визначення глюкагону в А-клітинах і соматостатину-14 у Д-клітинах використовували антисироватки кролика до панкреатичного глюкагону і соматостатину-14 фірми «Amersham» (Англія). Вторинними антитілами були IgG кози проти кролика, кон'юговані з FITC фірми «ДИА-М» (Росія). Методика кількісного імуноцитохімічного визначення гормонів у клітинах острівців Лангерганса викладена нами раніше [9]. У кожній експериментальній групі досліджували 200-400 клітин. Результати досліджень були оброблені статистично на ПЕОМ. Враховуючи, що виразність і спрямування змін при стрептозототиновій і букарбановій моделях цукрового діабету були схожими, всі цифрові результати в таблицях приводяться по відношенню до першої моделі патологічного стану.

Результати та їх обговорення

У 2-й серії експерименту інтервальні гіпоксичні тренування протягом 21-ї доби призводили до розвитку помірної гіпоглікемії (таблиця), спрямованість тесту толерантності до глюкози була такою ж, як у інтактних тварин 1-ї групи (у інтактних щурів 4,62 ммоль/л + 0,24 ммоль/л, через 2 год після введення глюкози 3,50 ммоль/л + 0,35 ммоль/л, $P < 0,05$; при гіпоксичних тренуваннях 3,52 ммоль/л + 0,29 ммоль/л, через 2 год 2,55 ммоль/л + 0,36 ммоль/л, $P < 0,05$). Концентрація інсуліну в сироватці крові була на рівні контролю (див. таблицю), а його вміст у В-клітинах був вірогідно вищим, ніж у інтактних тварин обох статей (див. таблицю). Крім того, при оглядовій мікроскопії серійних зрізів підшлункової залози серед ацинарної тканини виявлено велику кількість окремих клітин, що давали позитивну реакцію з моноклональними антитілами до інсуліну (мал. 1). У інтактних щурів подібного явища не спостерігали. Ці результати свідчать про те, що за умов гіпоксичних тренувань зростає синтетична активність В-клітин, а також з'являються нові інсуліноцити, джерелом для походження яких може бути або епітелій вивідних протоків [4], або так звані аціноострівкові клітини [5], які поєднують структурно-функціональні особливості екзо- і ендокринних клітин підшлункової залози.

Концентрація глюкагону в плазмі крові була підвищена, а його вміст у А-клітинах — вірогідно знижений у щурів обох статей (див. таблицю), що,

