

дов приводит к увеличению содержания в крови иммунохимически определяемого инсулина.

2. Пероральное введение инсулинсодержащих липосом, состоящих из эквимольной смеси дипальмитоилфосфатидилхолина и дипальмитоилфосфатидилэтанола, в отличие от липосом из природных фосфатидилхолина и фосфатидилинозита вызывает снижение концентрации глюкозы в крови крыс с аллоксаниндуцированным диабетом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гребенников Ю. Б., Мошковский Ю. Ш. // Итоги науки и техники. Сер. Биоорганическая химия. — М., 1986. — Т. 7. — С. 255-291.
2. Липосомы в биологических системах / Под ред. Г. Грегориадиса, А. Аллисона. — М., 1983.
3. Axi J., Sarrach D., Zipper J. // Pharmazie. — 1983. — Bd 38. — S. 246-248.
4. Dapergolas G., Gregoriadis G. // Lancet. — 1976. — Vol. 2. — P. 824-827.
5. Dapergolas G., Neerunjun E. D., Gregoriadis G. // FEBS Lett. — 1976. — Vol. 63. — P. 235-239.
6. Gupta C. M., Radhakrishnan R., Khorana H. G. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1977. — Vol. 74. — P. 4315-4319.
7. Lowry O. H., Rosebrough N. J., Farr A. L., Randall R. J. // J. biol. Chem. — 1951. — Vol. 193. — P. 265-275.

8. Patel H. M., Ryman B. E. // FEBS Lett. — 1976. — Vol. 62. — P. 60-63.
9. Richards M. H., Gardner C. E. // Biochim. biophys. Acta. — 1978. — Vol. 543. — P. 508-522.
10. Vaskovsky V. E., Kostetsky E. Y., Vasendin I. M. // J. Chromatogr. — 1975. — Vol. 114. — P. 129-141.
11. Yang S. F., Freer S., Benson A. A. // J. biol. Chem. — 1967. — Vol. 242. — P. 477-484.

Поступила 20.06.94

A. A. Akhrem, M. S. Vorobyov, M. A. Kisel, I. S. Tsybovsky, Z. V. Zaborovskaya, Ye. A. Kholodova — HYPERINSULINEMIA IN RATS WITH ALLOXAN DIABETES AFTER ORAL ADMINISTRATION OF INSULIN-CONTAINING NEGATIVELY CHARGED LIPOSOMES

S u m m a r y. The effect of oral administration of insulin-containing negatively charged liposomes on the immunoreactive insulin level and glucose concentration in the blood of rats with alloxan diabetes was studied. Liposomes were formed from equimolar mixtures of either natural phosphatidylcholine and phosphatidylinositol or semisynthetic dipalmitoyl phosphatidylcholine and dipalmitoyl phosphatidylethanol. More than 70% of insulin was encapsulated in liposomes at initial molar lipid to insulin ratio 100:1. Oral administration of both liposomal species results in hyperinsulinemia. Hyperinsulinemia induced by liposomes from semisynthetic phospholipids is attended by a decrease of blood glucose concentration. No correlation between insulin level and glucose concentration in the rat blood after oral intake of phosphatidylinositol-containing liposomes is observed.

◆ ОБЗОРЫ

© Н. А. ШВЫРКОВА, 1995

УДК 616.379-008.64-092.9-07:616.83

Н. А. Швыркова

СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Лаборатория нейроэндокринной регуляции (руководитель — доктор мед. наук Н. А. Швыркова) НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина (дир. — акад. РАМН К. В. Судаков) РАМН Москва

После публикации данных об обнаружении инсулина в ткани мозга [36] резко возрос интерес к изучению роли инсулина в центральной нервной системе (ЦНС) [2,4] и изменений в ЦНС при сахарном диабете.

У больных сахарным диабетом установлена высокая частота психических нарушений [55]. Описаны осложнения со стороны нервной системы у детей, матери которых во время беременности были больны сахарным диабетом [3].

Выявлена роль инсулина в развитии и дифференцировке нейронов [35, 74], потенцировании синаптической активности [25], обмене катехоламинов [73], транскрипции генов в нервных клетках [20], что позволяет лучше понять механизм развития диабетической энцефалопатии.

В настоящем обзоре дан анализ результатов экспериментальных исследований ЦНС при диабете.

Функции ЦНС изучаются на самых разных уровнях, объектах и моделях: психологическое тестирование и изучение когнитивных процессов у людей, изучение индивидуального и зоосоциального поведения животных, обучения новым навыкам, морфологическое изучение мозга, исследование гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и его проницаемости, генетические и молекулярно-биологические исследования мозговой ткани, изучение содержания и обмена биологически активных веществ в мозге и рецепторов к ним, электрофизиологические исследования методами электроэнцефалографии, вызванных потенциалов и регистрации нейрональной активности. В обзоре рассмотрены результаты только аналитических методов изучения ЦНС.

Содержание инсулина и рецепторов к нему в мозговой ткани

Так как основным патогенетическим фактором в развитии сахарного диабета является прямая или опосредованная недостаточность инсулина в организме, естественным является вопрос о содержании инсулина и рецепторов к нему в мозго-

вой ткани при данной патологии. Однако в настоящее время данных по этому вопросу малочисленны и противоречивы. По данным I. Oomura и Н. Kita [66], содержание мозгового инсулина у крыс со стрептозотоциновым диабетом из-за большой варибельности и малого числа определений не отличается от такового у интактных животных. По данным других авторов, содержание инсулина в мозге при сахарном диабете не изменено [24, 37], снижено [54] или повышено [43].

Связывание инсулина мозговой тканью у генетически тучных Zucker-крыс (fa/fa) снижено в гипоталамусе и не изменено в коре больших полушарий уже в шестинедельном возрасте [60], снижено в обонятельной луковице у гетерозиготных (Fa/fa) и тучных (fa/fa) взрослых Zucker-крыс, а также в обонятельной луковице, коре больших полушарий и гипоталамусе у тучных Wistar Kyoto (fa/fa) крыс [29].

Связывание инсулина изолированными микрососудами мозга значительно снижено у крыс, получавших стрептозотин (СТЗ), в сравнении с контрольными животными [31]. Данные о связывании инсулина нейрональными и глиальными клетками у животных с диабетом мы не обнаружили. Однако имеется указание на ухудшение киназной активности инсулинового рецептора у крыс со стрептозотоциновым диабетом [77]. По-видимому, если не за счет продукции или содержания поступающего через ГЭБ инсулина в мозговой ткани, то за счет сниженного связывания его рецепторами при сахарном диабете в ЦНС имеется инсулиновая недостаточность.

Гематоэнцефалический барьер

В настоящее время уже нет сомнений в том, что инсулин проникает в мозг через ГЭБ [8, 26], более того, предлагается использовать инсулин как транспортер специфических лекарственных ЦНС при заболевании СПИДом [7]. Нарушению функции ГЭБ отводится важная роль в патогенезе таких ос-

ложнейший сахарного диабета, как отек мозга при диабетическом кетоацидозе [67].

