

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИЗУЧЕНИЮ НЕРВНЫХ АППАРАТОВ АРТЕРИЙ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Академик РАМН НАГОРНЕВ В. А., ЧУМАСОВ Е. И., КОРЖЕВСКИЙ Д. Э.,
 член-корреспондент РАМН ДУДАНОВ И. П., ПЕТРОВА Е. С., ПИГАРЕВСКИЙ П. В.
 ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН»,
 Санкт-Петербург,
 Карельский научно-медицинский центр СЗО РАМН, Петрозаводск

Нагорнев В. А., Чумасов Е. И., Коржевский Д. Э., Дуданов И. П., Петрова Е. С., Пигаревский П. В. Современные подходы к изучению нервных аппаратов артерий при атеросклерозе и сахарном диабете // Мед. акад. журн. 2010. Т. 10. № 3. С. 19–27. ГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины СЗО РАМН», Санкт-Петербург, 197376; Карельский научно-медицинский центр СЗО РАМН, Петрозаводск, 185910.

Статья посвящена изучению изменений нервных аппаратов ПНС в стенке магистральных артерий при атеросклерозе и диабете. Результаты работы свидетельствуют о перспективности использования современных иммуногистохимических подходов для изучения нейродегенеративных процессов, наблюдаемых при данных заболеваниях.

Ключевые слова: атеросклероз, сахарный диабет, иммуногистохимические методы, периферическая нервная система.

Nagornev V. A., Chumasov E. I., Korzhevskii D. E., Dudanov I. P., Petrova E. S., Pigarevsky P. V. Modern approaches to the study of the nervous structures of the arteries in atherosclerosis and diabetes // Med. Acad. Journ. 2010. Vol 10. № 3. P. 19–27. Research Institute of Experimental Medicine RAMS, St. Petersburg, 197376; Karelian Scientific Medical Center, North-West department of the Russian Academy of Medical Sciences, Petrozavodsk, 185910.

The article is devoted to changes in the nervous structures PNS in arteries walls in atherosclerosis and a diabetes. The results indicate the prospects of using modern immunohistochemical approaches in study neurodegenerative processes observed in these diseases.

Key words: atherosclerosis, diabetes, immunohistochemical methods, peripheral nervous system.

Для корреспонденции: Пигаревский П. В. iem.@iem.spb.ru, тел.: 8 (812) 234-57-66.

Роль периферической нервной системы (ПНС) в регуляции кровенаполнения, скорости кровотока, артериального давления и трофики стенки магистральных сосудов и сосудов микроциркуляторного русла трудно переоценить. В стенке артериальных сосудов человека многими авторами найдены и описаны в норме интрамуральные ганглии, тканевые рецепторы, нервные сплетения из безмиелиновых симпатических и парасимпатических постганглионарных аксонов, а также миелинизированные преганглионарные (эфферентные) и афферентные (чувствительные или рецепторные) нервные волокна [2, 10, 3, 6, 14, 7, 11]. В особых рефлексогенных зонах (сино-каротидной, подключичной, аортально-пульмональной, околосоудной, подвздошной), в нервных сплетениях кроме сенсорных и эфферентных нервных аппаратов локализуется значительное количество хромоафинных параганглиев (рис. 1а), которые выполняют помимо хеморецепторной и нейроэндокринную функцию, выделяя в микроциркуляторное русло большое количество норадреналина, адреналина и регуляторных пептидов [3, 17, 7]. На основании экспериментальных исследований была создана

схема реконструкции хромоафинных параганглиев, располагающихся в аортально-пульмональной области, и изучен биохимический статус хромоафинных клеток (рис. 1б, в). Однако до настоящего времени оставалось неясным, в какой мере эти данные могут быть экстраполированы на человека.

В связи с этим представляется чрезвычайно важной и актуальной проблема выяснения нарушений иннервации и нейроэндокринной регуляции трофики стенки магистральных артериальных сосудов при таких широко распространенных и социально значимых заболеваниях, как атеросклероз и сахарный диабет.

В литературе имеется лишь небольшое число работ, посвященных изучению нарушений иннервации магистральных артерий при распространенном атеросклеротическом процессе и диабете [8, 42, 14], что объясняется значительной трудоемкостью классических нейроморфологических методических подходов и особенностями взятия материала и его фиксации, которые затруднительно учитывать во время хирургических вмешательств и при проведении плановой аутопсии.



Рис. 1. Нервные аппараты аортально-пульмональной области:

а – нервное сплетение аортально-пульмональной области кошки; б – схема реконструкции параганглиев в аортально-пульмональной области (на рисунке видно, что хромаффинные параганглии имеют общий источник кровоснабжения от коронарных артерий. Они представляют собой нейроэндокринные клубочковидные образования, состоящие из двух типов хромаффинных клеток, которые синтезируют и высвобождают в микроциркуляторное русло адреналин и норадреналин. Группы этих железистых клеток окружены синусоидными капиллярами); в – хромаффинный параганглий из адвентиции аорты кошки (рисунок с гистологического препарата).

