

АРТЕРІАЛЬНА ГІПЕРТЕНЗІЯ - ЯК ВАЖЛИВИЙ ФАКТОР МОРФОДЕНСИТОМЕТРИЧНИХ ЗМІН НЕЙРОНІВ АРКУАТНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА. ЗАЛЕЖНІСТЬ ПЕРЕБУДОВ ВІД ЕТІОЛОГІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

О.В. Ганчева, С.В.Тищенко

Запорізький державний медичний університет

Ключові слова:
гіпоталамус,
аркуатне ядро,
морфометрія,
каріометрія,
артеріальна
гіпертензія, щури.

Клінічна та
експериментальна
патологія Т.18, №1
(67). С.33-38.

DOI:10.24061/1727-
4338.XVIII.1.67.2019.203

E-mail: gancheva@
zsmu.pp.ua

За останні роки досягнутий особливий прогрес у розумінні значення гіпоталамічних ядер у регуляції вегетативних функцій, метаболічних процесів, а також артеріального тиску. Завдяки застосуванню імуноцитохімічних та молекулярно-генетичних методів стало можливим вивчення не тільки морфології нейросекреторних клітин, але і їх зв'язків з іншими відділами як гіпоталамуса, так і всього мозку. Також за допомогою цих методів стало можливим ідентифікувати синтезовані у них нейрогормони, місця їх переважної локалізації, шляхи транспорту та їх секреції. Уже добре відомо, що підвищення функціональної активності нервової системи буде проявлятися цитохімічно перебудовою пластичного та енергетичного обмінів нейронів, збільшенням розмірів клітин та їх структур, підвищенням концентрації та вмісту РНК.

Мета - визначити особливості морфоденситометричних характеристик ядер нейронів аркуатного ядра (АрЯ) гіпоталамуса при різних за етіопатогенетичними механізмами артеріальних гіпертензіях.

Матеріали та методи. Для реалізації поставленої мети використано 3 групи щурів по 10 тварин у кожній. Контрольну групу утворили щури лінії Вістар з нормальним артеріальним тиском, до другої групи ввійшли щури лінії Вістар зі змодельованою ендокринно-сольовою артеріальною гіпертензією (ЕСАГ), яка відповідає вторинно асоційованій із ендокринними порушеннями артеріальній гіпертензії людини, третю групу укомплектували зі щурів лінії SHR, які відповідають есенціальній артеріальній гіпертензії людини. Для визначення морфоденситометричних характеристик ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса, його зрізи товщиною 5 мкм фарбували галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном. Після чого за допомогою програми ImageJ обчислювали морфоденситометричні параметри ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса - вміст РНК (уОд), концентрацію (уОд/мкм²) та його площу (мкм²). Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми EXCEL-7.0.

Результати. Під час проведеного дослідження встановлено, що формування артеріальної гіпертензії призводить до змін морфоденситометричних характеристик ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса. У них відзначають відмінності площі ядер нейронів, концентрація та вміст РНК залежать від етіології та патогенезу розвитку артеріальної гіпертензії. При моделі есенціальної артеріальної гіпертензії виявляються достовірно високі значення площі ядер нейронів на фоні зменшення у них концентрації гетерогенної РНК. При вторинній артеріальній гіпертензії, асоційованій із ендокринними порушеннями, площа ядер нейронів, навпаки, зменшується зі зниженням у них вмісту та концентрації РНК.

Ключевые слова:
корь, эпидемиология, дети, вакцинация.

Клиническая и
экспериментальная
патология Т.18, №1
(67). С.33-38.

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ - КАК ВАЖНЫЙ ФАКТОР МОРФОДЕНСИТОМЕТРИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙРОНОВ АРКУАТНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА. ЗАВИСИМОСТЬ ИЗМЕНЕНИЙ ОТ ЭТИОЛОГИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ

А.В. Ганчева, С.В.Тищенко

За последние годы достигнут особый прогресс в понимании значения гипоталамических ядер в регуляции вегетативных функций, метаболических процессов, а также регуляции артериального давления. Благодаря применению иммуноцитохимических и молекулярно-генетических методов стало возможно изучить не только морфологию нейросекреторных клеток, но и их связи с другими отделами как гипоталамуса, так и всего мозга. Также с помощью этих методов стало возможно идентифицировать синтезированные в них нейрогормоны, места их преимущественной локализации, пути транспорта и секреции. Уже хорошо

известно, что повышение функциональной активности нервной системы будет проявляться цитохимически перестройкой пластического и энергетического обменов нейронов, увеличением размеров клеток и их структур, повышением концентрации и содержания РНК.