Микроскопическое изучение структуры ГЭБ крыс со стрептозотоциновым диабетом выявило изменения терминальных отделов мозговых артериол, которые можно расценить как функциональные повреждения эндотелия сосудистой стенки [68].

Сравнение связывания 125 I-инсулина сосудами мозга у контрольных животных, крыс со стрептозотоциновым диабетом без лечения и получавших инсулин, выявило значительные различия. Наибольшее связывание наблюдали у животных контрольной группы ($21,1 \pm 1,8\%$ на 1 мг капиллярного белка), наименьшее — при нелеченом диабете ($14,8 \pm 1,9\%$ на 1 мг капиллярного белка; $p < 0,01$). Ежедневное введение 2 ЕД протамин-цинк-инсулина больным крысам повышало связывание 125 I-инсулина до $17,2 \pm 2,1\%$ на 1 мг капиллярного белка. С помощью анализа Скотчарда установлено снижение количества как высоко-, так и низкоаффинных мест связывания инсулина при сахарном диабете. Чтобы решить вопрос, зависит ли это снижение от дефекта самих эндотелиальных клеток, авторы исследовали в культуре эндотелиальных клеток мозга их способность к up- и down-регуляции инсулиновых рецепторов. Двенадцатичасовая инкубация клеток со 100 нг/мл инсулина приводила к снижению количества инсулиновых рецепторов, а при удалении инсулина из среды уровень рецепторов возвращался к контрольному, т.е. в условиях *in vitro* эндотелиальные клетки мозговых капилляров обладают способностью к регуляции инсулиновых рецепторов. Поскольку при диабете количество инсулиновых рецепторов снижено, можно предположить, что это связано не с дефектом самих клеток, а с процессами их регуляции [31].

Общее количество транспортеров глюкозы в системе ГЭБ крыс со стрептозотоциновым диабетом резко снижено (35 пмоль на 1 мг белка, в норме 115 пмоль на 1 мг белка; $p < 0,05$), причем в плазматических мембранах снижение составляет 50%, в микросомах высокой плотности — 38%, в микросомах низкой плотности — 45%. Инкубация микрососудов контрольных животных с 7 мкмоль инсулина в течение 30 мин при 37°C повышает количество транспортеров глюкозы на 27% в микросомах высокой плотности. Этот эффект у животных с сахарным диабетом снижен до 15% ($p < 0,05$). Следовательно, при сахарном диабете снижено не только количество транспортеров глюкозы через ГЭБ, но и способность их синтеза микросомами при участии инсулина [59].

Структура мозговой ткани

Немногочисленные исследования структуры различных областей мозга при сахарном диабете вне зависимости от его модели (крысы со стрептозотоциновым диабетом, линейные мыши) выявили существенные изменения нервных клеток в корковых областях [6, 39], дугообразном ядре и безымном веществе [10], супраоптическом и паравентрикулярном ядрах [51], преоптической супрахиазматической области [9], спинном мозге [42]. Показано, что при сахарном диабете уменьшаются масса мозга [39] и объем коры, снижается количество нейронов, уменьшается длина капилляров, увеличивается диффузионное расстояние [9, 39]. Наблюдается редукцию цитоплазмы и ядра нервных клеток [9, 10, 42], изменение структуры сомы, дендритов и аксонов [51].

С помощью электронной микроскопии гипоталамуса выявлены признаки функциональных изменений нервных клеток: соотношение экзоцитоза и нейросекреторных гранул внутри аксонов, свидетельствует о гиперфункции нейронов [10].

Изучение действия сыворотки больных сахарным диабетом на способность к полимеризации микротубулярных белков мозга свиньи с образованием микротубул в условиях *in vitro* выявило значительное снижение этого влияния по сравнению с таковым сыворотки здоровых людей вне зависимости от того, была ли сыворотка получена от пациентов, больных диабетом, осложненным нейропатией или без нее. По-видимому, при диабете в сыворотке крови находится фактор, нарушающий формирование микротубул из соответствующих белков мозга, по крайней мере в условиях *in vitro* [19].

Электрофизиологические исследования ЦНС

Изучение суммарной электрической активности мозга при сахарном диабете благодаря устоявшейся и доступной методике проводят на людях. Чаще всего исследуют ЭЭГ при гипогликемических состояниях и выявляют корреляцию с уровнем глюкозы в крови. Снижение содержания глюкозы в крови больных сахарным диабетом менее 2,7 ммоль/л (1,7–2,3 ммоль/л) после введения инсулина сопровождается снижением α -активности и возрастанием θ -активности в коре больших полу-

шарий. При дальнейшем снижении содержания глюкозы изменения электрической активности выявляются в стволовых структурах мозга. Восстановление нормальной картины ЭЭГ наблюдается при повышении содержания глюкозы крови до 2 ммоль/л (1,8–2,1 ммоль/л). Не обнаружено корреляции между изменениями показателей ЭЭГ и возрастом больных, длительностью заболевания, дозой вводимого инсулина, концентрацией гликолизированного гемоглобина, скоростью снижения содержания глюкозы, ее начальным уровнем и появлением симптомов гипогликемии [70].

Метод вызванных потенциалов (ВП) в настоящее время также используют в клинической практике для выявления диабетической энцефалопатии. Чаще исследуют стволые слуховые ВП. У больных с инсулинозависимым сахарным диабетом (ИЗСД) с периферической нейропатией наблюдаются билатеральное удлинение латентных периодов всех волн ВП и увеличение интервала между VI и VIII волной. У больных диабетом, не осложненным нейропатией, значения ВП почти не отличаются от таковых у здоровых людей [34]. По данным N. Buller и соавт. [17], изменения стволых слуховых ВП (возрастание латентных периодов для волн I, III и V) наблюдаются у 62% больных, получающих инсулин, и у 33% пациентов, лечение которых может быть ограничено диетой или пероральными препаратами. Авторы не обнаружили изменений ВП у людей с латентным диабетом, а также корреляции между отклонениями в характеристике ВП и длительностью заболевания, уровнем глюкозы крови или степенью контроля заболевания.

Изменения зрительных ВП у больных сахарным диабетом наблюдаются с меньшей частотой случаев, чем изменения стволых слуховых ВП (15 и 32% соответственно у одной и той же группы больных ИЗСД) [41]. Также не найдено корреляции между изменениями зрительных ВП и длительностью заболевания, его контролем или индивидуальными осложнениями диабета (ретинопатия и нефропатия, периферическая или вегетативная нейропатия).

В исследовании G. Pozzessere и соавт. [69] сопоставление метаболического статуса (показатели гликемии и гликолизированного гемоглобина) с картиной зрительных слуховых и соматосенсорных ВП у больных с неосложненными ИЗСД и ИНСД (инсулиннезависимый сахарный диабет) длительностью менее 4 лет, и у здоровых людей (контрольная группа) выявило корреляцию между уровнем гликемии и гликолизированного гемоглобина и значительными изменениями латенции всех видов ВП у больных обеих групп. Исследователи считают, что нейрофизиологические отклонения могут быть выявлены у больных ИНСД и ИЗСД в раннем периоде заболевания до появления клинических симптомов поражения ЦНС, и эти отклонения коррелируют с метаболическим статусом пациентов. Таким образом, прогностическое значение метода ВП для больных сахарным диабетом находится в стадии разработки.

