



ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

УДК 615.212.7:1616.8314:616.379-008.641

ЭКСПРЕССИЯ ЭНКЕФАЛИНА В ПАРАВЕНТРИКУЛЯРНЫХ ЯДРАХ ГИПОТАЛАМУСА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ДИАБЕТЕ У КРЫС

А.В. АБРАМОВ
М.Н. КАРНАУХ

*Запорожский
государственный
медицинский университет,
Украина*

e-mail: abramov@zsmu.pp.ua

В статье изложены данные о особенности экспрессии мет – и лей-энкефалинов в различных субъядрах паравентрикулярных ядер гипоталамуса (ПВЯ) у крыс с экспериментальным диабетом. Установлено, что в норме экспрессия энкефалинов наблюдается в небольшом количестве нейронов ПВЯ, при этом суммарное количество мет-энкефалина в 10 раз превышает количество лей-энкефалина. Развитие диабета сопровождается увеличением количества нейронов, экспрессирующих опиоиды и, в большей степени, лей-энкефалин. При этом в нейронах переднего и медиального мелкоклеточных, а также заднего крупноклеточного субъядра процессы нейросекреции опиоидов замедляются, тогда как в паравентрикулярном субъядре они в значительном мере активируются. В статье анализируются механизмы адаптации энкефалинергической системы гипоталамуса в условиях метаболических нарушений, вызванных сахарным диабетом.

Ключевые слова: энкефалин, сахарный диабет, гипоталамус

Паравентрикулярные ядра гипоталамуса (ПВЯ) имеют сложную клеточную организацию и включают крупноклеточные и мелкоклеточные субъядра, нейроны которых отличаются не только размерами и эфферентной иннервацией, но и спектром синтезируемых нейропептидов [2, 6, 10, 17]. Эти особенности определяют важную роль ПВЯ не только в эндокринной регуляции тропной функции аденогипофиза, но и в реализации нейроэндокринного ответа организма на стресс различного генеза [6, 10, 16, 18]. Среди гормональных звеньев стрессового ответа выделяют как стресс – реализующий компонент, связанный с участием кортикотропин-рилизинг гормона, активирующего гипоталамико-адреноренальную систему, так и гормоны стресс-лимитирующей системы, к которым принадлежат лей – и мет-энкефалины, β -эндорфин [4, 10]. При этом, несмотря на большое количество публикаций, посвященных роли опиоидных пептидов в патологии, лишь небольшое их количество посвящено нейроэндокринному ответу на метаболический стресс, развивающийся при сахарном диабете. Тем не менее, они свидетельствуют об изменении функциональной активности опиоидной системы гипоталамуса как при экспериментальном диабете, так и при обеих его клинических формах [7, 8, 13, 14, 18, 19]. Однако данные о характере изменения синтеза энкефалинов в отдельных субъядрах ПВЯ при диабете отсутствуют.

Цель исследования – изучение особенностей синтеза и секреции мет- и лей-энкефалинов в отдельных субъядрах паравентрикулярного ядра гипоталамуса у крыс с экспериментальным сахарным диабетом.

Материалы и методы исследований. Исследование проведено на 27 крысах – самцах линии Вистар массой 250-270 г. Сахарный диабет у крыс моделировали однократным введением стрептозотоцина (SIGMA Chemical, США) в дозе 50 мг/кг и наблюдали 5 недель. За 48 часов до декапитации животным контрольной и экспериментальной (с диабетом) групп интрацеребровентрикулярно вводили 120 мкг колхицина (SIGMA Chemical, США), разведенного в 20 мкл 0,9% раствора NaCl. Идентификацию энкефалин-синтезирующих нейронов в структурах



