

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ БОМБЕЗИНА НА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС У ЗДОРОВЫХ И ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЖИВОТНЫХ

Тржецинский С. Д., Колесник Ю. М., Абрамов А. В.

Запорожский государственный медицинский университет

Исследования последних лет [1–3] показали, что бомбезин и родственные ему пептиды вовлечены в процессы регуляции пищевого поведения и метаболического гомеостаза. Установлено, что инфузия бомбезина экспериментальным животным стимулирует как экзокринную, так и эндокринную функции поджелудочной железы [4, 5]. Были обнаружены рецепторы к бомбезину на β -клетках, а так же на адипоцитах, которые принимают участие в регуляции углеводного обмена [6, 7]. В экспериментах с изолированной поджелудочной железой было показано, что предварительная перфузия бомбезина ограничивает повреждение панкреатических островков и предупреждает истощение секреции инсулина и повышение секреции глюкагона после перфузии аллоксана [8]. Также было установлено, что введение бомбезина оказывает влияние на гипофизарно-надпочечниковую систему [9]. Определённым недостатком проведенных исследований являлось то, что они проводи-

лись на изолированной перфузируемой поджелудочной железе или на культуре β -клеток, или на интактных животных в условиях острого опыта, следовательно, они отражали реакцию эндокринных клеток в условиях нормы и при однократном введении бомбезина. Однако при этом не учитывались изменения в регуляции функциональной активности поджелудочной железы, которые наступают у диабетических животных, а так же не учитывалась зависимость эффектов от пути и длительности введения препарата.

Поэтому в данном исследовании была поставлена задача изучить влияние введения бомбезина на морфо-функциональное состояние α - и β -клеток панкреатических островков поджелудочной железы и уровень кортикостероидов у нормальных и диабетических животных при его курсовом (в течение 10 дней) центральном и периферическом путях введения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на белых крысах-самцах массой 250–270 г. сахарный диабет моделировали однократным введением

стрептозотоцина (СТЗ) в дозе 50 мг/кг внутривентриально [10]. Для центрального — интрацеребровентрикулярного (ицв) — введе-

ния пептида экспериментальным животным предварительно имплантировали стальную канюлю в правый латеральный желудочек мозга. Периферическое введение осуществляли интраперитонеально (ип). Для курсового введения использовали синтетический аналог бомбезина (ВВ) (Peninsula Laboratories Inc., США). Интрацеребровентрикулярно нейропептид вводили в дозе 1,2 мкг/кг в 3 мкл стерильного изотонического раствора в правый латеральный желудочек мозга, интраперитонеально — в дозе 10 мкг/кг в 0,5 мл изотонического раствора повторно, в течение 10 дней. Выбор доз нейропептида осуществлялся на основании анализа литературных данных о влиянии этих доз при однократном введении на уровень гликемии у интактных и диабетических животных [11, 12]. Введение нейропептида диабетическим крысам начинали на 25 сутки от введения стрептозотоцина, так как уже к этому сроку у животных развивалась деструкция островков, гипергликемия и гипoinsулинемия.

Экспериментальных животных распределили на семь групп: 1 группа — контрольные животные, которым вводили физиологический раствор (К + NaCl); 2 группа — контрольные животные, которым вводили ВВ ип (К + ВВ ип); 3 группа — контрольные животные, которым вводили ВВ ицв (К + ВВ ицв); 4 группа — диабетические животные, которых декапитировали на 25 сутки после введения СТЗ (ДЗ нед); 5 группа — диабетические животные, которым вводили физиологический раствор (плацебо) и которых декапитировали на 35 сутки после введения СТЗ (Д5 нед + плацебо); 6 группа — диабетические животные которым вводили ВВ ип (Д + ВВ ип); 7 группа — диабетические животные, которым вводили ВВ ицв (Д + ВВ ицв).