Обработка: импрегнация азотнокислым серебром по Бильшовскому-Грос в модификации Е.И. Чумасова (а); нодофинная реакция на норадреналин (в). Ув.: $\times 300$ (а, в)

Имеются сведения, что при сахарном диабете происходит нарушение симпатической иннервации миокарда левого желудочка, клинически проявляющееся в электрической нестабильности миокарда; при этом отмечается снижение регенераторного потенциала симпатической нервной системы [40, 16]. Следовательно, одной из особенностей развития атеросклеротического процесса у больных сахарным диабетом можно считать раннее вовлечение симпатической части ПНС в патологический процесс, основные морфологические характеристики которого до настоящего времени не определены. Анализ литературы показывает, что механизмы нарушения автономной иннервации при атеросклерозе и сахарном диабете не вполне понятны и ждут своего выяснения. Решение поставленных задач позволило бы определить место нарушений автономной иннервации артерий в патогенезе атеросклероза и разработать более совершенные функциональные подходы к профилактике и лечению диабетической макроангиопатии.

В последние годы был предложен ряд новых методов определения функционального состояния нейронов ЦНС и ПНС, основанных на достижениях иммуноцитохимии. Часть из них позволяет дифференцированно выявлять различные структурные элементы ПНС с учетом их морфологии и медиаторной принадлежности. Это – иммуноцитохимические реакции на нейрональные белки промежуточных

филаментов (нейрофиламенты и периферин), синаптофизин, тирозингидроксилазу и некоторые др. Использование новых методических подходов и их стандартизация для исследования аутопсийного и операционного материала открывают широкие перспективы для анализа патологических изменений нервных аппаратов кровеносных сосудов (ганглиев, параганглиев, нервных сплетений, афферентных или рецепторных образований), происходящих при атеросклерозе и сахарном диабете.

БЕЛКИ НЕЙРОФИЛАМЕНТОВ

Нейрофиламенты – нитевидные образования (толщиной 8–10 нм) в цитоплазме нейрона. Нейрофиламенты, наряду с эпителиальными кератинами, десминовыми филаментами в мышцах, глиальными филаментами и виментиновыми филаментами клеток мезэнхимного происхождения, относятся к промежуточным филаментам. Термин «промежуточные филаменты» связан с тем, что эти волокна по толщине занимают промежуточное положение между другими компонентами цитоскелета: микротрубочками ($d \approx 24\text{--}25$ нм) и актиновыми филаментами ($d \approx 7\text{--}8$ нм). Считается, что нейрофиламенты содержатся исключительно в нейронах. Их функция – обеспечение медленного аксонального транспорта. Нейрофиламенты состоят из трех субъединиц, кото-

рые представляют собой полипептиды с N-концевым головным доменом, С-концевым хвостовым доменом и центральным стержневым доменом. Они различаются по молекулярной массе: низкомолекулярные белки нейрофиламентов (NF-L) с молекулярной массой 68–73 кД, средние – (NF-M) – 140–160 кД и высокомолекулярные (NF-H) – 195–200 кД [23, 38] и отличаются длиной С-концевого домена. Соотношение данных белков является важным условием для реализации функции нейрофиламентов. Сборка белков в общую структуру осуществляется в перикарионе, после чего нейрофиламенты транспортируются в аксон и фосфорилируются. Уровень фосфорилирования белков нейрофиламентов отражает региональную специализацию цитоскелета в нейронах. В эмбриогенезе вначале синтезируются NF-L и NF-M, позже формируются NF-H [38].

Иммуногистохимическое выявление белков нейрофиламентов эффективно используется в исследованиях структурной организации вегетативной нервной системы. Учитывая, что в норме во взрослом организме нейрофиламенты располагаются, главным образом, в аксонах нервных клеток, их выявление с помощью антител применяется при исследованиях иннервации различных органов [12] и нарушении иннервации при различных патологических процессах [33].

Собственный опыт использования иммуноцитохимической реакции на NF-L показывает, что с ее помощью удобно изучать морфологию и структурные перестройки нервных проводников как у лабораторных млекопитающих, так и у человека.

ПЕРИФЕРИН

Периферин – белок промежуточных филаментов с молекулярной массой 57 кД. В 1983 г. французские исследователи М.М. Portier и соавт. (1983–1984) [34] выделили из клеток периферической нервной системы белок, который получил название «периферин» и был представлен, как потенциальный маркер нейрональной дифференцировки клеток ПНС. J.M. Beaulieu и соавт. (1999) отмечают, что периферин обладает способностью самосборки и может кооперироваться с белками НФ, формируя сеть промежуточных филаментов [19]. По мнению М.М. Portier и соавт. (1993) [35], функции периферина связаны со стабилизацией диаметра аксона и обеспечением нормальной скорости проведения нервного импульса.

Показано, что периферин участвует в клеточной дегенерации. Известно, что нарушение метаболизма белков промежуточных филаментов приводит к патологии и гибели клеток. Например, при боковом амиотрофическом склерозе (ALS) в перикарионах и аксонах мотонейронов скапливаются белковые

агрегаты, называемые сфероидами. В состав этих агрегатов входят как белки НФ, так и периферин [26]. S. Millesamps и соавт. (2006) [29] показали, что при ALS экспрессия периферина увеличивается. Установлено, что сверхэкспрессия периферина вызывает нарушение транспорта белков НФ и приводит к блокированию anterograde аксонального транспорта. В результате формируются агрегаты нейрофиламентов в соме нейрона и аксонах. Все это приводит к патологии и гибели клеток [36, 18].