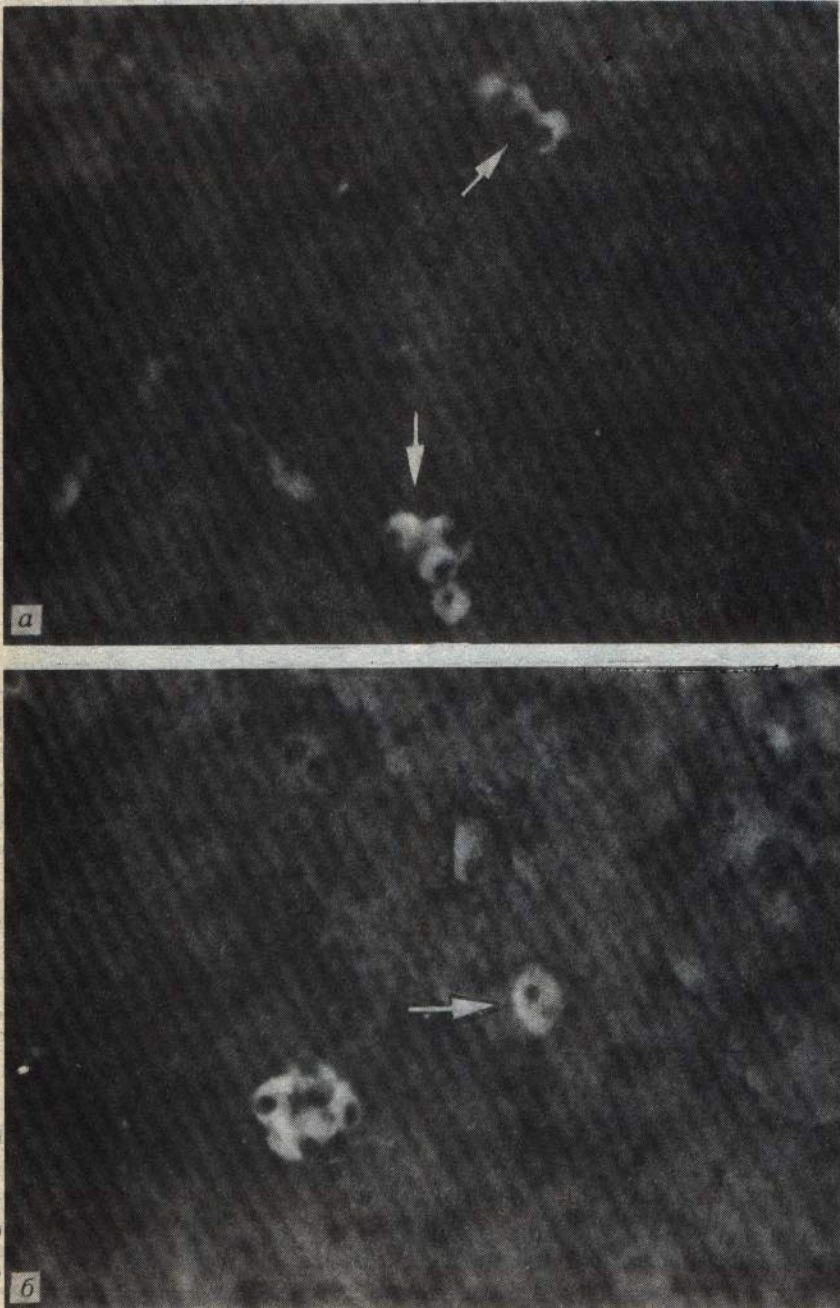
Концентрація глюкози і гормонів підшлункової залози в периферичній крові та ендокринних клітинах острівців Лангерганса у щурів ($M \pm m$)

Група тварин	Глюкоза, ммоль/л	Інсулін		Глюкагон		Соматостатин	
		у сироватці крові, мк од/мл	у В-клітинах, ум. мк од.	у плазмі крові, пг/мл	у А-клітинах, ум. мк од.	у плазмі крові, пг/мл	у Д-клітинах, ум. мк од.
Інтактні (контроль)							
самці	4,62± ±0,24	34,7± ±3,6	1560,7± ±21,5	67,8± ±3,9	1284,4± ±1,5	18,5± ±1,5	789,6± ±19,3
самки	4,90± ±0,11	31,5± ±4,9	1585,7± ±16,7	75,9± ±14,4	1194,2± ±12,1	15,0± ±2,0	700,6± ±16,9
Адаптовані до гіпоксії (21 доб)							
самці	3,52± ±0,29**	32,6± ±6,2	1648,4± ±27,6*	105,6± ±10,4**	1141,2± ±12,3***	38,3± ±5,2**	722,9± ±12,7**
самки	4,00± ±0,17***	30,4± ±4,7	1670,7± ±17,7***	96,5± ±12,2*	1089,9± ±14,7***	50,3± ±2,2***	691,9± ±18,8
Тварини з модельованим діабетом (15 діб)							
самці	6,37± ±0,35***	15,4± ±4,2**	727,9± ±16,3***	66,9± ±10,0	1057,1± ±11,8***	19,3± ±1,9	1068,9± ±17,1***
самки	6,09± ±0,52*	13,8± ±3,7**	879,2± ±16,6***	122,4± ±21,3	1282,4± ±14,7***	—	979,5± ±16,8***
Тварини з модельованим діабетом (36 діб)							
самці	8,78± ±0,59***	11,3± ±3,8***	618,7± ±12,9***	90,7± ±7,6*	1485,1± ±13,3***	24,4± ±2,1*	1075,7± ±20,6***
самки	7,75± ±0,88*	12,3± ±1,1**	758,5± ±12,9***	150,2± ±22,3*	1398,4± ±11,7***	—	1135,7± ±19,3***
Тварини з модельованим діабетом і поступною адаптацією до гіпоксії							
самці	7,59± ±0,46***	30,4± ±4,1	1298,4± ±11,2***	88,4± ±7,2*	1326,4± ±15,2*	41,3± ±3,9***	792,2± ±17,4
самки	6,06± ±0,56*	26,4± ±2,3	1259,8± ±9,8***	131,6± ±24,7	1301,3± ±14,9***	—	767,1± ±15,4**