Целью исследования было определить особенности морфоденситометрических характеристик нейронов АрЯ гипоталамуса при различных по этиопатогенетическим механизмам артериальных гипертензиях.

Материалы и методы. Для реализации поставленной цели было использовано 3 группы крыс, по 10 животных в каждой. Контрольную группу составили крысы линии Вистар с нормальным артериальным давлением, во вторую группу вошли крысы линии Вистар, у которых была смоделирована эндокринно-солевая артериальная гипертензия (ЭСАГ), что соответствует артериальной гипертензии вторично асоциированной с эндокринными нарушениями человека, третью группу составили крысы линии SHR, которые соответствуют эссенциальной артериальной гипертензии человека. Для определения морфоденситометрических характеристик ядер нейронов АрЯ гипоталамуса, его срезы толщиной 5 мкм красили галоцианин-хромовыми квасцами по Ейнарсону. После чего с помощью программы ImageJ вычисляли морфоденситометрические параметры ядер нейронов АрЯ гипоталамуса - содержание РНК уЕд, концентрацию уЕд / мкм² и его площадь (мкм²). Статистическую обработку данных проводили с помощью программы EXCEL-7.0.

Результаты. В ходе проведенного исследования было установлено, что формирование артериальной гипертензии приводит к изменениям морфоденситометрических характеристик ядер нейронов АрЯ гипоталамуса. В АрЯ различия площади ядер, концентрация и содержание РНК зависят от этиологии и патогенеза развития артериальной гипертензии. При модели эссенциальной артериальной гипертензии отмечаются достоверно высокие показатели площади ядер нейронов на фоне уменьшения в них концентрации гетерогенной РНК. При вторичной артериальной гипертензии ассоциированной с эндокринными нарушениями площадь ядер нейронов наоборот уменьшается со снижением в них содержания и концентрации РНК.

ARTERIAL HYPERTENSION AS AN IMPORTANT FACTOR OF MORPHODENSITOMETRIC CHANGES IN NEURONS OF THE ARCUATE NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS. DEPENDENCE OF CHANGES UPON THE ETHIOLOGY OF ARTERIAL HYPERTENSION

O. V. Gancheva, S. V. Tischenko

In the last years, a special progress has been made in understanding of hypothalamic nuclei importance in the regulation of vegetative functions, metabolic processes, and the blood pressure regulation. Due to the using of immunohistochemical and molecular genetic methods, it has become possible to study not only the morphology of neurosecretory cells, but also their connections with other brain regions, both the hypothalamus and the whole brain.

These methods also give an opportunity to identify the neurohormones, synthesized in them, the places of their primary localization, the ways of their transport and secretion. It is already well known that the increase in the functional activity of the nervous system will be manifested with the cytochemical restructuring of plastic and energy metabolism in the neurons, an increase in the cells' and their intracellular structures size, as well as with an increase of RNA concentration and content.

The objective was to determine morphodensitometric peculiar features of ARC hypothalamic nucleus neurons in arterial hypertension with different pathogenetic mechanisms.

Material and methods. To achieve the goal we used 3 groups of rats, 10 animals in each one. The first group consisted of Wistar rats with normal blood pressure, the second group of rats - with simulated endocrine-salt arterial hypertension (ESAG) - that is correspondent to secondary arterial hypertension in humans caused by endocrine disorders, the third group - rats of the SHR line - that simulates primary (essential) arterial hypertension in humans. To determine the morphodensitometric characteristics of hypothalamic

Key words:

hypothalamus, arcuate nucleus, morphometry, cariometry, arterial hypertension, rats.

Clinical and experimental pathology. Vol.18, №1 (67). P.33-38.

ARC neurons' nuclei 5 μ m sections of ARC hypothalamus were stained with Halocyanine-chromic alum according to Einarson. Then digital data were processed using Image J program and morphodensitometric parameters of hypothalamic ARC neurons' nuclei - RNA content, RNA concentration and nucleus area were calculated. Statistical analysis was performed by EXCEL-7.0.

