

УДК: 616.64:612.826.4:616-092.9

ДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНОВ МЕДИАЛЬНОГО АРКУАТНОГО ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО ЯДРА В МОДЕЛИ МУЖСКОГО ГИПОГОНАДИЗМА

© Ю.Н. Ходулева¹, З.П. Асауленко², А.А. Байрамов¹, И.Л. Никитина¹, А.В. Дробленков²¹ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России, Санкт-Петербург;²ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Изучение реактивных изменений клеток медиального аркуатного ядра при экспериментальном гипогонадизме и степени коррекции этих изменений после терапии тестостероном необходимо для более глубокого понимания механизмов эндокринного взаимодействия гонад и гонадолибериновых центров в процессе полового созревания. Целью настоящей работы было установление количественных, структурных изменений нейронов, пространственных глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений в медиальном аркуатном ядре при экспериментальном гипогонадизме и степени коррекции этих изменений после терапии тестостероном. У самцов крыс линии Вистар индуцировали гипогонадизм (модель создана путем удаления одной гонады на 2–3-й день постнатальной жизни) и исследовали гистологические срезы медиального аркуатного гипоталамического ядра у животных пубертатного возраста (2 мес.) при отсутствии терапии и после коррекции тестостероном. Контрольную группу составляли интактные животные пубертатного возраста. Установлено, что после экспериментального угнетения продукции тестостерона у новорожденных самцов крыс в медиальном аркуатном гипоталамическом ядре крыс пубертатного возраста развиваются дегенеративные (дистрофические, атрофические) и компенсаторно-приспособительные изменения. Первые выражаются сокращением доли и уменьшением площади малоизмененных нейронов, сморщиванием, гиперхромией, гипохромией, ростом удельного количества теневидных нейронов. Вторые выражаются признаками активации глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений. Многие реактивные изменения клеток подвержены компенсационной коррекции в периоде половой зрелости.

Ключевые слова: медиальное аркуатное ядро; гипогонадизм; нейроны; реактивные изменения.

DEGENERATIVE CHANGES OF THE MEDIAL ARCUATE HYPOTHALAMIC NUCLEUS NEURONS IN THE MALE HYPOGONADISM MODEL

© Yu.N. Khodulaeva¹, Z.P. Asaulenko², A.A. Bayramov¹, I.L. Nikitina¹, A.V. Drobilenkov²¹North-West Federal Medical Research Center, Saint Petersburg, Russia;²Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Russia

Abstract. The study of patterns of hormonal regulation of sexual development of adolescents including mechanisms of physiological and pathological changes in the rate of maturation of the hypothalamic-pituitary-gonadal axis remains the subject of active research interest. The study of reactive changes of the medial arcuate nucleus of cells in experimental hypogonadism and degree of correction of these changes after testosterone therapy is necessary for a better understanding of the mechanisms of endocrine interaction gonads and gonadoliberin centers during puberty. The aim of this article was to determine the quantitative, structural changes of neurons, glio-neuronal and interneuronal relationships in the medial arcuate nucleus in experimental hypogonadism and the degree of correction of these changes after testosterone therapy. In male Wistar rats induced hypogonadism (model created by the removal of one gonad on postnatal day 2–3), and histological sections were examined medial hypothalamic arcuate nucleus puberty animals (2 months) and the absence of treatment with testosterone after correction. The control group consisted of intact animals puberty. It was found that after the experimental inhibition of testosterone production in newborn male rats in the medial hypothalamic arcuate nucleus of rat puberty develop degenerative (degenerative, atrophic) and compensatory-adaptive changes. First expressed in the reduction of the share and the decrease in the normochromic neurons area, wrinkling, the growth of the share of shadowly neurons. The latter expressed signs of activation glio-neuronal and interneuronal relations. Many reactive changes in the cells exposed to compensatory adjustment in the period of puberty.