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$.

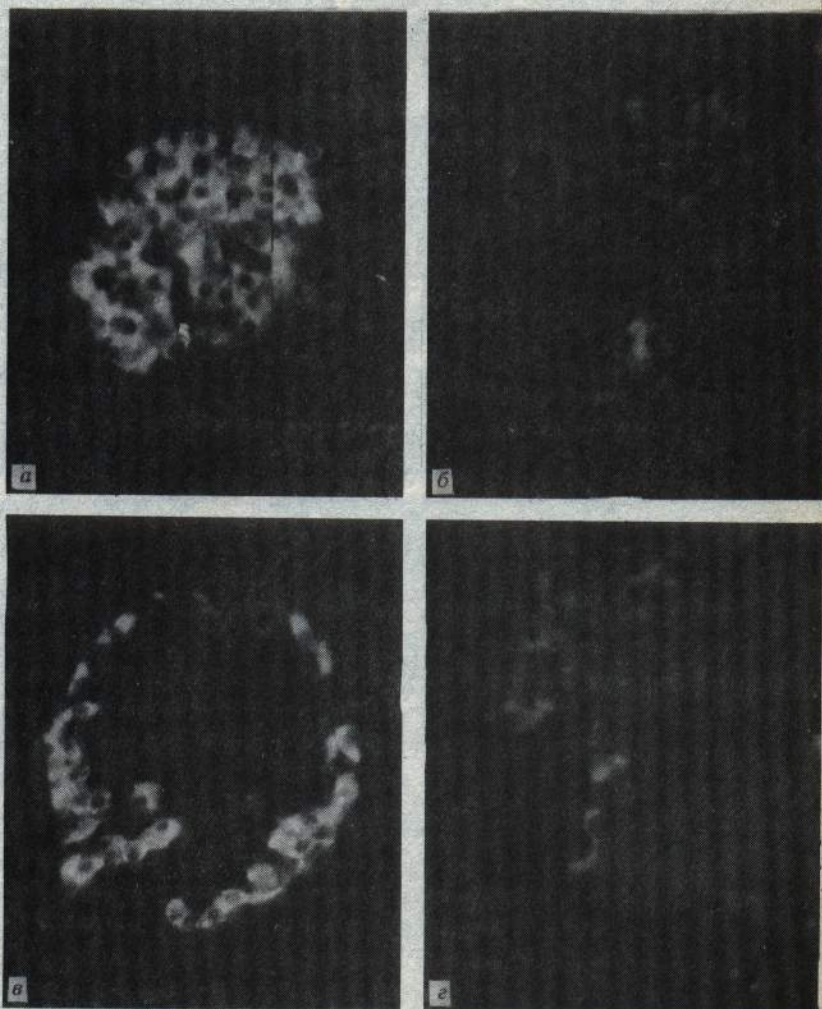
можливо, пов'язано з підсиленням виведенням гормону у відповідь на розвиток гіпоглікемії [12]. Концентрація соматостатину в плазмі за цих умов була значно підвищена, в той же час його вміст у Д-клітинах у самців був вірогідно знижений, а у самок залишається на рівні контролю (див. таблицю). Одержані результати дозволяють припустити можливість позитивного впливу гіпоксичних тренувань на перебіг цукрового діабету, бо крім виявленого нами механізму стимуляції біосинтезу інсуліну і новоутворення В-клітин цьому процесу може сприяти зниження при адаптації до гіпоксії активності Т-клітинної ланки імунітету дуже актуально [11], враховуючи аутоімунний характер патогенезу інсулінозалежного цукрового діабету.

