© О. Я. Жураковская, 2013
УДК 611.814.1-053:616.379-008.64

О. Я. Жураковская

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ ВЕНТРОМЕДИАЛЬНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Кафедра анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии (зав. — проф. Ю. И. Попович), Ивано-Франковский национальный медицинский университет, Украина

Работа посвящена изучению морфофункциональной организации вентромедиального ядра (ВМЯ) гипоталамуса при стрептозотоциновом сахарном диабете (СД) у крыс различного возраста. Установлено, что на 7-е сутки развития экспериментального СД у 3-месячных крыс наблюдается стресс-реакция, характеризирующаяся ультраструктурными признаками повышения функциональной активности светлых нейросекреторных клеток (НСК) ВМЯ гипоталамуса, в то время как НСК ВМЯ у 24-месячных животных остаются интактными. Такие изменения ВМЯ при СД у 3-месячных животных, вероятно, связаны с более высоким содержанием глюкозы. На 28-е сутки СД у животных разных возрастных групп наблюдается уменьшение количества НСК ВМЯ за счет апоптоза и гидропической дистрофии. Такие изменения сопровождаются ухудшением трофики НСК за счет начальных стадий развития диабетической микроангиопатии и деструктивными изменениями глиоцитов.

Ключевые слова: *вентромедиальное ядро гипоталамуса, нейросекреторные клетки, стрептозотоциновый диабет, апоптоз*

Сахарный диабет (СД), преимущественно 1-го типа, является одной из приоритетных проблем медицины. Каждую минуту в мире от диабета умирают 6 человек, а общие показатели смертности значительно превышают таковые от инфекционных заболеваний, включая СПИД [3, 10]. Ранняя инвалидизация и смертность больных СД обусловлены наличием микроангиопатий (нефропатий, ретинопатий), макроангиопатий (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей) и нейропатий [3, 20]. В поисках новых эффективных методов лечения и профилактики данного заболевания в последнее время большое внимание исследователей направлено на изучение роли нейропептидов гипоталамуса и их участия в регуляции функции панкреатических островков [4, 6, 7, 9]. Кроме того, в вентромедиальном ядре (ВМЯ) гипоталамуса обнаружены 2 типа нейронов: glucose-excited (GE) и glucose-inhibited (GI), которые реагируют на содержание сахара в крови, тем самым стимулируя потребление пищи при гипогликемии либо выделение инсулина при гипергликемии [25]. Эти же авторы выдвинули гипотезу, что GE- и GI-нейроны ВМЯ являются частью пограничной зоны безопасности, которая защищает мозг от острого дефицита глюкозы. Ими было доказано, что метаболические нарушения в этих клетках приводят к их гиперчувствительности и, как следствие, небольшие колебания содержания глюкозы в крови вызывают гиперфагию, ожирение и развитие СД 2-го типа. Существуют данные о возрастных особенностях глюкозорегуляции гипоталамусом [19].

Исходя из сказанного, цель настоящей работы — исследовать основные структурные изменений ВМЯ гипоталамуса при экспериментальном СД.

Материал и методы. Исследован гипоталамус 30 крыс-самцов линии Вистар в возрасте 3 и 24 мес. Каждая возрастная группа была разделена на 2 — контрольную и экспериментальную. В каждой из контрольных групп было по 5 животных, а в экспериментальных — по 10. СД моделировали путем одноразового внутрибрюшинного введения стрептозотоцина (Sigma, США), разведенного в 0,1 М цитратном буфере — (pH 4,5) 3-месячным крысам в дозе 7 мг/100 г, 24-месячным — 5 мг/100 г массы тела. Контрольным животным в эквивалентной дозе 0,1 М вводили цитратный буфер pH 4,5. Проведение эксперимента согласовано с этической комиссией Ивано-Франковского национального медицинского университета, протокол №32/08 от 22.05.2008 г. На 7-е и 28-е сутки от начала эксперимента контрольных и подопытных крыс декапитировали под тиопенталовым наркозом.

Для гистологического исследования кусочки гипоталамуса фиксировали в спирт-формоле и после стандартной обработки заливали в парафин, срезы окрашивали крезиловым фиолетовым по методу Ниссля.

Для выявления апоптотических клеток использовали TUNEL-метод (ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit, Millipore, США).

Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2% растворе четырехокиси осмия, обрабатывали и контрастировали общепринятым методом и изучали в электронном микроскопе ПЭМ-125 К (Selmi, Украина) при ускоряющем напряжении 75 кВ с последующим фотографированием при увеличениях от 1200 до 20 000 раз. Полутонкие

Сведения об авторе:

Жураковская Олеся Ярославовна (e-mail: perpetaoya@mail.ru), кафедра анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии, Ивано-Франковский национальный медицинский университет, 76018, Ивано-Франковск, ул. Галицкая, 2

срезы толщиной 1 мкм окрашивали 1% раствором метиленового синего. Гистологические препараты и полутонкие срезы изучали под световым микроскопом МС 300 (ТХР, Австрия) и фотографировали с помощью Digital camera for microscope DCM 900 (ТХР, Австрия).

Морфометрию осуществляли на указанных препаратах с помощью программного обеспечения NIH USA «Image J» в автоматическом или ручном режиме с учетом увеличений. Структурные изменения анализировали в 50 полях зрения. Определяли численную плотность (ЧП) нейросекреторных клеток (НСК), глиоцитов (ЧПГ), капилляров (ЧПК) и глиальный индекс (ГИ) на площади 0,01 мм^2 ВМЯ. Считали количество апоптозных ядер (АЯ) НСК на площади 0,5 мм^2 ВМЯ. Определяли апоптозный индекс, т. е. долю АЯ НСК от общего числа последних, принятого за 100%. Определяли также объемную плотность нейросекреторных гранул (НГ) по формуле: Vi=(Pi/Pt)×100, где Pi — количество точек тестовой системы, попавших на НГ, а Pt — общее количество точек тестовой системы.

Биохимические исследования инсулина, гликированного гемоглобина проводили в сертифицированной лаборатории «Диамеб». Для определения содержания инсулина в сыворотке крови использовали набор Insulin ELISA KIT (DRG, США). Концентрацию гликированного гемоглобина в крови определяли с помощью диагностического набора ACCENT-200 HbA_{1c} DIRECT (PZ Cormay S. A., Польша). Содержание глюкозы определяли в капле крови хвостовой вены с помощью тест-полосок, используя глюкометр (Accu Chec, Германия).

Компьютерную обработку данных проводили, используя статистический пакет Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Значимость различий сравниваемых величин определяли по непараметрическому критерию Манна—Уитни, и применяли коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Результаты исследования. На 7-е сутки стрептозотоцинового СД по сравнению с контролем содержание глюкозы в крови увеличивается при снижении концентрации инсулина (*табл. 1*). Гипергликемия приводит к значимому увеличению содержания гликированного гемоглобина по сравнению с контролем, но такое его содержание вписывается в границы допустимой нормы.

Количественных изменений ЧП светлых и темных НСК, глиоцитов, капилляров и ГИ ВМЯ на 7-е сутки эксперимента у 3- и 24-месячных животных по сравнению с контролем не выявлено (*табл. 2*).

На препаратах, окрашенных по методу Ниссля, и полутонких срезах у контрольной группы 3-месячных животных светлые НСК ВМЯ —

Таблица 1

Показатели биохимического исследования крови у крыс различного возраста при стрептозотоциновом сахарном диабете (СД) ($\bar{x}$±SD)

Возраст животных, мес	Группы животных	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, ЕД/мл	Гликированный гемоглобин, %
3	Контрольная	3,69±0,12	3,52±0,03	1,8±0,3
	7-е сутки СД	12,2±0,3*	1,87±0,09*	3,16±0,04*
	28-е сутки СД	15,76±0,22*	1,31±0,06*	7,64±0,13*
24	Контрольная	5,69±0,15	4,24±0,16	2,21±0,06
	7-е сутки СД	8,66±0,17	1,95±0,09*	4,04±0,14*
	28-е сутки СД	14,79±0,24*	1,21±0,06*	8,15±0,18*

* Здесь и в табл. 2: различия по сравнению с контролем своей возрастной группы значимы при P<0,05.

Таблица 2

Характеристика структур вентромедиального ядра гипоталамуса у крыс различного возраста при стрептозотоциновом сахарном диабете (СД) ($\bar{x}$±SD)

Возраст крыс, мес	Группа животных	Численная плотность НСК				ЧПГ	ЧПК	ГИ
		общая	светлых	темных	вакуолизированных			
3	Контрольная	17,5±0,3	16,9±0,28	0,6±0,12	0,5±0,12	9,8±0,21	2,5±0,14	0,56±0,01
	7-е сутки СД	17,6±0,3	16,7±0,21	0,9±0,11	0,6±0,13	10,2±0,27	2,3±0,17	0,58±0,01
24	Контрольная	15,8±0,26	14,2±0,24	1,6±0,13	3,8±0,32	11,8±0,25	1,1±0,22	0,81±0,01
	7-е сутки СД	15,2±0,24	13,8±0,3	1,4±0,18	4,1±0,22	12,1±0,19	1,3±0,28	0,79±0,02
3	Контрольная	17,8±0,4	16,6±0,3	1,2±0,27	0,7±0,18	10,1±0,24	2,1±0,17	0,57±0,01
	28-е сутки СД	14,9±0,4*	12,1±0,5*	2,8±0,18*	3,2±0,28*	9,9±0,23	2,2±0,18	0,66±0,02*
24	Контрольная	15,30±0,25	13,9±0,21	1,4±0,22	3,8±0,37	12,1±0,21	1,2±0,26	0,79±0,01
	28-е сутки СД	11,9±0,18*	9,4±0,17*	2,5±0,15*	6,3±0,16*	15,1±0,21*	1,1±0,25	1,27±0,01*

