

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ім. О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

На правах рукопису

ВАСИЛЕНКО Гліб Володимирович

**СТАН НЕЙРОНІВ ЛАТЕРАЛЬНОГО
ГІПОТАЛАМІЧНОГО ПОЛЯ І ВЕНТРОМЕДІАЛЬНОГО
ЯДРА ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ
І ЙОГО КОРЕКЦІЇ ЗА ДОПОМОГОЮ
ІНТЕРВАЛЬНИХ ГІПОКСИЧНИХ ТРЕНУВАНЬ**

14.03.05 — патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ, 1997



00742837 (V)

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому університеті.

Науковий керівник:

доктор медичних наук, професор
КОЛЕСНИК Юрій Михайлович.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор
КОНОПЕНКО Владислав Яковлевич,
доктор медичних наук, професор
СЕРЕДЕНКО Михайло Михайлович.

Провідна установа — Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця.

Захист відбудеться « » _____ 1997 р.

о « » год. на засіданні спеціалізованої вченої ради (Д.016.15.02) при інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України. (252024, Київ, вул. Богомольця, 4).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці інституту фізіології ім. О. О. Богомольця.

Автореферат розісланий « » _____ 1997 р.

Вчений секретар
доктор біологічних наук

З. О. СОРОКІНА-МАРИНА

Актуальність проблеми. Неодмінними умовами адекватної терапії захворювань, що пов'язані з патологією залоз внутрішньої секреції, є вивчення механізмів регуляції ендокринної функції організму. Актуальність цього положення перш за все важлива для цукрового діабету, захворюваність яким, відповідно даних ВООЗ, за темпами зростання міцно посідає 1 місце (Комітет експертів ВООЗ по цукровому діабету, 1987).

На сьогодні відомо, що стан активності β -клітин, окрім концентрації глюкози в крові, визначається й паракринними впливами α - і Δ -клітин (Тепперман Дж., Тепперман Х., 1980), структур гіпоталамусу (Гольберг Р.С. та ін., 1979; Акмаев И.Г. та ін., 1992, 1996; Колесник Ю.М. та ін., 1992-1996) та стовбуру мозку (Horst G.T., Luiten P.G.M., Knipers F., 1984). Серед структур гіпоталамусу особливо виділяються венстромедіальне ядро гіпоталамусу (ВМЯГ) і латеральне гіпоталамічне поле (ЛГП), що топографічно співпадають з локалізацією центрів насичення і апетиту (Anand B. K., Brobek J. R., 1961), відносяться до глюкостатичних зон (Oomura Y. e.a., 1967, 1980; Oomura Y., Yoshimatsu H., 1984; Okada S. e.a., 1990) і чутливі до змін концентрації вільних жирних кислот в крові (Oomura Y., 1976; Hayward J.N., 1977). Одержані переконливі дані про наявність рецепторів до інсуліну у ВМЯГ (Corp E.S., Woods S.C e.a., 1986; Shimuzu H., Bray G.A., 1989) та посилення синтетичних процесів у β -клітинах при його зруйнуванні (Гольдберг Р.С. и соавт., 1979; Lockart-Ewart e.a., 1976; Cox J.E., Sims J.S., 1988; Koh G., Seino Y. e.a., 1990) дозволяють припустити участь цієї структури в регуляції рівню цього гормону. Існують дані про складну організацію ВМЯГ (Van Houten M., 1978; Saper C.B., 1976; Fahrback S.E. e.a., 1989; Carstons E., 1990; Han Wong Sheng e.a., 1991), його тісні зв'язки з ЛГП (Luiten P.G., Room P., 1980; Le Magnen, 1988). Разом з тим, реакції цих структур з врахуванням складної їх будови, багаточисленних зв'язків і при патології, наприклад, при цукровому діабеті різного ступеня тяжкості, практично не вивчалися, особливо в умовах взаємодії спадкової схильності і аутоімунітету в розвитку цього захворювання

LIBRARY
 2011

(Ефимов А.С. и соавт., 1983; Rossini A.A., 1983). Виявлена різниця в синаптичній організації ВМЯГ у самців і самок (Matsumoto T., Noma M., Saito H., 1986), цільності рецепторів до статевих та інших гормонів (Coitini e.a., 1989) припускає неоднозначні його реакції в залежності від статі. Все вищевказане дозволяє виділити дані структури серед таких нейросекреторних ядер як паравентрикулярне, супраоптичне, аркуатне, вплив яких на стан ендокринної функції підшлункової залози достатньо детально зараз вивчається (Sawchenko P.E., Swanson L.W., 1980; Loesch A., Lincoln J., Burnstock G., 1988; Gao Z.-Y., Drews G. e.e., 1990; Widmaier E.P., Shah P.R., Lee G., 1991; Гоуфман Е.И., 1985, 1987, 1990; Акмаев И.Г., 1987-1996; Колесник Ю.М. и співавт., 1991-1996).

МЕТА І ЗАВДАННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ.

Метою дослідження було комплексне вивчення стану вентролатерального (ВЛ) і дорсомедіального (ДМ) суб'ядер ВМЯГ та нейронів ЛГП, ендокринної частини підшлункової залози білих лабораторних щурів лінії Вістар і мишей лінії C57BL/KsJ, гетеро- та гомозиготних за геном діабета +db обох статей за умов легкого і тяжкого перебігу експериментального цукрового діабету, який супроводжується формуванням відносної і абсолютної інсулінової недостатності, а також його корекції за допомогою інтервальних гіпоксичних тренувань.

Завдання дослідження:

1. Провести комплексне дослідження стану суб'ядер ВМЯГ і нейронів ЛГП, ендокринної частини підшлункової залози у щурів лінії Вістар при легкому перебігу експериментального цукрового діабету, змодельованого за допомогою стрептозотоцина або букарбана, що супроводжується формуванням відносної інсулінової недостатності.

2. Вивчити те ж саме при тяжкому перебігу цукрового діабету, що супроводжується формуванням абсолютної інсулінової недостатності.

3. Вивчити те ж саме при інтервальних гіпоксичних тренуваннях (ІТ) інтактних і діабетичних тварин.

4. Вивчити стан ВМЯГ і ЛГП, ендокринної частини підшлункової залози у мишей лінії C57BL/KsJ, гетерозиготних за геном діабету при моделюванні I-го типу цукрового діабету і у гомозиготних мишей при II-му типі цукрового діабету.