Result. *It has been established that the formation of arterial hypertension leads to changes in the morphodensitometric characteristics of the hypothalamic ARC neurons nuclei. Differences in nuclear area, RNA concentration and content in ARC neurons depend on the ethiology and pathogenesis of arterial hypertension. In the model of essential arterial hypertension, reliably high values of the neurons nuclei area are observed while the concentration of heterogeneous RNA decreases. In secondary arterial hypertension associated with endocrine disorders, the area of the neurons nuclei, on the*

Вступ

За останні роки досягнутий особливий прогрес у розумінні значення гіпоталамічних ядер у регуляції вегетативних функцій, метаболічних процесів, а також артеріального тиску. Цей прогрес, у першу чергу, пов'язаний із впровадженням у практику наукових досліджень досягнень молекулярної біології та генетики, які дали змогу розробити адекватні методи вивчення нейросекреторної активності ядер гіпоталамуса, їх біохімічних характеристик, особливостей рецепторного апарату і міжнейрональних зв'язків [1].

Застосування імуноцитохімічних, молекулярно-генетичних, радіоімунологічних методів дало підставу вивчити не тільки морфологію нейросекреторних клітин, їх зв'язки з іншими відділами, як гіпоталамуса, так і всього мозку, а й ідентифікувати синтезовані в них нейрогормони, місця їх переважної локалізації, шляхи транспорту та секреції [2,3]. При цьому не менш інформативними залишаються морфо-гістохімічні методи. Уже давно встановлено, що у відповідь на стимуляцію нейрон може змінювати свої розміри та тинкторіальні властивості. Для активованих нейронів характерно накопичення гетерогенної РНК та білків. Отже, підвищення функціональної активності нервової системи буде проявлятися цитохімічно перебудовою пластичного та енергетичного обмінів нейронів, збільшенням розмірів клітин та їх структур, підвищенням концентрації і вмісту РНК [4].

Зацікавленість дослідженням морфоденситометричних характеристик ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса пов'язана із існуючими уявленнями і фактами про анатомічні та функціональні їх особливості. Багато дослідників називають АрЯ "вікном гіпоталамуса". Це зумовлено його топографічним розташуванням, кількістю проєкцій у різні відділи центральної нервової системи, наявністю мультирецепторного апарату та широкого спектру нейропептидів, що синтезуються або надходять до нього. Існують дані, що ефективність регуляції артеріального тиску в основному залежить від тих нейромодуляторів та нейрогормонів, що утворюються або надходять до АрЯ гіпоталамуса, змінюючи його функціональну активність [5].

Мета роботи

Визначити особливості морфоденситометричних характеристик нейронів АрЯ гіпоталамуса при різних

за етіопатогенетичними механізмами артеріальних гіпертензій (АГ).

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведено на статевозрілих 30 щурах-самцях, серед яких 10 щурів лінії SHR із генетично детермінованою АГ, яка відповідає есенціальній артеріальній гіпертензії людини, 20 тварин лінії Wistar розподілені на дві групи - контроль (10 щурів) та 10 щурів зі змодельованою ендокринно-сольовою АГ (ЕСАГ) [6].

ЕСАГ моделювали шляхом внутрішньочеревинного введення преднізолону (30 днів, двічі на добу, о 7-00 - 2 мг/кг, о 20-00 - 4 мг/кг, з примусовим випоюванням 5 мл 2,3% розчину NaCl) [14]. Ця модель відповідає вторинно асоційованій із ендокринними порушеннями АГ людини. У щурів з ЕСАГ АГ дорівнював Рс/Рд=145/110 мм.рт.ст., тоді як у контрольній групі щурів АГ був на рівні Рс/Рд=110/75 мм.рт.ст. У щурів лінії SHR АГ становив Рс/Рд=175/110 мм.рт.ст. З експерименту тварин виводили шляхом одномоментної декапітації під наркозом (тіопентал натрію 40 мг/кг внутрішньочеревно). Об'єктом дослідження в експериментальних тварин був гіпоталамус.

Експериментальну частину дослідження виконували в суворій відповідності з національними "Загальними етичними принципами експериментів на тваринах" (Україна, 2001), узгодженими з положеннями Ради 2010/63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року про захист тварин, що використовуються в наукових цілях.