Примечание. НСК — нейросекреторные клетки; ЧПГ — численная плотность глиоцитов; ЧПК — численная плотность капилляров; ГИ — глиальный индекс.

округлой формы, часто контактируют между собой. Ядра крупные, округлые, светлые, содержат темное ядрышко, которое располагается, преимущественно, эксцентрично. Хроматин образует радиальные скопления, которые, как спицы в колесе, соединяют ядрышко с периферией ядра. Цитоплазма содержит одиночные вакуоли и ярко окрашенные зерна хроматофильного вещества, которые накапливаются в основании аксона или распределены равномерно. В темных НСК хроматофильное вещество интенсивно окрашивается и полностью заполняет цитоплазму перикариона. У экспериментальных 3-месячных животных в некоторых светлых НСК наблюдается центральный хроматолиз, который характеризируется уменьшением или исчезновением глыбок хроматофильного вещества вокруг ядра.

У контрольных 24-месячных животных в ВМЯ определяется бóльшее количество вакуолизированных и гиперхромных НСК, чем у 3-месячных животных (см. табл. 2). В большинстве светлых НСК наблюдаются периферический хроматолиз и вакуолизация цитоплазмы, за счет чего края клеток часто нечеткие, «рваные». Встречаются слабо окрашенные НСК, что объясняется значительной вакуолизацией их цитоплазмы и хроматолизом. Такие клетки имеют едва заметные очертания и представляют собой так называемые «клетки-тени». Структура НСК ВМЯ 24-месячных крыс на 7-е сутки СД не отличается от контроля.

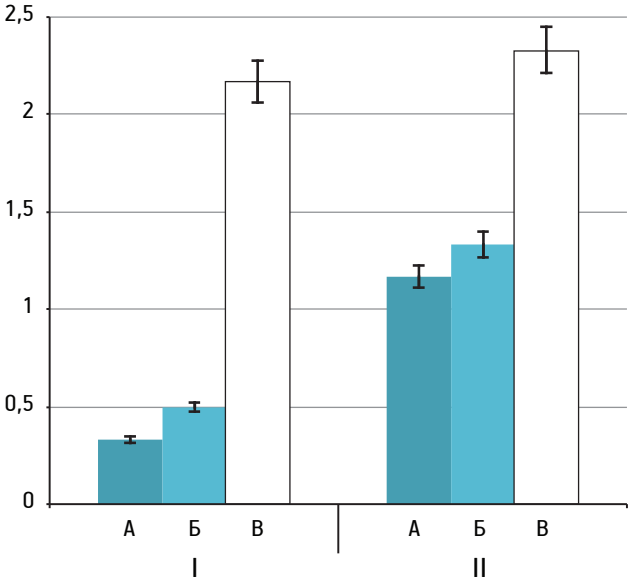

Рис. 1. Количество апоптозных ядер в нейросекреторных клетках вентромедиального ядра гипоталамуса 3-месячных (I) и 24-месячных (II) крыс при стрептозотоциновом сахарном диабете (СД).

А — контроль; Б — 7-е сутки СД; В — 28-сутки СД. По оси ординат — количество апоптозных ядер на площади 0,5 мм^2. Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки

С помощью метода TUNEL установлено, что нет статистически значимой разницы между количеством АЯ НСК в ВМЯ у больных и контрольных животных. Количество АЯ на 7-е сутки развития СД составляет у 3-месячных животных 0,50±0,22 (контроль — 0,33±0,21, P=0,4804), у 24-месячных животных — 1,33±0,21 (контроль — 1,17±0,17, P=0,5233). При этом количество АЯ у 24-месячных животных выше, чем у 3-месячных (P=0,0303) (*рис. 1*). Апоптозный индекс у крыс разных возрастных групп колеблется в пределах 0–1%.