Наукова новизна. Вперше проведено комплексне дослідження ендокринної функції підшлункової залози при експериментальному цукровому діабеті різного ступеню тяжкості і його корекції за допомогою ПТ. Ці дослідження довели, що різний ступень тяжкості цукрового діабету супроводжується неоднозначними змінами синтетичної і секреторної активності ендокринних клітин острівця Лангерганса, залежними також і від типу цукрового діабета. Цукровий діабет I-го типу характеризується деструкцією β -клітин і підвищенням синтезу і секреції глюкагона та соматостатина. Розвиток цукрового діабета 2-го типу характеризується гіпертрофією острівців Лангерганса внаслідок проліферації β - і α -клітин. ПТ, за рахунок посилення біосинтезу інсуліну, сприяли нормалізації взаємовідносин між клітинами острівців Лангерганса. Комплексне дослідження ВМЯГ і ЛГП за допомогою морфогістохімічних та електрофізіологічних методів дозволило встановити взаємозв'язок між активністю гіпоталамічних структур рівнем глікемії та інсуліну. При відносній інсуліновій недостатності відмічено зниження активності ВМЯГ, що характеризується зменшенням морфометричних характеристик нейронів, розвитком їх дегенерації, виразними змінами електрофізіологічних показників, які були найбільш виражені в ВЛ суб'ядрі ВМЯГ. При тяжкому перебігу цукрового діабета встановлено підвищення активності ВМЯГ, що виявляється збільшенням морфометричних і гістохімічних показників нейронів. При легкому перебігу цукрового діабету активність ЛГП практично не змінювалась, а при тяжкій його формі - підвищувалась. ПТ інтактних тварин, що стимулювали синтез інсуліну у β -клітинах, призводили до зниження активності ВМЯГ, без дегенеративних змін його нейронів, що було характерно для цукрового діабету. У ЛГП відзначалася тенденція до підвищення морфометричних показників. Корекція патологічних змін за допомогою ПТ

приводила до нормалізації морфометричних показників та зменшення кількості дегенеруючих нейронів. Встановлено, що зміни стану вивчаємих структур гіпоталамусу при 1-му типі цукрового діабета у щурів лінії Вістар і гетерозиготних мишей лінії C57BL/KsJ носять односпрямований характер. При 2-му типі цукрового діабету у гомозиготних мишей на тлі гіперінсулінемії відзначалося зниження активності ВМЯГ з ознаками дегенерації нейронів, а в ЛГП - збільшення. Встановлена специфіка реакцій гіпоталамічних структур у залежності від статі.

Теоретичне і практичне значення. Одержані нові дані про зміни стану ВМЯГ і ЛГП, ендокринної частини підшлункової залози за умов легкого та тяжкого перебігу цукрового діабету, які свідчать про важливу роль цих структур у механізмах розвитку інсулінзалежного та інсуліннезалежного цукрового діабета. Зниження активності ВМЯГ за умов легкого перебігу цукрового діабету із збереженою залишковою секрецією інсуліну є механізмом компенсації спрямовано на послаблення симпатичних та посилення парасимпатичних впливів на ендокринну частину підшлункової залози з метою підвищення синтезу секретії інсуліна. За умов цукрового діабету порушується взаємозв'язок між ВМЯГ та ЛГП, що, можливо, лежить в основі розвитку таких проявів патологічного процесу як гіперфагія і ожиріння. Встановлена залежність між станом ВМЯГ і рівнем інсуліну дозволяє припустити залежність активності цього ядра не тільки від рівня гормону, але, з урахуванням даних про наявність в цій структурі рецепторів до глюкози, також і від рівня глюкози. При цьому більш важливу роль у цих процесах відіграє ВЛ суб'ядро ВМЯГ.

Отримані результати мають важливе значення для практичної діабетології, оскільки корекція стану гіпоталамічних структур, які мають відношення до регуляції вегетативних функцій організму, в тому числі і гормональних, є необхідною умовою адекватної терапії захворювання, а використання ПГТ - в комплексному лікуванні цукрового діабету. Проведені дослідження демонструють важливу роль в регуляції ендокринної функції підшлункової залози структур

гіпоталамуса, що не володіють здатністю до нейросекреції, та суттєво доповнюють існуючі уявлення про механізми центральної регуляції ендокринної функції підшлункової залози.

Основні положення, що виносяться на захист.

1. Розвиток цукрового діабету 1-го і 2-го типу з формуванням відносної інсулінової недостатності характеризується зниженням активності ВМЯГ, особливо ВЛ суб'ядра, що спрямовано на посилення синтеза і секреції інсуліна.

2. Розвиток цукрового діабету з формуванням абсолютної інсулінової недостатності характеризується підвищенням активності як ВМЯГ, так і ЛПП, спрямованої на перебудову енергетичного балансу організму.

3. Розвиток стрептозотоцинового та букарбанового цукрового діабету у щурів лінії Вістар із збереженою секретією інсуліну і у гетерозиготних мишей лінії C57BL/KsJ після введення стрептозоточину (1-й тип діабету) характеризується односпрямованими змінами стану вивчаємих структур гіпоталамусу та ендокринної функції підшлункової залози.

4. Зміни стану структур гіпоталамусу і ендокринної функції підшлункової залози передують проявам патологічного процесу у щурів і мишей.

5. Реакції вивчаємих структур гіпоталамусу при розвитку експериментального цукрового діабету залежать від ступеню тяжкості захворювання, його типу і статі тварин.

Апробація роботи Основні положення дисертаційної роботи повідомлені та обговорені на IV Всесоюзній конференції "Ендокринная система организма и вредные факторы окружающей среды (Ленінград, 1991), на конференції науково-медичного товариства патофізіологів України "Фундаментальні механізми розвитку патологічних процесів" (Дніпропетровськ, 1992), на Всеукраїнському науковому симпозіумі з міжнародною участю "Биохимия стресса и пути повышения эффективности лечения заболеваний стрессорной природы" (Запоріжжя, 1992), на конференції, присвяченій 110-річчю Харківського

медуніверситета "Влияние факторов внешней среды на функциональное состояние эндокринной системы" (Харків, 1995), на 2-му Конгресі патофізіологів України, присвяченого 100-річчю з дня народження М.М.Сіротініна (Київ, 1996), на 1-му Російському конгресі з патофізіології "Патофизиология органов и систем. Типовые патологические процессы" (Москва, 1996), на засіданні сектору фізіології вісцеральних систем Інституту фізіології ім.О.О.Богомольця НАН України (Київ, 24 квітня 1997 р.).

Публікації За матеріалами дисертації опубліковано 17 робіт, отримано авторське свідоцтво на винахід (№ 18002330).

Обсяг і структура роботи Дисертація викладена на 146 сторінках. Ілюстрована 17 таблицями, 9 графіками, 15 мікрофотографіями; складається із вступу, огляду літератури, глави "Матеріали і методи дослідження", 4 глав власних досліджень, заключення, висновків і списку цитуємої літератури, який містить 347 джерела.