Топографічну ідентифікацію нейронів АрЯ гіпоталамуса проводили за допомогою стереотаксичного атласу мозку щурів [7]. Для визначення морфоденситометричних характеристик ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса, його 5 мкм зрізи фарбували галоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном та закріплювали у полімерне середовище EUKITT (O.Kindler GmbH, Німеччина).

Вивчення зрізів, пофарбованих на нуклеїнові кислоти, проводили у видимому спектрі на мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення, що отримували за допомогою чутливої камери COHU 4922 (COHU Inc., США), записували у вигляді комп'ютерного файлу. Далі в інтерактивному режимі визначали нейрони, у яких було ядро, після чого на нього накладалася "маска". В автоматичному режимі обчислю-

вали морфоденситометричні параметри ядра нейрону: площу (мкм²), вміст (уОд) та концентрацію (уОд/мкм²) у ньому РНК. Усі зазначені характеристики визначалися для кожного нейрона окремо. Дослідженню піддавали не менш ніж 100 клітин з кожної серії. Мікрофотографії ядер нейронів обробляли за допомогою програми цифрового аналізу зображення Image J.

Методи статистичного аналізу. Усі отримані експериментальні дані обчислювали за допомогою EXCEL 7.0 (Microsoft Corp., США) з прикладним пакетом програм Atte Stat. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної вибірки (M), її дисперсії та помилки середньої (m). Для виявлення достовірності відмінностей результатів досліджень у експериментальних і контрольних групах щурів використовували методи параметричної (t-критерій Ст'юдента для вибірки з нормальним розподіленням) статистики. Достовірними вважали значення, для яких $p < 0,05$ [9].

Результати та їх обговорення

Проведений аналіз морфоденситометричних характеристик нейронів АрЯ гіпоталамусу показав, що площа ядра клітин при сформованій артеріальній гіпертензії відрізнялась від показника контрольних щурів. До того ж цей показник залежав від етіології та патогенезу формування АГ. Зокрема, при ЕАГ спостерігалось

збільшення площі ядер на 14 % ($pSt < 0,05$), тоді як при ЕСАГ, навпаки, площа зменшувалася на 7 % ($pSt < 0,05$) у порівнянні із показником групи контролю (табл.).

Денситометричні характеристики, вміст та концентрація гетерогенної РНК у ядрах нейронів АрЯ гіпоталамусу, при експериментальних АГ, показали зменшення концентрації РНК як при ЕАГ на 10% ($pSt < 0,05$), так і при ЕСАГ на 18 % ($pSt < 0,05$). Тоді як вміст гетерогенної РНК відрізнявся від показника контрольної групи тільки у щурів із ЕСАГ - він був нижчим на 14% ($pSt < 0,05$) (див. табл.).

Порівняльний аналіз морфоденситометричних показників ядер нейронів АрЯ гіпоталамусу при різних за етіологією та патогенезом моделях артеріальної гіпертензії показав, що при ЕАГ площа ядер нейронів була достовірно більшою не тільки порівняно із контролем, встановлено її переважання на 19 % ($pSt < 0,05$) порівняно із площею нейронів АрЯ гіпоталамусу щурів із ЕСАГ (див. табл.).

Вміст та концентрація гетерогенної РНК в ядрах нейронів АрЯ гіпоталамусу також показали свої відмінності при різних експериментальних моделях. Визначено, що при ЕАГ вміст був вищим на 13 % ($pSt < 0,05$), а концентрація РНК на 9 % ($pSt < 0,05$) порівняно зі значеннями групи з ЕСАГ (див. табл.).

Таблиця

Морфоденситометричні показники ядер нейронів АрЯ гіпоталамусу щурів експериментальних груп (M±m)

Експериментальні групи n=10	Вміст РНК, уОд	Концентрація РНК, уОд/мкм ²	Площа ядра, мкм ²
Контрольна група	294,3 ± 5,07	0,51 ± 00,8	58,48 ± 0,92
ЕАГ	309,2 ± 7,08	0,46 ± 00,7 ¹	67,13 ± 1,23 ¹
ЕСАГ	225,1 ± 3,28 ^{1,2}	0,42 ± 00,5 ^{1,2}	54,42 ± 0,81 ^{1,2}

Примітка 1. (1) – достовірна різниця показників експериментальних груп ($pSt < 0,05$) порівняно із показниками контролю.

