

Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов, С. Д. Тржецинський,
О. В. Ганчева

Стан окситоцинсинтезуючої системи гіпоталамуса щурів з цукровим діабетом, які піддавалися гіпоксичним тренуванням

На крысах линии Вистар изучено состояние окситоцинсинтезирующей системы гипоталамуса, представленной супраоптическим, заднемедиальным и передним крупноклеточными субъядрами паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Оценивали состояние этой системы при помощи морфометрических исследований и выявления окситоцинсинтезирующих нейронов методом непрямой иммунофлюоресценции с количественным определением в них и срединном возвышении гипоталамуса иммунореактивного окситоцина. Показано, что интервальные гипоксические тренировки оказывают корректирующее влияние на течение экспериментального сахарного диабета. В этом процессе активную роль играет усиление синтеза и секреции окситоцина. Интервальные гипоксические тренировки интактных животных вызывают повышение содержания иммунореактивного окситоцина в нейронах супраоптического (СОЯ), паравентрикулярного (ПВЯ) ядер и срединного возвышения гипоталамуса без изменений объемов ядершек нейронов. При сахарном диабете концентрация окситоцина в нейронах увеличена в меньшей степени, однако объемы ядершек были значительно увеличены. Интервальные гипоксические тренировки животных с диабетом вызывали наиболее выраженное повышение содержания окситоцина в нейронах и срединном возвышении гипоталамуса, что свидетельствовало о высоком уровне синтетической и секреторной активности окситоцинсинтезирующей системы.

Вступ

В останні роки в з'являються нові дані, які свідчать про значно більшу кількість ефектів класичного нейрогормону окситоцину, ніж добре відомий його вплив на мускулатуру матки та процеси лактації. Деякі автори [24] відзначають, що за умов, які відрізняються від фізіологічних (стрес, патологія), роль окситоцину може значно зростати і на перший план виступають його ефекти, пов'язані з регулюючим впливом цього гормону на діяльність ендокринних залоз і метаболізм, зокрема, ендокринної функції підшлункової залози, вуглеводного та жирового обміну [15, 24]. Але стан окситоцинсинтезуючої системи гіпоталамуса, нейрони якої зосереджені в основному в супраоптичному (СОЯ), а також великоклітинному передньому (ПК) і задньомедіальному (ЗМК) суб'ядрах паравентрикулярного ядра (ПВЯ) гіпоталамуса [21, 22], за умов цукрового діабету та його корекції детально не вивчався.

Метою нашої роботи було дослідження великоклітинної окситоцинсинтезуючої системи гіпоталамуса у тварин з цукровим діабетом, який коригувався за допомогою інтервальних гіпоксичних тренувань.

© Ю. М. Колесник, А. В. Абрамов, С. Д. Тржецинський, О. В. Ганчева, 1999

Методика

Дослідження виконано на щурах лінії Вістар масою 200–230 г в осінньо-зимовий період, які знаходилися на стандартному раціоні харчування за умов вільного доступу до їжі. Тварини були поділені на чотири експериментальні групи: I група – інтактні тварини (контроль), II – тварини, що піддавалися гіпоксичним тренуванням протягом трьох тижнів, III – тварини з експериментальним цукровим діабетом тривалістю 5 тиж, IV – тварини з цукровим діабетом, які з 15-ї доби піддавалися гіпоксичним тренуванням упродовж трьох тижнів. Цукровий діабет (легкий перебіг) моделювали за допомогою стрептозотоцину [3]. Гіпоксичні тренування здійснювали в барокамері щодобово протягом шести годин, при цьому pO_2 у першу добу тренувань відповідало «висоті» 1000 м, на другу добу – 2000 м, на третю – 3000 м, на четверту – 4000 м, п'яту – 5000 м, шосту і до 21-ї доби – 6000 м [4].