Декларація особистого внеску. Автором самостійно проведено експериментальне дослідження, обробку, аналіз і викладення результатів. Фрагмент роботи по вивченню стану біоелектричної активності структур гіпоталамусу при інтервальних гіпоксичних тренуваннях і цукровому діабеті проведено спільно з професором Колесником Ю.М.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження проведено на 322 щурах лінії Вістар обох статей і 23 мишах обох статей лінії C57BL/KsJ, гетеро- та гомозиготних за аутосомно-рецесивним геном діабету +db. У гіпоталамусі щурів вивчали нейрони ЛГП та ВЛ і ДМ суб'ядра ВМЯГ. В гіпоталамусі мишей вивчали ЛГП і ВМЯГ. Легкий перебіг цукрового діабету моделювали введенням стрептозотоцину в дозі 50 мг/кг одноразово, а тяжкий перебіг - 40 мг/кг 5-разово (на протязі 5 днів). Для виявлення закономірностей реакцій цих структур при легкому перебігу

інсулінзалежного цукрового діабету використовували букарбанову модель, розроблену в нашій лабораторії (а.с. № 18002330). Тварини знаходились під наглядом на протязі 5-ти тижнів. Інсулінзалежний цукровий діабет у гетерозиготних мишей лінії C57BL/KsJ моделювали введенням стрептозотоцину в дозі 50 мг/кг 5-ти разово. Гомозиготним мишам стрептозотоцин не вводили, враховуючи спонтанний розвиток у них інсуліннезалежного цукрового діабету (2-й тип). ПТ, що призводили до розвитку адаптації до гіпоксії, здійснювалися таким чином: тварини щоденно в один і той же час доби вмішувалися до барокамери, в якій pO_2 в 1-й день відповідало "висоті" 1 км, на 2-й день - 2 км, на 3-й - 3 км, на 4-й - 4 км, на 5-й - 5 км, на 6-й і далі до 21-го дня - 6 км.

Вміст інсуліну в β -клітинах визначали методом непрямої імунофлуоресценції з використанням моноклональних антитіл мишей до інсуліну (Amersham, Англія), а глюкагону в α -клітинах і соматостатину в Δ -клітинах - кролячих антисироваток до цих гормонів (Amersham, Англія). Вторинні антитіла були кон'юговані з FITC (Amersham, Англія). Кількісне визначення гормонів у клітинах проводилося на люмінесцентному мікроскопі ЛЮМАМ-И2 фотометричною насадкою ФМЭЛ-1А (ЛОМО, Росія). В кожній експериментальній групі досліджували в середньому 100-350 клітин. Визначення концентрації інсуліну, глюкагону і соматостатину в плазмі крові проводилося радіоімунологічним методом з використанням комерційних наборів РІО-ИНС-ПГ- ^{125}I (Беларусь), BIODATA (Італія), SOMATOSTATIN BY RADIOIMMUNOASSAY (INC-STAR, США), глюкози - ортотолуїдиновим методом, а тест толерантності до глюкози - за стандартною методикою (Баранов В.Г. та ін., 1983). Для морфогістохімічних досліджень структур гіпоталамусу готували серійні зрізи товщиною 4 мкм, які для визначення вмісту нуклеїнових кислот (переважно РНК) забарвлювали галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсеном (Пірс Э., 1962.). Цитофотометрію клітин проводили зондом 0,5 з площею фотометрії 125 мкм², ядрень - зондом 0,1 з площею фотометрії 5 мкм²

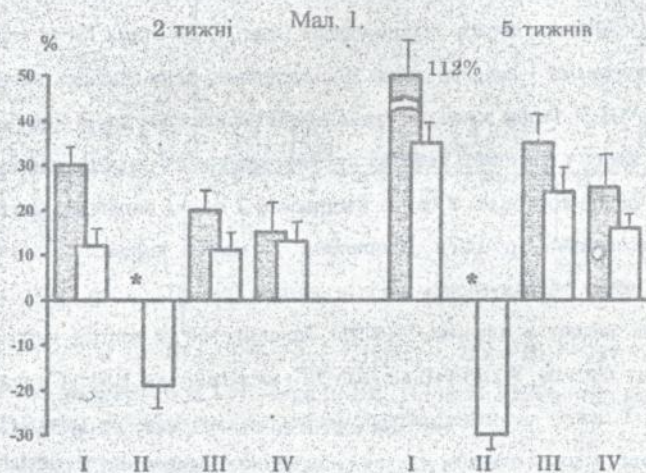
при загальному збільшенні 40×7 . Для визначення морфометричних показників нейронів вимірювали великий та малий діаметри клітини, ядра, діаметр ядерця і обчислювали об'єми нейронів, їх цитоплазми, ядер і ядерць. В кожній серії досліджували 80-100 нейронів, що мали в площині зрізу ядерце. Забій тварин для отримання матеріалу проводився на 15 і 36 добу перебігу цукрового діабета після 16-годинного голодування о 10 годині ранку. Мікрофотографії зрізів структур гіпоталамусу і тканини підшлункової залози проводили за допомогою відеопрінтера MITSUBISHI CP-100 (Японія).

Біоелектричну активність (БЕА) суб'ядер ВМЯГ вивчали на протязі 5 тижнів за допомогою імплантуємих ніхромових мікроелектродів діаметром 120 мкм, які вводили за такими координатами: ДМ суб'ядро $A=5,8$; $L=0,6$; $H=-8,0$, ВЛ суб'ядро $A=-3,0$; $L=-1,0$; $H=10,0$ (Рахінос G.B., 1985). Оцінка БЕА суб'ядер ВМЯГ здійснювалась за допомогою спектрального аналізу (Фрейзер П., 1990). Результати експериментальних досліджень піддавали статистичній обробці.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Введення стрептозотоцину у дозі 50 мг/кг викликало наприкінці 2 тижня помірну гіпоглікемію, деструкцію β -клітин, найбільш чітко виражену наприкінці 5 тижня дослідження. Виявлено зниження інтенсивності флюоресценції у непошкоджених клітинах у самців і самок, пов'язане із зменшенням вмісту інсуліна (мал. 1) внаслідок посиленої його секреції непошкодженими β -клітинами, що носить компенсаторний характер. Концентрація інсуліну в крові виродгідно знижувалась у тварин обох статей. Ці зміни характерні для легкого перебігу цукрового діабету із збереженою залишковою секрецією інсуліна. Вміст глюкагону в α -клітинах наприкінці 2 тижня у самок збільшувався, а у самців зменшувався, що, ймовірно, пов'язано або з переважанням процесів виведення гормону над його синтезом, або з інгібуючим впливом соматостатину, рівень якого як у Δ -клітинах острівців Лангерганса, так і в периферичній крові,

підвищувався. Наприкінці 5 тижня вміст глюкагону в α -клітинах вирогідно збільшувався (мал. 1) у тварин обох статей, що було більш виражене у самок. Концентрація глюкагону в крові наприкінці 2 тижня підвищувалась і продовжувала зростати до кінця дослідження. Вміст соматостатину у Δ -клітинах наприкінці 2 тижня вирогідно підвищувався (мал. 1) у тварин обох статей. Наприкінці 5 тижня при стрептозотоциновому діабеті вміст соматостатину у Δ -клітинах зростав тільки у самок. Практично аналогічні зміни були виявлені нами при моделюванні цукрового діабету за допомогою букарбану.