Использование иммуногистохимического метода выявления периферина позволяет изучать иннервацию различных органов [5, 28]. По данным наших исследований, в адвентиции крупных артериальных сосудов, в эндокарде, миокарде и эпикарде сердца у крысы и человека с помощью реакции на периферин удалось выявить различной толщины нервные стволы, пучки и сплетения аксонов, а также макро- и микроганглии (рис. 2а). Особенно густое нервное сплетение из различной толщины пучков периферинположительных аксонов обнаружено в соединительной ткани и жировой клетчатке эпикарда правого предсердия и ушка сердца человека.

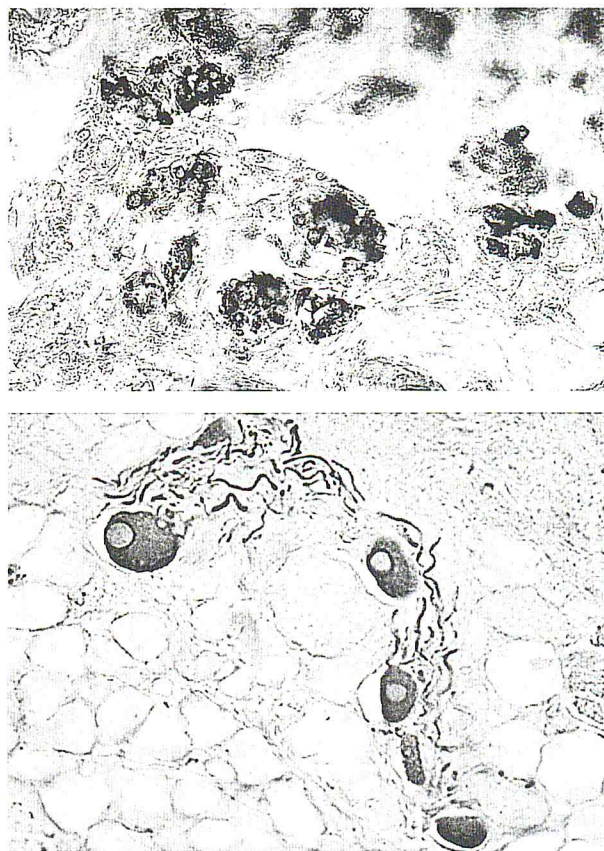


Рис. 2. Параганглии и парасимпатические нейроны в адвентиции аорты:

а – цепочка нейронов в составе нервного пучка; б – скопления хромаффинных клеток. Окраска: иммуноцитохимическая реакция на периферин (а) и синаптофизин (б), без подкраски. Ув.: $\times 400$ (а), $\times 200$ (б)

СИНАПТОФИЗИН

Синаптофизин считается главным интегральным белком мембрансинаптических пузырьков в нейронах ЦНС и ПНС, сетчатки и в нервно-мышечных синапсах. Вместе с синапсинами, синаптином и синаптотагмином, он составляет группу белков, которые участвуют в регуляции и осуществлении синаптической передачи. Синаптофизин был открыт и впервые охарактеризован в 1985 г. [43]. В настоящее время хорошо изучена его структура [15]. Это гликопротеин с молекулярной массой 38 кД. Функция синаптофизина – обеспечение контакта синаптического пузырька с цитоплазматической мембраной и участие в процессе экзо- и эндоцитоза медиатора при синаптической передаче. Будучи белком мембраны синаптических везикул, он используется как специфический маркер синапсов. Иммуногистохимическое выявление синаптофизина с помощью специфических моно- и поликлональных антител используется для оценки синаптогенеза, который является одним из процессов, характеризующих дифференцировку нервных клеток в онтогенезе [37, 30, 21] и при культивировании *in vitro* [41]. С помощью иммуногистохимической реакции на синаптофизин оценивают синаптическую плотность в нервной системе в различных модельных нейробиологических экспериментах [20, 25, 1]. С помощью этого маркера в различных тканях и органах млекопитающих были выявлены синаптофизинположительные нервные терминалы (СФПТ) [12].

Следует отметить, что синаптофизин экспрессируется не только в нервной ткани. Он, в отличие от синапсина 1, содержится в нейроэндокринных клетках. F. Navone и соавт. (1986) [31] показали высокую иммунореактивность к синаптофизину в хромафинных клетках надпочечника, эндокринных клетках желудка, островках Лангерганса в поджелудочной железе, в С-клетках щитовидной железы. В наших исследованиях показано, что нейроэндокринные клетки параганглиев аорто-пульмональной области человека селективно выявляются при помощи реакции на синаптофизин (рис. 26).

ТИРОЗИНГИДРОКСИЛАЗА

Тирозингидроксилаза (ТГ) является одним из ферментов, участвующих в синтезе катехоламинов, которые служат нейромедиаторами для нейронов симпатической нервной системы, иннервирующей кровеносные сосуды и другие внутренние органы [7]. Катехоламины синтезируются из аминокислоты тирозина в результате последовательных этапов реакций, катализируемых несколькими ферментами (тирозингидроксилазой, которая преобразует L-тирозин в L-3,4-диоксифенилаланин (L-ДОФА); ДОФА-дека-

рбоксилазой, которая преобразует L-ДОФА в дофамин; дофамин-β-гидроксилазой, которая преобразует дофамин в норадреналин; фенилэтаноламин-N-метилтрансферазой, которая преобразует норадреналин в адреналин). Реакцией, ограничивающей скорость данной последовательности процессов синтеза катехоламинов, является гидроксилирование тирозина тирозингидроксилазой с образованием L-ДОФА. ТГ имеет высокую субстратную специфичность и избирательную приуроченность к синтезу катехоламинов [24].