На ультраструктурном уровне в светлых НСК у 3-месячных животных с СД наблюдается просветление нуклеоплазмы. Ядерная оболочка образует незначительные инвагинации, в то время как в контроле ядро круглое, без инвагинаций. Перинуклеарное пространство расширено. Наблюдается гиперплазия комплекса Гольджи. Его структурные элементы, диктиосомы и пузырьки определяются не только возле ядра, но и в области аксонного бугорка. Там же наблюдается скопление НГ диаметром 78,96±0,23 нм с электронно-плотным матриксом, окруженных мембраной. Ультраструктура темных НСК у 3-месячных животных, а также светлых и темных НСК у 24-месячных крыс не отличается от таковой в контроле.

Объемная плотность НГ в светлых клетках у 3-месячных животных с СД возрастает до 0,54±0,04% (контроль — 0,27±0,02%, P=0,0054), но в темных НСК — не отличается от таковой в контроле (опыт — 1,09±0,09%, контроль — 1,13±0,08%, P=0,8274). У 24-месячных животных объемная плотность НГ в светлых и темных НСК не отличается от контрольных показателей и составляет 0,21±0,03% (контроль — 0,19±0,04%, P=0,7286) и 0,55±0,04% (контроль — 0,57±0,05%, P=0,6478) соответственно. В просвете капилляров у крыс с СД отмечена агрегация эритроцитов. В цитоплазме эндотелиоцитов наблюдаются увеличение количества микропиноцитозных пузырьков и просветление матрикса митохондрий.

На 28-е сутки СД содержание глюкозы и гликированного гемоглобина в крови увеличивается по сравнению с таковым на 7-е сутки эксперимента при снижении концентрации инсулина (см. табл. 1).

В исследуемых ядрах у 24-месячных животных наблюдается уменьшение ЧП НСК за счет их светлых форм при увеличении ГИ и ЧП вакуолизированных НСК (см. табл. 2). У 3-месячных животных также происходит снижение ЧП НСК за счет их светлых форм, при этом ЧП темных и вакуолизированных НСК и ГИ возрастают (см. табл. 2).