Примітка: I – рівень глюкози, II – вміст інсуліну в β -клітинах, III – вміст глюкагону в α -клітинах, IV – вміст соматостатину в Δ -клітинах.

▨ - абсолютна інсулінова недостатність (* – вміст інсуліну в β -клітинах не визначався)

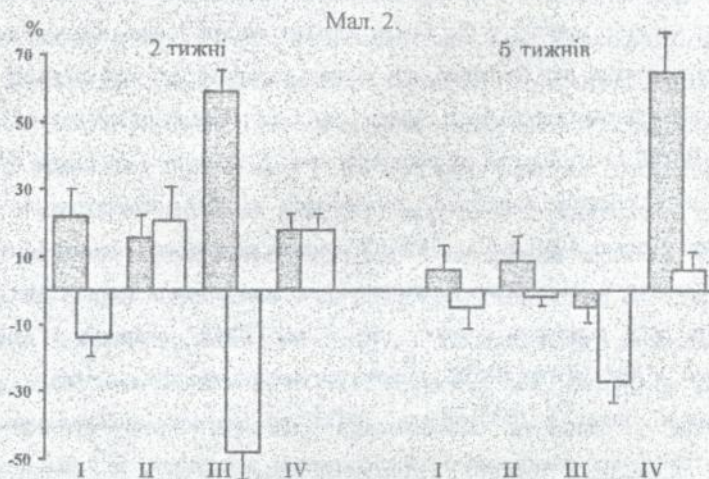
□ - відносна інсулінова недостатність

При легкому перебігу стрептозотоцинового діабету у ЛГП у самок наприкінці 2 тижня зменшувалися об'єми клітин ($p < 0,01$), цитоплазми ($p < 0,01$), їх ядер ($p < 0,01$) та ядерць ($p < 0,001$). Наприкінці 5 тижня об'єми клітин і ядер зменшувались ($p < 0,01$), об'єми ядерць збільшувалися ($p < 0,01$), а вміст нуклеїнових кислот у клітинах і ядрах зменшувалися ($p < 0,01$). У самок наприкінці 2 тижня

зменшувались об'єми нейронів ($p < 0,001$), їх ядер ($p < 0,01$), цитоплазми ($p < 0,01$). Вміст нуклеїнових кислот вирогідно підвищувався лише у клітинах ($p < 0,01$). Наприкінці 5 тижня експерименту морфогістохімічні показники нейронів ЛГП змінювались у бік подальшого зменшення. Таким чином, морфогістохімічні показники свідчать про зниження морфофункціональної активності нейронів ЛГП при легкому перебігу експериментального цукрового діабету.

У ВЛ суб'ядрі ВМЯГ у самців наприкінці 2-го тижня вирогідно зменшувались об'єми клітин, їх цитоплазми і ядерця, а вміст у клітинах та ядерцях нуклеїнових кислот підвищувався (мал.2). До кінця 5-го тижня об'єми клітин, цитоплазми і ядерця дещо збільшувались, залишаючись менше, ніж у контролі ($p < 0,05$). Разом з тим, об'єми ядерця залишались вирогідно нижче рівня контролю. Вміст у клітинах і ядерцях нуклеїнових кислот зменшувався практично відповідав рівню контролю. У самок наприкінці 2 тижня вирогідно зменшувались об'єми цитоплазми ($p < 0,01$). Наприкінці 5 тижня порівняно з попереднім терміном, дещо збільшувались об'єми клітин ($p < 0,01$), ядер ($p < 0,01$) і вміст нуклеїнових кислот в ядерцях ($p < 0,01$), причому об'єм клітин наближався до контрольних значень. У ДМ суб'ядрі ВМЯГ, на відміну від ВЛ суб'ядра, у самців наприкінці 2 тижня вирогідно збільшувались об'єми нейронів ($p < 0,01$) і їх ядер ($p < 0,01$), вміст у них і ядерцях нуклеїнових кислот. Наприкінці 5 тижня вирогідно збільшувались об'єми клітин ($p < 0,01$), їх цитоплазми ($p < 0,01$), ядерця ($p < 0,01$). Вміст нуклеїнових кислот у нейронах і ядерцях зменшувався практично до рівня контролю, причому в ядерцях навіть нижче контрольних значень ($p < 0,05$). У самок наприкінці 2 тижня вирогідно зменшувались об'єми нейронів ($p < 0,001$), цитоплазми ($p < 0,01$), ядер ($p < 0,01$) і ядерця ($p < 0,01$), а вміст нуклеїнових кислот зменшувався вирогідно тільки в ядерцях ($p < 0,01$). Наприкінці 5 тижня вирогідно збільшувався вміст нуклеїнових кислот у нейронах ($p < 0,01$) і ядерцях ($p < 0,01$), причому в ядерцях він практично досягав рівня контролю.

При букарбановій моделі цукрового діабету в ВЛ суб'ядрі у самців і самок відзначались практично ті ж зміни, що були описані вище при стрептозотоциновій моделі. У ДМ суб'ядрі при цій моделі у самців на протязі всього періоду дослідження не відзначалось виражених змін морфометричних показників.



Примітка: I - об'єм нейронів ВЛ суб'ядра ВМЯГ, II - вміст РНК в нейронах, III - об'єм ядерців, IV - вміст РНК в ядерцях.

▨ - абсолютна інсулінова недостатність
 □ - відносна інсулінова недостатність

У той же час вміст нуклеїнових кислот у клітинах зростав, а в ядерцях спочатку виражено знижувався, а потім відновлювався до рівня контролю. У самок виражено зменшувались тільки об'єми клітин, цитоплазми та вміст нуклеїнових кислот в ядерцях.

Найбільш вартим уваги фактом, як нам здається, виявленим при легкому перебігу діабету із збереженою секрецією інсуліна, була наявність при обох моделях цукрового діабету і у щурів обох статей, перш за все в зоні ВЛ суб'ядра ВМЯГ, нейронів з ознаками дегенерації.

Таким чином, морфогістохімічні показники нейронів вивчасмих структур свідчать про зниження їх активності, більш виражене у вентролатеральному суб'ядрі ВМЯГ та у самок.