Преобразование L-ДОФА в дофамин катализируется ДОФА-декарбоксилазой. Этот фермент не имеет узкой субстратной специфичности и участвует в декарбосилировании других аминокислот, в том числе 5-окситриптофана – непосредственно предшественника серотонина, поэтому он носит более общее название «декарбоксилаза L-ароматических аминокислот» (ДААК) и выявляется как в дофаминергических, так и в серотонинергических нейронах [22].

Имеющиеся данные свидетельствуют, что биосинтез катехоламинов имеет только одну высокоспецифичную реакцию – гидроксилирование тирозина с образованием L-ДОФА, катализируемое тирозингидроксилазой. Поэтому локализация тирозингидроксилазы картирует места синтеза катехоламинов, а нейроны, содержащие данный фермент, являются катехоламинсинтезирующими или катехоламинергическими, т. е. использующими норадреналин, адреналин и дофамин в качестве нейротрансмиттера.

Применение иммуногистохимической реакции на ТГ расширяет возможности достоверного выявления и детального описания катехоламинергических структур нервной системы [39, 4].

В наших исследованиях показано, что реакция на ТГ может быть эффективно использована как для определения морфологии и структурных изменений симпатических нейронов и постганглионарных нервных волокон, так и для выявления параганглиев у человека.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНЫХ АППАРАТОВ АРТЕРИЙ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ранее в экспериментах, проведенных под руководством Владимира Анатольевича Нагорнева на модели гиперхолестеринемии (по Н.Н. Аничкову), был изучен верхний шейный симпатический ганглий (ВШСГ), мишенью иннервации которого, как известно, помимо прочих артериальных сосудов, являются сонные артерии [13]. Было установлено, при экспериментальном атеросклерозе в различных

структурах ВШСГ начинают развиваться различной степени тяжести дистрофические изменения. Они проявляются в хроматолизе цитоплазмы симпатических нейронов, вакуолизации и гибели митохондрий, структурных изменениях синапсов и капилляров. Выраженные изменения обнаруживаются также в наружной оболочке ганглия – перинеурии, эпителио-морфные слои которого подвергаются дегенерации. Были обнаружены дистрофические изменения в миелиновых оболочках преганглионарных нервных волокон и их аксонах. Высказано предположение, что в процессе гиперхолестеринемии мЛПНП (модифицированные липопротеиды низкой плотности) достаточно легко преодолевают гематоневральный барьер (синусоидные капилляры ганглия и периневральный эпителий) и проникают в ВШСГ. Это приводит к тяжелым деструктивным изменениям в нейронах и нервных волокнах: нарушается аксональный транспорт, прекращается синтез и доставка нейромедиаторов к гладкомышечным клеткам, изменяется нейротрофика стенки внутренней сонной артерии.

В клинических наблюдениях и при исследовании аутопсийного материала при атеросклерозе в адвентиции крупных артерий выявляются различные патологические изменения: воспалительные инфильтраты вокруг *vasa vasorum*, в соединительной ткани большое количество синусоидных капилляров со стазом эритроцитов, нервные пучки и стволы с отеком в эндоневрии и дистрофически измененные аксоны (рис. 3). При этом в интима тех же самых сосудов часто наблюдаются очаговые лимфоцитарно-макрофагальные инфильтраты, свидетельствующие о развитии воспалительного процесса. Иммуногистохимический анализ показал, что большинство вегетативных эфферентных и афферентных аксонов терминальных нервных сплетений, связанных с микрососудами *vasa vasorum* в адвентиции и в средней оболочке, подверглись гибели либо находятся в состоянии дегенерации. На это указывают находки картин распада синаптофизинположительных терминалей на мелкие фрагменты и зерна. С помощью реакции на нейрофиламенты при атеросклерозе были выявлены дистрофические изменения в нервных пучках и стволиках адвентициального нервного сплетения, распад миелиных и безмякотных нервных волокон и рецепторных окончаний.

Выраженные морфологические изменения присутствуют во всех оболочках. В адвентиции имеет место, наряду с гибелью *vasa vasorum*, перестройка сосудов с преобладанием синусоидных широких капилляров, отек соединительной ткани. Микрососуды в средней оболочке полностью отсутствуют. На их месте определяются тяжи видоизмененных клеток, возможно ангиогенной природы, которые располагаются между слоями гладкомышечных клеток. В