гипоталамуса осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции в парафиновых серийных фронтальных срезах головного мозга толщиной 14 мкм. Депарафинированные срезы отмывали в фосфатном буфере (pH=7,4), 40 часов инкубировали (T=6-8°C) с разведенными (1:200) кроличьими поликлональными антителами (IgG) к мет-энкефалину или к лей-энкефалину (Amersham Biosciences, Inc, Великобритания), 45 минут инкубировали (T=37°C) с разведенными (1:100) козьими антителами против IgG кролика, конъюгированными с FITC (SIGMA Chemical, США), и после отмывки в фосфатном буфере заключали в глицерин-буферную смесь (9:1). Иммуоцитохимические исследования проводили с помощью компьютерной системы цифрового анализа изображения VIDAS-386 (Zeiss-Kontron Elektronik, Германия). Анализ изображения проводили в автоматическом режиме с помощью пакета прикладных программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия), позволяющих идентифицировать области со статистически значимой флюоресценцией, характерной для иммунопозитивных нейронов и их аксонов, вычислять их площадь (мкм²), а также интенсивность иммунофлюоресценции, связанную с содержанием пептидов в нейронах и их аксонах (в условных единицах флюоресценции – Е_{иф}). Количество иммунопозитивных нейронов определяли суммируя их количество в последовательных серийных срезах из расчета на одно субъядро ПВЯ. Суммарное содержание энкефалинов в субъядре ПВЯ определяли как произведение численности иммунопозитивных нейронов в этом субъядре и средней величины содержания пептидов в нейронах и их аксонах. Экспериментальные данные обрабатывали пакетом прикладных и статистических программ VIDAS-2.5 (Kontron Elektronik, Германия). Для оценки достоверности различий в группах применяли t-критерий Стьюдента.

Результаты. Изучение серийных срезов гипоталамуса показало, что в норме у крыс в области паравентрикулярных ядер энкефалин-иммунопозитивные нейроны выявляются в небольшом количестве как в мелкоклеточных субъядрах – переднем, медиальном, перивентрикулярном, – так и в заднем крупноклеточном субъядре. В латеральном мелкоклеточном, переднем и медиальном крупноклеточных субъядрах энкефалин-иммунопозитивные нейроны не идентифицировались. При этом в ПВЯ доминировали нейроны, синтезирующие мет – энкефалин, большая часть которых локализована в перивентрикулярном субъядре (табл.1), а их общая численность во всех мелкоклеточных субъядрах более чем в 3 раза превышала их количество в заднем крупноклеточном субъядре. Обращало внимание то, что в переднем субъядре ПВЯ нейроны, синтезирующие лей – энкефалин, в норме не идентифицировались, а их количество в остальных исследованных субъядрах ПВЯ было примерно одинаковым.

Таблица 1

Распределение энкефалин-синтезирующих нейронов в субъядрах ПВЯ (M±m)

| Субъядра ПВЯ | Мет-энкефалин | | Лей-энкефалин | |
|-----------------------------------|---------------|----------|---------------|--------|
| | Контроль | Диабет | Контроль | Диабет |
| Переднее мелкоклеточное | 17±2 | 10±1 * | 0 | 0 |
| Медиальное мелкоклеточное | 14±1 | 156±7 * | 8±4 | 35±4 * |
| Перивентрикулярное мелкоклеточное | 63±4 | 109±10 * | 8±3 | 33±4 * |
| Заднее крупноклеточное | 28±5 | 96±12 * | 11±2 | 20±3 * |

Примечание: (*) – достоверность отличий по отношению к контролю (p<0,05).

Нейроны мелкоклеточных субъядер ПВЯ характеризовались примерно одинаковыми показателями содержания обоих нейропептидов как в самих клетках (табл. 2), так и в аксонах (табл.3). В то же время, более крупные нейроны заднего крупноклеточного субъядра ПВЯ за счёт богатой цитоплазмы накапливали в 7-8 раз больше мет-энкефалина и примерно в 2-2,5 раза больше лей-энкефалина, чем нейроны мелкоклеточных субъядер.