Экспериментальное исследование стволых слуховых ВП у крыс с аллоксановым диабетом выявило достоверное увеличение латентных периодов I, III, V волн, удлинение межволновых интервалов III-V и I-V по сравнению с таковыми же показателями у тех же крыс до введения аллоксана и развития диабета. Изменения ВП чаще наблюдали в группе крыс с тяжелым течением диабета (82%), чем у животных с диабетом средней тяжести (42%) [16].

Регистрация ВП в спинном мозге крыс со стрептозотоциновым диабетом выявила значительное снижение скорости проведения по сравнению с интактными животными. Кинетика и величина отклонения ВП от нормы были сходны при двухнедельном диабете в спинном мозге, подкожном и малоберцовом нервах. По мнению авторов, дисфункция ЦНС может развиваться одновременно с периферической сенсорной нейропатией при сахарном диабете [18].

Третьим методом изучения ЦНС в электрофизиологии является регистрация импульсной активности нервных клеток. В настоящее время практически полностью отсутствуют исследования активности нейронов ЦНС животных с сахарным диабетом.

Нейромедиаторы (содержание, обмен, рецепторы)

Ацетилхолин (АХ). Активность холинергических медиаторов в мозге претерпевает значительные изменения при сахарном диабете. После введения СТЗ крысам уже на 7-е и 14-е сутки повышается содержание АХ в полосатом теле и гипоталамусе [75]. При длительном (9 нед) течении диабета нарушается транспорт АХ через ГЭБ. Индекс поступления АХ в мозг у крыс со стрептозотоциновым диабетом существенно ниже, чем у контрольных животных ($13,9 \pm 1,1$ и $22,6 \pm 0,7\%$ соответственно; $p < 0,05$). Уменьшается и максимальная скорость транспорта АХ. Введение инсулина в течение 5 дней в дозе 8

Содержание медиаторов в различных структурах мозга при сахарном диабете

Структура мозга	Медиатор				
	АХ	адреналин	норадреналин	дофамин	серотонин
Cerebrum			↑ [57, 49]	↑ [49], N [57]	N [57], ↑ [49], ↓ [76]
Globus pallidus			↑ [49]	↑ [49]	
Neocortex			↓ [6, 45], ↑ [32]		↓ [6, 45]
Hypocampus					↓ [22]
Thalamus			↑ [11]		
Corpus striatum	↑ [75]	↑ [21]		↓ [14, 15]	N [21], ↓ [14, 15]
Septum			↑ [32]		
N. accumbens			↓ [49]		
Massa intermedia			↑ [11]		
Hypothalamus	↑ [75]	↓ [21]	↑ [11, 32, 48, 49]	N [11], ↑ [49]	↑ [49, 22], ↓ [21]
N. supraopticus			↑ [12]		
N. periventricularis			↑ [12]		↓ [12]
N. suprachiasmaticus		↑ [65]	N [12]		
N. ventromedialis			N [12]	↓ [65]	
N. arcuatus		↓ [65]			
N. caudatus			↓ [45]		↓ [45]
Putamen				↑ [49]	
Clastrum			↓ [49]		
N. amygdala			↑ [32]		
Mesencephalon			↑ [11]		
Pons			↑ [11]	↓ [22]	↓ [22]
Medulla oblongata			↑ [11, 32]		
Truncus cerebri			↓ [6]		↓ [21]

Примечание. Стрелками обозначены изменения содержания биогенных аминов у животных, больных сахарным диабетом, в различных структурах мозга по сравнению с аналогичными данными у контрольных интактных животных. N — не отличается, ↓ — уменьшено, ↑ — увеличено; в скобках — ссылка на литературный источник.

ЕД на 1 кг массы тела улучшает проникновение АХ через ГЭБ [61]. Во всех областях мозга, кроме коры и среднего мозга, возрастает активность холинацетилтрансферазы ($p < 0,05$); в обонятельной луковице, продолговатом мозге и мозжечке повышена активность ацетилхолинэстеразы по сравнению с таковой у контрольных животных [79].

Биогенные амины. Многочисленные исследования содержания биогенных аминов в различных областях мозга у животных с сахарным диабетом выявили разнообразные изменения концентрации всех медиаторов как в сторону увеличения, так и снижения, что говорит о региональной специфичности этих отклонений (см. таблицу). Некоторые расхождения в результатах отдельных работ объясняются, по-видимому, разными сроками диабета при проведении аналогичных определений, поскольку изменения содержания медиаторов могут иметь фазную кривую, зависящую от развития заболевания. С помощью прижизненной вольтметрии исследовали синаптическое выделение дофамина и серотонина в полосатом теле крыс со стрептозотоциновым диабетом в ответ на введение L-триптофана в разные сроки после введения СТЗ (3 дня и 3-7 нед). L-триптофан снижает выделение дофамина в полосатом теле у контрольных животных. Это снижение еще больше выражено у крыс со стрептозотоциновым диабетом и зависит от продолжительности заболевания. Уровень серотонина в полосатом теле крыс после L-триптофановой нагрузки возрастает в контрольной группе, при остром диабете и значительно снижается у животных, продолжительно болеющих диабетом. Данные свидетельствуют, что прогрессирующий диабет приводит к нарушению способности выделять первичные нейротрансмиттерные биогенные амины [15].

На ранних стадиях диабета (2 нед) некоторые нарушения обмена катехоламинов в гипоталамусе можно было выявить только после скормливания крысам 2 г пищи [33]. Наиболее ранние изменения концентрации норадреналина обнаружены в мозжечке на 6-й день после введения СТЗ [80], в гипоталамусе — на 7-й день [51]. На 10- и 30-й дни повышение уровня норадреналина отмечено в таламусе, гипоталамусе, продолговатом и среднем мозге и только на 90-й день — в мосте [11].

Первоначальные представления о том, что содержание катехоламинов изменено в связи с нарушением поступления в мозг через ГЭБ исходных аминокислот были трансформированы при получении данных о региональных изменениях концентрации медиаторов и нарушениях всех стадий обмена. По мере развития аллоксанового или стрептозотоцинового диабета крыс постепенно снижается содержание 5-гидроксииндолуксусной и гомованилиловой кислот в мозге [50], сни-

жается обмен адреналина в дугообразном ядре и дофамина — в вентромедиальном ядре [64] гипоталамуса. Эти изменения устранялись при лечении животных инсулином. Таким образом, диабет или острая инсулиновая недостаточность приводят к быстрому нарушению обмена адреналина и дофамина в ядрах гипоталамуса, что вызывает вторичные нейроэндокринные изменения, типичные для сахарного диабета [64].