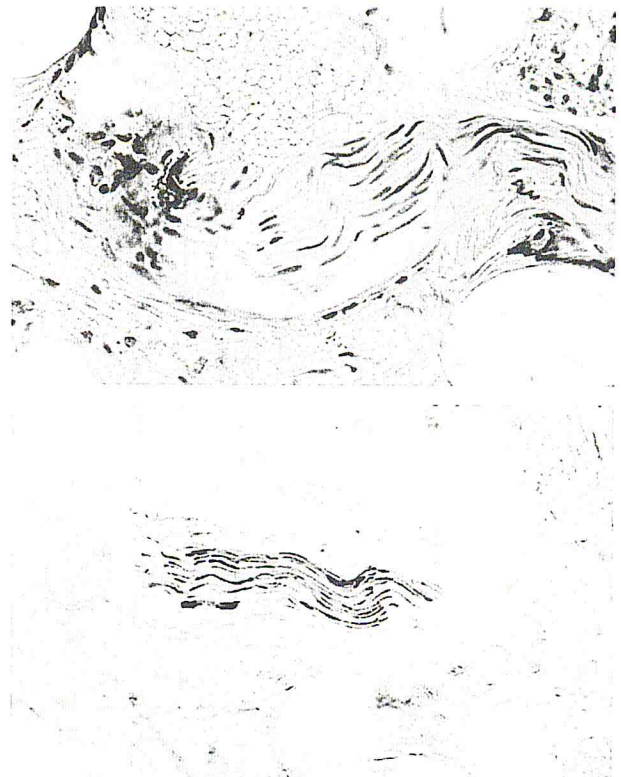


Рис. 3. Нервный ствол и нервный пучок в адвентиции артерии (атеросклероз, 46 лет):

а – отек субперинеурального пространства, группа клеток воспалительного инфильтрата в эндоневрии; б – дистрофические, измененные аксоны в нервном пучке.

Окраска: толуидиновый синий (а), иммуногистохимическая реакция на нейрофиламенты (б). Ув.: $\times 400$

медии отмечается сильный атерокальциноз и поля разряжения гладкомышечных клеток. Интима гипертрофирована, отечна, с большим количеством погибших клеточных элементов.

Наиболее тяжелые нейродегенеративные изменения наблюдались при сочетании двух патологических процессов – атеросклероза и диабета. Они, как правило, отмечены во всех оболочках стенки сосудов (рис. 4). В адвентиции брюшной аорты при диабете были выявлены выраженные дегенеративные и дистрофические изменения не только со стороны нервных аппаратов и микрососудов, но и собственной соединительной ткани. В последней наблюдаются распад пучков коллагеновых и эластических волокон, жировое перерождение, интенсивная гистиоцитарная реакция, отек ткани. Среди измененной соединительной ткани были обнаружены крупные и мелкие нервные стволы, редкие терминальные сплетения вокруг *vasa vasorum*, а также одиночные распадающиеся аксоны. Только в отдельных нервных стволиках в эндоневрии были обнаружены многочисленные нервные пучки с сохранившимися, интактного вида нервными волокнами. Такие нервные стволы, возможно, являются транзиторными, про-

