

Взаємовідношення структур гіпоталамуса та ендокринної частини підшлункової залози у діабетичних мишей лінії C57BL/KsJ

На мышах лінії C57BL/KsJ гетеро- і гомозиготних по гену діабета db изучались взаимосвязь состояния эндокринной функции поджелудочной железы и ядер гипоталамуса. Использовали иммуноцитохимический метод определения в клетках островков Лангерганса содержания инсулина, глюкагона и соматостатина, и морфогистохимические методы для оценки состояния структур гипоталамуса. Исследование показало, что, регуляция эндокринной функции поджелудочной железы и сопряженных с ней обменных процессов со стороны гипоталамуса может обеспечиваться, по крайней мере, двумя механизмами — нейрогуморальным, связанным с секрецией гормонов паравентрикулярным и супраоптическим ядрами, и нервнопроводниковым, связанным с вентромедиальным ядром и латеральной гипоталамической областью.

Вступ

Дослідження, проведені за останні роки свідчать про важливу роль гіпоталамічних утворень у регуляції ендокринної функції підшлункової залози. Всі спроби обґрунтувати механізми гіпоталамічної регуляції функції пов'язують, принаймні, з такими трьома шляхами. По-перше, з гіпоталамічним шляхом регуляції, залежним від вентромедіального ядра гіпоталамуса (ВМЯ) і латеральної гіпоталамічної ділянки (ЛГД), які топографічно збігаються з локалізацією центрів насити і апетиту [9]. По-друге, з нейрогормональним шляхом регуляції, заалежним від здатності гормонів (вазопресину, окситоцину, кортиколиберину, соматостатину тощо) нейросекреторних паравентрикулярного (ПВЯ) і супраоптичного (СОЯ) ядер гіпоталамуса здійснювати безпосередній вплив на стан клітин острівців Лангерганса, інших ендокринних залоз (гіпофіза, щитовидної і надниркової залоз), які мають відношення до регуляції вуглеводного та ліпідного обмінів, а також на клітини печінки та жирової тканини [1, 16, 20, 23]. По-третє, з паравентрикуло-вагусним нервовопровідниковим шляхом регуляції, який реалізується еферентними проєкціями ПВЯ через дорсальний комплекс п. vagus і детально розробляється в лабораторії Акмаєва [3]. Слід також враховувати присутність у вище названих утвореннях рецепторів до інсуліну [12, 13], що само собою зрозуміло вже припускає їх важливу участь у регуляції харчової поведінки і ендокринної функції підшлункової залози. На наш погляд, адекватний потребам організму гомеостаз глюкози підтримується одночасною взаємодією вище перелічених гіпоталамічних шляхів, що забезпечує включення короточасних і довгочасних механізмів регуляції ендокринної частини підшлункової залози.

Експериментальні докази цього припущення можна отримати в дослідженнях на тваринах із цукровим діабетом. Враховуючи наявність двох типів захворювання, найбільш доцільним є дослідження на мишах лінії C57BL/KsJ з аутосомно-рецесивним геном діабету db. У гомозигот цих ми-

шей закономірно спостерігається розвиток діабету 2-го типу [4], а у гетерозигот під впливом b-цитопатичних факторів (наприклад, стрептозототичну) розвивається 1-й тип захворювання, якому передую інсуліт [19].