Досліджували нейрони СОЯ, суб'ядер ПК і ЗМК ПВЯ, а також серединного підвищення гіпоталамуса. Ідентифікацію окситоцинсинтезуючих нейронів в гіпоталамусі та імунореактивних волокон у серединному підвищенні здійснювали за допомогою антисироватки до цього гормону (фірми «Amersham», Англія), використовуючи метод непрямой імунofлюоресценції. Вторинними антитілами були IgG кози проти імуноглобулінів кролика, кон'юговані з FITC (фірми «Amersham», Англія). Дослідження проводилося на серійних зрізах гіпоталамуса, товщиною 12 мкм, які містили СОЯ, ПВЯ і серединне підвищення. Про стан синтетичної та секреторної функції окситоцинсинтезуючих нейронів судили за вмістом у них окситоцину, а також його концентрації в серединному підвищенні гіпоталамуса. Вміст окситоцину, прямо пропорційний інтенсивності флюоресценції, визначали на комп'ютерній цитофотометричній системі на базі цитоспектрофлюориметра ЛЮАМ-И2 фірми «ЛОМО», Росія). Використовували зонд площею 125 мкм². Перед дослідженням окситоцинсинтезуючих нейронів визначали інтенсивність неспецифічної флюоресценції. Для виключення методичних артефактів вивчали по два сусідніх серійних зріза з триразовим вимірюванням вмісту гормону. Визначення концентрації окситоцину в серединному підвищенні гіпоталамуса здійснювали за допомогою зонду площею 125 мкм² по ходу імунореактивних терміналей і виражали в умовних мікроодинах.

Морфометричні дослідження нейронів ПК і ЗМК ПВЯ (об'єми ядерець і вміст у них нуклеїнових кислот) здійснювали на зрізах гіпоталамуса товщиною 4 мкм. Для виявлення нуклеїнових кислот зрізи були зафарбовані галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном. Вміст нуклеїнових кислот виражали в умовних мікроодинах. Для проведення цієї частини дослідження використовували комп'ютерну систему цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (ZEISS-KONTRON ELEKTRONIK, ФРН), яка за допомогою високочутливої телекамери COHU-4722 (США) була зв'язана з мікроскопом AXIOSKOP (ZEISS, ФРН).

Результати досліджень статистично обробляли з використанням стандартного пакету програм Excel 5. Для оцінки вірогідності різниці використовували критерій t Стюдента.

Результати та і

Розвиток цукрової ту толерантності до інсуліну, збільшен нах з відповідними тобто спостерігал

У тварин з дво в нейронах СОЯ, (табл. 1). У той ж вмісту в них нукл тварин з п'яти тиж збільшувався порів строком хвороби (д ядерець і вмісту в н рах ПВЯ (див. табл. цину відзначалося. Всі ці зміни відбува ну в серединному п беті відбувалося пі, системи ПВЯ і СО.

Інтервальні гі синтез інсуліну, сти концентрацію глюкози тинами, а у тварин герганса і секрецію поновлювали конце [1, 2, 4]. У інтактни в нейронах СОЯ і ПК ПВЯ і ЗМК П

Таблиця 1. Вм супраопт і серед

Група тварин	
Інтактні тварини (контроль)	Тварини, які піддавалися гіпоксичним тренуванням протягом
	2 тиж
	5 тиж
Тварини з експериментальним цукровим діабетом, які піддавалися гіпоксичним тренуванням	

Примітка. Тут і в контролем.

Результати та їх обговорення

Розвиток цукрового діабету характеризувався гіперглікемією, порушенням тесту толерантності до глюкози, деструкцією β -клітин зі зменшенням вмісту в них інсуліну, збільшенням вмісту глюкагону в α -клітинах і соматостатину в δ -клітинах з відповідними змінами концентрації цих гормонів в периферичній крові, тобто спостерігалися всі ознаки цукрового діабету [1, 2, 4].