Полученные данные позволили оценить суммарное содержание опиоидных пептидов в субъядрах ПВЯ на основании количества иммунопозитивных нейронов и экспрессии в них нейропептидов (табл. 4). Результаты показали, что наибольшее содержание мет-энкефалина наблюдается в заднем крупноклеточном субъядре, содержание пептида в котором на 26,3% выше (p<0,05), чем в перивентрикулярном мелкоклеточном субъядре. Суммарное содержание мет-энкефалина в переднем и медиальном мелкоклеточных субъядрах было существенно меньше и составляло 20-25% от аналогичного показателя перивентрикулярного субъядра.



Таблица 2

Содержание энкефалинов в нейронах субъядер ПВЯ (M±m)

| Субъядра ПВЯ | Мет-энкефалин, ЕиФ | | Лей-энкефалин, ЕиФ | |
|-----------------------------------|--------------------|---------------|--------------------|--------------|
| | Контроль | Диабет | Контроль | Диабет |
| Переднее мелкоклеточное | 7,67±0,75 | 5,41±1,69 | 0 | 0 |
| Медиальное мелкоклеточное | 7,37±0,82 | 5,46±0,47 | 5,24±0,97 | 6,72±0,47 |
| Перивентрикулярное мелкоклеточное | 5,11±0,62 | 13,5±1,06 * | 6,22±0,89 | 5,73±0,51 |
| Заднее крупноклеточное | 44,73±1,81 | 26,74±1,548 * | 13,11±0,62 | 21,63±1,89 * |

Примечание: (*) – достоверность отличий по отношению к контролю (p<0,05).

Таблица 3

Содержание энкефалинов в аксонах нейронов ПВЯ (M±m)

| Субъядра ПВЯ | Мет-энкефалин, ЕиФ | | Лей-энкефалин, ЕиФ | |
|-----------------------------------|--------------------|------------|--------------------|-------------|
| | Контроль | Диабет | Контроль | Диабет |
| Переднее мелкоклеточное | 7,81±1,71 | 2,50±0,15* | 0 | 0 |
| Медиальное мелкоклеточное | 6,54±2,0 | 2,18±0,16* | 6,52±0,01 | 1,83±0,06* |
| Перивентрикулярное мелкоклеточное | 2,93±0,30 | 3,49±0,83* | 0 | 2,42±0,18* |
| Заднее крупноклеточное | 18,61±0,38 | 0,74±0,06* | 3,13±0,27 | 5,53±0,38 * |

Примечание: (*) – достоверность отличий по отношению к контролю (p<0,05).

Таблица 4

Суммарное содержание энкефалинов в субъядрах ПВЯ (M±m)

| Субъядра ПВЯ | Мет-энкефалин, ЕиФ | | Лей-энкефалин, ЕиФ | |
|-----------------------------------|--------------------|-----------------|--------------------|--------------|
| | Контроль | Диабет | Контроль | Диабет |
| Переднее мелкоклеточное | 264,6±32,9 | 93,7±13,8 * | 0 | 0 |
| Медиальное мелкоклеточное | 198,2 ±14,3 | 1193,6±54,9 * | 41,5±8,3 | 279,2±21,1 * |
| Перивентрикулярное мелкоклеточное | 990,5±71,8 | 1612,4±157,0 * | 49,9±7,6 | 268,4±21,9 * |
| Заднее крупноклеточное | 1251,6 ± 50,4 | 2563,2 ± 144,0* | 144,1±6,6 | 432,0±38,0 * |

Примечание: (*) – достоверность отличий по отношению к контролю (p<0,05).

Количественные показатели содержания лей-энкефалина в субъядрах ПВЯ в значительной мере уступали содержанию мет-энкефалина. Так, в заднем крупноклеточном субъядре его было в 8,7 раз меньше, чем мет-энкефалина, в перивентрикулярном и медиальном субъядрах эта разница составляла 19,8 и 4,8 раз соответственно (табл. 4).