Методика

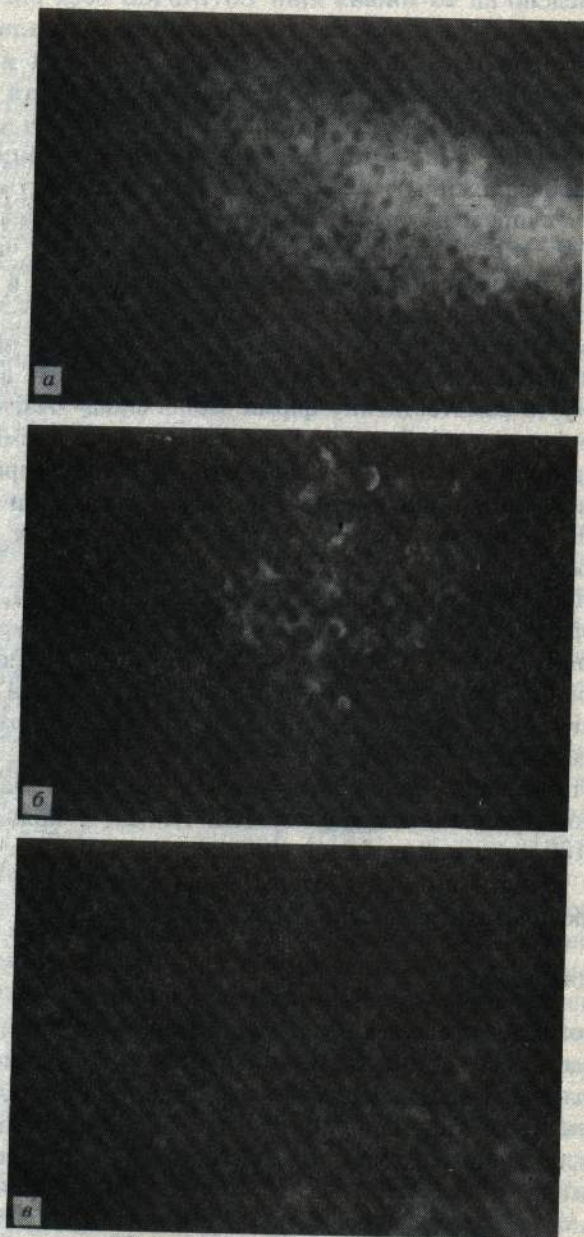
Дослідження проведено на 23 мишах лінії C57BL/KsJ обох статей. Гетерозиготні по гену db самці та самки без ознак діабету склали 1-у групу; 2-у — гетерозиготні по гену db самці та самки, яким для моделювання діабету 1-го типу (інсулінозалежного) на шостому місяці життя п'ятиразово вводили стрептозототин (50 мг/кг, внутрішньочеревинно) і спостерігали протягом 15-ти діб [19]; 3-ю — гомозиготні по гену db самці з діабетом 2-го типу (інсулінонезалежним), який закономірно розвивається з другого місяця життя і супроводжується гіперфатією, ожирінням, інсулінорезистентністю [4, 18]. Для оцінки стану ендокринної частини підшлункової залози методом непрямой імуофлюоресценції в B-клітинах острівців Лангерганса визначали вміст інсуліну, A-клітинах — глюкагону, D-клітинах — соматостатину. Серійні зрізи з різних відділів підшлункової залози обробляли моноклональними антитілами до інсуліну, антисироватками до глюкагону та соматостатину фірми «Amersham» (Англія), а потім вторинними антитілами, які були кон'юговані з FITC фірми «ДИА-М» (Росія). Вміст гормонів у клітинах визначали на цитофлуориметрі ЛЮМАМ-И2 за описаною раніше методикою [5] і виражали в умовних мікроодиницях. В експериментальних групах досліджували по 200-300 клітин кожного типу.

Стан морфофункціональної активності нейронів СОЯ, ПВЯ, ВМЯ і ЛГД оцінювали за морфометричними показниками і вмістом у нейронах і їх ядерцях нуклеїнових кислот. Для цього на серійних зрізах, пофарбованих галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном, вимірювали великий та малий діаметр клітини, її ядра і ядерця і обчислювали їх об'єми. Кількісне визначення в клітинах і їх ядерцях нуклеїнових кислот (в умовних мікроодиницях) провадили цитофотометричним методом на мікроскопі ЛЮМАМ-И2 фотометричною насадкою ФМЕЛ-1А [2]. У кожній структурі вимірювали 80—100 клітин. Для визначення в крові концентрації глюкози, проведення тесту толерантності до глюкози миші протягом 16 год не одержували їжі. Усі результати піддавали статистичній обробці.