Примітка 2. (2) – достовірна різниця показників щурів з ЕАГ ($pSt < 0,05$) порівняно із показниками щурів групи з ЕСАГ.

Проведені дослідження показали, що формування стійкого підвищення артеріального тиску супроводжується зниженням морфоденситометричних характеристик ядер нейронів АрЯ гіпоталамусу. Особливо слід відзначити, що каріометричні показники все ж мали певну залежність від виду моделі, її етіології та патогенетичних механізмів формування. Так, якщо при моделі есенціальній АГ у щурів лінії SHR відзначалась вірогідно більша площа ядер нейронів АрЯ, то при моделюванні вторинної ендокринно асоційованої АГ, площа ядер, навпаки, ставала меншою. У цьому випадку можна припустити, що особливість площі ядер нейронів у щурів лінії SHR має генетичну природу. Так, дослідження, проведені в 70-80-х роках минулого століття, показали, що у експериментальних щурів із різними вродженими патологіями спостерігалися анатомічні та структурні особливості мозку. Так, у роботах Nelson та Boulant вказано, що у спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR порівняно з нормотензивними щурами Вістар-Кіото (WKY) зазначалося значне зниження маси мозку (-10,6%) та його обсягу (-11,8%). Комп'ютеризований морфометричний аналіз тіл нейронів пока-

зав також суттєві відмінності між тваринами ліній SHR та WKY. Нейрони з перивентрикулярної сфери, медіального та латерального преоптичного ядра та нейрони вентромедіального гіпоталамусу показали значно збільшену площу тіл нейронів у тварин лінії SHR порівняно з WKY нормотензивним контролем. Ними ж показано, що нейрони в паравентрикулярних та аркуатних ядрах гіпоталамусу були значно меншими у спонтанно гіпертензивних щурів порівняно з нормотензивними тваринами контролю. Тільки нейрони супраоптичного ядра, латерального та переднього гіпоталамусу мали еквівалентні розміри нормотензивних тварин. До того ж автори зазначили, що щільність клітин у перивентрикулярному, преоптичному та аркуатному ядрах, а також у вентромедіальному та передньому гіпоталамусі була нижчою у щурів SHR [10].

Отримані дані дали можливість припустити, що через зменшення ваги та об'єму мозку, поряд з морфометричними відмінностями в окремих структурах гіпоталамусу, відбуваються порушення серцево-судинної та ендокринної регуляції, що пов'язані з нейрогенною гіпертензією.

Раніше проведені на кафедрі патофізіології ЗДМУ дослідження експресії пресорних та депресорних регуляторних нейропептидів у АрЯ гіпоталамуса щурів лінії SHR показали, що у тварин цієї лінії у структурі ядра спостерігається істотне зниження вмісту ангіотензину II в 3,5 раза, в-ендорфіна на 39%, мозкового натрійуретичного пептиду на 19% та тільки вміст нейротензину показав його збільшення на 55% порівняно з нормотензивним контролем [12,13].

Логічно припустити, що низька функціональна та синтетична активність нейронів АрЯ характеризується не тільки зниженням експресії вивчених нейропептидів, але й, можливо, у них є й інші особливості. Так, в ряді робіт показано, що у щурів лінії SHR в гіпоталамусі встановлено зниження вмісту вазопресину в 2,1 та окситоцину в 1,5 раза, але підвищення вмісту вазопресину в задній долі гіпофіза та вмісту тРНК вазопресину в супраоптичних ядрах гіпоталамуса в 1,8 раза [13]. Встановлено у щурів цієї лінії підвищення концентрації серотоніну та його метаболітів, акумуляції його попередника 5-гідроксиіндолацетової кислоти в ядрах стовбура головного мозку. Доведено, що в ядрах шва концентрація серотоніну зростала в 10 разів залежно від віку та розвитку гіпертензії. У блакитній плямі визначено порушення метаболізму серотоніну як у молодих, так і дорослих щурів лінії SHR [14]. Є роботи, які показують у них зниження вмісту холецистокініну-8 у гіпокампі (-37%), корі великих напівкуль (-28%), спинному мозку (-23%) і гіпофізі (-57%) [15].