При моделюванні цукрового діабету у тварин 3-ї групи концентрація глюкози у сироватці поступово зростала (див. таблицю), змінювався також тест толерантності по діабетичному типу (рівень глікемії через 2 год після введення глюкози становив $9,51 \text{ ммоль/л} \pm 0,51 \text{ ммоль/л}$, а до її введення — $8,26 \text{ ммоль/л} \pm 0,35 \text{ ммоль/л}$, $P < 0,05$). У тварин з цукровим діабетом за 15-ть, а ще в більшій мірі за 36-у добу концентрація інсуліну у сироватці вірогідно зменшувалася (див. таблицю). У підшлунковій залозі при імуноцитохімічному дослідженні виявлялось зниження інтенсивності флю-



Мал. 1. Новоутворення В-клітин серед ацинарної тканини підшлункової залози при гіпоксичних тренуваннях (показано стрілками). Реакція непрямої імуофлюоресценції з моноклональними антитілами до інсуліну. Об. 40, ок. 7х.

оресценції, яка пов'язана із зменшенням вмісту інсуліну в В-клітинах (див. таблицю). Крім того, виявлено деструкцію частини острівців (мал. 2), що особливо проявлялося наприкінці дослідження, причому найбільше пошкоджувалися великі острівці, а дрібні залишались практично інтактними. Більш помітне зменшення вмісту інсуліну в В-клітинах відбувалось у самців. Слід відмітити появу серед ацинарної тканини підшлункової залози окремих В-клітин, кількість яких була значно меншою, ніж у тварин 2-ї групи, які були піддані гіпоксичним тренуванням. Новоутворення В-клітин в ацинарній тканині при експериментальному цукровому діабеті у щурів описано нами раніше [10]. Аналогічний факт нещодавно встановлено і у хворих на інсулінозалежний цукровий діабет [13], що дозволяв вважати це явище одним із механізмів компенсації інсулінової недостатності при цьому захворюванні. Концентрація глюкози в плазмі збільшувалась, особливо наприкінці дослідження. В А-клітинах за 15-ть діб вміст глюкози у



Мал. 2. Острівці Лангерганса у щурів: а — В-клітини у інтактних тварин. Реакція непрямої імунофлюоресценції з моноклональними антитілами до інсуліну; б — В-клітини у щурів при цукровому діабеті. Деструкція частини острівця, зниження інтенсивності флюоресценції. Реакція непрямої імунофлюоресценції з моноклональними антитілами до інсуліну; в — А-клітини у щурів із діабетом. Реакція непрямої імунофлюоресценції з антисироваткою до глюкагону. г — Д-клітини у щурів із діабетом. Реакція непрямої імунофлюоресценції з антисироваткою до соматостатину. Об. 40, ок. 7х.

самок був, як і у плазмі, підвищений, у той же час у самців — вірогідно зменшений, що, можливо, пов'язано з процесом інтенсивного виведення гормону в кров, або пригнічуючим впливом на його секрецію соматостатину [22]. За 36-у добу вміст глюкагону в клітинах зростав у щурів обох статей. Концентрація соматостатину в плазмі також поступово зростала (див. таблицю), досягаючи вірогідних різниць порівняно з контролем тільки на 36-у добу. На відміну від плазми, вміст соматостатину в Д-клітинах значно збільшувався вже на 15-у добу і в подальшому у самців не змінювався, а у самок продовжував зростати. Таким чином, збільшення вмісту соматостатину в Д-клітинах не супроводжувалось адекватним підвищенням його концентрації в периферичній крові.