У тварин з двотижневою тривалістю патологічного стану вміст окситоцину в нейронах СОЯ, ПВЯ та в серединному підвищенні вірогідно зменшувалися (табл. 1). У той же час відзначалося вірогідне збільшення об'ємів ядерців і вмісту в них нуклеїнових кислот у нейронах ПК і ЗМК ПВЯ (табл. 2). У тварин з п'ятижневим діабетом вміст окситоцину в нейронах ПВЯ вірогідно збільшувався порівняно з контролем і зі значеннями у тварин з двотижневим строком хвороби (див. табл. 1). При цьому спостерігалось збільшення об'ємів ядерців і вмісту в них нуклеїнових кислот в обох окситоцинсинтезуючих суб'ядрах ПВЯ (див. табл. 2). У нейронах СОЯ вірогідне підвищення вмісту окситоцину відзначалося тільки порівняно з двотижневим строком перебігу діабету. Всі ці зміни відбувалися за умов вірогідного збільшення концентрації окситоцину в серединному підвищенні гіпоталамуса. Таким чином, при цукровому діабеті відбувалося підвищення функціональної активності окситоцинсинтезуючої системи ПВЯ і СОЯ.

Інтервальні гіпоксичні тренування (ІГТ) у інтактних щурів посилювали синтез інсуліну, стимулювали новоутворення β -клітин, вірогідно знижували концентрацію глюкози в крові, незважаючи на активацію секреції глюкагону α -клітинами, а у тварин з діабетом крім цього гальмували деструкцію острівців Лангерганса і секрецію контрінсулярних гормонів – глюкагону та глюкокортикоїдів, поновлювали концентрацію інсуліну в крові з відповідним зниженням глікемії [1, 2, 4]. У інтактних тварин за цих умов вірогідно підвищувався вміст окситоцину в нейронах СОЯ і ПВЯ (див. табл. 1), нуклеїнових кислот в ядерцях нейронів ПК ПВЯ і ЗМК ПВЯ (див. табл. 2), концентрація гормону в серединному

Таблиця 1. Вміст імунореактивного окситоцину (ум. мкод.) у нейронах супраоптичного (СОЯ), паравентрикулярного ядер (ПВЯ) і серединному підвищенні гіпоталамуса щурів ($M \pm m$)

Група тварин	СОЯ	ПВЯ	Серединне підвищення
Інтактні тварини (контроль)	749,3 $\pm$ 17,3	765,2 $\pm$ 23,1	1692,9 $\pm$ 35,9
Тварини, які піддавалися гіпоксичним тренуванням	960,4 $\pm$ 29,4***	1132,2 $\pm$ 27,2***	1828,4 $\pm$ 29,2*
Тварини з експериментальним діабетом протягом			
2 тиж	572,5 $\pm$ 20,5***	639,7 $\pm$ 29,0**	1559,9 $\pm$ 23,1*
5 тиж	656,5 $\pm$ 25,1*	1091,6 $\pm$ 22,6***	1711,8 $\pm$ 31,9
Тварини з експериментальним діабетом, які піддавалися гіпоксичним тренуванням	1037,4 $\pm$ 24,4***	1023,2 $\pm$ 33,1***	1946,6 $\pm$ 28,8***

Примітка. Тут і в табл. 2 * $P < 0,005$, ** $P < 0,01$, *** $P < 0,001$ порівняно з контролем.

підвищенні гіпоталамуса. Ці факти свідчать про посилення процесів синтезу і секреції окситоцину при гіпоксичних тренуваннях, яке було виражене меншою мірою, ніж при цукровому діабеті. Для порівняння можна відзначити, що показники стану великоклітинних вазопресинсинтезуючих нейронів ПВЯ відображали зниження їх активності, про що свідчило зменшення об'ємів ядерець і концентрації вазопресину в крові [1].

У тварин з цукровим діабетом ІГТ, які здійснювалися з 15-ї доби розвитку патологічного стану, викликали в нейронах СОЯ, ПВЯ і в серединному підвищенні гіпоталамуса збільшення вмісту окситоцину, при цьому концентрація гормону була найбільш високою порівняно з попередніми серіями експериментів (див. табл. 1). Об'єми ядерець нейронів ПК ПВЯ зменшувалися до рівня контролю, а ЗМК ПВЯ залишалися вірогідно збільшеними (див. табл. 2), що у сукупності з результатами імуноцитохімічних досліджень свідчило про високу синтетичну та секреторну активність окситоцинсинтезуючих нейронів.