У всех групп животных регулярно определяли массу тела. Через 24 часа после последней инъекции нейрогормона, на фоне 8-часового голодания, животных декапитировали под этиминаловым наркозом и отбирали кровь для определения концентрации глюкозы и инсулина. Поджелудочную железу извлекали, фиксировали в жидкости Буэна и после стандартной гистологиче-

ской обработки заливали в парафин. Определение концентрации инсулина в крови проводилось радиоиммунологическим методом с использованием коммерческого набора РИО-ИНС-ПГ-1 (Беларусь), кортикостероидов — флюориметрически [13], глюкозы в крови — глюкозоксидазным методом с помощью набора «Диаком Глюкоза ГО» (ДИАКОМ — СИНТЕКО, Россия). Гликозилированный альбумин (ГЛА) определяли по методу Л. Н. Викторовой, В. К. Городецкого [14]. Для оценки тяжести функционального напряжения адаптационных систем организма у подопытных животных мы рассчитывали индекс напряжения [15], который равен отношению процентных величин концентрации кортикостероидов и инсулина (Корт/Инс). Уровень гормонов у интактных животных принимался за 100 %.

Для выявления инсулина в β -клетках поджелудочной железы использовался метод непрямой иммуофлюоресценции. Процесс обработки серийных срезов поджелудочной железы осуществлялся согласно протокола, прилагаемого к коммерческому набору фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США). Для идентификации α -клеток в качестве первичных антител использовались мышинные моноклональные антитела к глюкагону, а вторичных — кроличьи антитела против IgG мыши, конъюгированные с FITC (SIGMA Chemical, США).

Исследования проводили на компьютерной системе цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Kontron Electronik, Германия). Изображение, получаемое в спектре люминесценции на микроскопе Axioscop (Zeiss, Германия), с помощью специальной высокочувствительной видеокамеры COHU 4722 (COHU Inc., США) вводилось в компьютер VIDAS-386 и анализировалось пакетом прикладных и статистических программ VIDAS-2.5 (Kontron Electronik, Германия). В автоматическом режиме проводилось измерение площади панкреатических островков и площади инсулиниммунореактивного материала (ИИРМ), связанной с содержанием инсулина в β -клетках, либо глюкагониммунореактивного материала (ГИРМ) в альфа-клетках. Так же определя-

лась концентрация и содержание гормонов в островках, вычисляемое как произведение площади иммунореактивного материала на концентрацию соответствующего гормона.

Статистическую обработку полученные результатов проводили с использованием пакета программы «Statistica® 7.0», «SPSS 16». Нормальность распределения проверяли с помощью критерия Шапиро-Уилкса. Статистическую значимость различий выборок устанавливали путем провер-

ки «нулевой гипотезы» с использованием критерия Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05. Данные в таблицах представлены как среднее выборки (\bar{X}) и стандартное отклонение среднего результата ($\pm\sigma_x$) [16].

Исследования выполнены на базе кафедр фармакологии, патологической физиологии и ЦНИЛ Запорожского государственного медицинского университета.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования гистологических серийных срезов из различных участков поджелудочной железы, предварительно инкубированных с антисывороткой к инсулину, было установлено, что в группах нормальных животных при введении ВВ наблюдалось увеличение площади, концентрации и содержания ИИРМ в островках (на 31,1%), что, по-видимому, связано с усилением процессов образования гормона в β -клетках (табл. 1). Эти изменения сопровождалось увеличением концентрации инсулина в плазме (табл. 3). В то же время введение ВВ способствовало уменьшению концентрации и содержания ГИРМ в α -клетках (табл. 2), особенно выраженное при периферическом введении. Однако, при таких изменениях в состоянии эндокринных клеток панкреатических островков, содержание глюкозы и ГЛА в крови при периферическом введении имело тенденцию к повышению, а при центральном введении достоверно повышалось по сравнению с показателями в контрольной группе животных. Это противоречие, на наш взгляд, может быть связано со способностью ВВ стимулировать функцию гипофизарно-надпочечной системы [17], что подтверждается также нашими исследованиями (см. табл. 2). Периферическое и центральное введение нейропептида вызывало достоверное повышение в крови концентрации глюкокортикоидов — на 42,7 и 73,7%, соответственно. Такое повышение содержания контринсулярного гормона вероятно и обусловило некоторое повышение уровня глюкозы в крови. В то же время рас-

чет индекса напряжения Корт/Инс при введении ВВ контрольным животным показывает, что существенных изменений в его величине не происходило.