Key words: medial arcuate nucleus; hypogonadism; neurons; reactive changes.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Изучение закономерностей гормональной регуляции полового развития подростков, включая

механизмы физиологического и патологического изменения скорости созревания гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, остается предме-

том активного исследовательского интереса [5, 6]. Благодаря серии исследований, выполненных в последние годы, стали более понятны генетические и эпигеномные механизмы центрального (гипогонадотропного) гипогонадизма — задержки полового созревания особей обоего пола, вызванных недостаточностью выработки гонадолиберинов. Речь идет о последовательном включении генов «верхнего и нижнего эшелона» («upstream» и «downstream» гены) в цепи нейронов мелкоклеточных гипоталамических ядер [15]. Продуктами транскрипционной активности этих генов являются нейромедиаторы, влияющие на выработку гонадолиберина. К их числу относятся глутамат, нейрокинин В, динорфин, гамма-аминобутират и семейство кисспептинов [12, 14, 17].

Известно также, что уровень половых стероидов изменяет выработку гонадолиберина нейронами мелкоклеточных гипоталамических ядер по принципу отрицательной обратной связи как за счет связывания рецепторов стероидов самими нейросекреторными клетками, так и через рецепторы к медиаторам (кисспептинам) ассоциативных клеток этих же ядер [9]. Поэтому экспериментальное снижение концентрации тестостерона, вызывающее задержку полового развития (гипогонадизм), оказывает также многофакторное биохимико-физиологическое влияние и на нейроны мелкоклеточных гипоталамических ядер.

Изменения строения нейронов, количества их патологических форм, пространственных глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений в гипоталамических ядрах при моделировании периферического гипогонадизма до настоящего времени остаются слабо изученными. Между тем эти изменения, установленные в комплексе после моделирования воздействия ишемии и интоксикаций на разные мозговые центры, зарекомендовали себя как чувствительные и пластические [1, 2, 3]. Знание степени развития этих изменений клеток в аркуатных гипоталамических ядрах — одном из главных источников выработки гонадолиберина — при гипогонадизме, и возможности коррекции этих изменений способствовали бы более глубокому пониманию механизмов эндокринного взаимодействия гонад и гонадолибериновых центров в процессе полового созревания.

Целью настоящего исследования является установление количественных, структурных изменений нейронов, пространственных глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений в медиальном аркуатном ядре при экспериментальном гипогонадизме и степени коррекции этих изменений после терапии тестостероном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для моделирования мужского гипогонадизма у 14 новорожденных самцов-крыс линии Вистар в возрасте 2–3 дней (масса 6–7 г) под кратковременным эфирным наркозом удаляли одну гонаду. У животных первой экспериментальной группы (7 крыс), таким образом, было индуцировано устойчивое снижение выработки тестостерона (гипогонадизм). Животным другой группы (7 крыс) после аналогичной операции в возрасте 4 месяцев (половозрелые особи) ежедневно, курсом 10 дней, внутримышечно вводили раствор тестостерона пропионата из расчета 3–5 мг/кг (гипогонадные самцы с лечением). Контролем служили интактные животные (7 крыс). В возрасте 4 месяцев и 10 дней всех крыс умерщвляли путем декапитации с использованием гильотины после содержания в парах медицинского эфира в течение 10 минут. Эксперимент был осуществлен в весенне-летний период, когда резко возрастает экспрессия рецепторов к тестостерону у различных тканевых клеток [11]. В ходе подготовки и проведения эксперимента были соблюдены принципы гуманного отношения к лабораторным животным в соответствии с «Руководящими методическими материалами по экспериментальному и клиническому изучению новых лекарственных средств» (1984), «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации (приказ МЗ РФ от 2003 г. № 267).

Объектом исследования было медиальное аркуатное ядро — наиболее крупный подотдел аркуатного ядерного комплекса, который устанавливали при микроскопии пробных неокрашенных парафиновых фронтальных срезов согласно стереотаксическому атласу [16]. После окрашивания срезов по Нисслю в площади 0,01 мм² правого и левого медиального аркуатного ядра у каждой особи (n, общее количество подсчетов =14) определяли фенотип нейронов согласно классификации Ю. М. Жаботинского [4]. Раздельно подсчитывали количество неизмененных, гипохромных, сморщенных гиперхромных и теневидных клеток, устанавливали площадь малоизмененных нейронов. Определяли также количество групп нейронов (группой считали скопление клеток, расстояние между телами которых не превышало 2 мкм) и глиоцито-нейрональный индекс (отношение числа сателлитной формы олигодендроцитов и астроцитов к числу жизнеспособных нейронов — неизмененных, гипохромных и пикноморфных). Морфометрию проводили с помощью программы Imagescope (Russia). Различия средней величины и ее ошибки считали значимыми при $p < 0,05$.

ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

Лево- и правостороннее медиальные аркуатные гипоталамические ядра у взрослых интактных крыс обладали наиболее крупными размерами, в сравнении с остальными ядрами аркуатного комплекса; тела их нейронов, визуально, также были крупнее, чем клетки соседних ядер, располагались компактно и относительно равномерно (рис. 1). Большинство тел нейронов медиального аркуатного ядра характеризовалось звездчатой формой; они обладали отчетливыми, ровными, слегка выпуклыми контурами клеточной поверхности. Значительная часть поверхности ядер этих клеток была ровной, выпуклой, на некоторых небольших участках содержала неглубокие инвагинации ядерной оболочки. Хроматофильная субстанция имела вид плотно упакованных глыбок, занимала большую часть цитоплазмы, располагаясь преимущественно вблизи ядра. Основание отростков и небольшие участки цитоплазмы

вблизи клеточной мембранны были просветлены (рис. 2 а). Данные нейроны были идентифицированы как неизмененные (нормохромные). Единичные нейроны имели вид просветленных, лишенных хроматофильной субстанции, некоторые из них выглядели сморщенными, имели участки стертости клеточной поверхности. Другая часть нейронов с просветленными цитоплазмой и ядром значительных изменений не имели. Ядерный хроматин этих клеток, как и неизмененных, был конденсирован, преимущественно на периферии ядерной оболочки; крупное ядрышко, более светлое, чем у неизмененных нейронов, было обычно смещено к ядерной оболочке. Данные нейроны обозначались как гипохромные клетки. Среди нейронов определялись также единичные сморщеные клетки с гиперхромными ядром и цитоплазмой. Осевой отросток или тело такого нейрона могли выглядеть штопорообразно скрученными и не содержать различимого ядра. Те-