Развитие сахарного диабета в течение 5-ти недель после введения стрептозотоцина приводило к повышению базального уровня глюкозы в крови животных с 3,59±0,18 ммоль/л до 8,50±0,42 ммоль/л. При этом экспериментальные животные за этот период теряли в весе 24,7±0,04% от первоначальной массы, в то время как контрольные крысы прибавляли в весе 12,1±0,04%.

При экспериментальном диабете наблюдался существенный прирост количества энкефалин-иммунопозитивных нейронов в классических нейросекреторных субъядрах ПВЯ, транспортирующих свой нейросекрет по аксонам в наружную зону срединного возвышения гипоталамуса. Так, в медиальном мелкоклеточном субъядре численность нейронов, синтезирующих мет-энкефалин, увеличивалась в 11 раз, а синтезирующих лей-энкефалин – вчетверо. За счёт этого суммарное содержание обоих нейропептидов в субъядре увеличивалось примерно в 6 раз. В то же время, в аксонах нейронов содержание опиоидных пептидов снижалось в 3 раза, что в условиях 48-часовой блокады аксоплазматического транспорта колхицином, свидетельствовало о нарушении процессов нейросекреции из нейронов медиального мелкоклеточного субъядра ПВЯ.



В другом мелкоклеточном субъядре ПВЯ – перивентрикулярном – развитие диабета приводило не только к увеличению в 4 раза численности нейронов, синтезирующих лей-энкефалин, и в 1,7 раз нейронов, синтезирующих мет-энкефалин, но и к повышению содержания последнего как в самих нейронах (в 2,6 раза), так и в их аксонах (на 19%, $p < 0,05$). Характерно, что при диабете наблюдалось накопление лей-энкефалина в аксонах нейронов, чего не отмечалось у контрольных животных. Это указывало на то, что при диабете в нейронах перивентрикулярного субъядра ПВЯ увеличивался как синтез, так и секреция опиоидов. В результате, при диабете в субъядре в 5,4 раза увеличивалось суммарное содержание лей-энкефалина и на 62% возрастало содержание мет-энкефалина.

В нейросекреторном заднем крупноклеточном субъядре ПВЯ развитие сахарного диабета приводило увеличению количества нейронов, синтезирующих мет-энкефалин, в 3,4 раза. При этом суммарное содержание пептида в субъядре увеличивалось в 2 раза, хотя его содержание в отдельных нейронах уменьшалось на 40%, а в аксонах нейронов – в 25 раз. Полученные данные свидетельствовали о том, что на фоне развивающегося диабета в заднем крупноклеточном субъядре ПВЯ увеличение образования мет-энкефалина осуществлялось главным образом за счёт увеличения численности нейронов, экспрессирующих данный опиоид, а не за счёт активации его синтеза. При этом резкое снижение поступления мет-энкефалина в аксоны нейронов вероятно свидетельствует об ограничении секреции данного опиоидного гормона. В то же время, при диабете количество нейронов, синтезирующих лей-энкефалин в заднем крупноклеточном субъядре ПВЯ, увеличивалось практически вдвое, сопровождалось повышением его содержания в нейронах на 65%, в аксонах – на 77%, и суммарным содержанием нейропептида в субъядре – в 3 раза. Полученные данные свидетельствовали о том, что развитие экспериментального диабета сопровождалось активацией синтеза и секреции лей-энкефалина в заднем крупноклеточном субъядре ПВЯ.

Результатом повышения экспрессии энкефалинов в нейросекреторных субъядрах ПВЯ при диабете было нарастание концентрации мет-энкефалина в срединном возвышении гипоталамуса с $46,7 \pm 1,1$ ЕиФ в контроле до $336,7 \pm 8,9$ ЕиФ при диабете ($p < 0,001$) и лей-энкефалина с $34,7 \pm 0,8$ ЕиФ в контроле до $442,4 \pm 12,1$ ЕиФ при диабете ($p < 0,001$).