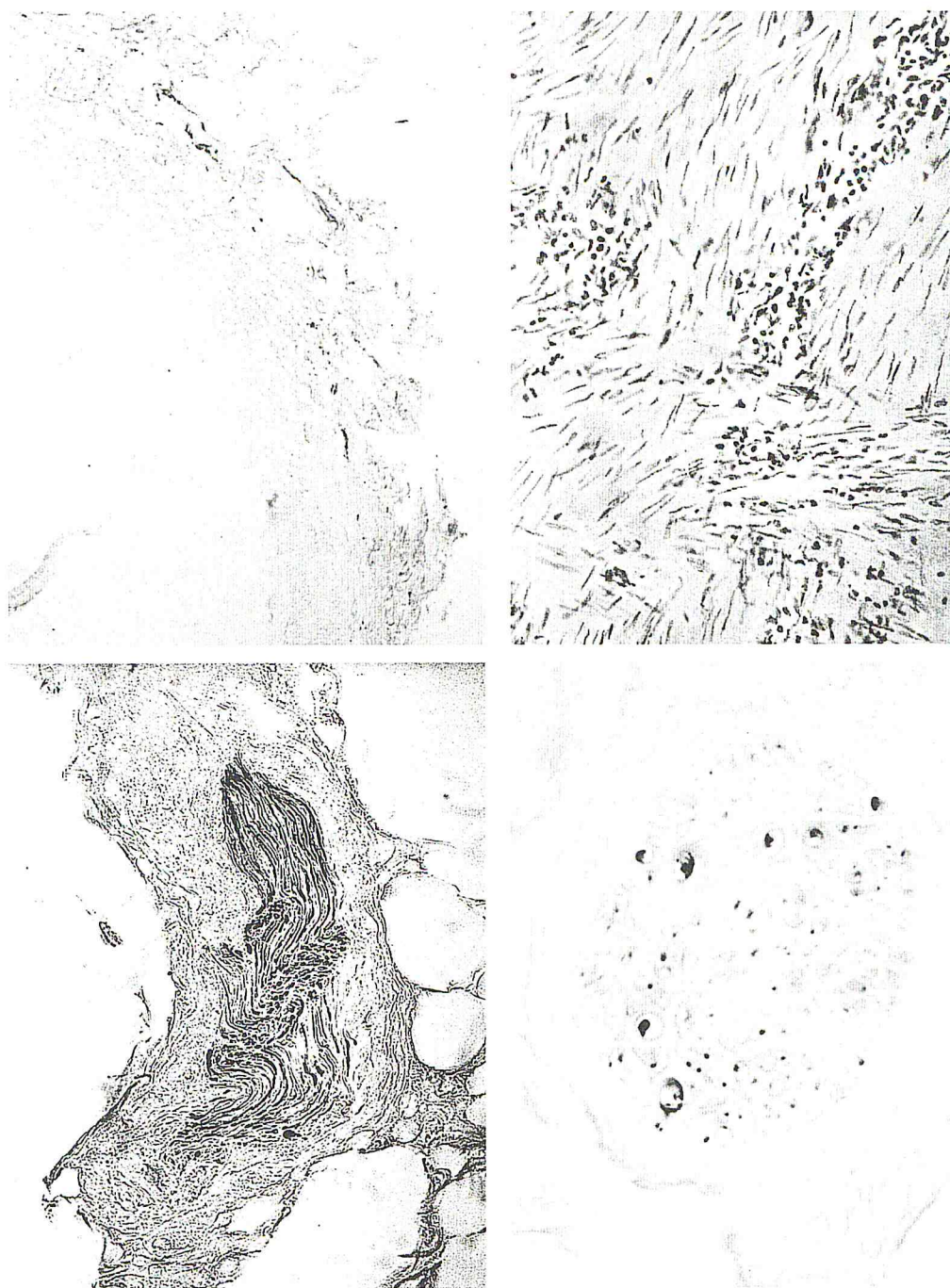


Рис. 4. Патологические изменения нервных аппаратов в стенке артерии при сахарном диабете: а – дегенерация СФПТ в адвентиции (стрелки) (61 год); б – инфильтраты на месте погибших vasa vasorum адвентиции аорты (61 год); в – нервный пучок в окружении гипертрофированной соединительнотканной оболочки из эпи- и перинервия (76 лет); г – гибель аксонов и остатки мякотных волокон в эндонервии нервного ствола (76 лет).
Окраска: иммуногистохимическая реакция на синаптофизин (а) и нейрофиламенты (в, г) с подкраской астровым синим; толуидиновый синий (б). Ув.: $\times 200$ (б, в); $\times 400$ (а, г)

ходящими вдоль сосуда в каудальном направлении, и их структура близка к норме. С другой стороны, рядом с ними часто встречаются такого же диаметра стволики, в которых большинство нервных волокон (миелинизированных и безмякотных) находятся на различных стадиях дистрофических изменений. Нередко обнаруживаются толстые и тонкие пучки и нервные стволики с запустевшим эндоневрием или

только с небольшим количеством аксонов, а также мумифицированные пучки с тяжами нейролеммоцитов. Следует отметить, что все пучки и стволики нервных волокон окружены гипертрофированными соединительнотканными оболочками, состоящими из эпи- и перинервия. Это, вероятно, одна из характерных особенностей изменений нервных стволов и пучков автономной нервной системы при диабете.

С увеличением возраста у больных диабетом в адвентициальной оболочке аорты наблюдаются еще более тяжелые, чем при атеросклерозе, нейропатологические изменения. В адвентиции выявляются дегенерирующие нервные стволы, пучки и терминальные сплетения, рецепторные окончания, усиливается перестройка сосудистого русла и гибель *vasa vasorum*; в средней оболочке в большей мере проявляются изменения со стороны ГМК, увеличивается количество эластических мембран и степень атерокальциноза, нарушается структура интимы. В ней наблюдается фиброз, сопровождающийся инвазией мелкоклеточных элементов, на границах интимы и средней оболочки появляется большое количество расслаивающихся эластических мембран и встречаются кристаллоидные образования.

В настоящей работе мы сконцентрировали внимание на адвентиции стенки артерий, обращая особое внимание на изучение не только нервных аппаратов, но и других клеточных и волокнистых компонентов соединительной ткани, включая и *vasa vasorum*. Последние, как известно, характерны для стенки магистральных артерий. P.J. Pagano и D.D. Gutterman (2007) [32] справедливо отмечают, что изучение морфологических изменений в адвентиции человека до сих пор неоправданно игнорировалось при исследовании сосудистой патологии. Кроме того, известно, что адвентиция, как и эпинеурый нервных стволов, является тканевым барьером сосудистой стенки, не только механическим, но и иммунологическим. В ее рыхлой соединительной ткани содержится много различных клеточных элементов, как оседлых, так и способных к миграции. По мнению ряда авторов [27, 32], морфологические изменения в адвентиции могут служить дифференциальными признаками для определения сосудистого заболевания (увеличение клеточности, гистиоцитарная реакция, воспалительная периваскулярная инфильтрация, повышенная продукция волокнистого компонента, липидоз).

Настоящее исследование, таким образом, определяет направление для дальнейших исследований, нацеленных на решение проблемы роли ПНС в развитии патологических процессов, протекающих в сосудистой стенке при атеросклерозе и сахарном диабете. Использование современных иммуногистохимических методов изучения нервных аппаратов открывает широкие перспективы для морфологического анализа проявлений нейровегетативной дисфункции и дисрегуляции адаптивных процессов, развивающихся в ответ на гипергликемию и гиперхолестеринемию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные с помощью нейрогистологических и иммуногистохимических методов данные уточняют

и расширяют наши знания об особенностях иннервации артериальных сосудов. Они отражают сложные механизмы нервной и нейроэндокринной регуляции, кровообращения.