Дослідження БЕА нейронів суб'ядер ВМЯГ при діабеті, проведене разом з Ю.М.Колесником, довело, що вже через 4 години у ВЛ суб'ядрі відмічався зсув середньої частоти спектру у бік більш низьких частот і підвищення сумарної потужності спектра, що, ймовірно, пов'язано з реакцією цієї структури на зміни концентрації глюкози і інсуліну в перші години після введення препарату. У ДМ суб'ядрі ВМЯГ цієї тенденції не спостерігалось. К початку 3-го тижня сумарна потужність спектру виразно знижувалась в обох структурах ($p < 0,01$). Наприкінці 4 тижня у ВЛ суб'ядрі ВМЯГ сумарна потужність спектру БЕА різко зменшувалась ($p < 0,01$) із збереженням такої тенденції до кінця дослідження. В цей же період була відмічена поява у цій області ВМЯГ нейронів з ознаками дегенерації. У ДМ суб'ядрі ВМЯГ сумарна потужність спектру зростала.

Таким чином, у ДМ суб'ядрі ВМЯГ не виявлено закономірних змін морфогістохімічних показників і біоелектричної активності, а у ВЛ суб'ядрі відбувалось значне зниження сумарної потужності спектру під кінець дослідження, що у поєднанні з дегенеративними змінами нейронів свідчить про зниження активності цієї структури.

Тяжкий перебіг цукрового діабету моделювався 5-кратним введенням стрептозотоцину у дозі 40 мг/кг. При цьому β -клітини внаслідок тотальної деструкції не ідентифікувались, розвивалась тяжка гіперглікемія (мал.1), тварини втрачали у вазі до 40 – 50 % на тлі вираженого гіперфагічного синдрому. Виникала практично абсолютна інсулінова недостатність. Вміст глюкогону в α -клітинах на протязі всіх 5 тижнів експерименту поступово збільшувався (мал.1), що свідчило про посилення синтезу гормону. Вміст соматостатину спочатку (наприкінці 2-го тижня) зростає, а наприкінці 5 тижня дещо знижувався, можливо, у зв'язку з виснаженням Δ -клітин у результаті тривалої їх гіперсекреції (мал.1).

При тяжкому перебігу діабету в нейронах ЛГП наприкінці 2 тижня відзначалось вирогідне збільшення об'ємів клітин ($p < 0,01$), ядер ($p < 0,01$) і ядерць ($p < 0,01$), вміст нуклеїнових кислот як у клітинах ($p < 0,01$), так і в ядерцях ($p < 0,01$), а наприкінці 5 тижня ці показники зменшувались, причому об'єми клітин і цитоплазми були нижче рівня контролю ($p < 0,01$), а об'єм ядерця - до рівня контролю; вміст нуклеїнових кислот залишався вище контрольних значень. Це свідчило про підвищення активності цієї структури гіпоталамуса на першому етапі перебігу важкого цукрового діабету, після чого відбувалось її зниження.

Наприкінці 2-го тижня у ВЛ суб'ядрі вирогідно підвищувались усі морфогістохімічні показники (мал. 2.). Наприкінці дослідження об'єми клітин ядер вирогідно зменшувалися порівняно з попереднім терміном, але об'єми нейронів, їх ядер і цитоплазми дещо перевищував контрольні значення, а об'єми ядерць були вирогідно збільшені. Вміст нуклеїнових кислот у клітинах вирогідно знижувався, залишаючись вище рівня контролю, а в ядерцях не змінювався, залишаючись також вирогідно підвищеним порівняно з контрольними значеннями. У ДМ суб'ядрі наприкінці 2 тижня дослідження вирогідно підвищувались лише об'єми ядерць ($p < 0,01$) і вміст нуклеїнових кислот у клітинах ($p < 0,01$). Наприкінці 5 тижня у ДМ суб'ядрі об'єми клітин, цитоплазми і ядер також вирогідно не змінювались як порівняно з контролем, так і попереднім терміном, хоча вміст нуклеїнових кислот у клітині підвищувався. Об'єми ядерць і вміст у них нуклеїнових кислот залишалися вирогідно вище контрольних значень ($p < 0,01$), а ядер - нижче ($p < 0,01$). Таким чином, динаміка змін морфогістохімічних показників нейронів суб'ядер ВМЯГ свідчить про підвищення активності цієї структури гіпоталамуса. При цьому, так як і при легкому перебігу діабету, значно більше виражені зміни спостерігались у ВЛ суб'ядрі ВМЯГ.

У гетерозиготних за геном діабету мишей при введенні стрептозотопіну спрямованість тесту толерантності до глюкози мала нечітко виражений діабетичний характер на тлі нормоглікемії. При оглядовій мікроскопії зрізів

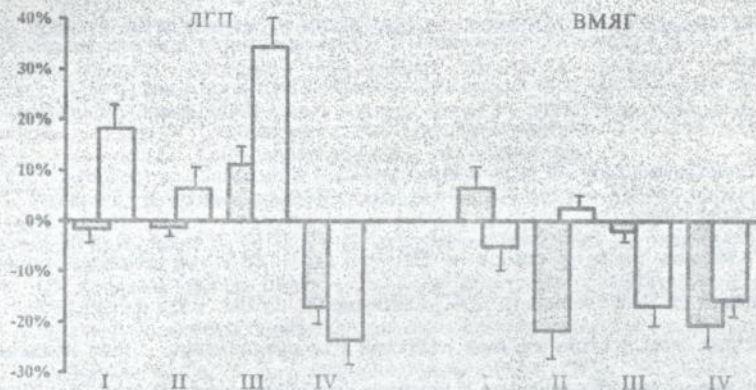
підшлункової залози в окремих острівцях Лангерганса відмічено явища інсуліта з лімфоїдною інфільтрацією, що характерно для аутоімунного генеза діабету, відзначалась часткова деструкція β -клітин і зниження вмісту гормону в непошкоджених інсуліноцитах. Відбувалось підвищення вмісту глюкагону і соматостатину в α - і Δ -клітинах. Таким чином, введення гетерозиготним мишам стрептозотоцину викликало в підшлунковій залозі зміни, характерні для інсулінзалежного цукрового діабету для щурів при букарбановій і стрептозотоциновій моделі цього патологічного процесу.

У гомозиготних мишей, для яких характерний розвиток інсулін- незалежної форми захворювання (2-й тип діабету), вигогідно підвищувалась концентрація глюкози в крові ($p < 0,01$), тест толерантності змінювався за діабетичним типом. При оглядовій мікроскопії в підшлунковій залозі гомозиготних мишей відмічалась поява велетенських острівців Лангерганса, що співпадає з даними Баранова В.Г. та спів. (1983), Fiqueroa C.D., Taberner P.V. (1990), які константували у таких мишей гіперінсулінемію, пов'язану з посиленою проліферацією β -клітин, що призводить до гіпертрофії острівців. Збільшувалась кількість α -клітин, можливо, також за рахунок посиленої їх проліферації. Вміст інсуліну в β -клітинах зменшувався. В α -клітинах підвищувався вміст глюкагону, а в Δ -клітинах соматостатину.