Результати та їх обговорення

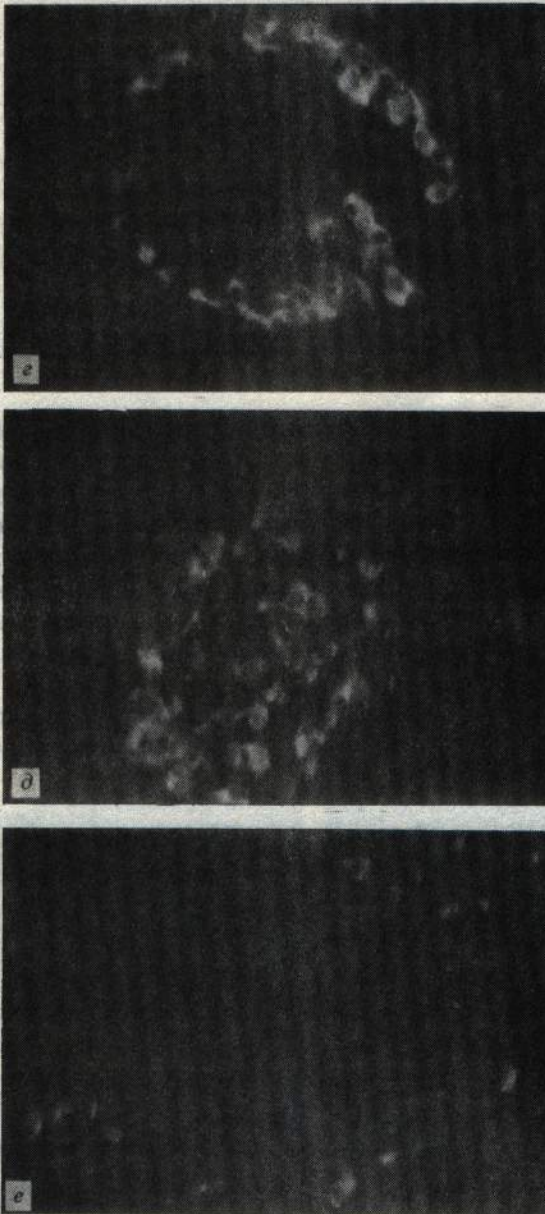
Розвиток у гетерозиготних мешей обох статей діабету 1-го типу супроводжувався інсулітом, деструкцією частини острівців Лангерганса (мал. 1), зниженням у B-клітинах вмісту інсуліну і збільшенням у A-клітинах глюкагону і D-клітинах соматостатину (табл. 1). Більш помітні зміни спостерігались у самок. Динаміка тесту толерантності свідчила про порушення процесу утилізації глюкози (див. табл. 1), хоч її базальна концентрація у крові істотно не змінювалася, тобто виразні зміни в ендокринній частині підшлункової залози виникали до появи чітких ознак цукрового діабету у щурів лінії Вістар із помірним перебігом захворювання, що описано нами раніше [5, 6]. За цих умов спостерігалось деяке зниження морфофункціональної активності нейронів СОЯ (табл. 2, 3), що проявлялось зменшенням окремих морфометричних показників і вмісту нуклеїнових кислот у клітинах та їх ядерцях. У той же час у ПВЯ морфофункціональна активність нейронів зростала, особливо у самок, що проявлялось підвищен-

ням значень морфометричних показників. Таким чином, реакція нейронів СОЯ і ПВЯ, які є переважно вазопресинсинтезуючими [21] і мають спільне філогенетичне походження [11, 21, 22], була протилежною. Однак, незважаючи на спільне походження, ці утворювання відрізняються своїми еферентними проєкціями: аксони нейронів СОЯ спрямовуються переважно до



Мал. 1. Ендокринні клітини острівців Лангерганса підшлункової залози мишей лінії реакція непрямої імуофлюоресценції з моноклональними антитілами до інсуліну; клітин, зниження інтенсивності флюоресценції; в — В-клітини гомозиготних мишей, мишей, реакція непрямої імуофлюоресценції з антисироваткою до глюкагону; д — А-клітини акція непрямої імуофлюоресценції з антисироваткою до соматостатину.