Таким чином, проведені дослідження показали зміни функціональної активності окситоцинсинтезуючої системи гіпоталамуса залежно від стану ендокринної функції підшлункової залози. Аналіз літературних даних з урахуванням одержаних експериментальних фактів дозволяє передбачити кілька механізмів можливої участі окситоцинсинтезуючої системи гіпоталамуса в регуляції ендокринної функції підшлункової залози. Так, за умов гіпоглікемії, що спостерігалася при ІГТ інтактних тварин, можливо, переважають периферичні ефекти окситоцину, пов'язані зі стимуляцією секреції глюкагону α -клітинами підшлункової залози [11, 20], процесів глікогенолізу і глюконеогенезу в печінці [14, 20], які спрямовані на адекватне постачання тканин енергетичними субстратами, в тому числі глюкозою. З цим припущенням добре узгоджуються дані про стимуляцію синтетичних і секреторних процесів в окситоцинергічних нейронах ПВЯ при

гіпоглікемії, яку вості проявляти глюкози в адипоцити окситоцину на функції проліферації [9]. У серединному підвищенні мірою сприяє п-клітин.

Однак ефекти концентрації окситоцину в яких вірогідно при цукровому діабеті окситоцину надниркові залози ефекти кортикоостероїдів той же час, гіпоглікемію гормонів системи контрінсулярні ефекти окситоцину.

Слід також окситоцину, який сам в тих же нейронах окситоцинний ефект, пов'язаний нейронів ПВЯ до не мають найвищу секреції гормону [18]. Однак при цукровому діабеті Існує принаймні окситоцин пов'язаний з його [10, 19], а останній при діабеті у щурів го ядра *n. vagus*, діабетом.

Все сказане окситоцинів до «некласичних» бачає подальше дослідження нічного введення окситоцину і діабетичних тварин дослідженні.

Yu. M. Kolesnikov
THE STATE
SYSTEM IN
TRAINING

The state of
investigating
oxytocin-cont

Таблиця 2. Морфометричні показники стану нейронів великоклітинних суб'ядер паравентрикулярного ядра щурів ($M \pm m$)

Група тварин	Об'єм ядерець нейронів, мкм ³	Вміст нуклеїнових кислот, ум. мккод.
Переднє		
Інтактні тварини (контроль)	7,02 $\pm$ 0,55	95,8 $\pm$ 1,82
Тварини, які піддавалися гіпоксичним тренуванням	6,50 $\pm$ 0,62	3,2 $\pm$ 1,57***
Тварини з експериментальним діабетом протягом		
2 тиж	9,50 $\pm$ 0,42**	100,4 $\pm$ 1,09
5 тиж	9,27 $\pm$ 0,52*	112,3 $\pm$ 1,32***
Тварини з експериментальним діабетом, які піддавалися гіпоксичним тренуванням	6,77 $\pm$ 0,48	97,4 $\pm$ 1,3
Задньомедіальне		
Інтактні тварини (контроль)	5,19 $\pm$ 0,25	88,7 $\pm$ 1,36
Тварини, які піддавалися гіпоксичним тренуванням	5,77 $\pm$ 0,37	107,1 $\pm$ 1,47***
Тварини з експериментальним діабетом протягом		
2 тиж	10,23 $\pm$ 0,44***	97,1 $\pm$ 1,38***
5 тиж	12,01 $\pm$ 0,34***	117,7 $\pm$ 1,24***
Тварини з експериментальним діабетом, які піддавалися гіпоксичним тренуванням	10,61 $\pm$ 0,41***	111,7 $\pm$ 1,34***

лення процесів синтезу і
е було виражене меншою
можна відзначити, що по-
х нейронів ПВЯ відобра-
шення об'ємів ядерця і

лися з 15-ї доби розвитку
Я і в серединному підви-
цьому концентрація гор-
серіями експериментів
еншувалися до рівня кон-
ими (див. табл. 2), що у
кенів свідчило про високу
уючих нейронів.