Введение животным стрептозотоцина сопровождалось развитием гипергликемии, которая формировалась уже на третьей неделе эксперимента и прогрессировала с увеличением срока диабета (см. табл. 2). Так на третьей неделе диабета концентрация глюкозы в крови увеличилась в 2,3 раза, а к концу 5-ой недели — в 3,6 раза. Параллельно наблюдалось и значительное увеличение в крови содержания ГЛА (на третьей неделе — в 2,2 раза, а на пятой — в 3,3–3,5 раза), который является интегральным показателем гликемии за последние две-три недели и свидетельствует о стойком нарушении углеводного обмена. Индукция диабета у экспериментальных животных вызывала прогрессивное снижение содержания инсулина в крови. Так, на третьей неделе эксперимента, концентрация инсулина в плазме уменьшилась на 35%, а к пятой неделе — на 71% по сравнению с контролем. Противоположная динамика наблюдалась у кортикостероидов: в группах диабетических животных регистрировали значительное повышение концентрации последних в крови (на третьей неделе — в 3,6 раза, на пятой — в 3,4 раза).

Расчет индекса напряжения Корт/Инс у диабетических животных показал, что через три недели после индукции диабета коэффициент ГК/И увеличился в 5,3. При увеличении срока диабета, не смотря на

Таблиця 1

Состояние β -клеток в панкреатических островках поджелудочной железы у интактных и диабетических животных при введении бомбезина (X, δ_x), $n = 500$

Группа животных	Путь введения	Количество β -клеток в островке	Площадь островка, мкм ²	Площадь ИИРМ в островке, мкм ²	Концентрация ИИРМ в островке, уЕД	Содержание ИИРМ в островке, уЕД
К + плацебо		50 ± 2	4407,5 188,2	2340,9 89,0	1,37 0,02	2554,8 75,7
К + ВВ	ип	49 ± 3	5030,6 406,9	2733,3 212,8	1,44 0,04	3322,8 199,3 ^а
К + ВВ	ицв	51 ± 5	5298,7 706,9	2999,9 315,3 ^а	1,57 0,05 ^{а, г}	3819,3 268,0 ^{а, г}
Д 3 нед		16 ± 2 ^а	3829,2 276,3 ^а	1464,8 276,3 ^а	1,42 0,03 ^а	1778,3 90,4 ^а
Д 5 нед + плацебо	ип	15 ± 1 ^а	2317,5 139,9 ^{а, б}	715,4 44,3 ^{а, б}	1,70 0,02 ^{а, б}	1060,6 70,0 ^{а, б}
Д + ВВ	ип	12 ± 1 ^а	2884,2 198,3 ^{а, б, в}	1292,4 78,7 ^{а, в}	1,56 0,02 ^{а, б, в}	1515,8 72,1 ^{а, б, в}
Д + ВВ	ицв	13 ± 1 ^а	2444,5 159,3 ^{а, б}	1515,5 80,3 ^{а, в, г}	1,37 0,02 ^{а, г}	1646,0 72,8 ^{а, в}

Примечание. ^а — достоверность различия с интактной группой ($p < 0,05$); ^б — достоверность различия с группой животных на третьей неделе диабета ($p < 0,05$); ^в — достоверность различия с группой диабетических животных, которым вводили плацебо ($p < 0,05$); ^г — достоверность различия с группой животных, которым вводили бомбезин интраперитонеально ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Состояние α -клеток в панкреатических островках поджелудочной железы у интактных и диабетических животных при введении бомбезина (X, δ_x), $n = 500$

Группа животных	Путь введения	Количество α -клеток в островке	Площадь ГИРМ в α -клетке, мкм ²	Концентрация ГИРМ в α -клетке, уЕД	Содержание ГИРМ в α -клетке, уЕД
К + плацебо		14 ± 2	53,9 ± 0,4	1,24 ± 0,01	74,7 ± 1,2
К + ВВ	ип	16 ± 1	56,18 ± 0,34 ^а	1,04 ± 0,01 ^а	56,42 ± 0,60 ^а
К + ВВ	ицв	17 ± 1	59,08 ± 0,41 ^{а, г}	1,17 ± 0,01 ^{а, г}	68,18 ± 0,81 ^{а, г}
Д 3 нед		17 ± 2	66,0 ± 0,4 ^а	1,05 ± 0,01 ^а	71,8 ± 0,9 ^а
Д 5 нед + плацебо	ип	23 ± 2 ^{а, б}	74,6 ± 0,7 ^{а, б}	1,16 ± 0,01 ^{а, г}	85,9 ± 1,2 ^{а, г}
Д + ВВ	ип	18 ± 1 ^в	62,90 ± 0,69 ^{а, б, в}	1,09 ± 0,02 ^{а, в}	71,45 ± 1,84 ^в
Д + ВВ	ицв	17 ± 1 ^в	66,78 ± 0,64 ^{а, в, г}	1,11 ± 0,02 ^{а, б, в, г}	80,99 ± 2,07 ^{а, б, в, г}

Примечание. То же, что в табл. 1.