Гіпоксичні тренування у тварин з цукровим діабетом призводили до деякого зниження рівня глікемії і зміни тесту толерантності до глюкози, який по своїй спрямованості займав проміжне місце між інтактними тваринами і щурами 3-ї групи з цукровим діабетом. Концентрація інсуліну в сироватці практично досягала рівня контролю. В підшлунковій залозі відзначалось зменшення кількості острівців з ознаками деструкції, а вміст інсуліну в В-клітинах значно зростав порівняно з тваринами 3-ї групи (за 36-у добу), які не піддавалися гіпоксичним тренуванням, становили близько 80 % від рівня контролю (див. таблицю). Крім того, серед ацинарної тканини відзначалася поява нових інсуліноцитів, що також свідчило про позитивний вплив гіпоксичних тренувань на перебіг захворювання. Гальмування деструкції В-клітин, можливо, пов'язано з пригніченням при гіпоксичних тренуваннях Т-клітинної ланки імунітету [11]. Концентрація глюкагону в крові і його вміст в А-клітинах знижувалися порівняно з цим показником у крові діабетичних тварин 3-ї групи, але все ж залишалася вищою, ніж у інтактних тварин. Вміст соматостатину в Д-клітинах також значно знижувався, проте його концентрація в крові залишалася високою.

Аналіз результатів дослідження дозволяє зробити декілька істотних висновків. Перш за все, проведені дослідження показали, що адекватна оцінка стану ендокринної функції підшлункової залози можлива при використанні комплексу методик — імуноцитохімічних і радіоімунологічних. Крім того, наведені вище факти свідчать, що розвиток початкових стадій цукрового діабету (навіть без виражених клінічних ознак) супроводжується значною перебудовою всієї ендокринної функції підшлункової залози. У відповідь на різке зниження інсуліну компенсаторно активується секреція глюкагону для адекватного забезпечення клітин глюкозою, а також стимуляція В-клітин, які залишилися непошкодженими [26]. Роль соматостатину в той же час не така однозначна, бо цей гормон має досить широкий спектр дії [18] і може здійснювати різноманітні, інколи навіть протилежні ефекти. Так, відомо, що соматостатин, який синтезується в Д-клітинах підшлункової залози, може пригнічувати активність А- і В-клітин [22], усмоктування глюкози в кишечнику [15], а гіпоталамічний соматостатин — продукція соматотропного гормону, який є діабетогенним фактором [20]. Треба зазначити, що в проведених нами дослідженнях при цукровому діабеті виявлено чіткі ознаки гіпертрофії нейронів перивентрикулярного і аркуатного ядер гіпоталамуса, які синтезують соматостатин, а також значні зміни його концентрації в зовнішній зоні серединного підвищення гіпоталамуса [9]. Нині соматостатин і його довгодіючі аналоги широко використовуються в клінічній практиці для хворих на цукровий діабет для профілактики і лікування кетоацидозу і зниження рівня глікемії [23]. Крім того, наші дослідження свідчать про залежність перебігу захворювання, а

також можливості його корекції від статі тварин. Це є важливим для розуміння багатьох клінічних проявів цукрового діабету в чоловіків і жінок.

Результати проведених досліджень показали позитивний вплив інтервальних гіпоксичних тренувань на стан підшлункової залози у тварин із початковими стадіями цукрового діабету. Механізм цього впливу досить складний і різноманітний, але, виходячи з представлених у цій роботі результатів, можна уявити кілька його ланок. Це, перш за все, стимуляція біосинтезу інсуліну в В-клітинах, гальмування їх деструкції, поява нових інсуліноцитів. Важливу роль, напевно, грає також зниження активності А-і Д-клітин, що призводить до нормалізації рівня глікемії і підвищення активності В-клітин. Відомо, що адекватна реакція А-клітин залежить від стану В-клітин [26]. Певно, стимуляція біосинтезу інсуліну за умов гіпоксичних тренувань нормалізує реакцію А-клітин на гіперглікемію, яка порушується при діабеті [26]. Найбільш істотним наслідком дослідження, на наш погляд, є доказ можливості новоутворення В-клітин серед ацинарної тканини при цукровому діабеті і, особливо, стимуляція цього процесу при інтервальних гіпоксичних тренуваннях, що розкриває певні перспективи для корекції цього захворювання.