В полосатом теле крыс, получавших внутрикardиальную инъекцию СТЗ (65 мг на 1 кг массы тела), на 7-й и 14-й дни отмечали значительную редукцию концентрации п-тирозина, 3,4-дигидроксифенилуксусной и гомованилиловой кислот и возрастание м-гиррамина. Введение 0,5-4 ЕД/кг инсулина внутривентриально возвращало содержание п-тирозина, дофамина, 3,4-дигидроксифенилуксусной и гомованилиловой кислот к нормальному уровню [46]. При стрептозотоциновом диабете значительное снижение гидроксирования тирозина наблюдали в префронтальном и хвостом ядрах среднего мозга, скорлупе и грушевидной области коры [13]. Развитие диабета приводило к значительному снижению активности тирозингидроксилазы в таламусе, гипоталамусе, продолговатом и среднем мозге параллельно с возрастанием концентрации норадреналина. Одновременно отмечали редукцию концентрации метаболитов дофамина и серотонина — дигидроксифенилуксусной и 5-гидроксииндолуксусной кислот [12].

Сравнение активности фермента, превращающего норадреналин в адреналин (фенилэтанолмин N-метилтрансферазы), в стволе мозга и гипоталамусе у контрольных крыс, у крыс с диабетом и леченных инсулином показало, что его активность в 2 раза выше в стволе мозга у крыс с диабетом, чем у контрольных ($p < 0,0001$). Введение инсулина частично компенсировало уровень фермента при диабете по сравнению с нелечеными животными ($p < 0,01$) и контрольными ($p < 0,05$). Активность фермента в стволе мозга у всех групп животных коррелировала с уровнем глюкозы в плазме ($r = 0,51$, $p < 0,001$). Диабет не вызывал явного изменения активности фермента в гипоталамусе [30].

Сниженное содержание триптофана, серотонина и 5-гидроксииндолуксусной кислоты в полосатом теле крыс с диабетом нормализовалось при введении инсулина, тогда как введение только триптофана повышало содержание серотонина, но не влияло на его метаболизм. Следовательно, инсулин не просто способствует увеличению поступления триптофана в мозг, но имеет и какое-то потенцирующее действие на обмен серотонина [47].

Уровень норадреналина в отдельных областях мозга (фронтальная кора, перегородка, миндалина, гипоталамус и продолговатый мозг) определяли с помощью жидкостной хроматографии и сопоставляли с состоянием мембранных популяций α_1 , α_2 - и β -адренергических рецепторов у 4-16 недельных мышей C57BL/KS I (db/db) и соответствующего по возрасту контроля (+/?). Все db/db мыши имели гипергликемию и ожирение по сравнению с контрольными животными. Концентрация норадреналина во всех областях была хронически повышена по сравнению с контролем. Популяции α_1 , α_2 -адренорецепторов были увеличены в региональных пробах мозга у животных с диабетом. Популяции β -адренорецепторов были угнетены у животных с диабетом. Ассоциированные с диабетом изменения концентрации норадреналина и соответствующих типов адренергических рецепторов в этих областях мозга коррелировали с уровнем глюкозы крови и массой тела у мышей с диабетом. Полученные данные свидетельствуют о том, что значительная модификация адренергической активности в исследованных регионах мозга коррелирует с экспрессией диабетической мутации у этих животных. Наблюдавшиеся изменения уровня норадреналина в структурах мозга могут быть причинно связаны с нарушением функции и метаболизма некоторых структур мозга у мышей db/db [32]. Количество α -адренорецепторов значительно увеличивалось в гипоталамусе, продолговатом и среднем мозге у крыс через 30 дней после введения СТЗ [11].

На 15-й день после введения мышам СТЗ или плацебо имипрамин (4 мг/кг) противодействовал апоморфиновой гипотермии и кленбутероловой гипоактивности в обеих группах животных. На 30-й и 45-й дни способность имипрамина, кломипрамина и дезипрамина устранять апоморфиную гипотермию исчезала в то же время, что и способность кленбутерола вызывать гипоактивность у животных со стрептозотоциновым диабетом. Эти нарушенные ответы в обоих тестах восстанавливались после короткого периода инсулиновой терапии. Используемые тесты могут отражать функциональное состояние центральных β -адренергических рецепторов, поэтому полученные данные позволяют предполагать, что при диабете происходит десенситизация β -адренорецепторов в ЦНС, подобная той, которая имеет место в периферической нервной системе [58].

Изучение связывания дофаминергических агонистов мембранами клеток гипоталамуса у генетически тучных мышей с диабетом (db/db) по сравнению со здоровыми мышами того же помета выявило, что количество мест связывания для db/db-мышей составило 400-500 фмоль на 1 мг белка по сравнению с 170-200 фмоль на 1 мг белка у контрольных животных. Параметры связывания дофаминергических агонистов мембранами клеток гипоталамуса животных, ожирение которых было вызвано введением тиоглюкозы золотом, не отличалась от таковых у интактной группы мышей. Следовательно, изменение количества мест связывания дофаминергических рецепторов в гипоталамусе, по-видимому, обусловлено генетическими повреждениями у тучных мышей с диабетом [27]. Ранее было показано возрастание количества мест связывания дофамина в стриатуме крыс с диабетом [46].

Аминокислоты. Изучение метаболизма гистамина в мозге крыс со стрептозотоциновым диабетом выявило, что уровень теле-метилгистамина, основного метаболита мозгового гистамина, значительно возрастает через 3-4 нед после введения СТЗ. Однако обмен гистамина, определяемый по аккумуляции теле-метилгистамина после введения паргиллина, не отличается от контрольного, если мыши имели свободный доступ к еде. Если мыши голодали в течение 15 ч на 4-й неделе после инъекции СТЗ, мозговой уровень L-гистидина значительно снижался, в то время как обмен гистамина значительно возрастал. У контрольных мышей голод не вызывал подобных изменений. Активность гистидиндекарбоксилазы или гистамин-N-метилтрансферазы не изменялась после голодания ни у контрольных мышей, ни у животных с диабетом. Эти результаты показали, что гистаминергическая активность в мозге мышей с диабетом остается в пределах нормы до тех пор, пока мыши имеют свободный доступ к пище. У голодающих мышей с диабетом наблюдается выраженное усиление гистаминергической активности, сопровождаемое снижением уровня мозгового L-гистидина [63].

Мало что известно относительно функциональной роли ГАМК-ергических нейронов в ЦНС. Однако есть факты, позволяющие предполагать существенное значение ГАМК-ергической системы мозга в действии антидепрессантов.

Поскольку крысы со стрептозотоциновым диабетом резистентны к действию различных антидепрессантов, Р. Martin и соавт. [56] исследовали плотность ГАМК-ергических мест связывания в коре крыс на 15-й и 30-й дни после развития стрептозотоцинового диабета. Авторы наблюдали специфическое снижение плотности ГАМК-B-рецепторов по мере развития диабета и отсутствие таковых изменений в плотности ГАМК-A-рецепторов. Авторы предполагают, что центральная ГАМК-ергическая дисфункция у крыс с диабетом должна учитываться при объяснении их резистентности к антидепрессантам.