внутрішньої зони серединного підвищення гіпоталамуса [21, 22] і далі до нейрогіпофіза, звідки гормон надходить у кровотік, здійснюючи свій вплив на периферичні органи. Аксони ПВЯ спрямовуються переважно до зовнішньої зони серединного підвищення [21, 22], що дозволяє гормонам, які транспортуються сюди, брати участь у гіпоталамічній регуляції функцій передньої долі гіпофіза і, перш за все, секреції АКТГ і відповідно



C57BL/KsJ. Об. 40, ок. 7: *a* — В-клітини гетерозиготних мишей без введення стрептозотоцину; *б* — В-клітини гетерозиготних мишей після введення стрептозотоцину, деструкція частини гіпертрофія острівця, зниження інтенсивності флюоресценції; *г* — А-клітини гетерозиготних гомозиготних мишей, збільшення числа клітин; *е* — Д-клітини гіпертрофованого острівця, ре-

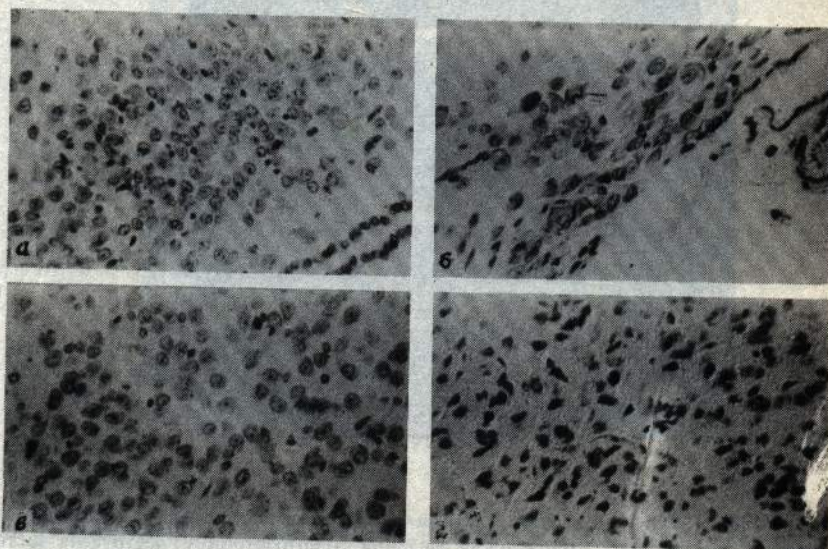
Таблиця 1. Вміст глюкози в крові і гормонів в ендокринних клітинах острівців Лангерганса у мишей лінії C57BL/KsJ ($M \pm m$)

Група тварин	Глюкоза, ммоль/л	Тест толерантності	Гормони		
			Інсулін у В-клітинах ум. мк од.	Глюкагон у А-клітинах, ум. мк од.	Соматостатин у Д-клітинах, ум. мк од.
Гетерозиготні миші без введення стрептозотоцину					
самці	4,98±0,37	4,41±0,29	1239,8±15,1	1728,7±22,9	662,1±19,1
самки	4,64±0,24	4,12±0,34	1609,4±10,2	1698,9±18,5	1193,0±19,6
з введенням стрептозотоцину					
самці	5,64±0,31	5,81±0,46	650,7±18,2***	1781,3±18,7	980,8±20,4***
самки	5,97±0,32*	6,04±0,71	699,7±15,0***	1952,5±19,2***	1498,4±27,5***
Гомозиготні миші					
самці	9,81±0,69**	11,5±0,94	908,3±20,1***	1829,1±21,4**	1398,4±22,5***

* $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ тут і в табл. 2 і 3.