При введенні стрептозотоцину гетерозиготним самцям для нейронів ЛГП було характерно зменшення об'ємів цитоплазми ($p < 0,05$) і збільшення об'ємів ядер ($p < 0,01$). Вміст нуклеїнових кислот в ядрах вигогідно зменшувався ($p < 0,01$). У гетерозиготних самок вигогідно зменшувались об'єми ядерця, при незмінних інших морфометричних показниках. Вміст нуклеїнових кислот у клітинах зменшувався ($p < 0,01$). Ці зміни в певній мірі свідчать про зниження активності нейронів ЛГП. У гомозиготних мишей відмічалось вигогідне збільшення об'ємів нейронів ЛГП ($p < 0,01$), їх цитоплазми ($p < 0,01$), ядер ($p < 0,01$) і ядерця ($p < 0,001$). Вміст нуклеїнових кислот у клітинах вигогідно збільшувався ($p < 0,001$), а в ядрах - зменшувався ($p < 0,01$).

Введення стрептозотину гетерозиготним самцям і розвиток у них цукрового діабету 1-го типу вигогідно збільшувало об'єми ядер нейронів ВМЯГ ($p < 0,05$) без змін решти морфометричних показників. Вміст нуклеїнових кислот у клітинах і ядрах вигогідно зменшувався ($p < 0,01$). У гетерозиготних самок відмічалось вигогідне зменшення вмісту нуклеїнових кислот у клітинах ($p < 0,01$) і ядрах ($p < 0,01$).

Мал. 3



Примітка: I - об'єм нейронів, II - вміст РНК в нейронах, III - об'єм ядерців, IV - вміст РНК в ядрах.

■ - гетерозиготні миші (m^+/db)
 □ - гомозиготні миші (db^+/db^+)

У гомозиготних самців, порівняно з гетерозиготними тваринами без введення стрептозотину, морфометричні показники, особливо об'єми цитоплазми ($p < 0,01$) і ядерців ($p < 0,01$), зменшувались. Вміст нуклеїнових кислот вигогідно зменшувався тільки в ядрах ($p < 0,01$). При оглядовій мікроскопії як у гетерозиготних, так і у гомозиготних мишей, в регіоні ВМЯГ відмічено появу дегенеруючих нейронів. Отже, приймаючи до уваги появу у вивчаємії області дегенеруючих нейронів, можна зробити висновок про зниження активності ВМЯГ. При цьому більш виражені зміни були характерні для гомозиготних тварин з 2-м типом цукрового діабету.

Дослідженнями Колесника Ю.М. і співавт. (1991-1996.) встановлено, що ПТ у інтактних тварин викликали помірну гіпоглікемію, активацію біосинтезу інсуліну в β -клітинах, а також новоутворення інсуліноцитів в ацинарній тканині. У тварин з цукровим діабетом ПТ на протязі 3-х тижнів, крім вказаних вище ефектів, призводили до зниження рівню глікемії, нормалізації тесту толерантності до глюкози, відновлювання в сироватці крові концентрації інсуліну і зниження синтезу і секреції контрінсулярних гормонів, гальмування процесу деструкції β -клітин.

У ЛПТ у інтактних самок при ПТ відмічалось вирогідне зменшення об'ємів ядер ($p < 0,01$) і збільшення вмісту нуклеїнових кислот в клітинах ($p < 0,01$) і ядерцях ($p < 0,01$). Решта показників вирогідно не змінювались. У самців відбувалось вирогідне зменшення об'ємів клітин ($p < 0,01$) і цитоплазми ($p < 0,01$) без змін решти показників.

За цих умов у самців в ВЛ суб'ядрі ВМЯГ відмічалось вирогідне зменшення об'ємів ядерців ($p < 0,01$) і збільшення об'ємів ядер клітин ($p < 0,01$) без вирогідних змін з боку об'ємів нейронів і їх цитоплазми. Вміст нуклеїнових кислот вирогідно збільшувався в клітинах ($p < 0,01$) і ядерцях ($p < 0,01$). У самок відмічалось вирогідне зменшення об'ємів цитоплазми ($p < 0,01$) і ядерців ($p < 0,01$) з тенденцією до зменшення об'ємів клітин ($p < 0,05$). Вміст нуклеїнових кислот вирогідно зростав в ядерцях ($p < 0,01$), а в клітинах не змінювався. Ці дані свідчать про зниження активності ВЛ суб'ядра ВМЯГ, що виражено в різній мірі у самців та самок.

Вивчення БЕА ВЛ і ДМ суб'ядер ВМЯГ довело, що в обох суб'ядрах в цілому відбувалось зниження сумарної потужності спектра і зсув максимальної складової спектра в бік низьких частот. Більш виражені зміни відмічались в ВЛ суб'ядрі ВМЯГ, особливо наприкінці 2 тижня. В цей же термін морфогістохімічні показники свідчили про зниження активності нейронів цього суб'ядра.

Таким чином, проведені нами вивчення БЕА ВЛ і ДМ суб'ядер ВМЯГ свідчать про їх участь в механізмах адаптації до гіпоксичної гіпоксії і достатньо добре корелює з даними морфогістохімічних досліджень нейронів, що складають цю структуру.

ІГТ, яким тварин з цукровим діабетом піддавали на протязі 3-тижнів, починаючи з 2-го тижня перебігу патологічного процесу, призводили до вирогідного збільшення об'ємів нейронів ЛПТ ($p < 0,001$), їх ядер ($p < 0,01$) і ядерця ($p < 0,01$), причому всі ці показники залишались нижче контрольних значень. Вміст нуклеїнових кислот вирогідно збільшувався тільки в ядрах ($p < 0,01$), наближаючись до рівня початкових даних. Отже, у ЛПТ відмічалось деяке відновлення початкового рівня морфогістохімічних показників.