Эндогенные опиоиды. Концентрация β -эндорфинной иммунореактивности изучалась в гипоталамусе, гипофизе и плазме крови у крыс обоего пола через месяц после введения СТЗ. В качестве контроля использовали интактных крыс и крыс с ограничением доступа к пище, имеющих массу тела, как у животных с диабетом. Значительное снижение β -эндорфинноподобной иммунореактивности выявлено в гипоталамусе и промежуточной доле гипофиза крыс обоего пола со стрептозотоциновым диабетом. В аденогипофизе подобных изменений не обнаружено. Заместительная инсулиновая терапия восстанавливала запасы β -эндорфина в обеих структурах. У контрольных животных с ограниченным пищевым рационом не наблюдали столь значимого снижения концентрации β -эндорфина в этих структурах, хотя некоторое уменьшение его в промежуточной доле гипофиза отмечали у самок-крыс при резком похудании. Концентрация β -эндорфина и β -липотропина в плазме крови не изменялась у крыс с диабетом. Эти данные позволяют предполагать, что недостаток инсулина может влиять на синтез β -эндорфина в гипоталамусе и промежуточной доле гипофиза [52].

При аллоксановом диабете у крыс через месяц после введения аллоксана также наблюдали достоверное снижение концентрации β -эндорфина в промежуточной доле гипофиза и гипоталамусе и снижение количества мет-энкефалина в гипофизе как в передней, так и в промежуточной доле. Гель-фильтрационная хроматография показала, что пик, совпадающий с предшественником мет-энкефалина, мет-энкефалином и β -эндорфином, были ниже в ткани гипофиза крыс с диабетом, тогда как пик предшественника β -эндорфина и β -липотропина — не изменялись. Эти нарушения устранялись при лечении инсулином. Полученные результаты нельзя объяснить снижением концентрации общего белка, поэтому следует предположить прямую роль инсулина в регуляции содержания опиоидных пептидов гипоталамуса и гипофиза [40].

У животных с диабетом обнаружено повышение уровня мет-энкефалина и мРНК проэнкефалина А в полосатом теле и значительное снижение в лямбальном отделе спинного мозга [22].

Нейропептиды. Нейропептид Y-36-аминокислотный аминированный пептид с С-терминаль — обнаружен в гипоталамусе. Показано, что нейропептид Y стимулирует прием пищи у разных видов животных. Внутривентрикулярное церебральное введение нейропептида Y повышало прием пищи у мышей. Поведенческий анализ выявил, что нейропептид Y сокращал латентный период приема пищи, повышал длительность приема пищи и сокращал периоды гримаса. Нейропептид Y, выделенный у человека, также повышал длительность приема пищи, а свободная кислота нейропептида Y была неактивна. Нейропептид Y оказался более эффективен в стимуляции приема пищи у генетически тучных мышей (ob/ob) по сравнению с тощими мышами того же помета (ob/-) и у генетически диабетических мышей (db/db) по сравнению с недиабетическим гетерозиготным контролем (db/m) и у животных со стрептозотоциновым диабетом по сравнению с их контролем [62]. Содержание нейропептида Y в гипоталамусе может модулироваться периферическим метаболическим статусом.

Для исследования регуляции синтеза нейропептида Y при нарушенном гомеостазе изучали гипоталамическое содержание мРНК его предшественника в гипоталамусе крыс со стрептозотоциновым диабетом, леченных инсулином, нелеченых и контрольных здоровых особей двумя способами: методом нуклеазной защиты и гибридизацией *in situ*. Взрослые самцы крыс линии Спрэйг-Дулли получали однократно СТЗ в дозе 100 мг на 1 кг массы тела внутривентрикулярно или только растворитель (контроль). Через 72 ч "леченые" крысы начинали получать ежедневно инсулин. Всех животных забивали на 17-19-й день после введения препаратов. Метод нуклеазной защиты выявил повышение в 3-4 раза уровня мРНК предшественника нейропептида Y у животных с диабетом по сравнению с контролем. Введение инсулина нормализовало это повышение. Гибридизация *in situ* показала возрастание

концентрации мРНК предшественника нейропептида Y в дугообразном ядре уровня, соответствующего таковому при определении методом нуклеазной защиты. В других областях мозга экспрессия мРНК предшественника нейропептида Y или не изменялась при развитии диабета, или снижалась. Эти факты подтверждают гипотезу, что гипоталамическая продукция нейропептида Y модулируется периферическим метаболическим статусом, и могут, по-видимому, объяснить гиперфагию, вызываемую стрептозототиновым диабетом [81].

Богатая сеть волокон с нейропептид Y-подобной иммунореактивностью обнаружена в паравентрикулярном ядре и вентромедиальной области гипоталамуса юкстапозиционно к III желудочку, а также включая массу интермедия. Мозговые области, структуры и ядра плотно иннервированы волокнами с нейропептид Y-подобной иммунореактивностью, включая обонятельные луковицы, область перегородки, сосудистый орган конечной пластинки, преоптический область и перивентрикулярное ядро, гипоталамическое перивентрикулярное ядро, супрахиазматическое ядро, подперегородочный орган, вентромедиальное гипоталамическое ядро, ядро воронки и ядро одиночного пути.

Нейропептид Y-подобная иммунореактивность выявлена в перикарионах гиппокампа, красного ядра терминальной полоски, в окружении круглого ядра, ядра основного оптического корешка. Так как цитохимические исследования показали, что нейропептид Y локализован в мозговых структурах, определяющих пищевое поведение, а сам пептид относится к семейству панкреатических пептидов, было изучено влияние интрацеребровентрикулярного введения нейропептида Y на содержание инсулина, глюкагона и глюкозы в плазме крови. Обнаружено, что нейропептид Y значительно увеличивает плазменную концентрацию инсулина. По-видимому, большое количество нейропептида Y вокруг III желудочка и его стимулирующее действие на периферический инсулин и является причиной его сильного потенцирующего действия на потребление пищи [44].

При экспериментальном диабете отмечены как снижение гипоталамического контроля секреции гонадотропина и активности полового поведения, так и гиперфагия, сочетающаяся с большой потерей массы. Нейропептид Y стимулирует выделение гонадотропина гипофизом, тормозит сексуальное поведение и стимулирует повышенное потребление пищи у крыс. Было проверено предположение, что нарушение секреция нейропептида Y в гипоталамусе у крыс с диабетом может быть причиной нарушения этих функций. У самцов крыс со стрептозототиновым диабетом длительностью 6 мес концентрация нейропептида Y в 6 из 7 ядер гипоталамуса, включая те, которые контролируют гипофизарный гонадотропин, сексуальное и пищевое поведение, была повышена по сравнению с контрольными значениями. Изучали также действие инсулинотерапии на концентрацию нейропептида Y в различных ядрах гипоталамуса у крыс со спонтанным диабетом (BV) и вызванным введением СТЗ. Лечение инсулином проводили через 3 мес после развития сахарного диабета, когда содержание нейропептида Y повышалось во всех 7 ядрах, включая супрахиазматическое ядро. Инсулиновая терапия полностью устраняла повышение концентрации нейропептида Y. (Уровень глюкозы крови у леченых крыс 233 ± 22 мг/дл, у нелеченых — 496 ± 6 мг/дл). У крыс со спонтанным диабетом (BV) в 5 из 7 областей гипоталамуса после лечения инсулином концентрация нейропептида Y не отличалась от контроля (глюкоза крови 435 ± 67 мг/дл).