зміни функціональної ак-
залежно від стану ендок-
них даних з урахуванням
бачити кілька механізмів
ламуся в регуляції ендок-
глікемії, що спостеріга-
периферичні ефекти ок-
α-клітинами підшлункової
езу в печінці [14, 20], які
ними субстратами, в тому
ться дані про стимуляцію
чних нейронах ПВЯ при

йонів великоклітинних
рів ($M \pm m$)

ядерця ів, мкм ³	Вміст нуклеїнових кислот, ум. мкод.
$0,55 \pm 0,55$	$95,8 \pm 1,82$
$0,62 \pm 0,62$	$3,2 \pm 1,57^{***}$
$0,42^{**} \pm 0,42^{**}$	$100,4 \pm 1,09$
$0,52^{*} \pm 0,52^{*}$	$112,3 \pm 1,32^{***}$
$0,48 \pm 0,48$	$97,4 \pm 1,3$
$0,25 \pm 0,25$	$88,7 \pm 1,36$
$0,37 \pm 0,37$	$107,1 \pm 1,47^{***}$
$0,44^{***} \pm 0,44^{***}$	$97,1 \pm 1,38^{***}$
$0,34^{***} \pm 0,34^{***}$	$117,7 \pm 1,24^{***}$
$0,41^{***} \pm 0,41^{***}$	$111,7 \pm 1,34^{***}$

гіпоглікемії, яку моделювали введенням інсуліну [13]. Окситоцин має властивості проявляти інсуліноподібний ефект і таким чином сприяти надходженню глюкози в адипозити [14, 17]. Встановлено прямий стимулюючий вплив окситоцину на функцію β-клітин острівців Лангерганса [11], а також активацію їх проліферації [9]. Тому максимально підвищена концентрація окситоцину в серединному підвищенні, що спостерігалася при ІГТ тварин з діабетом, значною мірою сприяє покращанню їх стану, нормалізації вмісту глюкози та функції β-клітин.

Однак ефективність інсулінотропних ефектів окситоцину залежить від концентрації контрінсулярних гормонів АКТГ і глюкокортикоїдів [25], вміст яких вірогідно підвищується при цукровому діабеті [1]. Крім того, при цукровому діабеті окситоцин підсилює синтез і секрецію гормонів системи гіпофізу — надниркові залози [25]. На цьому фоні будуть посилюватися контрінсулярні ефекти кортикостероїдів і послаблюватися інсулінотропна дія окситоцину. В той же час, гіпоксичні тренування тварин з діабетом нормалізують концентрацію гормонів системи гіпофізу — надниркові залози [1]. В останньому випадку контрінсулярні ефекти кортикостероїдів будуть менш істотні, а інсулінотропні ефекти окситоцину, можливо, більше виражені.

Слід також враховувати можливість реалізації центральних ефектів окситоцину, який самостійно [7] або спільно з холецистокініном, який синтезується в тих же нейронах [23], є регулятором споживання їжі і проявляє анорексичний ефект, пов'язаний з еферентними проєкціями окситоцинсинтезуючих нейронів ПВЯ до нейронів вентромедіального ядра гіпоталамуса [21, 22], що мають найвищу серед гіпоталамічних нейронів щільність рецепторів до цього гормону [18]. Однак дегенеративні зміни в нейронах вентромедіального ядра при цукровому діабеті [5, 12] роблять неможливим реалізацію цього механізму. Існує принаймні ще один механізм дії окситоцину на синтез і секрецію інсуліну, пов'язаний з його впливом на нейрони дорсального моторного ядра *n. vagus* [10, 19], а останнього — на підшлункову залозу [8]. Нами встановлено [6], що при діабеті у щурів спостерігається гіпертрофія нейронів дорсального моторного ядра *n. vagus*, більш виражена на фоні гіпоксичних тренувань тварин з діабетом.