ІГТ тварин з цукровим діабетом викликали у ВЛ суб'ядра ВМЯГ вирогідне збільшення об'ємів нейронів ($p < 0,01$), їх цитоплазми ($p < 0,01$) і ядерця ($p < 0,01$), причому ці показники ставали навіть вище рівня контрольних значень, особливо об'єми нейронів і їх ядерця. Вміст нуклеїнових кислот вирогідно зменшувався ($p < 0,01$) порівняно навіть з контрольними значеннями. Отже, у діабетичних тварин під впливом ІГТ відбувалось практично відновлення морфометричних показників, які були зменшені при розвитку патологічного процесу. У ДМ суб'ядра ВМЯГ ІГТ тварин з діабетом не викликали вирогідного збільшення морфогістохімічних показників, за винятком збільшення об'ємів ядерця ($p < 0,05$) і зменшення вмісту нуклеїнових кислот у клітинах ($p < 0,01$) та ядрах ($p < 0,01$). Порівняно з інтактними тваринами, відмічалось вирогідне зменшення об'ємів нейронів ($p < 0,01$) і їх цитоплазми ($p < 0,01$), зниження вмісту нуклеїнових кислот в клітинах ($p < 0,01$) і ядрах ($p < 0,01$). Таким чином, в цьому суб'ядра ВМЯГ, також як і в вентролатеральному суб'ядра, відбувалось деяке відновлення початкового стану нейронів. Ці дані свідчать про виражений вплив ІГТ на стан вивчасних структур гіпоталамуса у тварин з цукровим діабетом. Можливо, відносна

нормалізація рівня інсуліна і глюкози в периферичній крові сприяє також нормалізації стану активності суб'ядер ВМЯГ і ЛГП.

Таким чином, проведені дослідження свідчать про участь структур неендокринного гіпоталамусу, ВМЯГ і ЛГП, у регуляції ендокринної функції підшлункової залози. Зміни стану активності даних структур при діабеті різного типу і ступеню тяжкості носять компенсаторний характер: зниження активності ВМЯГ при легкому його перебігу сприяє посиленню вагусних впливів, спрямованих на стимуляцію синтезу і секреції інсуліна, а підвищення активності цієї структури при його тяжкому перебігу з абсолютною інсуліновою недостатністю спрямовано, ймовірно, на використання в якості енергетичного матеріалу жирів, оскільки використання глюкози інсулінозалежними тканинами у цій ситуації неможливе, незважаючи на високий рівень глікемії. При цьому більш виражена реакція ВЛ суб'ядра ВМЯГ, мабуть, пов'язана з його більш важливою роллю в регуляції вуглеводного обміну і стану ендокринної функції підшлункової залози. Доведена важлива роль зниження активності ВМЯГ і підвищення активності ЛГП в розвитку інсулінонезалежного цукрового діабету 2-го типу, а також таких його синдромів як ожиріння і гіперфагія. Крім того, проведені дослідження показали, що стан активності ВМЯГ і механізми його впливу на ендокринну функцію підшлункової залози визначаються не тільки рівнем глюкози, але й рівнем інсуліну.

ВИСНОВКИ:

1. Розвиток відносної інсулінової недостатності, що моделюється за допомогою стрептозоточину або букарбану, викликає зниження активності вентромедіального ядра, дегенерацію його нейронів, більш виражену в вентролатеральному суб'ядрі без суттєвих змін в латеральному гіпоталамічному полі. Визначена залежність зміни стану цих структур від статі тварин.

2. Інтервальні гіпоксичні тренування, що чинять стимулюючий ефект на синтез і секрецію інсуліну і призводять до розвитку помірної гіпоглікемії,

викликають зниження активності вентромедіального ядра, в основному у вентролатеральному суб'яздрі без ознак дегенерації його нейронів.

3. Зниження активності вентромедіального ядра і, насамперед, його вентролатерального суб'яздра при легкому перебігу цукрового діабету, що проявляється зниженням морфогістохімічних показників, дегенерацією нейронів цієї структури, зменшенням сумарної потужності спектру при електрофізіологічних дослідженнях носить компенсаторний характер, спрямований на посилення парасимпатичних впливів, що чинить стимулюючий ефект на синтез та секрецію інсуліна.

4. Тяжкий перебіг цукрового діабету з абсолютною інсуліновою недостатністю викликає спочатку підвищення активності вентромедіального ядра і латерального гіпоталамічного поля, а потім її відновлення. При цьому стан активності даних структур корелює з такими проявами патологічного процесу, як гіперфагія і зміна ваги тіла.

5. Одним із важливих механізмів розвитку цукрового діабета 2-го типу у гомозиготних мишей лінії C57BL/KsJ, що характеризується гіперфагією, ожирінням, гіпертрофією острівців Лангерганса, гіперінсулінемією, є зниження активності нейронів вентромедіального ядра і підвищення активності латерального гіпоталамічного поля.

6. Інтервальні гіпоксичні тренування тварин з цукровим діабетом позитивно впливають на його перебіг, що супроводжується нормалізацією стану активності вивчасмих структур мозку.

7. Участь вентромедіального ядра, його вентролатерального суб'яздра в регуляції ендокринної функції підшлункової залози, і, насамперед, синтезі і секретії інсуліну β -клітинами, здійснюється, як витікає з наших даних, за двома параметрами: концентрації в крові глюкози і інсуліна, що обумовлено наявністю в цій структурі рецепторів до цих речовин.

8. Проведені комплексні дослідження суб ядер вентромедіального ядра і латерального гіпоталамічного поля у щурів лінії Вістар при легкому і тяжкому перебігу експериментального цукрового діабету, інтервальних гіпоксичних тренуваннях і його корекції за допомогою цього фактора, а також мишей лінії C57BL/KsJ с 1-м і 2-м типом діабету свідчать про участь даних структур у регуляції ендокринної функції підшлункової залози. Це відноситься насамперед до вентролатерального суб ядра.

ПЕРЕЛІК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Состояние островкового аппарата поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете различной степени тяжести // Архив патологии.-1992.- 54,№12. - с.24-27.(соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В).
2. Способ моделирования сахарного диабета // Авт. свид. № 18002330. - 1993. (соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В.)
3. Возможные механизмы гипоталамической регуляции эндокринной функции поджелудочной железы у мышей диабетической линии C57BL/KsJ // Архив патологии. - 1994. - 56,№4. - с.56-60. (соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В).
4. Участие различных отделов гипоталамуса в патогенезе экспериментального сахарного диабета у крыс // Проблемы эндокринологии.- 1995. - Т.40,№5. - с.34-37. (соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Жулинский В.А.)
5. Изменения эндокринной части поджелудочной железы белых лабораторных крыс при сахарном диабете, адаптация к гипоксии и их сочетании (иммуногистохимическое исследование) // Морфология. - 1996. - т.109,№1. - С.91-95. (соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В.)

Перелік тез, опублікованих за темою дисертації:

1. Эндокринный статус и состояние ядер гипоталамуса при экспериментальном сахарном диабете // Мат.конф.мол.ученых и спец.- Донецк. - 1990. - с.25. (соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В.)