Усі ці факти підтверджують припущення, що встановлені морфоденситометричні особливості ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса в щурів лінії SHR мають первинний характер та обумовлені генетичними особливостями. Ймовірно, саме вони стають вагомими чинниками формування артеріальної гіпертензії та інших множинних порушень, що відзначено в щурів із первинною артеріальною гіпертензією.

Досліджувані показники морфоденситометричних характеристик ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса другої експериментальної моделі АГ щурів із ендокринно-сольовою гіпертензією показали дещо подібні відмінності, як у моделі із есенціальною АГ. Але в цьому випадку необхідно відзначити, що у патогенезі формування цих змін знаходяться зовсім інші механізми. Сьогодні доведено факт, що тривале введення глюкокортикоїдів формує нейрозапалення, яке опосередковане NLRP1 (нуклеотид зв'язувальним доменом олігомеризації (NOD) -подібний рецепторний білок). Саме NLRP1 відіграє важливу роль у багатьох неврологічних захворюваннях, таких як хвороби Паркінсона та Альцгеймера. У роботах Beutut та Zhang показано, що хронічний вплив глюкокортикоїдів посилює запалення головного мозку через запальну систему NLRP1 та викликає нейродегенерацію. Інші дослідники показали, що гострий вплив високих доз глюкокортикоїдів може збільшувати базальний рівень активних форм кисню, змінюючи захисну здатність проти окисних ферментних систем, особливо селен-глутатіонпероксидази (Se-GSH-Px), каталази (CAT) та рівня редуцьованого глутатіону в мозку [16,17].

Саме ці факти підтверджують встановлений у роботі факт зменшення морфоденситометричних характеристик ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса при ЕСАГ, які можуть бути пов'язані із пошкодженням нейронів синтетичним аналогом глюкокортикоїдів - преднізолоном, що тривало вводили щурам для моделювання вторинної АГ. При цьому в раніше проведених дослідженнях показано зниження також синтетичних процесів у структурі АрЯ гіпоталамуса. Це супроводжувалося зменшенням вмісту ангіотензину II, в-ендорфіну та мозкового натрійуретичного пептиду [12,13].

Таким чином, результат дослідження показав, що однотипні зміни морфоденситометричних характеристик нейронів АрЯ гіпоталамуса при АГ різних за етіологією мають відмінні патогенетичні механізми формування, що необхідно враховувати під час подальших досліджень.

Висновки

Формування артеріальної гіпертензії призводить до змін морфоденситометричних характеристик ядер нейронів АрЯ гіпоталамуса. У АрЯ відмінності площі ядер, концентрації та вмісту РНК залежать від етіології та патогенезу артеріальної гіпертензії. При моделі есенціальної артеріальної гіпертензії відзначаються достовірно високі значення площі нейронів на фоні зменшення в них концентрації гетерогенної РНК. При вторинно асоційованій гіпертензії з ендокринними порушеннями площа ядер нейронів, навпаки, зменшується зі зниженням у них вмісту та концентрації РНК.

Перспективи подальших досліджень полягають у порівняльному дослідженні показників експресії пресорних та депресорних нейропептидів у структурі АрЯ гіпоталамуса при етіологічно різних артеріальних гіпертензіях.

Список літератури

1. Peruzzo B, Pastor FE, Blazquez JL, Amat P, Rodríguez EM. Polarized endocytosis and transcytosis in the hypothalamic tanycytes of the rat. *Cell Tissue Res.* 2004;317(2):147-64. doi: 10.1007/s00441-004-0899-1
2. Arakawa H, Chitravanshi VS, Sapru HN. The hypothalamic arcuate nucleus: a new site of cardiovascular action of angiotensin-(1-12) and angiotensin II. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2011[cited 2019 Feb 20];300(3):H951-60. Available from: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.01144.2010> doi: 10.1152/ajpheart.01144.2010
3. Юсипович АИ, Новиков СМ, Казакова ТА, Ерохова ЛА, Браже НА, Лазарев ГЛ, и др. Особенности исследования изолированного нейрона методом лазерной интерференционной микроскопии. *Квантовая электроника.* 2006;36(9):874-8.
4. Prevot V. Hypothalamic tanycytes in metabolic regulation. In: 17th European Congress of Endocrinology; 2015 May 16-20; Dublin, Ireland. *Endocrine Abstracts.* 2015;37:S7.3. doi: 10.1530/endoabs.37.S7.3
5. Iellamo F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Auton Neurosci.* 2001;90(1-2):66-75. doi: 10.1016/S1566-0702(01)00269-7
6. Camacho P, Fan H, Liu Z, He JQ. Small mammalian animal models of heart disease. *Am J Cardiovasc Dis.* 2016;6(3):70-80.
7. Paxinos G, Watson CH. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates.* San Diego, CA: Academic Press; 1982. 160 p.
8. Munro B. *Histochemistry: Theoretical and Applied.* Pathology. 1986;18(1):170. doi: 10.1016/S0031-3025(16)36855-6