Yu.M.Kolesnik, Yu.N.Orestenko, M.M.Seredenko, A.V.Abramov

EFFECT OF INTERMITTENT HYPOXIC TRAININGS ON THE PANCREATIC ENDOCRINE FUNCTION IN DIABETIC ANIMALS

The state of the pancreatic endocrine apparatus in diabetes, adaptation to hypoxia and both of them were studied in experiments with rats. Early stages of diabetes were accompanied by marked reconstruction of the pancreas. A decrease in the insuline level was followed by compensatory activation of glucagone- and somatostatine-producing systems which depended on the sex of animals. It was observed that adaptation to intermittent hypoxia exerted a positive effect on the diabetic process in rats, which was manifested by an increase in the insuline level in blood and β -cells, inhibition of islet destruction, new formation of β -cells in acinary tissue, and decrease of glucagone and somatostatine production.

Medical Institute, Zaporozhie,
Ministry of Public Health of Ukraine;

A.A.Bogomoletz Institute of Physiology National Acadtmy of Sciences of Ukraine, Kiev

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акматкулова Д.А., Федорова Л.П. Показатели состояния здоровья и углеводного обмена у рабочих мясокомбината и автотранспортных предприятий высокогорья Тянь-Шаня (г. Нарын, 22040 м, пос. Ат-Баши, 2500 м) // Эндокрин. патология в условиях горного климата: Сб. научн. тр. — Т. 142. — Фрунзе, 1980. — С. 5—12.
2. Акматкулова Д.А., Айдаралиева Е.А. Сахарный диабет у жителей низкогогорья, среднегорья и высокогорья Тянь-Шаня : Тез. докл. III Всесоюзн. съезда эндокринологов. — Ташкент, 1989. — С. 136.
3. Баранов В.Г., Соколоворова И.М., Гаспарян Э.Г. и др. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической диабетологии. — Л.: Наука, 1983. — 240 с.
4. Заречнова Н.Н. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы по мере адаптации к условиям высокогорья // Вopr. морфологии: Сб. научн. тр. — Т. 158. — Фрунзе, 1987. — С. 62—64.
5. Елецкий Ю.К., Яглов В.В. Эволюция структурной организации эндокринной части поджелудочной железы позвоночных. — М.: Наука, 1978. — 165 с.
6. Каложный И.Т., Устинова В.Д. Эпидемиология сахарного диабета в Киргизии // Сахарный диабет в условиях климата Киргизии: Сб. научн. тр. — Т. 105. — Фрунзе, 1975. — С. 4—17.
7. Каложный И.Т., Бозумова К.А. Динамика концентраций иммунореактивного инсулина, глюкозы, холестерина и свободных жирных кислот у кроликов с дитизоновым диабетом в