некоторое снижение концентрации кортикостероидов, коэффициент Корт/Инс увеличивался в 13,7, что связано с продолжающимся падением концентрации инсулина в крови. Такое стойкое увеличение индекса

напряжения, особенно к концу пятой недели диабета, свидетельствует о значительном напряжении адаптационных возможностей организма.

При обзорной микроскопии срезов под-

Некоторые показатели гормонального статуса и углеводного обмена у нормальных и диабетических животных при введении бомбезина (X, δ_x), $n = 10$

Группа животных	Путь введения	Содержание в крови				Индекс напряжения, Корт/Инс
		Глюкоза ммоль/л	ГЛА мкмоль/г белка	Инсулин пмоль/л	11-ОКС мкМоль/л	
К+ плацебо		4,20 ± 0,15	9,56 ± 0,93	63,2 ± 3,3	0,19 ± 0,02	1,0 ± 0,0
К+ ВВ	ип	4,80 ± 0,30	11,23 ± 0,46	68,7 ± 1,2	0,27 ± 0,01 ^а	1,1 ± 0,2
К+ ВВ	ицв	5,06 ± 0,32 ^а	12,88 ± 0,70 ^а	73,9 ± 1,9 ^{а, г}	0,33 ± 0,02 ^{а, г}	1,2 ± 0,3
Д 3 нед		8,45 ± 2,09 ^а	22,27 ± 0,93 ^а	40,4 ± 3,8 ^а	0,69 ± 0,07 ^а	5,7 ± 0,7 ^а
Д 5 нед+ плацебо	ип	12,30 ± 0,78 ^{а, б}	34,73 ± 3,74 ^{а, б}	18,0 ± 3,2 ^{а, б}	0,64 ± 0,04 ^а	13,7 ± 2,6 ^{а, б}
Д+ ВВ	ип	7,55 ± 0,33 ^{а, б}	19,77 ± 0,94 ^{а, б}	36,4 ± 3,3 ^{а, б}	0,52 ± 0,03 ^{а, б}	5,0 ± 0,5 ^{а, б}
Д+ ВВ	ицв	7,14 ± 0,28 ^{а, б, в}	18,80 ± 1,31 ^{а, в}	43,9 ± 2,8 ^{а, в}	0,76 ± 0,04 ^{а, в, г}	5,5 ± 0,5 ^{а, в}

Примечание. То же, что в табл. 1.

желудочной железы через три недели после индукции диабета были отмечены признаки повреждения панкреатических островков, количество β -клеток в островках уменьшалось более чем в 3 раза (см. табл. 1), в 1,5 раза уменьшилась площадь и содержание ИИРМ в островках. Вместе с тем, наблюдалось достоверное повышение концентрации ИИРМ в панкреатических островках, что, вероятно, носит компенсаторный характер. В то же время в группе диабетических животных наблюдалось повышение количества и площади α -клеток, а так же концентрации и содержания ГИРМ в них (см. табл. 2).

В группе диабетических животных, которым вводили плацебо, в панкреатических островках прогрессировали деструктивные процессы, которые привели к дальнейшему сокращению количества β -клеток на 69%. Так же значительно уменьшились площадь (на 70%) и содержание (на 59%) ИИРМ материала в островках. Все эти показатели были достоверно ниже, чем при 3-недельном сроке диабета. Вместе с тем отмечалось увеличение количества α -клеток (на 35%) в панкреатических островках и значительное повышение площади (38%), концентрации и содержания (на 15%) ГИРМ в них.