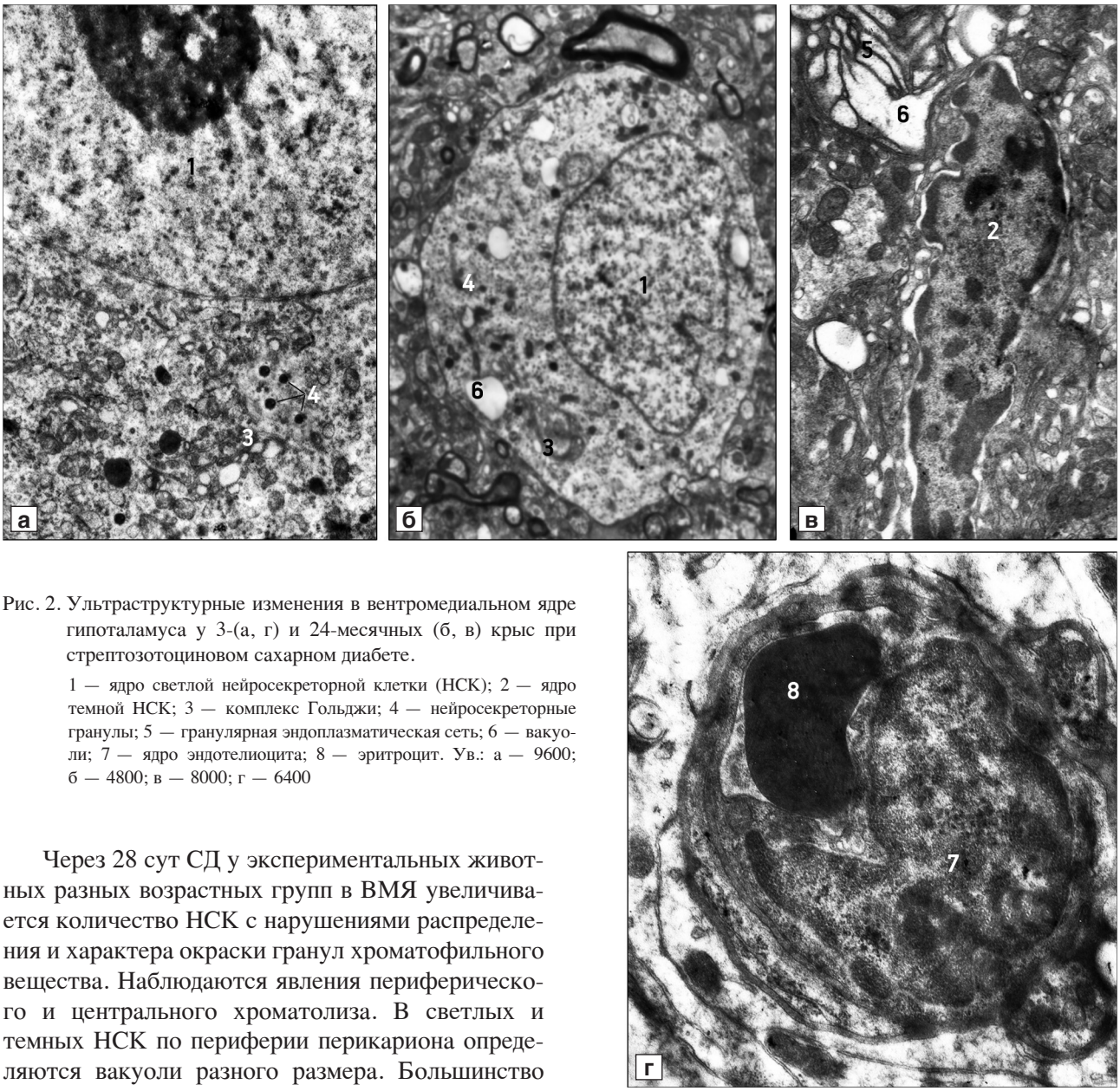

Рис. 2. Ультраструктурные изменения в вентромедиальном ядре гипоталамуса у 3-(а, г) и 24-месячных (б, в) крыс при стрептозотоциновом сахарном диабете.

1 — ядро светлой нейросекреторной клетки (НСК); 2 — ядро темной НСК; 3 — комплекс Гольджи; 4 — нейросекреторные гранулы; 5 — гранулярная эндоплазматическая сеть; 6 — вакуоли; 7 — ядро эндотелиоцита; 8 — эритроцит. Ув.: а — 9600; б — 4800; в — 8000; г — 6400

Через 28 сут СД у экспериментальных животных разных возрастных групп в ВМЯ увеличивается количество НСК с нарушениями распределения и характера окраски гранул хроматофильного вещества. Наблюдаются явления периферического и центрального хроматолиза. В светлых и темных НСК по периферии перикариона определяются вакуоли разного размера. Большинство НСК приобретают неправильную форму. Ядра светлых НСК гипохромны, а темных, наоборот, гиперхромны, при этом контуры последних определяются нечетко. В ВМЯ наблюдается сателлитоз, который проявляется скоплениями глиоцитов вокруг измененных НСК и капилляров.

В этот срок эксперимента в ВМЯ увеличивается количество АЯ: у 3-месячных животных — до 2,17±0,17 (P=0,0039), а у 24-месячных — до 2,33±0,21 (P=0,0104) (см. рис. 1). При этом количество АЯ у 3- и 24-месячных животных значимо не различается (P=0,5233). Апоптозный индекс у крыс разных возрастных групп колеблется в пределах 1–2%.

На ультраструктурном уровне в светлых НСК у 3-месячных животных ядра содержат темное центрально расположенное крупное ядрышко (*рис. 2, а*). Возле ядра визуализируются единичные диктиосомы и вакуоли комплекса Гольджи, лизосомы. Цитоплазма — умеренной электронной плотности, содержит митохондрии с просветленным матриксом, НГ и мелкие вакуоли.

У 24-месячных животных ядра НСК — пониженной электронной плотности. Их оболочка образует значительные инвагинации, перинуклеарные пространства расширены (см. рис. 2, б). Наблюдается гипоплазия комплекса Гольджи (уменьшение количества пузырьков, диктиосом). Цистерны гранулярной эндоплазматической сети единичны, расширены. На их поверхности уменьшается количество прикрепленных рибосом. В некоторых митохондриях происходит просветление матрикса, разрушение крист. Цитоплазма слабой электронной плотности. В ней обнаруживаются мелкие и крупные вакуоли.

Объемная плотность НГ в светлых НСК, по сравнению с таковой в предыдущий срок эксперимента, уменьшается у 3-месячных животных до 0,28±0,09% (P=0,0098), у 24-месячных — до 0,16±0,04% (p=0,7823).

В темных НСК животных разных возрастных групп отмечается расширение цистерн гранулярной эндоплазматической сети, которая местами объединяется с расширенным перинуклеарным пространством (см. рис. 2, в). Ядра этих клеток гиперхромные, с маргинально расположенным гетерохроматином и значительными инвагинациями ядерной оболочки. По всей цитоплазме рассеяны лизосомы и единичные НГ. Объемная плотность последних по сравнению с контролем значимо снижается у 3-месячных животных до 0,76±0,08% (P=0,0126), у 24-месячных — до 0,41±0,04% (P=0,0428).