9. Зайцев ВМ, Лифляндский ВГ, Маринкин ВИ. Прикладная медицинская статистика. Санкт-Петербург: Фолиант; 2006. 432 с.
10. Nelson DO, Boulant JA. Altered CNS neuroanatomical organization of spontaneously hypertensive (SHR) rats. *Brain Res*. 1981;226(1-2):119-30. doi: 10.1016/0006-8993(81)91087-8
11. Hancheva O, Tishchenko S, Ivanenko T. Quantitative characteristics of the neurotensin content in the hypothalamic arcuate nucleus in arterial hypertension of different etiologies. *Патологія*. 2018;15(2):176-9. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.2.141399>
12. Тищенко СВ. Особливості експресії ангіотензину II в аркуатному ядрі гіпоталамуса експериментальних шурів при різних за етіологією артеріальних гіпертензіях. *Патологія*. 2018;15(3):367-71. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151864>
13. Bennett B, Clodfelter J, Sundberg D, Morris M. Cultured Hypothalamic Explants From Spontaneously Hypertensive Rats Have Decreased Vasopressin and Oxytocin Content and Release. *Am J Hypertens*. 1989;2(1):46-51. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/2.1.46>
14. Hiraide S, Ueno K, Yamaguchi T, Matsumoto M, Yanagawa Y, Yoshioka M, et al. Behavioural effects of monoamine reuptake inhibitors on symptomatic domains in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;105:89-97. doi: 10.1016/j.pbb.2013.01.009
15. Kirouac GJ, Ganguly PK. Cholecystokinin-induced release of dopamine in the nucleus accumbens of the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*. 1995;689(2):245-53. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00584-D](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00584-D)
16. Beytut E, Yilmaz S, Aksakal M, Polat S. The possible protective effects of vitamin E and selenium administration in oxidative stress caused by high doses of glucocorticoid administration in the brain of rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2018;45:131-5. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.10.005
17. Zhang B, Zhang Y, Wu W, Xu T, Yin Y, Zhang J, et al. Chronic glucocorticoid exposure activates BK-NLRP1 signal involving in hippocampal neuron damage. *J Neuroinflammation*. 2017;14(1):139. doi: 10.1186/s12974-017-0911-9
4. Prevot V. Hypothalamic tanycytes in metabolic regulation. In: 17th European Congress of Endocrinology; 2015 May 16-20; Dublin, Ireland. *Endocrine Abstracts*. 2015;37:S7.3. doi: 10.1530/endoabs.37.S7.3
5. Iellamo F. Neural mechanisms of cardiovascular regulation during exercise. *Auton Neurosci*. 2001;90(1-2):66-75. doi: 10.1016/S1566-0702(01)00269-7
6. Camacho P, Fan H, Liu Z, He JQ. Small mammalian animal models of heart disease. *Am J Cardiovasc Dis*. 2016;6(3):70-80.
7. Paxinos G, Watson CH. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. San Diego, CA: Academic Press; 1982. 160 p.
8. Munro B. *Histochemistry: Theoretical and Applied*. Pathology. 1986;18(1):170. doi: 10.1016/S0031-3025(16)36855-6
9. Zaytsev VM, Lifyandskiy VG, Marinkin VI. *Prikladnaya meditsinskaya statistika [Applied Medical Statistics]*. Sankt-Peterburg: Foliant; 2006. 432 p. (in Russian).
10. Nelson DO, Boulant JA. Altered CNS neuroanatomical organization of spontaneously hypertensive (SHR) rats. *Brain Res*. 1981;226(1-2):119-30. doi: 10.1016/0006-8993(81)91087-8
11. Hancheva O, Tishchenko S, Ivanenko T. Quantitative characteristics of the neurotensin content in the hypothalamic arcuate nucleus in arterial hypertension of different etiologies. *Pathologia*. 2018;15(2):176-9. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.2.141399>
12. Tishchenko SV. Osoblyvosti ekspresii anhiotenzynu II v arkuatnomu yadri hipotalamusa eksperymentalnykh shchuriv pry riznykh za etiologiiu arterialnykh hipertenziakh [Features of angiotensin II expression in the arcuate nucleus of the hypothalamus of experimental rats with arterial hypertension of various etiology]. *Pathologia*. 2018;15(3):367-71. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2018.3.151864> (in Ukrainian).
13. Bennett B, Clodfelter J, Sundberg D, Morris M. Cultured Hypothalamic Explants From Spontaneously Hypertensive Rats Have Decreased Vasopressin and Oxytocin Content and Release. *Am J Hypertens*. 1989;2(1):46-51. doi: <https://doi.org/10.1093/ajh/2.1.46>
14. Hiraide S, Ueno K, Yamaguchi T, Matsumoto M, Yanagawa Y, Yoshioka M, et al. Behavioural effects of monoamine reuptake inhibitors on symptomatic domains in an animal model of attention-deficit hyperactivity disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;105:89-97. doi: 10.1016/j.pbb.2013.01.009
15. Kirouac GJ, Ganguly PK. Cholecystokinin-induced release of dopamine in the nucleus accumbens of the spontaneously hypertensive rat. *Brain Res*. 1995;689(2):245-53. doi: [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(95\)00584-D](https://doi.org/10.1016/0006-8993(95)00584-D)
16. Beytut E, Yilmaz S, Aksakal M, Polat S. The possible protective effects of vitamin E and selenium administration in oxidative stress caused by high doses of glucocorticoid administration in the brain of rats. *J Trace Elem Med Biol*. 2018; 45:131-5. doi: 10.1016/j.jtemb.2017.10.005
17. Zhang B, Zhang Y, Wu W, Xu T, Yin Y, Zhang J, et al. Chronic glucocorticoid exposure activates BK-NLRP1 signal involving in hippocampal neuron damage. *J Neuroinflammation*. 2017; 14(1):139. doi: 10.1186/s12974-017-0911-9