Курсовое введение ВВ диабетическим

животным не оказывало влияния на процессы деструкцию β -клеток, но влияло на функциональное состояние эндокринных клеток (см. табл. 1). Так введение ВВ способствовало увеличению площади и содержания ИИРМ в панкреатических островках, а в периферической крови достоверно повышалась концентрация инсулина по сравнению с диабетическими животными, получавшими плацебо. Оба пути введения нейропептида оказывали однонаправленное действие, которое было более выражено при центральном введении. Аналогичный результат, как было нами показано выше, отмечен и при введении данного пептида нормальным животным, что, вероятно, связано с включением в механизм реализации этих эффектов ВВ высших регуляторных центров, в первую очередь, ядер гипоталамуса и плотно связанных с ними структур ствола головного мозга. В области вентромедиального ядра, которое имеет прямое отношение к регуляции состояния панкреатических островков, отмечается высокая плотность рецепторов к ВВ [18]. Так же известна стимулирующая роль ВВ для нейронов дорсального моторного ядра *n. vagus*, влияние которого на состояние α -клеток хорошо извест-

но [19]. Полученные нами данные подтверждаются недавно опубликованными результатами исследований [20], свидетельствующими о стимуляции бомбезином в условиях гипергликемии секреции инсулиноподобного полипептида (GIP, глюкозозависимый инсулиноподобный полипептид) — известного инкретина, способного усиливать секрецию инсулина.

Введение ВВ диабетическим животным оказывало противоположное влияние на α -клетки: наблюдалось уменьшение количества клеток, а так же площади, концентрации и содержания ГИРМ в них по сравнению с группой диабетических животных, получавших плацебо. Этот эффект, вероятно, связан с усилением синтеза инсулина в β -клетках, который оказывает паракринное тормозящее действие на синтез и секрецию глюкагона α -клетками [21]. Все эти изменения закономерно вызвали снижение уровня базальной гликемии и глико-

зилированного альбумина, которые, однако, оставались на уровне группы животных с 3-недельным диабетом. Последнее, по всей вероятности, объясняется высоким уровнем глюкокортикоидов в этих группах животных. Периферическое введение ВВ, хоть и снижало концентрацию этих гормонов в крови, но все-таки их уровень был значительно выше, чем у интактных животных. В то же время при центральном введении ВВ наблюдалось повышение на 19% концентрации глюкокортикоидов в крови по сравнению с диабетическими животными, получавшими плацебо, что, подтверждает стимулирующий эффект ВВ на функцию гипоталамо-надпочечниковой системы при сахарном диабете у крыс. Однако за счет повышенной концентрации инсулина в крови индекс напряжения Корт/Инс при обоих путях введения нейропептида не отличался от группы животных с 3-недельным диабетом.

ВЫВОДЫ

1. Введение бомбезина оказывает различное влияние на функциональное состояние α - и β -клеток панкреатических островков, на гормональный и метаболический баланс в зависимости от состояния животных (норма или диабет), а так же от пути введения нейрогормона (центральный или периферический).

2. У здоровых животных введение бомбезина стимулирует морфо-функциональную активность β -клеток панкреатических островков поджелудочной железы, что сопровождается повышением концентрации инсулина в русле крови и более выражено при центральном введении. Периферическое введение бомбезина способствует торможению функциональной активности α -клеток. При центральном введении нейропептида уровень базальной гликемии несколько увеличивается по сравнению с контрольной группой животных, что связано с влиянием кортикостероидов, концен-

трация которых в русле крови также повышается.

3. Введение нейропептида не оказывает влияния на процессы деструкции β -клеток у диабетических животных, но активизирует процессы синтеза и секреции инсулина оставшимися β -клетками в островках, что вызывает повышение концентрации инсулина в русле крови, а также снижение уровня базальной гликемии и гликозилированного альбумина. При периферическом введении нейропептида регистрируется более выраженное торможение процессов пролиферации α -клеток и угнетение синтеза глюкагона в них.

4. Разнонаправленность эффектов бомбезина, зависящих от пути введения, проявляется и в его влиянии на уровень кортикостероидов в крови: периферическое введение диабетическим животным способствует снижению, а центральное — повышению концентрации последних.