В переднем мелкоклеточном субъядре ПВЯ, транспорт нейросекрета от которого осуществляется в пределах гипоталамуса, но не в срединное возвышение, как от других субъядер ПВЯ, численность мет-энкефалинергических нейронов при диабете снижалась на 40%, а синтез лей-энкефалина вовсе прекращался. При этом содержание мет-энкефалина в нейронах хотя и имело тенденцию к уменьшению, но достоверно не изменялось, а в аксонах нейронов содержание пептида уменьшалось в 3 раза. Эти данные свидетельствовали о том, что при диабете синтез и секреция опиоидов в переднем мелкоклеточном субъядре ПВЯ снижались, что приводило к уменьшению общего содержания энкефалинов в субъядре в 2,8 раза.

Обсуждение результатов. Сахарный диабет, как известно, характеризуется комплексным нарушением всех видов обмена веществ, нарушением гормонального и цитокинового профиля в организме [1, 4, 20]. При этом наиболее ранние по времени дисрегуляторные нарушения формируются в гипоталамусе, а именно в нейросекреторных паравентрикулярных и аркуатных ядрах, осуществляющих нейроэндокринный контроль вегетативных центров пищевого поведения – вентромедиальных ядер и латерального гипоталамуса [11, 12, 19, 20]. Нарастание гипергликемии в начальном периоде развития диабета сопровождается усилением синтеза и секреции гипоталамического холецистокинина, гастрин-рилизинг пептида, вазоактивного интестинального полипептида, нейропептида Y [4, 12], что может быть обусловлено формированием компенсаторных механизмов нейроэндокринной регуляции метаболических процессов в условиях недостаточной секреции инсулина в поджелудочной железе. Однако, по мере усиления тяжести патологического процесса и углубления инсулиновой недостаточности, интенсивность секреции гипоталамических нейропептидов начинает ослабевать, что характеризует формирование дисрегуляторной патологии нейроэндокринного контроля и функции периферических эндокринных желез, и тканевого метаболизма в целом [4].

В свою очередь, характер эндокринных и метаболических изменений в организме при диабете в определённой мере имеет сходство с картиной развивающегося стресса: активируется гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальная система, усиливается экспрессия кортикотропин-рилизинг гормона в ПВЯ, повышается концентрация катехоламинов и кортикостерона в крови [1, 2, 5]. Вместе с тем, как показали исследования [2, 3], мобилизация кортиколиберинергической стресс-реализующей системы гипоталамуса происходит на фоне интенсивной активации β -эндорфинергической системы, оказывающей стресс-лимитирующее действие, что обеспечивает сбалансированность нейроэндокринного ответа на стресс на гипоталамическом уровне.



Анализ полученных в настоящем исследовании данных свидетельствует о том, что развитие экспериментального сахарного диабета у крыс сопровождается изменением интенсивности экспрессии в нейросекреторных субъядрах ПВЯ ещё одной группы эндогенных опиоидов – мет- и лей-энкефалинов. В норме синтез указанных нейропептидов происходит в небольшом количестве и ограниченной популяцией нейроэндокриноцитов, что, тем не менее, достаточно для физиологического функционирования эндокринной системы организма. Следует заметить, что использование метода блокировки аксоплазматического транспорта нейропептидов колхицином в наших исследованиях позволило установить факт синтеза энкефалинов нейронами ПВЯ в условиях нормы. При этом в нейросекреторных субъядрах ПВЯ доминировал синтез мет-энкефалина, суммарное количество которого в 10 раз превышало количество синтезируемого лей-энкефалина.