Установлено, что в магистральных артериальных сосудах аортально-пульмонарной области нервные сплетения, ганглии и хромаффинные параганглии локализуются исключительно в адвентиции (наружной соединительнотканной оболочке). Вместе с *vasa vasorum* нервные аппараты и нейроэндокринные параганглии обеспечивают регуляцию трофики средней и внутренней оболочек сосудов, поддерживают тканевую гомеостаз и уровень дифференцировки их соединительнотканых структур и гладкомышечных клеток.

Нейроморфологические исследования, проведенные на клиническом материале, показали, что при атеросклерозе и диабете в стенке магистральных артериальных сосудов, на фоне гиперлипидемии, гипергликемии, атерокальциноза, формирования бляшек, развиваются различной степени патологические изменения со стороны нервных аппаратов и *vasa vasorum*.

Результаты работы свидетельствуют о перспективности использования современных иммуноморфологических подходов к изучению нейродегенеративных процессов, наблюдаемых в структурах ПНС при сахарном диабете и атеросклерозе.

Литература

1. Гилерович Е.Г., Мошонкина Т.Р., Федорова Е.А. и др. Морфофункциональная характеристика поясничного утолщения спинного мозга крысы // Морфология. 2007. Т. 132. № 5. С. 33–37.
2. Григорьева Т.А. Иннервация кровеносных сосудов. М.: Медгиз, 1954. 375 с.
3. Говырин В.А., Леонтьева Г.Р. Медиаторные механизмы регуляции кровеносных сосудов // Физиология кровообращения. Регуляция кровообращения. Л.: Наука, 1985. С. 154–185.
4. Коржевский Д.Э., Григорьев И.П., Отеллин В.А. Иммуногистохимическое выявление катехоламинэргических структур в парафиновых срезах головного мозга крысы после различных способов фиксации // Морфология. 2005. Т. 127. № 1. С. 63–64.
5. Кривова Ю.С., Барабанов В.М., Савельева Е.С., Савельев С.В. Нейроэндокринные комплексы в поджелудочной железе нутрии (*Myocastor coypus*) (иммуногистохимическое исследование) // Морфология. 2009. Т. 135. № 3. С. 59–63.
6. Мотавкин П.А., Черток В.М. Гистофизиология сосудистых механизмов мозгового кровообращения. М.: Медицина, 1980. 200 с.
7. Ноздрачев А.Д., Чумасов Е.И. Периферическая нервная система. СПб.: Наука, 1999. 281 с.