В просвете капилляров наблюдаются адгезия тромбоцитов и эритроцитарные сладжи. В капиллярах наиболее значительно изменяются эндотелиоциты. Ядра их увеличены в объеме, с неравномерным расположением хроматина (см. рис. 2, г). В цитоплазме увеличивается количество пиноцитозных пузырьков и вакуолей. Митохондрии неоднородны: в одних наблюдается просветление матрикса и деструкция крист, в других — уплотнение матрикса. Ядра эндотелиоцитов резко выступают в просвет капилляра (см. рис. 2, г). Базальная мембрана неравномерно утолщена. В ядрах перицитов наблюдается маргинальное расположение хроматина, в некоторых митохондриях происходит расширение и фрагментация крист. В глиоцитах отмечаются вакуолизация цитоплазмы и разрушение мембранных органелл.

Обсуждение полученных данных. Повышение функциональной активности НСК ВМЯ гипоталамуса на 7-е сутки развития стрептозотоцинового СД, вероятно, связано с гипергликемией, в то время как у 24-месячных животных эти клетки остаются интактными, а содержание глюкозы в их крови значимо ниже.

На 28-е сутки при стрептозотоциновом СД наблюдается уменьшение количества НСК, в частности, за счет апоптоза. Кроме того, отмечено повышение количества вакуолизированных НСК. Такие морфологические изменения, вероятно, связаны с нарушением метаболизма этих клеток. Так, другими исследователями было доказано, что при низком содержании инсулина в крови в нейронах головного мозга происходят нарушение синтеза белков и повреждение нейрофиламентов [17, 18, 22]. Это, в свою очередь, приводит к диабетической энцефалопатии. При этом гипергликемия вызывает апоптоз или некроз нейронов путем ацидоза ткани [21]. Так, у мышей, больных СД, наблюдались повреждения ультраструктуры нейронов мозжечка, гиппокампа и коры большого мозга, что лежит в основе стресс-индуцированной депрессии [12, 15–17].

Следует отметить, что на 28-е сутки экспериментального СД увеличивается количество темных НСК. По мнению некоторых авторов [8], пикноморфные НСК ВМЯ представляют собой клетки, находящиеся в конечной стадии жизненного цикла. Характерной их особенностью является высокая осмиофилия и тотальное сморщивание. Другие исследователи выделяют в популяции темных нейронов хроматофильные и пикноморфные [2, 5, 14]. Первые характеризуются высоким содержанием РНК в ядре и ядрышке и отсутствием необратимых деструктивных изменений, из чего делается вывод, что эти клетки функционально более активны, чем светлые. Пикноморфные — это клетки, находящиеся на заключительных стадиях деструкции.

Морфологические изменения НСК при СД у животных разных возрастных групп связаны также с нарушениями их кровоснабжения. Высокое содержание гликированного гемоглобина на 28-е сутки эксперимента приводит к изменению поверхностного S-заряда эритроцитов и, в свою очередь, к агрегации эритроцитов и микротромбозу, которые инициируют развитие местной циркуляторной и гемической гипоксии, как следствие запускается каскад молекулярных механизмов повреждения эндотелиоцитов [3]. Дополнительными факторами повреждения мембран последних являются кетоацидоз и гликозирование N-концов трансмембранных протеинов, что приводит к снижению синтеза ими вазодилататоров. Возникающий при этом спазм артериол усугубляет гипоксию и, соответственно, свободнорадикальное повреждение клеточных мембран [11, 23]. Важным фактором повреждения эндотелия при СД является активация сорбитолового пути метаболизма глюкозы, который связан с активацией альдоредуктазы и накоплением сорбитола в эндотелиоцитах, что способствует их осмотическому отеку и гибели [3, 11]. Гипергликемия способствует повышенному синтезу гликопротеинов в базальной мембране за счет повышения активности глюкозилтрансферазы [3, 11], что, по данным настоящего исследования, приводит к ее утолщению на 28-е сутки СД.

Деструктивные изменения в НСК ВМЯ, возможно, также способствуют нарушению синтеза этими клетками нейропептидов, которые непосредственно влияют на клетки панкреатических островков и обмен глюкозы. Так, некоторыми

авторами доказано, что при стрептозотоциновом СД у крыс НСК ВМЯ синтезируют незрелую форму холецистокинина, а содержание последнего в крови уменьшается, что приводит к гиперфагии [6, 7]. Ими было показано, что внутрибрюшинные и внутриглазные инъекции холецистокинина-8 приводили к снижению концентрации глюкозы и увеличению содержания инсулина вследствие усиления его синтеза в В-клетках. Другим механизмом снижения содержания глюкозы в крови при СД авторы считают анорексию, которая наблюдается у животных, которым вводили холецистокинин.