ЛИТЕРАТУРА

1. Yamada K. Bombesin-like peptides: studies on food intake and social behaviour with receptor knock-out mice [Text] / K. Yamada, E. Wada, K. Wada // *Ann. Med.* — 2000. — Vol. 32, № 8. — P. 519–529.
2. Bombesin-related peptides and their receptors: recent advances in their role in physiology and disease states [Text] / N. Gonzalez, T.W. Moody, H. Igarashi [et al.] // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.* — 2008. — Vol. 15, № 1. — P. 58–64.
3. Ladenheim E. E. Capsaicin treatment differentially affects feeding suppression by bombesin-like peptides [Text] / E. E. Ladenheim, S. Knipp. // *Physiol. Behav.* — 2007. — Vol. 16, № 91 (1). — P. 36–41.
4. Swope S. L. Bombesin stimulates insulin secretion by a pancreatic islet cell line [Text] / S. L. Swope, A. Schonbrunn // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* — 1984. — Vol. 81, № 6. — P. 1822–1826.
5. Влияние бомбесина, его N- и C-концевых фрагментов и их аналогов на секреторную функцию поджелудочной железы [Текст] / А. А. Фокине, П. К. Климов, И. Л. Куранова [и др.] // *Физиол. Журн. СССР.* — 1984. — Т. 70, № 6. — С. 838–841.
6. Functions of pancreatic beta cells and adipocytes in bombesin receptor subtype-3-deficient mice [Text] / Y. Nakamichi, E. Wada, K. Aoki [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2004. — Vol. 318, № 3. — P. 698–703.
7. Bombesin receptor subtype-3 modulates plasma insulin concentration [Text] / K. Matsumoto, K. Yamada, E. Wada [et al.] // *Peptides.* — 2003. — Vol. 24, № 1. — P. 83–90.
8. Song Y. Preventiv effect of bombesin on alloxan-induced diabetes in rat [Text] / S. Y. Ong, J. R. Yu // *Sheng Li Xue Bao.* — 1991. — Vol. 43, № 5. — P. 428–435.
9. Kent P. Central bombesin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Effects on regional levels and release of corticotropin-releasing hormone and arginine-vasopressin [Text] / P. Kent, H. Anisman, Z. Merali // *Neuroendocrinology.* — 2001. — Vol. 73, № 3. — P. 203–214.
10. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) [Текст] / За редакцією О. В. Стефанова. — К.: Авіцена, 2001. — 528 с.
11. Different influence of CGRP (8–37), an amylin and CGRP antagonist, on the anorectic effects of cholecystokinin and bombesin in diabetic and normal rats [Text] / T. A. Lutz, T. R. Pieber, B. Walzer [et al.] // *Peptides.* — 1997. — Vol. 18, № 5. — P. 643–649.
12. Bombesin-induced hypothermia and hypophagia are associated with plasma metabolic fuel alterations in the rat [Text] / A. M. Babcock, C. Barton, M. W. Gunion [et al.] // *Physiol Behav.* — 1992. — Vol. 51, № 5. — P. 933–938.
13. Балашов Ю. Г. Флюориметрический микрометод определения кортикостероидов: сравнение с другими методами [Текст] / Ю. Г. Балашов // *Физиол. журн. СССР.* — 1990. — Т. 76, № 2. — С. 280–283.
14. Викторова Л. Н. Колориметрический метод определения неферментативно гликозилированного альбумина и гемоглобина [Текст] / Л. Н. Викторова, В. К. Городецкий // *Лаб. Дело.* — 1990. — № 5. — С. 15–18.
15. Панин Л. Е. Биохимические механизмы стресса [Текст] / Л. Е. Панин. — Новосибирск: «Наука», 1983. — 232 с.
16. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica [Текст] / О. Ю. Реброва. — М.: Медиа Сфера, 2002. — 305 с.
17. Kent P. Central bombesin activates the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. Effects on regional levels and release of corticotropin-releasing hormone and arginine-vasopressin [Text] / P. Kent, H. Anisman, Z. Merali // *Neuroendocrinology.* — 2001. — Vol. 73, № 3. — P. 203–214.
18. Onki-Hamasaki H. Development and function of bombesin-like peptides and their receptors [Text] / H. Onki-Hamasaki, M. Iwaduchi, F. Maekawa // *Int. Dev. Biol.* — 2005. — Vol. 49, № 2–3. — P. 293–300.
19. GRP mediates an inhibitory response of gut-related vagal motor neurons to PVN stimulation [Text] / X. Zhang, X. Sun, W. Renehan, R. Fogel // *Peptides.* — 2002. — Vol. 23, № 9. — P. 1649–1661.
20. Intracerebroventricular infusion of bombesin modulates GIP secretion in conscious dogs [Text] / M. P. Yavropoulou, K. Kotsa, O. E. Anastasiou, T. M. O'Dorisio [et al.] // *Neuropharmacology*, 2009 Jul. 2. [Epub ahead of print]
21. Localization of gamma-aminobutyric acid and glutamic acid decarboxylase in the pancreas of the nonobese diabetic mouse [Text] / F. Saravia-Fernandez, F. Caveeuw, C. Blasquer-Bulant [et al.] // *Endocrinology.* — 1996. — Vol. 137, № 8. — P. 3497–3506.