глюкокортикоїдів. Відомо, що розвиток цукрового діабету у мишей супроводжується підвищенням у крові концентрації кортикостерону [17], що можливо пов'язано з впливом вазопресину. У нейронах ВМЯ практично не спостерігалось вірогідних змін морфометричних показників (див. табл. 2), вміст нуклеїнових кислот у клітинах та їх ядерця достовірно зменшувався (див. табл. 3), відзначалась поява окремих нейронів із ознаками дегенерації (мал. 2). Зміни стану нейронів ЛГД не мали чіткої закономірності. Аналогічні зміни в ВМЯ і ЛГД отримано нами у щурів із цукровим діабетом.

У гомозиготних самців розвиток цукрового діабету 2-го типу супроводжувався гіперглікемією, істотною зміною тесту толерантності до глюкози за



Мал. 2. Ядра гіпоталамуса мишей лінії C57BL/KsJ. Об. 40, ок. 10: а — паравентрикулярне ядро; б — супраоптичне ядро; в — вентромедіальне ядро у гетерозиготних мишей без введення стрептозотоцину; г — вентромедіальне ядро у гомозиготних мишей — дегенеруючі нейрони.

Таблиця 2. Морфофункціональний стан нейронів ядер гіпоталамуса у мишей лінії C57BL/KsJ (M±m)

Група тварин	Супраоптичне ядро гіпоталамуса				Паравентиккулярне ядро гіпоталамуса			
	клітина	цитоплазма	ядро	ядерце	клітина	цитоплазма	ядро	ядерце
Гетерозиготні без введення стрептозотину								
самці	581,5± ±18,8	388,9± ±16,4	192,6± ±6,8	6,95± ±0,39	501,0± ±11,6	302,9± ±10,3	198,0± ±6,0	2,76± ±0,25
самки	568,9± ±15,1	399,9± ±14,4	168,9± ±5,0	5,68± ±0,31	482,8± ±12,6	308,9± ±12,5	173,8± ±5,3	3,10± ±0,23
з введенням стрептозотину								
самці	524,2± ±15,0*	350,3± ±13,5	173,8± ±6,0*	5,93± ±0,38	535,2± ±14,5	334,6± ±11,8	200,6± ±6,7	2,74± ±0,24
самки	539,2± ±2,4	384,0± ±18,5	155,1± ±7,4	5,89± ±0,48	660,2± ±17,5***	433,1± ±13,9***	227,0± ±6,7***	8,55± ±0,55***
Гомозиготні								
самці	616,1± ±20,5	403,1± ±17,6	212,9± ±7,5*	7,18± ±0,54	96,6± ±1,11	285,8± ±12,9	185,7± ±7,3	4,54± ±0,33***
Група тварин	Вентомедіальне ядро гіпоталамуса				Латеральна гіпоталамічна ділянка			
	клітина	цитоплазма	ядро	ядерце	клітина	цитоплазма	ядро	ядерце
Гетерозиготні без введення стрептозотину								
самці	540,5± ±15,9	333,2± ±12,8	202,2± ±7,0	7,69± ±0,48	444,7± ±14,7	305,5± ±12,5	139,2± ±5,2	4,57± ±0,30
самки	511,3± ±14,0	314,0± ±10,5	197,2± ±7,0	6,00± ±0,54	452,0± ±11,8	285,7± ±10,2	166,3± ±5,9	7,14± ±0,60
з введенням стрептозотину								
самці	575,3± ±14,1	348,6± ±11,0	226,7± ±7,1	7,54± ±0,53	437,6± ±12,5	261,9± ±10,2**	175,6± ±7,2	5,08± ±0,38***
самки	515,2± ±12,8	321,5± ±10,8	193,6± ±6,1	5,86± ±0,49	445,0± ±13,0	275,0± ±11,3	170,0± ±6,0	4,94± ±0,38***
Гомозиготні								
самці	521,8± ±16,4	306,9± ±12,2	214,9± ±7,9	6,40± ±0,50	526,1± ±21,3***	346,8± ±17,8	179,3± ±9,5***	6,14± ±0,48**