В то же время, воздействие на организм стрессоров различного генеза не только активирует биосинтез нейропептидов в отдельных нейронах ПВЯ, но и вовлекает в данный процесс большинство нейроэндокриноцитов. При этом проявляются свойства, характерные для нейросекреторных клеток ПВЯ, синтезировать не только доминирующий, но и ряд сателлитных пептидов, в частности, – энкефалинов, образующихся из препроэнкефалина А, молекула которого содержит 6 копий мет-энкефалина и 1 копию лей-энкефалина [9]. Развитие сахарного диабета у крыс являлось своеобразным метаболическим стрессором, который приводил не только к активации гипоталамо-гипофизарно-адреноркортикальной системы, но и к усилению экспрессии энкефалинов в нейронах нейросекреторных субъядер ПВЯ. При этом отмечалось более интенсивное нарастание синтеза лей-энкефалина, содержание которого в ПВЯ увеличивалось в 4 раза, а мет-энкефалина – только в 2 раза. Параллельно с этим увеличивались процессы нейросекреции, приводящие к повышению в срединном возвышении гипоталамуса концентрации мет-энкефалина в 7 раз, лей-энкефалина в 12,5 раз.

Полученные данные свидетельствуют об активном участии энкефалинергической системы гипоталамуса в нейроэндокринном ответе организма при сахарном диабете. Возможно, что усиление синтеза и секреции энкефалинов на начальных стадиях развития диабета играет важную роль в предупреждении диабетической нейропатии, которая в последствии сопровождается дефицитом эндогенных опиоидов в периферической нервной системе и требует лечения их синтетическими аналогами [8, 9, 13-15].

Выводы:

1. Экспрессия энкефалинов в паравентрикулярных ядрах гипоталамуса в норме наблюдается в небольшом количестве нейронов с преимущественным синтезом мет-энкефалина.
2. Развитие экспериментального диабета приводит у усилению экспрессии энкефалинов в нейронах нейросекреторных субъядер паравентрикулярных ядер.
3. Усиление синтеза энкефалинов в паравентрикулярных ядрах при диабете сопровождается повышением секреции опиоидных пептидов в срединное возвышение гипоталамуса.

Литература

1. Каджарян Е.В. Функциональное состояние бета-эндорфин-синтезирующих нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса крыс в норме и при экспериментальном сахарном диабете // Перспективы медицины та биології.- 2013.- Т.5, №1.- С.90-94.
2. Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Нейроэндокринные и иммунные механизмы развития Ганчева О.В. Биохимические корреляты метаболических нарушений у потомков самок крыс с экспериментальным гестационным диабетом // Клінічна та експериментальна патологія.- 2009.- Т. 8, №4.- С. 15-19.
3. Каджарян Е.В. Особенности функционального состояния кортиколиберин-синтезирующих нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса при экспериментальном сахарном диабете у крыс // Загальна патологія та патологічна фізіологія.- 2012.- Т.7, №4.- С.72-77.
4. Колесник Ю.М., Абрамов А.В. Нейроэндокринные и иммунные механизмы развития сахарного диабета // Патологія.- 2005. – Т. 2, № 3.- С. 20-23.
5. Колычева Н.Л., Абрамов А.В. Особенности содержания катехоламинов в надпочечных и поджелудочной железах крыс с экспериментальным сахарным диабетом // Патологія.- 2008.- Т.5, №3.- С.15-17.
6. Bonfiglio J.J., Inder C., Refojo D., Holsboer F., Arzt E., Silberstein S. The corticotropin-releasing hormone network and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: molecular and cellular Mechanisms involved // Neuroendocrinology.- 2011.- Vol.94.- P. 12–20.
7. Chang G.-Q., Karatayev O., Ahsan R., Gaysinskaya V., Marwil Z., Leibowitz S.F. Dietary fat stimulates endogenous enkephalin and dynorphin in the paraventricular nucleus: role of circulating triglycerides // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.- 2007.- Vol. 292.- P. E561-E570.
8. Falluca F., Tonnarini G., Di Biase N., D'Allessandro M., Negri M. Plasma met-enkephalin levels in diabetic patients: influence of autonomic neuropathy // Metabolism.- 1996.- Vol. 45, No. 9.- P. 1065-1068.
9. Giugliano D., Torella R., Lefebvre P.J., D'Onofrio F. Opioid peptides and metabolic regulation // Diabetologia.- 1988.- Vol.31.- P.3-15.