2. Автоматизированный анализ биопотенциалов мозга с помощью 8-разрядной ЭВМ // Применение достиж. радиоэлектроники в медико-биол. исследов. Мат. Укр. респ. научн. конф. - Запорожье.-1991. - с.5. (соавт. Абрамов А.В., Колесник Ю.М., Орестенко Ю.Н.).
3. Состояние α - и β -клеток поджелудочной железы при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании // Актуальные вопросы современной эндокринологии и химии гормонов. Мат. конф. мол. ученых и специалистов. - Харьков. - 1991. - с. 81. (соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В.).
4. Коррекция нарушений гомеостаза при экспериментальном сахарном диабете и их особенности при многодневных гипоксических воздействиях // Молекул. и клеточн. основы кислотно-основного и температурного гомеостаза. Мат. Всесоюзн. конф.-Сыктывкар.- 1991. - с.54. (соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В.).
5. Гипоталамические и гормональные аспекты патогенеза сахарного диабета и их особенности при многодневных гипоксических воздействиях // Эндокр. система организ. и вредные факторы окр. среды. Мат. IV Всесоюзн. конф. - Ленинград. - 1991. - с.111-112. (соавт. Колесник Ю.М.).
6. Нейроендокринні механізми корегуючого впливу адаптації до гіпоксії на перебіг експериментального цукрового діабету // Фундамент. механізми розв. патол. процесів. Мат. конф. наук.-медичн. товариств патолофізіолог. України. - Дніпропетровськ. - 1992. - с.94. (співавт. Орестенко Ю.М., Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Скворцова К.В., Жулінський В.О.).
7. Состояние эндокринной функции поджелудочной железы и структур гипоталамуса у мышей-мутантов линии C57BL/KsJ // Биохимия стресса и пути повыш.эффектив. лечения заболев. стрессорной прир. Мат. Всеукр. научн. симп. с междунар. уч. - Запорожье. - 1992. - с.131-132. (соавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В.).

8. Распределение регуляторных нейропептидов в ядрах гипоталамуса крыс в норме и при адаптации к гипоксической гипоксии // Морфофунк.статус млекопит. и птиц. - Симферополь. - 1995. - с.52. (соавт. Абрамов А.В., Колесник Ю.М., Жулинский В.А.).
9. Распределение регуляторных нейропептидов в ядрах гипоталамуса крыс в норме и при сахарном диабете // Влиян.фактор.внеш.среды на функ. сост. эндокр. сист. Мат.конф., посвящ. 110-летию Харьк. медунивер. - Харьков. - 1995. - с.67.(соавт. Абрамов А.В., Колесник Ю.М.).
10. Порівняльний аналіз вентромедіального ядра гипоталамусу у щурів лінії Вістар та мишей лінії C57BL/KsJ з цукровим діабетом // Сб.научн.трудов к 100-лети. каф.физиол. - Львов. - 1995.
11. Механізми центральної регуляції ендокринної функції підшлункової залози в нормі та патології // Мат.2-го Нац.Конгр.патофизиол.України; Физиол.ж-л. - 1996. - т.42,№3-4. - с.119 (співавт. Колесник Ю.М., Абрамов А.В., Мельникова О.В., Тржецинський С.Д., Жулінський В.О.).
12. Порівняльний аналіз вентромедіального ядра гипоталамусу у щурів лінії Вістар та мишей лінії C57BL/KsJ з цукровим діабетом // "Актуал.вопр.мед. и биолог." - Днепрпетровск. - 1996. - с.127 (соавт. Мельникова О.В., Юсупов В.С.).
13. Роль пептидергической системы гипоталамуса в регуляции эндокринной функции поджелудочной железы // Мат. 1-го российск.конгр. по патофизиол. с междунар. участием - Москва. - 1996. - с.169 (соавт. Абрамов А.В., Колесник Ю.М., Мельникова О.В., Жулинский В.А., Тржецинский С.Д.).

ANNOTATION

Vasilenko G.V. State neurons of lateral hypothalamic area and subnuclei of ventromedial nucleus in diabetes mellitus and it's correction with the help of interval hypoxic trainings. The dissertation (manuscript) is presented in accordance with requirement for the degree of candidate of medical sciences in the specialiaity 14.03.05. - Pathological Physiology. Bogomoletz' Institute of National Acad. Sci. of Ukraine, Kiev, 1997.

It has been established moderate course of the 1-st type of diabetes mellitus (DM) with relative insulin insufficiency and 2-nd type of disease in homozygot in diabete-gene mices with insulin hypersecretion the decreasing of activity of VMH and degeneration of its neurons took place. The increasing of VMH activity was observed at the severe course of DM with absolute insulin insufficiency. The more expressed changes were observed in ventromedial subnucleus of VMH on both courses of the disease, that apparently emphasize its more important role in endocrine pancreas regulation. The IHT of intact animals stimulating insulin synthesis led to decreasing of VMH activity that was less expressed then in diabetes and was not accompanied by the development of neurons degenerative changes. It was marked the tendency to increasing of LHA activity. The correction of the diabetes with the help of IHT resulted in normalization of morphometrical parametres and reduction amont of degenerating neurons. The participation of VMH in endocrine pancreas regulation is determined by its sensitivity to insulin and glucose level.

Key words: diabetes mellitus, hypoxia, ventromedial nucleus, lateral hypothalamic area, neurons.

РЕЗЮМЕ

Василенко Г.В. Состояние нейронов латерального гипоталамического поля и вентромедиального ядра при сахарном диабете и его коррекции при помощи интервальных гипоксических тренировок.

Диссертация (рукопись) на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.05 - патологическая физиология. Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, 1997.

Сахарный диабет (СД) 1-го типа характеризуется деструкцией β -клеток и повышением синтеза и секреции глюкагона и соматостатина. Развитие СД 2-го типа характеризуется гипертрофией островков Лангерганса за счет пролиферации β -клеток и в меньшей степени α -клеток. Установлено, что при легком течении СД 1-го типа с относительной инсулиновой недостаточностью и 2-м типе СД у гомозиготных по гену диабета мышей с гиперсекрецией инсулина имеет место снижение активности ВМЯГ и развитие дегенеративных изменений его нейронов. При тяжелом течении СД с абсолютной инсулиновой недостаточностью происходит повышение активности нейронов ВМЯГ и ЛГП. При легком и тяжелом течении заболевания более выраженные изменения наблюдались в вентролатеральном субъядре ВМЯГ, что, по-видимому, подчеркивает его более важную роль в регуляции эндокринной функции поджелудочной железы. ИГТ интактных животных, которые стимулируют синтез инсулина в β -клетках, приводили к снижению активности ВМЯГ, менее выраженному, чем при СД, и не сопровождающемуся развитием дегенеративных изменений нейронов. Коррекция заболевания при помощи ИГТ приводила к нормализации морфометрических показателей, уменьшению количества дегенерирующих нейронов.

Ключевые слова: сахарный диабет, гипоксия, вентромедиальное ядро, латеральное гипоталамическое поле, нейроны.

AB 38.325

AB 38.357