Через 5 мес после развития сахарного диабета определяли *in vitro* скорость введения нейропептида Y гипоталамическим фрагментом, включающим в себя медиобазальный гипоталамус и преоптическую область. Скорость базальной секреции нейропептида из этого фрагмента не изменилась у крыс со стрептозототиновым диабетом. Однако секреция нейропептида Y из медиобазального гипоталамуса и преоптической области крыс со стрептозототиновым диабетом в ответ на 30-минутную стимуляцию KCl (45 мМ) значительно возрастала по сравнению с контрольной. Полученные данные подтверждают предположение, что при сахарном диабете повышена концентрация нейропептида Y во многих локусах гипоталамуса и повышено его выделение при действии KCl, что может объяснить нарушение сексуального и пищевого поведения таких животных [72].

Концентрацию 10 нейрорегуляторных пептидов определяли с помощью радиоиммунологического метода в медиальном и латеральном гипоталамусе крыс со стрептозототиновым диабетом и контрольных животных в сроки между 1-м днем и 14-й неделей после введения СТЗ. Через 2 нед концентрация нейропептида Y в медиальном и латеральном ги-

поталамусе у крыс, получавших СТЗ, была значительно выше, чем у контрольных животных увеличиваясь на 30-40% к 4-й неделе в медиальном гипоталамусе и к 6-й и 14-й неделям — в медиальном и латеральном гипоталамусе. При иммуноцитохимическом исследовании на 4-й и 6-й неделях у крыс со стрептозототиновым диабетом обнаружено появление интенсивного позитивного окрашивания на нейропептид Y в клеточных телах супраоптического ядра и существенное окрашивание, соответствующее содержанию пептида Y в волокнах медиального гипоталамуса.

Концентрация трех других пептидов в медиальном гипоталамусе была значительно выше у получавших СТЗ животных, чем у контрольных, в отдельные временные интервалы: нейро-тензина — в 1-й день, кальцитонин-ген-родственного пептида — на 2-й неделе, нейрокипина — на 4-й неделе. Концентрация таких пептидов, как бомбезин, галапин, нейромедин B, субстанция P, соматостатин и вазоактивный интестинальный пептид, в гипоталамусе была одинаковой у животных обеих групп во все временные интервалы. Однако иммунное окрашивание галапина в супраоптическом и перивентрикулярных ядрах было поразительно сконцентрировано в небольшом количестве растянутых клеточных тел. Изменение уровня гипоталамических нейропептидов при диабете может быть связано с нарушениями метаболизма, изменениями водного и энергетического баланса, нарушенной функцией гипоталамуса и другими факторами [82].

Аналогичные исследования нейрорегуляторных пептидов в гипоталамусе крыс линии Вистар со спонтанным сахарным диабетом (BV) выявили повышение на 30-40% содержания нейропептида Y в медиальном гипоталамусе как при умеренной, так и при сильной гипергликемии. Кальцитонин-ген-родственный пептид в большей концентрации обнаружен только в гипоталамусе животных с выраженной гипергликемией [81].

Нейропептиды вазопрессин и окситоцин оказывают выраженное влияние на поведение животных при непосредственном действии на мозг. Вазопрессин улучшает пассивное избегательное поведение, замедляет угасание условного избегания и угасание при решении appetentных дискриминативных задач, влияет на поведение следования утят за импринтирующими объектами, улучшает в T-образном лабиринте поведение самцов-крыс, которое подкрепляется копуляцией, предупреждает или прекращает амнезию, вызванную электрошоком, ингаляцией CO₂, пентилтетразолом или пуромидином. Большинство этих эффектов вазопрессина в различных и достаточно сложных задачах может быть объяснено стимуляционными влияниями этого нейропептида на процессы запоминания. В общем окситоцин оказывает влияния, которые прямо противоположны действию вазопрессина, поэтому его часто рассматривают как нейропептид "забывания". Различные структуры лимбической системы, в частности миндалина, зубчатая извилина гиппокампального комплекса, вентральный гипоталамус, дорсальная часть перегородки, по-видимому, являются субстратами для поведенческого действия вазопрессина. Факты, полученные в экспериментах на гомозиготных крысах с сахарным диабетом и в экспериментах с использованием антисывороток к вазопрессину и окситоцину позволяют предполагать, что эти эндогенные нейропептиды играют физиологическую роль в мозговых процессах, относящихся к памяти. Рецепторы к вазопрессину, через которые осуществляется его влияние на поведение, расположены в мозге и отличаются по своей специфичности от периферических вазопрессивных рецепторов, участвующих в регуляции кровяного давления. Клинические данные, полученные до сих пор по применению вазопрессина, согласуются с результатами экспериментов на животных и поддерживают мнение о вовлеченности вазопрессина в процессы памяти [78]. При исследовании окситоцин- и вазопрессинсодержащих нейронов в гипоталамических перивентрикулярном и надзрительном ядрах и нейрогипофизе крыс с 8-недельным стрептозототиновым диабетом выявлены ультраструктурные нарушения в соме, дендритах и аксонах, однако не обнаружены структурные нарушения в синапсах, расположенных на этих частях нейронов. Результаты говорят о том, что вазопрессин- и окситоцинсодержащие популяции нейронов вовлекаются в структурную реорганизацию гипоталамо-гипофизарного комплекса в условиях сахарного диабета. Истощение вазопрессин- и окситоцинсодержащих нейронов в нейрогипофизе предполагает усиленное выделение обоих гормонов при СТЗ-индуцированном диабете [53].

Вещество P является нейромодулятором синаптической передачи, участвует в обеспечении передачи информации о

ноциептивных стимулах, содержится в структурах головного и спинного мозга. Исследованы и рецепторы к веществу П, распределение которых не совпадает с локусами, содержащими вещество П в наибольших концентрациях в ЦНС. В гипоталамусе и полосатом теле крыс с диабетом уровень субстанции П значительно выше, чем у контрольных животных. В поясничном отделе спинного мозга, задних корешках, ядре тройничного нерва и седлищном нерве содержание вещества П снижено. В ядре тройничного нерва повышено количество мРНК предшественника субстанции П, что свидетельствует о нарушении его синтеза. Эти нарушения отражают ретроградную дегенерацию периферического сенсорного входа ЦНС и не обусловлены нарушениями сосудов мозга животных с диабетом. По-видимому, недостаток инсулина приводит к нарушениям обмена субстанции П в нервной системе [22, 28].

У крыс со стрептозотоциновым диабетом обнаружено уменьшение выделения базального и вызванного деполяризацией соматостатина диспергированными клетками гипоталамуса [71], значительное увеличение концентрации нейропептида цикло(HIS-Pro) в полосатом теле, снижение в 2 раза концентрации фактора роста нервов в целом мозге [38], снижение инсулиноподобного фактора роста I в гипоталамусе [65].