Все сказане робить зрозумілим підвищений в останні роки інтерес дослідників до «некласичних» ефектів окситоцину [3, 7, 15], що закономірно передбачає подальше дослідження цієї проблеми, наприклад, вивчення ефектів хронічного введення синтетичного аналога цього гормону на стан β-клітин у інтактних і діабетичних тварин. Про останнє ми повідомимо у нашому наступному дослідженні.

Yu. M. Kolesnik, A. V. Abramov, S. D. Trzhetzysky, O. V. Gancheva

THE STATE OF HYPOTHALAMIC OXYTOCIN-SYNTHESIZING SYSTEM IN RATS WITH DLABETUS MELLITUS UNDER HYPOXIC TRAINING CONDITIONS

The state of hypothalamic oxytocin-synthesizing system in Wistar rats were investigating. The morphometric measurements and immunocytchemical detection of oxytocin-containing cells was used for determining of the functional state of supraoptic

nucleus, anterior and posterio-medialis magnocellular subdivisions of paraventricular nucleus.

It was established intermittent hypoxic training exert positive influence on rats with experimental diabetes mellitus. This effects depending on increasing synthesis and secretion of hypothalamic oxytocin. Intermittent hypoxic training elevate contents of immunoreactive oxytocin without changing morphometric characteristics in neurons of supraoptic and paraventricular nuclei and median eminence of hypothalamus. In comparison oxytocin contents in these neurons elevate less significance in diabetic rats, but it was observed increasing of nucleolus volume in hypothalamic oxytocin-synthesizing neurons. Intermittent hypoxic training of diabetic rats stimulate more significance elevating oxytocin contents in hypothalamic neurons and median eminence that evidence high level activity of hypothalamic oxytocin-synthesizing system.

Zaporozhye State Medical University,
Ministry of Public Health of Ukraine

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Состояние вазопрессин-, окситоцин- и кортиколиберинсинтезирующих структур гипоталамуса у крыс с сахарным диабетом при гипоксических воздействиях // Физиол. журн. им. И.М.Сеченова. – 1993. – 79, № 9. – С. 34-42.
2. Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Эндокринная функция поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете у крыс и ее особенности при адаптации к гипоксии // Пробл. эндокринологии. – 1993. – 39, № 5. – С. 37-40.
3. 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.
4. Колесник Ю.М., Середенко М.М., Абрамов А.В. Гипоксические тренировки стимулируют новообразование В-клеток в поджелудочной железе и тормозят развитие сахарного диабета у крыс // Докл. Акад. Наук России. – 1995. – 343, № 1. – С. 127-129.
5. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Василенко Г.В., Жулинский В.А. Участие различных отделов гипоталамуса в патогенезе экспериментального сахарного диабета у крыс // Пробл. эндокринологии. – 1995. – 41, № 5. – С. 34-37.
6. Мельникова О.В., Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Морфофункциональное состояние нейронов голубого пятна и дорсального комплекса блуждающего нерва при гипоксических тренировках // Экспериментальна та клінічна фізіологія. Зб. наук. праць до 100-річчя кафедри фізіології. – Львів, 1995. – С. 226-227.
7. Benelli A., Bertolini A., Arletti R. Oxytocin-induced inhibition of feeding and drinking: No sexual dimorphism in rats // Neuropeptides. – 1991. – 20, № 1. – P. 57-62.
8. Berthoud H.R., Fox E.A., Powley T.L. Localization of vagal preganglionic that stimulate insulin and glucagon secretion // Amer. J. Physiol. – 1990. – 258, № 1, Pt. 2. – P. R160-R168.
9. Billestrup N., Nielsen J.H. The stimulatory effect of growth hormone, prolactin, and placental lactogen on b-cell proliferation is not mediated by insulin-like growth factor-1 // Endocrinology. – 1991. – 129, № 2. – P. 883-888.
10. Dreifuss J.J., Tribollet E., Dubois-Dauphin M., Raggenbass M. Neurohypophysial hormones: Neuronal effects in autonomic and limbic areas of the rat brain // Arch. Histol. Cytol. – 1989. – 252, Suppl. – P. 129-138.
11. Gao Z.Y., Drews G., Gerard M., Henquin J.C. Stimulatory effects of vasopressin and oxytocin in the endocrine pancreas // Diabetologia. – 1991. – 34, Suppl., № 2. – P. 25.