10. Herman J.P., Flak J., Jankord R. Chronic stress plasticity in the hypothalamic paraventricular nucleus // *Prog. Brain Res.*- 2008.- Vol. 170.- P. 353-364.
11. Karnani M, Burdakov D. Multiple hypothalamic circuits sense and regulate glucose levels // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*- 2011.- Vol. 300, No. 1.- P. R47-R55.
12. Kolesnik Yu.M., Abramov A.V.; Melnikova O.V. Interaction of the hypothalamo-hypophyseal-adrenal and peptidergic systems of the hypothalamus in animals with experimental diabetes mellitus // *Neurosci. Behav. Physiol.* 1997.- Vol.27, No.1.- P.92-96.
13. Kolta M.G., Ngong J.M., Rutledge L.P., Pierzchala K., Van Loon G.R. Endogenous opioid peptide mediation of hypoalgesic response in long-term diabetic rats // *Neuropeptides.*- 1996.- Vol. 30, No. 4.- P. 335-344.
14. Lindsay T.J., Rodgers B.C., Savath V., Hettinger K. Treating diabetic peripheral neuropathic pain // *Am. Fam. Physician.*- 2010.- Vol. 82, No. 2.- P. 151-158.
15. Mysels D.J., Sullivan M.A. The relationship between opioid and sugar intake: review of evidence and clinical applications // *J. Opioid. Manag.*- 2010.- Vol. 6, No. 6.- P. 445-452.
16. Papadimitriou A., Priftis K.N. Regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis // *Neuroimmunomodulation.*- 2009.- Vol. 16.- P. 265-271.
17. Swanson L.W., Sawchenko P.E. Hypothalamic integration: organization of the paraventricular and supraoptic nuclei // *Ann. Rev. Neurosci.*- 1983.- Vol.6.- P. 269-324.
18. Saravia F.E., Gonzalez S.L., Roig P., Alves V., Homo-Delarche F., De Nicola A.F. Diabetes increases the expression of hypothalamic neuropeptides in a spontaneous model of type I diabetes, the nonobese diabetic (NOD) mouse // *Cell. Mol. Neurobiol.*- 2001.- Vol.21, No1.- P. 15-27.
19. Simpson K.A., Martin N.M., Bloom S.R. Hypothalamic regulation of food intake and clinical therapeutic applications // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.*- 2009.- Vol. 53, No. 2.- P. 120-128.
20. Valassi E., Scacchi M., Cavagnini F. Neuroendocrine control of food intake // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.*- 2008.- Vol. 18, No. 2.- P. 158-168.

ENKEPHALIN EXPRESSION IN THE HYPOTHALAMIC PARAVENTRICULAR NUCLEI IN THE RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES

A.V. ABRAMOV
M.N. KARNAUKH

Zaporozhye State Medical University

e-mail: abramov@zsmu.pp.ua

The article contains information about peculiarities of met- and leu-enkephalin expression in different subnuclei of hypothalamic paraventricular nuclei (PVN) in the rats with experimental diabetes. It was established that normally enkephalin expression is observed in small amount of PVN neurons; the total amount of met-enkephalin is 10 times more than leu-enkephalin amount. Diabetes development is accompanied by the increase of the quantity of neurons which express opioids, in the greater degree leu-enkephalin. Moreover, in the neurons of anterior and medial parvocellular subnuclei and posterior magnocellular subnucleus neurosecretion of opioids is inhibited, while in periventricular subnucleus neurosecretion is significantly activated. The mechanisms of enkephalinergic hypothalamic system adaptation to the conditions of metabolic disturbances, caused by diabetes mellitus are analyzed.

Key words: enkephalins, diabetes mellitus, hypothalamus.