ВПЛИВ КУРСОВОГО УВЕДЕННЯ БОМБЕЗИНУ НА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛІЧНИЙ СТАТУС ЗДОРОВИХ І ДІАБЕТИЧНИХ ТВАРИН

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

Запорізький державний медичний університет

Вивчено вплив курсового центрального або периферичного введення бомбезину (BB) на рівень глюкози, інсуліну і кортикостероїдів та морфо-функціональний стан α - і β -клітин панкреатичних ostrivciv підшлункової залози у нормальних та діабетичних тварин. Встановлено, що введення бомбезину стимулює морфо-функціональну активність β -клітин, що супроводжується підвищенням концентрації інсуліну в руслі крові, але в той же час гальмує функціональну активність α -клітин. При цьому рівень базальної глікемії дещо збільшується, що пов'язано з впливом кортикостероїдів, концентрація яких підвищується. Уведення нейропептиду не впливає на процеси деструкції β -клітин у діабетичних тварин, але активує процеси синтезу і секреції інсуліну тими клітинами, що залишилися. У той же час реєструється гальмування процесів проліферації α -клітин і пригнічення синтезу глюкагону в них. Периферичне введення бомбезину діабетичним тваринам сприяє зниженню, а центральне — підвищенню концентрації кортикостероїдів.

К л ю ч о в і с л о в а: бомбезин, експериментальний цукровий діабет, підшлункова залоза, α -клітини, β -клітини, інсулін, кортикостероїди.

ВЛИЯНИЕ КУРСОВОГО ВВЕДЕНИЯ БОМБЕЗИНА НА ГОРМОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СТАТУС У ЗДОРОВЫХ И ДИАБЕТИЧЕСКИХ ЖИВОТНЫХ

Тржецинский С. Д., Колесник Ю. М., Абрамов А. В.

Запорожский государственный медицинский университет

Изучено влияние курсового центрального и периферического введения бомбезина на уровень глюкозы, инсулина и кортикостероидов, а также на морфофункциональное состояние α - и β -клеток панкреатических островков поджелудочной железы у нормальных и диабетических животных. Установлено, что введение бомбезин стимулирует морфофункциональную активность β -клеток, что сопровождается повышением концентрации инсулина в русле крови, но в то же время тормозит функциональной активности α -клеток. При этом уровень базальной гликемии несколько увеличивается, что связано с влиянием кортикостероидов, концентрация которых повышается. Введение нейропептида не оказывает влияния на процессы деструкции β -клеток у диабетических животных, но активизирует процессы синтеза и секреции инсулина оставшимися β -клетками. В тоже время регистрируется торможение процессов пролиферации α -клеток и угнетение синтеза глюкагона в них. Периферическое введение бомбезина диабетическим животным способствует снижению, а центральное — повышению концентрации кортикостероидов.

К л ю ч е в ы е с л о в а: бомбезин, экспериментальный сахарный диабет, поджелудочная железа, α -клетки, β -клетки, инсулин, кортикостероиды.

INFLUENCE OF THE BOMBESINE COURSE ON THE HORMONAL METABOLIC STATUS IN HEALTHY AND DIABETIC ANIMALS

S. D. Trzhetsinskiy, Ju. M. Kolesnik, A. V. Abramov

Zaporozhye State Medical University

The study was aimed at examining the influence of the bombesine (BB) course (central and peripheral injecting) on levels of glucose, insulin, corticosteroids and the morphological functional state of pancreatic isles α - and β -cells in normal and diabetic animals. It has been determined that BB gives a stimulating effect on β -cells morphological functional activity followed by increased insulin concentration in the blood flow. At the same time BB is contributed to the inhibition of α -cells functional activity. However, the basal glycemia level increased slightly that was associated with corticosteroids influence and their risen concentration in blood. In diabetic animals the neuropeptide did not occur any influence on β -cells destruction processes but activated insulin synthesis and its secretion processes by the remaining β -cells. At the same time an inhibited α -cells proliferation and a depressed glucagon synthesis were registered. BB peripheral application to diabetic animals contributed to the decrease and the central one — to the increase in the corticosteroids concentration.

K e y w o r d s: bombesine, diabetes mellitus, α -cells, β -cells, insulin, corticosteroids.