Обнаруженные морфофункциональные изменения в НСК ВМЯ при СД у 3-месячных животных, приводят к уменьшению объемной плотности НГ, то может служить косвенным показателем снижения синтеза в них либеринов и статинов. Это было доказано биохимическим путем другими исследователями, которые при стрептозотоциновом диабете наблюдали в крови уменьшение содержания гонадолиберинов, соматолиберина, пролактолиберина, что у неполовозрелых крыс способствовало задержке роста и полового созревания [13, 24, 26].

И. Г. Акмаевым и А. Е. Рабкиной [1] был проведен кариометрический анализ всей гипоталамической области и установлено, что на дефицит инсулина реагируют ядра супраоптического, вентромедиального и аркуатного ядер. При этом объем ядер НСК супраоптического ядра увеличивался, а ВМЯ и аркуатного — уменьшался. Наиболее значительная реакция отмечена со стороны ВМЯ. Авторы выдвинули гипотезу, что ВМЯ регулирует функцию панкреатических островков напрямую через гипофиз с помощью соматотропного и кортикотропного гормонов и опосредованно через связи с nucl. dorsalis n. vagus.

Таким образом, на 7-е сутки развития экспериментального СД у 3-месячных животных наблюдается стресс-реакция, которая характеризуется ультраструктурными признаками повышения функциональной активности светлых НСК ВМЯ гипоталамуса, тогда как у 24-месячных животных эти клетки остаются интактными. Такие изменения ВМЯ при СД у 3-месячных животных, вероятно, связаны с более высоким содержанием в них глюкозы. На 28-е сутки экспериментального СД у животных разных возрастных групп наблюдается уменьшение количества НСК ВМЯ за счет апоптоза и гидропической дистрофии. Такие изменения сопровождаются ухудшением трофики НСК за счет начальных стадий развития диабетической микроангиопатии и деструктивными изменениями глиоцитов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акмаев И. Г. и Рабкина А. Е. Экспериментальные аспекты ЦНС-инсулярной системы . Пробл. эндокринол., 1976, т. 22, № 6, с. 65–71.
2. Ахмадеев А. В. Цитохимические характеристики нейронов дорсомедиального ядра миндалевидного комплекса мозга у самцов крыс. Современные наукоемкие технологии, 2006, № 1, с. 33–34.
3. Боровкова О. С. и Іфтодій А. Г. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій. Буковинськ. мед. вісн., 2006, т. 10, № 2, с. 132–135.
4. Валов С. Д. и Стадников А. А. Влияние гуморальных факторов нонапептидергических центров гипоталамуса на гисто- и органотипические потенции пищеварительных желез различного генеза в условиях культивирования по Ф. М. Лазаренко. Морфология, 2005, т. 128, вып. 6, с. 50–54.
5. Калимуллина Л. Б. К вопросу о «темных» и «светлых» клетках. Морфология, 2002, т. 122, вып. 4, с. 75–80.
6. Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Траилин А. В. и др. Центральные механизмы регуляции эндокринной функции поджелудочной железы. В кн.: Материалы 2-го Российского конгресса по патофизиологии. М., 2000, с. 164–165.
7. Колесник Ю. М., Орловский М. О., Абрамов А. В. и Жулинский В. О. Ефекти кон'юктивальних інстиляцій холецистокініну 26-33 на ендокринну функцію підшлункової залози в нормі та при цукрововму діабеті 1-го типу. Фізіол. журн., 2003, т. 49, № 4, с. 72–80.
8. Михальский С. А. Изменение ультраструктуры вентромедиального ядра гипоталамуса при старении. Пробл. старения и долголетия, 1999, т. 8, № 2, с. 144–148.
9. Траилин А. В., Колесник Ю. М. и Орловский М. А. Состояние NPY-синтезирующих клеток островков Лангерганса у нормальных и диабетических крыс при введении синтетического нейропептида Y. Пробл. эндокринол., 2001, т. 47, № 3, с. 36–40.
10. Халангот М. Д., Тронько М. Д., Кравченко В.І. и др. Деякі чинники розику смертності на цукровий діабет першого типу в Україні, оцінені за даними загальнонаціонального реєстру. Ендокринологія, 2010, т. 15, № 1, с. 62–70.
11. Aldhahi W. and Hamdy O. Adipokines, inflammation, and the endothelium in diabetes. Curr. Diab. Rep., 2003, v. 3, № 4, p. 293–298.
12. Baldacara L., Borgio J. G.F., Lacerda A. L.T. and Jackowski A. P. Cerebellum and psychiatric disorders. Rev. Bras. Psiquiatr., 2008, v. 30, № 3, p. 281–289.
13. Bédard K., Strecko J., Thériault K. et al. Effects of a high-glucose environment on the pituitary growth hormone-releasing hormone receptor: type 1 diabetes compared with in vitro glucotoxicity. Am J. Physiol. Endocrinol. Metab., 2008, v. 294, № 4, p. 740–751.
14. Chung S. K., Pfaff D. W. and Cohen R. S. Projections of ventromedial hypothalamic neurons to the midbrain central gray: an ultrastructural study. Neuroscience, 1990, v. 38, № 2, p. 395–407.
15. Dias W. B. and Hart G. W. O-GlcNAc modification in diabetes and Alzheimer's disease. Mol. Biosyst., 2007, v. 3, № 11, p. 766–772.
16. Fitzgerald P. B., Laird A. R., Maller J. et al. A meta-analytic study of changes in brain activation in depression. Human Brain Mapping, 2008, v. 29, № 6, p. 683–695.