12. Garris D.R. hypothalam. 501, № 1. –
13. Griffond immunoreac Lett. – 1994
14. Hems D.A. 260. – P
15. Jenkins J.S. – 1991. – 3
16. Kiss J.L., pivotal role 1986. – 119
17. Knudtzon J. insulin and 104.
18. Kremarik hypothalam 35, № 2. –
19. Landgraf paraventricu R159.
20. Paolisso J., and B cell s 1989. – 14,
21. Silverman Rev.neurosc
22. Swanson I. paraventricu
23. Verbalis J.C. c-fos express // J. Neur
24. Widmaier E // Mol. A
25. Widmaier E in normal a 234, № 3. –

Запорізьк. ме
М-ва охорони

12. *Garris D.R.* Morphometric analysis of obesity (ob/ob)- and diabetes (db/db)-associated hypothalamic neuronal degeneration in C57BL/KsJ mice // *Brain Res.* – 1989. – **501**, № 1. – P. 162-170.
13. *Griffond B., Deraay A., Bahjaoui-Bounaddi M. et. al.* Induction of Fos-like immunoreactivity in rat oxytocin neurons following insulin injection // *Neurosci. Lett.* – 1994. – **178**, № 1. – P. 119-123.
14. *Hems D.A., Whitton P.D.* Control of hepatic glucogenolysis // *Physiol. Rev.* – 1980. – **260**. – P. 1-60.
15. *Jenkins J.S., Nussey S.S.* The role of oxytocin: present concepts // *Clin. Endocrinol.* – 1991. – **34**, № 6. – P. 515-525.
16. *Kiss J.L., Kanyicska B., Nagy G.Y.* The hypothalamic paraventricular nucleus has a pivotal role in regulation of prolactin release in lactating rats // *Endocrinology.* – 1986. – **119**, № 2. – P. 870-873.
17. *Knudtson J.* Acute effects of oxytocin and vasopressin on plasma levels of glucagon, insulin and glucose in rabbits // *Horm. Metab. Res.* – 1983. – **15**, № 2. – P. 103-104.
18. *Kremarik P., Freundmercier M.* Oxytocin and vasopressin binding-sites in the hypothalamus of the rat – histoautoradiographic detection // *Brain. Res. Bull.* – 1995. – **35**, № 2. – P. 195-203.
19. *Landgraf R., Malkinson T., Hom T.* Release of vasopressin and oxytocin by paraventricular stimulation // *Amer. J. Physiol.* – 1990. – **258**, № 1, Pt. 2. – P.R155-R159.
20. *Paolisso J., Sgambato S., Pussariello N. et. al.* Oxytocin increases arginine-induced A and B cell secretion in normal man and in diabetic subjects // *Diabet. Metabol.* – 1989. – **14**, № 2. – P. 104-107.
21. *Silverman A.-J., Zimmerman E.A.* Magnocellular neurosecretory system // *Ann. Rev. neurosci.* – 1983. – **6**. – P. 357-380.
22. *Swanson L.W., Sawchenko P.E.* Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei // *Ibid.* – P. 269-324.
23. *Verbalis J.G., Stricker E.M., Robinson A.G., Hoffman G.E.* Cholecystokinin activates c-fos expression in hypothalamic oxytocin and corticotropin-releasing hormone neurons // *J. Neuroendocrinol.* – 1991. – **3**, № 2. – P. 205-213.
24. *Widmaier E.P.* Endocrine control of glucose homeostasis in mammals: food for thought // *Mol. And Cell. Endocrinology.* – 1991. – **75**, № 1. – P. C1-C6.
25. *Widmaier E.P., Shah P.R., Lee G.* Interactions between oxytocin, glucagon and glucose in normal and streptozotocin-induced diabetic rats // *Regul. Peptides.* – 1991. – **234**, № 3. – P. 235-249.

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

Матеріал надійшов
до редакції 10.03.98