діабетичним типом, гіперфагією і ожирінням. У підшлунковій залозі з'являлися велетенські острівці Лангерганса (див. мал. 1), у В-клітинах вміст інсуліну внаслідок активної секреції гормону був вірогідно знижений порівняно з його вмістом у клітинах гетерозиготних мишей 2-ї групи з 1-м типом захворювання (див. табл. 1). Ці факти в певній мірі з'ясовують механізми гіперінсулінемії, яка спостерігається у тварин з діабетом 2-го типу. Характерним було не тільки збільшення вмісту глюкагону в А-клітинах, але й збільшення числа самих А-клітин в острівцях Лангерганса (див. мал. 1), що тим самим підкреслює важливу роль панкреатичного глюкагону в

Таблиця 3. Вміст нуклеїнових кислот в ядрах гіпоталамуса у мишей лінії C57BL/KsJ

Група тварин	Супраоптичне ядро гіпоталамуса		Паравентиккулярне ядро гіпоталамуса	
	клітина	ядерце	клітина	ядерце
Гетерозиготні без введення стрептозоточину				
самці	1121,7±26,5	97,9±1,63	1125,0±10,9	96,7±0,97
самки	1357,7±14,9	94,7±0,76	1070,4±8,1	94,1±0,68
з введенням стрептозоточину				
самці	1100,5±19,9	87,0±1,43***	969,0±11,9***	78,3±0,84***
самки	1273,3±20,7**	87,1±1,34***	1117,5±10,9***	82,6±0,79***
Гомозиготні				
самці	1237,5±16,8***	96,6±1,11	1167,6±10,2**	90,1±0,86***

Група тварин	Вентимедіальне ядро гіпоталамуса		Латеральна гіпоталамічна ділянка	
	клітина	ядерце	клітина	ядерце
Гетерозиготні без введення стрептозоточину				
самці	1017,9±18,3	85,6±1,09	730,4±14,9	92,8±1,95
самки	1165,4±13,8	90,9±0,86	912,6±19,1	79,5±1,43
з введенням стрептозоточину				
самці	796,8±12,9***	68,0±0,97***	721,3±12,4	77,0±1,22***
самки	984,4±12,5***	82,7±1,23***	667,3±12,9***	75,3±1,59*
Гомозиготні				
самці	1043,7±5,2	72,2±0,63***	774,3±14,6*	70,8±1,29***

патогенезі цукрового діабету. У Д-клітинах зростав вміст соматостатину. Таким чином, зміни в острівцях Лангерганса у мишей з 1-м і 2-м типами діабету, незважаючи на певну схожість у зрушеннях вмісту гормонів, все ж таки мали істотні відмінності, які торкалися, перш за все, активації процесу проліферації. В- і А-клітин, що відзначалося також іншими дослідниками [15] і більш високим ступенем глікемії. За цих умов підвищувалася морфсфункціональна активність СОЯ і ПВЯ одночасно, що не було характерним для мишей з діабетом 1-го типу. Ці зміни свідчили про посилення секреції вазопресину в зовнішню та внутрішню зони серединного підвищення гіпоталамуса і, відповідно, в системний кровотік і передню долю гіпофіза. Це підтверджено нашими дослідженнями на щурах лінії Вістар [6], у яких при цукровому діабеті спостерігалось паралельне підвищення морфогістохімічних показників вазопресин-, окситоцин- і кортиколіберинсинтезуючих нейронів СОЯ і ПВЯ з відповідним підвищенням рівня цих гормонів у крові та серединному підвищенні гіпоталамуса. Відомо, що вазопресин спроможний стимулювати секрецію інсуліну [16], яка проявляється лише при підвищенні концентрації в крові глюкози більше 7 ммоль/л [16]. Цей факт добре узгоджується з нашими результатами, тому що при нормоглікемії у мишей з 1-м типом діабету морфо-

функціональна активність СОЯ навіть дещо знижувалась, а у гомозиготних тварин при гіперглікемії відбувалось її підвищення. Посилення секреції вазопресину призводить також до стимуляції глікогенолізу і глюконеогенезу в печінці і зниженню в ній синтезу глікогену [1], підвищенню секреції глюкагону [23], а також параадепогіпофізарної активації функції кори надниркових залоз і, відповідно, гіперсекреції глюкокортикоїдів [7]. Останнє, можливо, є одним із механізмів розвитку інсулінорезистентності, яка характерна для цього типу діабету [4]. Разом із вазопресином у СОЯ і ПВЯ синтезуються окситоцин, вплив якого на підвищення активності А-клітин [24] і активацію засвоєння глюкози клітинами жирової тканини (тобто інсуліноподібна дія) добре відомі, а також CRF, який, з одного боку, стимулює систему гіпофіз — наднирникові залози, а з другого боку, — секрецію інсуліну [20].