- условиях среднегорного климата побережья озера Иссык-Куль // *Здравоохранение Киргизии*. — 1983. — № 5. — С. 11—16.
8. Колесник Ю.М., Абрамов О.В. Вплив гіпоксичної гіпоксії на стан ендокринної функції підшлункової залози щурів // *Фізіол. журн.* — 1992. — 38, № 3. — С. 60—63.
 9. Колесник Ю.М., Василенко Г.В., Абрамов А.В. Состояние островкового аппарата поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете различной степени тяжести // *Арх. патологии*. — 1992. — 54, № 12. — С. 24—27.
 10. Колесник Ю.М., Абрамов О.В. Гіпоталамічні механізми нейрогормональної регуляції стану ендокринної частини підшлункової залози // *Укр. біохім. журн.* — 1993. — 65, № 3. — С. 106—112.
 11. Меерсон Ф.З., Фролов Б.А., Воляник М.Н. и др. Влияние адаптации к периодическому действию гипоксии на показатели системы иммунитета и течение некоторых аллергических заболеваний // *Патол. физиология и эксперим. терапия*. — 1990. — № 3. — С. 16—21.
 12. Павлюк П.М. Современные представления о механизме действия глюкагона на углеводный обмен // *Физиол. журн.* — 1990. — 36, № 1. — С. 113—121.
 13. Северина Э.С., Дюжева Т.Г., Разгулина Л.Е., Стахеев И.Б. Локализация В-клеток в ацинусах — обычное явление или признак компенсаторного процесса при инсулинзависимом сахарном диабете // *Арх. патологии*. — 1992. — 54, № 12. — С. 18—23.
 14. Середенко М.М., Дударев В.П., Лановенко И.И. и др. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / Под ред. М.М.Середенко. — К.: Наук. думка, 1987. — 200 с.
 15. Теппермен Дж., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 656 с.
 16. Тилис А.Ю., Джумалиев А.Д., Кучук З.М. и др. Гипогликемический эффект у здоровых и аллоксандиабетических животных под влиянием высокогорной гипоксии и его патогенез // *Здравоохранение Киргизии*. — 1986. — № 3. — С. 14—17.
 17. Тихонова Н.Е., Кучук Э.М., Шалыпина В.Г. Гормональная функция инсулярного аппарата и инсулинсвязующая способность эритроцитов при адаптации крыс к высокогорью // *Физиол. журн. СССР*. — 1987. — 73, № 4. — С. 469—474.
 18. Шусьдиарра В. Соматостатин в физиологии и патофизиологии // *Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта*. — М.: Медицина, 1989. — С. 87—106.
 19. А.с. 18002330. Способ моделирования сахарного диабета / Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Василенко Г.В. — Опубл. 09.10.92.
 20. Bak J.F., Meller N., Schmitz O. Effects of growth hormone on insulin receptor and glycogen synthase activity in human muscle // *Diabetologia*. — 1990. — 33, Suppl. — P. 29.
 21. Bolaffi J.L., Rodd G., Ma Yanhui, Grodsky G.M. Effect of glucagon or somatostatin on desensitized insulin secretion // *Endocrinology*. — 1990. — 126, № 3. — P. 1750—1755.
 22. Gyr K., Beglinger C., Kohler E. et al. Circulating somatostatin. Physiological regulator of pancreatic function? // *Clin. Invest.* — 1987. — 79, № 6. — P. 1589—1594.
 23. Karashima T., Scally A.V. Superactive somatostatin analog decreases plasma glucose and glucagon levels in diabetic rats // *Peptides*. — 1988. — 9, № 3. — P. 561—565.
 24. Karabatas L.M., Arata M., Anaya L. et al. First phase of insulin secretion stimulated by glucose plus theophylline and inhibitory effect of somatostatin in genetically diabetic mice // *Diabetologia*. — 1988. — 31, № 6. — P. 375—378.
 25. Kolesnik Y.M., Orestenko J.N. Reactions of hypothalamus paraventricular nucleus and of dorsal hippocampus during a lasting adaptation to hypoxia // *Neuroscience and Behav. Physiology*. — 1985. — № 5. — P. 432—435.
 26. McCulloch D.K., Raghu P.K., Koerker D.J. et al. Responses of the pancreatic A cell during hypoglycemia and hyperglycemia are dependent on the B cell // *Metabolism*. — 1989. — 38, № 7. — P. 702—707.
 27. Vercheval M., De Hertogh R., Pampfer S. et al. Experimental diabetes impairs rat embryo development during the preimplantation period // *Diabetologia*. — 1990. — 33, № 4. — P. 187—194.

Запорізь. мед. ін-т М-ва охорони здоров'я України;
Ін-т фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

Матеріал надійшов
до редакції 05.07.93