References

1. Peruzzo B, Pastor FE, Blazquez JL, Amat P, Rodriguez EM. Polarized endocytosis and transcytosis in the hypothalamic tanycytes of the rat. *Cell Tissue Res*. 2004;317(2):147-64. doi: 10.1007/s00441-004-0899-1
2. Arakawa H, Chitravanshi VS, Sapru HN. The hypothalamic arcuate nucleus: a new site of cardiovascular action of angiotensin-(1-12) and angiotensin II. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* [Internet]. 2011[cited 2019 Feb 20];300(3):H951-60. Available from: <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.01144.2010> doi: 10.1152/ajpheart.01144.2010
3. Yusipovich AI, Novikov SM, Kazakova TA, Erokhova LA, Brazhe NA, Lazarev GL, i dr. Osobennosti issledovaniya izolirovannogo neyrona metodom lazernoy interferentsionnoy mikroskopii [Features of the study of an isolated neuron using laser interference microscopy]. *Quantum Electronics*. 2006;36(9):874-8. (in Russian).

Відомості про авторів:

Ганчева О. В. - д. мед. наук, професор, зав. каф. патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Україна

Тищенко С. В. - асистент каф. патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, Україна

Сведения об авторах:

Ганчева О. В., д. мед. наук, профессор, зав. каф. патологической физиологии Запорожского государственного медицинского университета, Украина

Тищенко С. В. - ассистент каф. патологической физиологии Запорожского государственного медицинского университета, Украина

Information about authors:

Hancheva O. V. - MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine

Tishchenko S. V. - MD, Assistant of the Department of Pathological Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

Стаття надійшла до редакції 5.02.2019

Рецензент – проф. В.Ф.Мислицький

© О.В. Ганчева, С.В.Тищенко, 2019