8. Серанова А.И. О роли нервных и эндокринных нарушений в развитии гиперхолестеринемии и атеросклероза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Л., 1970. 35 с.
9. Смиттен Н.А. Симпато-адреналовая система в фило- и онтогенезе позвоночных. М.: Наука, 1972. 347 с.
10. Хабарова А.Я. Иннервация сердца и кровеносных сосудов. Л.: Наука, 1975. 167 с.
11. Черток В.М., Коцюба А., Бабиц Е.В. Эфферентная иннервация артерий мягкой оболочки мозга человека при артериальной гипертензии // Морфология. 2009. Т. 135. № 3. С. 35–41.
12. Чумасов Е.И., Петрова Е.С., Коржевский Д.Э. Иммуногистохимическое исследование иннервации сердца крысы // Морфология. 2009. Т. 135. № 2. С. 33–37.
13. Чумасов Е.И., Селиверстова В.Г., Светикова К.М. Ультраструктурные изменения в симпатическом ганглии при экспериментальной гиперхолестеринемии // Морфология. 1994. Т. 106. № 4–6. С. 92–100.
14. Швалев В.Н., Сосунов А.А., Гуски Г. Морфологические основы иннервации сердца. М.: Наука, 1992. 366 с.
15. Arthur C.P., Stowell M.H. Structure of synaptophysin: a hexameric MARVEL-domain channel protein // Structure. 2007. Vol. 15. № 6. P. 707–714.
16. Bengel F.M., Ueberfuhr P., Schäfer D. et al. Effect of diabetes mellitus on sympathetic neuronal regeneration studied in the model of transplant reinnervation // J. Nucl. Med. 2006. Vol. 47. № 9. P. 1413–1419.
17. Boke P. The paraganglia. Berlin etc.: Springer, 1982. 315 p.
18. Beaulieu J.M., Nguyen M.D., Julien J.P. Late onset of motor neurons in mice overexpressing wild-type peripherin // J. Cell. Biol. 1999. Vol. 147. № 3. P. 531–544.
19. Beaulieu J.M., Robertson J., Julien J.P. Interactions between peripherin and neurofilaments in cultured cells: disruption of peripherin assembly by the NF-M and NF-H subunits // Biochem. Cell. Biol. 1999. Vol. 77. № 1. P. 41–45.
20. Chou A.K., Muhammad R., Huang S.M. et al. Altered synaptophysin expression in the rat spinal cord after chronic constriction injury of sciatic nerve // Neurosci. Lett. 2002. Vol. 333. № 3. P. 155–158.
21. Glantz L.A., Gilmore J.H., Hamer R.M., Liederman J.A., Jarskog L.F. Synaptophysin and postsynaptic density protein 95 in the human prefrontal cortex from mid-gestation into early adulthood // Neuroscience. 2007. Vol. 149. № 3. P. 582–591.
22. Hokfelt T., Fuxe K., Goldstein M. Application of immunohistochemistry to studies on monoamine cell systems with special reference to nervous tissues // Ann. N.Y. Acad. Sci. 1975. Vol. 254. P. 407–432.
23. Hoffman P.N., Lasek R.J. The slow component of axonal transport. Identification of major structural polypeptides of the axon and their generality among mammalian neurons // J. Cell. Biol. 1975. Vol. 66. № 2. P. 351–366.
24. Kuhar M.J., Couceyro P.R., Lambert P.D. Catecholamines // Basic Neurochemistry: Molecular Cellular and Medical Aspects / Siegel G.J., Agranoff B.W., Albers R.W., Fisher S.K., Uhler M.D., eds. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999. P. 243–261.
25. Li G.L., Farooque M., Isaksson J., Olsson Y. Changes in synapses and axons demonstrated by synaptophysin immunohistochemistry following spinal cord compression trauma in the rat and mouse // Biomed. Environ. Sci. 2004. Vol. 17. № 3. P. 281–290.
26. Liem R.K., Messing A. Dysfunctions of neuronal and glial intermediate filaments in disease // J. Clin. Invest. 2009. Vol. 119. № 7. P. 1814–1824.
27. Maiellaro K., Taylor W.R. The role of the adventitia in vascular inflammation // Cardiovasc. Res. 2007. Vol. 75. № 1. P. 640–648.
28. Mathiau P., Escurat M., Aubineau P. Immunohistochemical evidence for the absence of central neuron projection to pial blood vessels and dura mater // Neurosci. 1993. Vol. 52. № 3. P. 667–676.
29. Millecamps S., Robertson J., Lariviere R., Mallet J., Julien J.P. Defective axonal transport of neurofilament proteins in neurons overexpressing peripherin // J. Neurochem. 2006. Vol. 98. № 3. P. 926–938.
30. Nag T.S., Wadhwa S. Differential expression of syntaxin-1 and synaptophysin in the developing and adult human retina // J. Biosci. 2001. Vol. 26. № 2. P. 179–191.
31. Navone F., Jahn R., Di Gioia G. et al. Protein p38: An Integral membrane protein specific for small vesicles of neurons and neuroendocrine cells // J. Cell. Biol. 1986. Vol. 103. № 6. P. 2511–2527.
32. Pagano P.J., Gutterman D.D. The adventitia: the outs and ins of vascular disease // Cardiovasc. Res. 2007. Vol. 75. № 4. P. 636–639.
33. Park A.M., Armin S., Azarbal A. et al. Distribution of cardiac nerves in patients with diabetes mellitus: an immunohistochemical postmortem study of human hearts // Cardiovasc. Pathol. 2002. Vol. 11. № 6. P. 326–331.
34. Portier M.M., de Nechaud B., Gros F. Peripherin, a new member of the intermediate filament protein family // Dev. Neurosci. 1984. Vol. 6. № 6. P. 335–344.
35. Portier M.M., Escurat M., Lamdon F., Djabali K., Bousquet O. Peripherin and neurofilaments: expression and role during neural development // C. R. Acad. Sci. III. 1993. Vol. 316. № 9. P. 1124–1140.
36. Robertson J., Beaulieu J.M., Doroudchi M.M. et al. Apoptotic death of neurons exhibiting peripherin aggregates is mediated by the proinflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha // J. Cell Biol. 2001. Vol. 155. № 2. P. 217–226.

37. Roudenok V., Kuhnel W. The development of synaptophysin immunoreactivity in the human sympathetic ganglia // *Ann. Anat.* 2001. Vol. 183. № 4. P. 345–351.
38. Sawant L.A., Hasgekar N.N., Vyasrayani L.S. Developmental expression of neurofilament and glial filament proteins in rat cerebellum // *Int. J. Dev. Biol.* 1994. Vol. 38. № 3. P. 429–437.
39. Skagerberg G., Meister B., Hokfelt T. et al. Studies on dopamine-, tyrosine hydroxylase- and aromatic L-amino acid decarboxylase-containing cells in the rat diencephalon: comparison between formaldehyde-induced histofluorescence and immunofluorescence // *Neurosci.* 1988. Vol. 24. № 2. P. 605–620.
40. Stevens M.J., Raffel D.M., Allman K.C. Cardiac sympathetic dysinnervation in diabetes implications for enhanced cardiovascular risk // *Circulation.* 1998. Vol. 98. № 10. P. 961–968.
41. Tarsa L., Balkowiec A. Nerve growth factor regulates synaptophysin expression in developing trigeminal ganglion neurons in vitro // *Neuropeptides.* 2009. Vol. 43. № 1. P. 47–52.
42. Tsujimura T., Nunotani H., Fushimi H., Inoue T. Morphological changes in autonomic ganglionic cells of the heart in diabetic patients // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1986. Vol. 2. № 3. P. 133–137.
43. Wiedenmann B., Franke W.W. Identification and localization of synaptophysin, an integral membrane glycoprotein of M 38000 characteristic of presynaptic vesicles // *Cell.* 1985. Vol. 41. № 1. P. 1017–1028.