После связывания гормона с рецептором на мембране клетки дальнейшая передача сигнала внутрь клетки происходит с помощью G-белков. Существуют два типа G-белков: G_s-белок, стимулирующий аденилатциклазу, G_i-белок, тормозящий активность аденилатциклазы, которая является усилителем сигнала внутри клетки. Соотношение G_s- и G_i-белков в мембране клетки обеспечивает межклеточную коммуникацию с помощью гормонов. У крыс с аллоксановым диабетом на ранних стадиях нарушение синтеза G-белков обнаружено в поясничной части спинного мозга. На более поздних стадиях (15-16 нед) мРНК для G-белка возрастает в сетчатке и снижается в хвостатом ядре, т.е. по данному показателю ЦНС страдает неодинаково в различных областях, что может определять характер диабетической энцефалопатии [5, 23].

Заключение

Проведенный обзор литературы по экспериментальным исследованиям ЦНС при сахарном диабете показал, что на всех уровнях аналитического исследования от молекулярного до нейрофизиологического выявлены нарушения, многие из которых могут быть скорректированы при лечении инсулином. Результаты экспериментов позволяют получить более полную картину патогенеза нейроэндокринных нарушений, определяющих клинические проявления сахарного диабета, однако отсутствие данных по импульсной активности и нейрохимическим свойствам центральных нейронов является значительным пробелом, который затрудняет использование молекулярных и биохимических данных для трактовки поведенческих феноменов. Наличие сведений об изменении содержания практически всех типов медиаторов в головном мозге при сахарном диабете позволяет предполагать изменение нейрохимических свойств нейронов, а следовательно, и их участия в реализации поведенческих реакций. По-видимому, одним из актуальных направлений в исследованиях экспериментального диабета является изучение нейрональной активности у бодрствующих животных непосредственно при тестировании различных типов поведения.

ЛИТЕРАТУРА

- Архипова Л. В., Кулаков А. В., Озолин О. Н. // Вопр. мед. химии. — 1988. — Т. 34, № 4. — С. 55-59.
- Маньковский Б. Н. // Физиол. журн. — 1989. — Т. 35, № 6. — С. 110-117.
- Полякова Г. П., Евсюкова И. И. // Вопр. охр. мат. — 1981. — № 1. — С. 33-37.
- Швыркова Н. А., Александрова Е. А., Зарайская И. Ю. // Пробл. эндокринол. — 1991. — Т. 37, № 4. — С. 55-59.
- Abraccio M. P., Cattabeni F., Paoletti A. M. et al. // Society for Neuroscience Annual Meeting, 20-th: Abstracts. — 1990. — Vol. 1. — P. 59. — N 30.20.
- Affoller V., Boujon P., Bestetti G. et al. // Acta neuropath. (Berl.). — 1986. — Vol. 70, N 2. — P. 135-141.
- Ayre S. G. // Med. Hypothes. — 1989. — Vol. 29, N 4. — P. 283-291.
- Ben-Shahar D., Yehuda S., Finberg J. P. et al. // J. Neurochem. — 1988. — Vol. 50, N 5. — P. 1434-1437.
- Bestetti G., Hofer R., Rossi G. L. // Exp. Brain Res. — 1987. — Vol. 66, N 1. — P. 74-82.
- Bestetti G., Boujon C. E., Raymond M. J. et al. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 4. — P. 471-476.
- Bitar M., Koulu M., Rapoport S. I. et al. // J. Pharmacol. exp. Ther. — 1986. — Vol. 236, N 2. — P. 432-437.
- Bitar M., Koulu M., Linnoila M. // Brain Res. — 1987. — Vol. 409, N 2. — P. 236-242.
- Bradberry C. W., Karasic D. H., Deutch A. Y. et al. // J. Neural Transmis. Gen. Sect. — 1989. — Vol. 78, N 3. — P. 221-229.
- Broderick P. A., Jacoby J. H. // Psychiatry. — 1988. — Vol. 24, N 2. — P. 234-239.
- Broderick P. A., Jacoby J. H. // Diabetes. — 1988. — Vol. 37, N 7. — P. 956-960.
- Buller N., Laurian N., Shvili I. et al. // J. Laryng. — 1986. — Vol. 100, N 8. — P. 883-891.
- Buller N., Shvili I., Laurian N. et al. // Ibid. — 1988. — Vol. 102, N 10. — P. 857-860.
- Carsten R. E., Whalen L. R., Ishii D. N. // Diabetes. — 1989. — Vol. 38, N 6. — P. 730-736.
- Casson I. F., Beahon S. J., McLean W. G. // Exp. clin. Endocrin. — 1987. — Vol. 89, N 2. — P. 225-228.
- Cheng J., Arenander A. T., De Vellis J. // Society for Neuroscience of USA Annual Meeting, 21-st: Abstracts. — New Orleans, 1991. — P. 1321.
- Chu P. C., Lin M. T., Shian L. R. et al. // Diabetes. — 1986. — Vol. 34, N 4. — P. 481-485.
- Di Guilio A. M., Tenconi B., La Croix R. et al. // J. neurosci. Res. — 1989. — Vol. 24, N 3. — P. 362-368.
- Di Guilio A. M., Malosio M. L., Tenconi B. et al. // Society for Neuroscience of USA: Annual Meeting, 20-th: Abstracts. — 1990. — P. 1345.
- Dorn A., Bernstein H. G., Hann H. J. et al. // Histochemistry — 1981. — Vol. 71, N 3. — P. 609-616.
- Dowd O. // Society for Neuroscience of USA: Annual Meeting, 21-st: Abstracts. — New Orleans, 1991. — P. 485.
- Duffy K. R., Partridge W. M. // Brain Res. — 1987. — Vol. 420, N 1. — P. 32-38.
- El Refai M. F., Chan T. M. // Biochim. biophys. Acta. — 1986. — Vol. 880, N 1. — P. 16-25.
- Fernyhough P., Smith W. J., Tomlinson D. R. // Society for Neuroscience of USA: Annual Meeting, 20-th: Abstracts. — 1990. — P. 1171.
- Figlewicz D. P., Ikeda H., Hunt T. R. et al. // Peptides. — 1986. — Vol. 7, N 1. — P. 61-65.
- Fisher K. J., Stewart J. K. // Endocrinology. — 1986. — Vol. 119, N 6. — P. 2586-2589.
- Frank H. J., Partridge W. M., Jankovic-Vokes T. et al. // J. Neurochem. — 1986. — Vol. 47, N 2. — P. 405-411.
- Garris D. R. // Develop. Brain Res. — 1990. — Vol. 51, N 2. — P. 161-166.
- Glanville N. T., Anderson G. H. // J. Neurochem. — 1986. — Vol. 46, N 3. — P. 753-759.
- Goldsher M., Pratt H., Hassan A. et al. // Acta oto-laryng. (Stockh.). — 1986. — Vol. 102, N 3-4. — P. 204-208.
- Hausman R. E., Vivek Sagar G. D., Beal E. // Develop. Brain Res. — 1991. — Vol. 59, N 1. — P. 31-37.
- Havrankova I., Schmechel D., Roth J. et al. // Proc. nat. Acad. Sci. USA. — 1978. — Vol. 75, N 2. — P. 5737-5741.
- Havrankova J., Roth J., Brownstein M. J. // J. clin. Invest. — 1979. — Vol. 64, N 4. — P. 636-642.
- Helweg R., Hartung H. D. // J. neurosci. Res. — 1990. — Vol. 26, N 1. — P. 258-267.
- Jacobsen J., Sidenius P., Gundersen H. J. et al. // Diabetes. — 1987. — Vol. 36, N 5. — P. 597-601.
- Jang F. // Clin. exp. Pharmacol. Physiol. — 1989. — Vol. 16, N 2. — P. 65-75.
- Khardori R., Soler N. G., Good D. C. et al. // Diabetologia. — 1986. — Vol. 29, N 6. — P. 362-365.
- Klueber K. M., Stansel S. // Society for Neuroscience of USA: Annual Meeting, 20-th Abstracts. — 1990. — P. 467.
- Kolta M. G., Soliman K. F. A., Wilhams B. B. // Horm. Res. — 1986. — Vol. 23, N 1. — P. 112-121.