Значних змін морфометричних показників нейронів ВМЯ не відзначалося, хоч вміст нуклеїнових кислот в ядерцях зменшувався (див. табл. 2,3). Однак, у цьому ядрі з'являлося велике число дегенеруючих нейронів (див. мал. 2), що свідчило про пригнічення його активності. У той же час у тварин із діабетом 2-го типу відзначалось підвищення морфофункціональної активності ЛГД (див. табл. 2). Відомо, що руйнування ВМЯ призводить до розвитку гіперінсулінемії внаслідок посилення його біосинтезу в В-клітинах і ожиріння [10, 14], а стимуляція викликає протилежні зміни [14]. Стимуляція ЛГД у інтактних тварин викликає гіпоглікемію, але при цукровому діабеті спостерігається розвиток гіперглікемії [8]. Треба також враховувати важливу роль цих двох утворень у регуляції харчової поведінки і споживанні їжі, бо відомо, що ВМЯ і ЛГД топографічно збігаються з центрами насити і апетиту відповідно [9] і мають міцні зв'язки один з одним [9]. Очевидно, деякі механізми розвитку цукрового діабету 2-го типу у гомозиготних машей лінії C57BL/KsJ пов'язані з порушенням гіпоталамічного рівня регуляції стану ендокринної частини підшлункової залози у вигляді зниження пригнічуючого впливу на неї і ЛГД з боку ВМЯ і відповідно з посиленням парасимпатичних впливів дорсального комплексу n. vagus на острівці Лангерганса та підвищенням споживання їжі внаслідок активації центру апетиту, а також розвитком інсулінорезистентності при надлишку глюкокортикоїдів [18].

Проведені дослідження свідчать про те, що розвиток цукрового діабету у мишей лінії C57BL/KsJ супроводжується значними взаємозв'язаними змінами з боку структур гіпоталамуса та ендокринної частини підшлункової залози. Ступінь виразності цих змін, поєднання активації або пригнічення морфофункціональної активності тих чи інших структур залежать від типу діабету, а також від рівня глікемії і вмісту гормонів острівців Лангерганса. Наші результати наочно показують, що в патогенезі захворювання важливу роль відіграють як нейросекреторні ядра гіпоталамуса (СОЯ і ПВЯ), що мають здатність секретувати нейрогормони (вазопресин, окситоцин, кортиколиберин), які спроможні самі брати участь у регуляції ендокринної функції підшлункової залози і гомеостазі глюкози, так і ядра, які не є нейросекреторними (ВМЯ і ЛГД). Проте останнім належить важлива роль у нервовій регуляції споживання їжі і стану В-клітин. Отже, регуляція ендокринної функції підшлункової залози і сполучених із нею реакцій обміну речовин боку гіпоталамуса може забезпечуватися, принаймні, двома механізмами — нейрогуморальним, пов'язаним із секрецією гормонів, і нервовопровідниковим, що забезпечує адекватний потребам організму метаболізм вуглеводів і жирів.

Yu.M.Kolesnik, A.V.Abramov

INTERRELATION OF HYPOTHALAMIC STRUCTURES AND PANCREATIC ENDOCRINE FRACTION IN DIABETIC MICE OF THE C57BL/KsJ LINE

Interrelation between the hypothalamic nuclei and pancreatic endocrine fraction has been studied in mice of C57BL/KsJ line which were hetero- and homozygotic by diabetic gene *db*. The immunocytochemical method was used to determine content of insuline, glucagone and somatostatine in the Langergance islet cells and morphohistochemical methods were used to estimate the state of hypothalamic structures. It has been shown that regulation of the pancreatic endocrine function and metabolic processes in which it participates by the hypothalamus may be provided at least by two mechanisms: neurohormonal one, connected with hormone secretion from paraventricular and supraoptic nuclei, and neuroconductory mechanism, connected with the ventromedial nucleus and lateral hypothalamic region.