17. Hern´andez-Fonseca J. P., Rincon J., Pedreanez A. et al. Structural and ultrastructural analysis of cerebral cortex, cerebellum, and hypothalamus from diabetic rats. Exp. Diabetes Res., 2009, p. 1–12.
18. Kawashima R., Kojima H., Nakamura K. et al. Alterations in mRNA expression of myelin proteins in the sciatic nerves and brains of streptozotocin-induced diabetic rats. Neurochem. Res., 2007, v. 32, № 6, p. 1002–1010.
19. Kubasik-Juraniec J., Kmieć Z., Tukaj C. et al. Ultrastructure of the ventromedial hypothalamic nucleus in fasted and refed young and old rats. Folia Morphol., 2003, v. 62, № 2, p. 89–98.
20. Lawall H. and Reike H. Diabetic foot syndrome. Internist (Berl.), 2009, v. 50, № 8, p. 936–944.
21. Mastrocola R., Restivo F., Vercellinatto I. et al. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats. J. Endocrinol., 2005, v. 187, № 1, p. 37–44.
22. Mizoguchi K., Shoji H., Ikeda R. et al. Persistent depressive state after chronic stress in rats is accompanied by HPA axis dysregulation and reduced prefrontal dopaminergic neurotransmission. Pharmacol. Biochem. Behav., 2008, v. 91, № 1, p. 170–175.
23. Mogylnytska L. A. and Mankovsky B. N. Serum levels of endothelin-1 in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Metab. Rev., 2003, v. 19, № 2, S. 1, Abstr. 3rd Int. Workshop on Insulin Resistance. Abstr.2760.
24. Revsin Y., van Wijk D., Saravia F. E. et al. Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice. Endocrinology, 2008, v. 149, № 7, p. 3531–3539.
25. Song Z. and Routh V. H. Recurrent hypoglycemia reduces the glucose sensitivity of glucose-inhibited neurons in the ventromedial hypothalamus nucleus. Am J. Physiol. Regul. Integr. Comp.Physiol., 2006, v. 291, № 5, p. 1283–1287.
26. Sudha S., Valli G., Julie P. et al. Influence of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the pituitary-testicular axis during sexual maturation in rats . Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes, 2000, v. 108, № 1, p. 14–20.

Поступила в редакцию 20.11.2012
Получена после доработки 25.12.2012

CHANGES OF HYPOTHALAMIC VENTROMEDIAL NUCLEUS STRUCTURE IN RATS OF DIFFERENT AGE WITH EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

O. Ya. Zhurakovskaya

This work describes morpho-functional organization of the hypothalamic ventromedial nucleus (VMN) in rats of different age with streptozotocin-induced diabetes mellitus (DM). On day 7 of experimental DM, the development of a stress reaction was observed in 3-month-old animals, which was characterized by the ultrastructural signs of increased functional activity of light neurosecretory cells (NSC) of the VMN. Meanwhile, NSC of the VMN of 24-month-old animals remained intact. These changes in the VMN of 3-month-old animals with DM mellitus are probably related to much higher levels of glucose. On day 28 of experimental DM, the decrease in NSC numbers in the VMN was observed in the animals of both age groups because of apoptosis and hydropic degeneration. Such changes were accompanied by the deterioration in NSC trophism due to the development of the initial stages of diabetic microangiopathy and destructive changes in glial cells.

Key words: *hypothalamic ventromedial nucleus, neurosecretory cells, streptozotocin-induced diabetes mellitus, apoptosis*

Department of Human Anatomy, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ivano-Frankovsk National Medical University, Ukraine