44. Kuensel W. J., McMurtry J. // *Physiol. Behav.* — 1988. — Vol. 44, N 4-5. — P. 669-678.
45. Kulikov A. V., Arhipova L. V., Tretyak T. M. et al. // *J. Hirnforsch.* — 1986. — Bd 27, N 5. — S. 495-499.
46. Kwok R. P., Juorio A. V. // *Neuroendocrinology.* — 1986. — Vol. 43, N 5. — P. 590-596.
47. Kwok R. P., Juorio A. V. // *Ibid.* — 1987. — Vol. 45, N 4. — P. 267-273.
48. Kwok R. P., Juorio A. V. // *Neurochem. Res.* — 1988. — Vol. 13, N 9. — P. 887-892.
49. Lacković Z., Salković M. // *Life Sci.* — 1990. — Vol. 46, N 1. — P. 49-54.
50. Lacković Z., Salković M., Kuci Z. et al. // *J. Neurochem.* — 1990. — Vol. 54, N 1. — P. 143-147.
51. Lincoln J., Loesch A., Burnstock G. // *J. Hirnforsch.* — 1989. — Bd 30, N 4. — S. 425-435.
52. Locatelli V., Petraglia F., Tirloni N. et al. // *Life Sci.* — 1986. — Vol. 38, N 4. — P. 379-386.
53. Loesch A., Lincoln J., Burnstock G. // *Acta neuropath. (Berl.)*. — 1988. — Vol. 75, N 4. — P. 391-401.
54. Losovsky D. B. et al. // *Brain Res.* — 1985. — Vol. 347, N 1. — P. 190-198.
55. Lustman P. J., Griffith L. S., Clouse R. E. et al. // *J. nerv. ment. Dis.* — 1986. — Vol. 174, N 12. — P. 736-742.
56. Martin P., Massol J., Pichat P. et al. // *Neuropsychobiology.* — 1988. — Vol. 19, N 3. — P. 146-148.
57. Masiello P., Balesteri E., Bacciola D. et al. // *Acta diabetol.* — 1987. — Vol. 24, N 1. — P. 43-50.
58. Massol J., Martin P., Chatelain F. et al. // *Pharmacol. Biochem. Behav.* — 1988. — Vol. 31, N 4. — P. 807-812.
59. Matlaei S., Horuk R., Olefsky J. M. // *Diabetes.* — 1986. — Vol. 35, N 10. — P. 1181-1184.
60. Melnik R. B. // *Physiol. Behav.* — 1987. — Vol. 40, N 2. — P. 237-241.
61. Mooradian A. D. // *Diabetes.* — 1987. — Vol. 36, N 10. — P. 1094-1097.
62. Morley J. E., Hernandez E. N., Flood J. F. // *Amer. J. Physiol.* — 1987. — Vol. 253, N 3. — P. 516-522.
63. Nishibori M., Oishi R., Itoh Y. et al. // *J. Neurochem.* — 1989. — Vol. 52, N 5. — P. 1375-1381.
64. Oliver E. H., Sartin J. L., Dieberg G. et al. // *Acta endocr. (Kbh.)*. — 1989. — Vol. 120, N 3. — P. 343-350.
65. Olshovsky D., Bruno J. F., Wood T. L. et al. // *Endocrinology.* — 1990. — Vol. 126, N 1. — P. 53-61.
66. Oomura Y., Kita H. // *Diabetologia.* — 1981. — Vol. 36, N 1. — P. 290-298.
67. Pardridge W. M., Oldendorf W. H., Cancilla P. et al. // *Ann. intern. Med.* — 1986. — Vol. 105, N 1. — P. 82-95.
68. Piovella C., Chiariello M., Ciceri C. // *Acta diabetol. lat.* — 1986. — Vol. 23, N 1. — P. 83-86.
69. Pozzessere G., Rizzo P. A., Valle E. et al. // *Diabet. Care.* — 1988. — Vol. 11, N 6. — P. 473-480.
70. Pramming S., Thorsteinsson B., Stigby B. et al. // *Brit. med. J.* — 1988. — Vol. 296, N 5. — P. 665-667.
71. Richardson S. B., Twente S. // *Diabetologia.* — 1987. — Vol. 30, N 11. — P. 893-898.
72. Sahu A., Shinsky C. A., Kalra P. S. et al. // *Endocrinology.* — 1990. — Vol. 126, N 1. — P. 192-198.
73. Salković M., Laković L. // *Diabet. Croat.* — 1987. — Vol. 16, N 1. — P. 5-17.
74. Shanker G., Pieringer R. A. // *Neurochem. Res.* — 1988. — Vol. 13, N 5. — P. 429-433.
75. Squadrito F., Trimarchi G. R., Lupica S. et al. // *Pharmacol. Res. Commun.* — 1986. — Vol. 18, N 10. — P. 951-965.
76. Trulson M. E., Jacoby J. H., MacKenzie R. G. // *J. Neurochem.* — 1986. — Vol. 46, N 4. — P. 1068-1072.
77. Van Obberhen E., Gammeltoft S. // *Experientia.* — 1986. — Vol. 42, N 4. — P. 727-737.
78. Van-Wimersma-Greidanus T. B., Burbach J. P., Veldhuis H. D. // *Acta endocr. (Kbh.)*. — 1986. — Suppl. 286. — P. 85-94.
79. Wahba Z. Z., Soliman K. F. // *Experientia.* — 1988. — Vol. 44, N 9. — P. 742-746.
80. Wesselmann U., Konkol R. J., Roerig D. L. et al. // *Brain Res.* — 1988. — Vol. 20, N 5. — P. 651-654.
81. White J. D., Olshavsky D., Kershaw M. et al. // *Endocrinology.* — 1990. — Vol. 126, N 2. — P. 765-772.
82. Williams G., Steel J. H., Cardoso H. et al. // *Diabetes.* — 1988. — Vol. 37, N 6. — P. 763-772.
83. Williams G., Lee Y. C., Ghatei M. A. et al. // *Diabet. Med.* — 1989. — Vol. 6, N 7. — P. 601-607.

Поступила 16.03.93