Medical Institute, Zaporozhie,
Ministry of Public Health

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Абельсон Ю.О. Метаболическое действие нейрогипофизарных гормонов // Успехи физиол. наук. — 1985. — 16, № 2. — С. 33—60.
2. Агроскин Л.С., Папаян Г.В. Цитометрия. Аппаратура и методы анализа клеток по светопоглощению. — Л.: Наука, 1977. — 295 с.
3. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях гипоталамической нейросекреторной и вегетативной нервной систем в регуляции эндокринной и гомеостатической функций // Морфология. — 1992. — 102, № 3. — С. 5—39.
4. Баранов В.Г., Соколовсверова И.М., Гаспарян Э.Г. и др. Экспериментальный сахарный диабет. Роль в клинической диабетологии. — Л.: Наука, 1983. — 240 с.
5. 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.
6. Колесник Ю.М., Орестенко Ю.Н., Абрамов А.В. Состояние вазопрессин-, окситоцин- и кортиколиберинсинтезирующих структур гипоталамуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс разного пола // Пробл. эндокринологии. — 1993. — 39, № 1. — С. 34—48.
7. Поленов А.Л., Бельский М.А., Кузик В.В. О реальности парааденогипофизарного пути гипоталамической нейрогормональной регуляции функций периферических эндокринных желез у *Alamnia*: Тез. докл. III Всес. конф. по нейроэндокринологии (Харков, 3—5 октября 1988). — Л., 1988. — 186 с.
8. Сокур В.Д., Пономаренко Л.Н. Роль парасимпатической нервной системы в обеспечении регуляции углеводного обмена передним гипоталамусом // Пробл. физиологии гипоталамуса: Респ. межведомст. сб. — К., 1990. — Вып. 24. — С. 19—23.
9. Татонь Я. Ожирение. Патопфизиология, диагностика, лечение. — Варшава, 1981. — 363 с.
10. Темпермен Дж., Темпермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. Вводный курс: Пер. с англ. — М.: Мир, 1989. — 656 с.
11. Altman J., Bayer S.A. Development of the diencephalon in the rat. I. Autoradiographic study of the time of origin and settling patterns of neurons of the hypothalamus // J. Comp. Neurol. — 1978. — 182, № 4. — P. 945—972.
12. Baskin D.G., Woods S.C., West D.B. et al. Immunocytochemical detection of insulin in rat hypothalamus and its possible uptake from cerebrospinal fluid // Endocrinology. — 1983. — 113, № 4. — P. 1818—1825.
13. Corp E.S., Woods S.C., Porte Jr. D. et al. Localization of 125I-insulin binding sites in the rat hypothalamus by quantitative autoradiography // Neurosci. Lett. — 1986. — 70, № 4. — P. 17—22.
14. Cox J.E., Sims J.S. Ventromedial hypothalamic and paraventricular nucleus lesions damage a common system to produce hyperphagia // Behav. Brain Res. — 1988. — 28, № 3. — P. 297—308.
15. Figueroa C.D., Taberner P.V. Hypertrophy of islets in the pancreas of obese diabetic male GBA/Ca mice // J. Physiol. — 1990. — 422. — P. 83.
16. Gao Z.-Y., Drews G., Nenguin M. et al. Mechanisms of the stimulation of insulin release by arginin-vasopressin in normal mouse islets // J. Biol. Chem. — 1990. — 265, № 26. — P. 15724—15730.
17. Guillaume-Gentil C., Rohner-Jeanrenaud F., Jeanrenaud B. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal axis in male genetically obese (fa/fa) rats // Diabetologia. — 1989. — 32, № 7. — P. 494A.