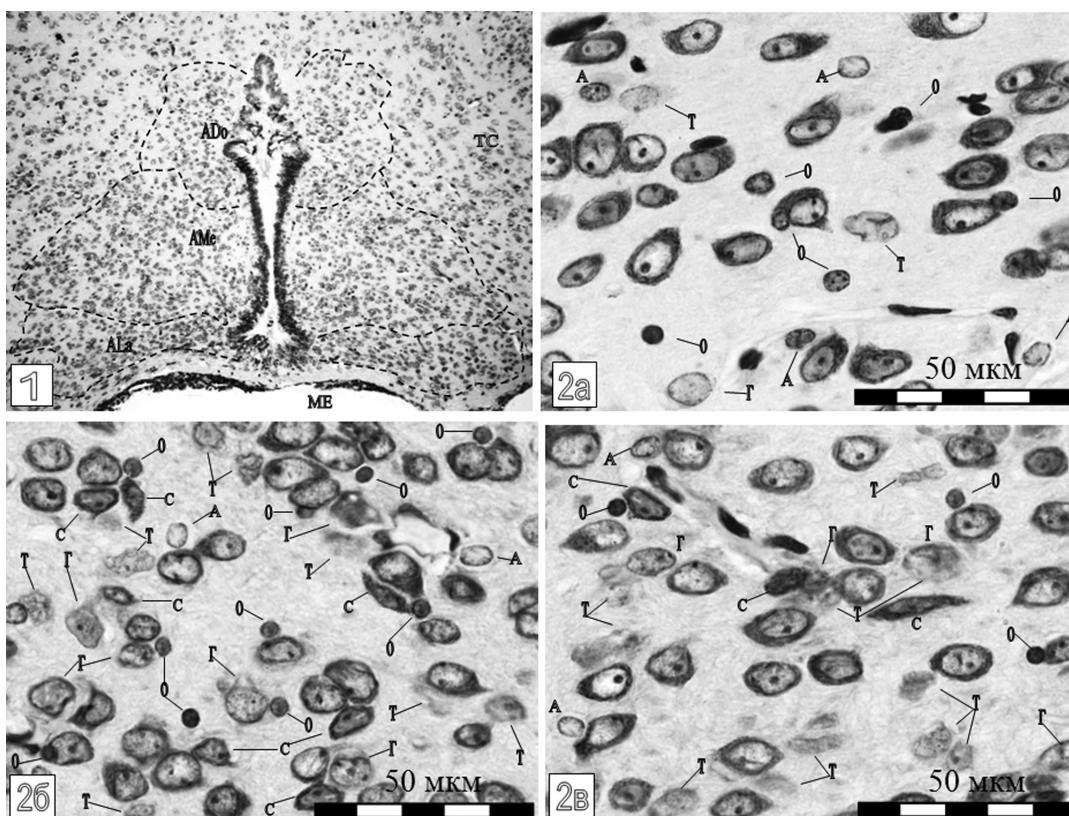


Рис. 1. Аркуатный ядерный комплекс, установленный в результате сопоставления фронтальных срезов промежуточного мозга интактных половозрелых крыс с картами стереотаксического атласа головного мозга крыс Paxinos G. and Watson C. (1998). Ado – аркуатное дорсальное ядро, Ala – аркуатное латеральное ядро, AMe – аркуатное медиальное ядро, ME – срединное возвышение, ТС – область серого бугра, 3v – полость желудочка. Окраска методом Нисселя, ок. $\times 10$, об. $\times 10$

Рис. 2. Реактивные изменения нейронов и глиоцитов аркуатного медиального ядра у взрослых крыс при моделировании периферического гипогонадизма (б), его терапии тестостероном (в) в сравнении с нормой (а). Патологически измененные нейроны: Г – гипохромные, С – сморщеные гиперхромные, Т – клетки-«тени». Другие обозначения: А – астроциты, О – олигодендроциты. Малоизмененные (нормохромные) нейроны не обозначены. Окраска методом Нисселя, ок. $\times 10$, об. $\times 100$

Таблица 1

Количество и долевое соотношение субпопуляций нейронов в медиальном аркуатном ядре гипоталамуса на площади $0,01 \text{ мм}^2 (\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$

Воздействие	Количество и доля нейронов в популяции (количество исследованных площадей, $m=14$)				Суммарное количество нейронов
	Малоизменённых	Гипохромных	Сморщенных	Теневидных	
Нет (контроль)	$18,8 \pm 2,4$ $81,9 \pm 3,5\%$	$1,0 \pm 0,3$ $4,5 \pm 1,8\%$	$0,5 \pm 0,1$ $2,2 \pm 0,7\%$	$1,8 \pm 0,5$ $11,4 \pm 3,3\%$	100 %
Гипогонадизм	$11,3 \pm 1,1$ $40,5 \pm 4,5\%*$	$4,6 \pm 0,6$ $15,3 \pm 1,6\%*$	$7,1 \pm 0,7$ $24,2 \pm 1,8\%*$	$6,0 \pm 0,8$ $20,0 \pm 1,9\%*$	100 %
Терапия тестостероном	$12,2 \pm 1,4$ $55,9 \pm 4,3\%*$	$2,3 \pm 0,7$ $8,5 \pm 2,7\%**$	$0,9 \pm 0,3$ $4,2 \pm 1,5\%**$	$6,9 \pm 1,3$ $30,4 \pm 1,2\%*$	100 %

* — различия с параметрами клеток в контроле значимы ($p < 0,05$); ** — различия с параметрами клеток при гипогонадизме значимы ($p < 0,05$); m — количество наблюдений

Таблица 2

Площадь тел малоизмененных нейронов и показатели напряженности межклеточных взаимоотношений в медиальном аркуатном ядре гипоталамуса на площади $0,01 \text{ мм}^2 (\bar{X} \pm S_{\bar{X}})$

Воздействие	Площадь тел малоизмененных нейронов, $\mu\text{м}^2$	Количество групп нейронов	Глиоцито-нейрональный индекс
	$m=30$	$m=14$	$m=14$
Нет (контроль)	$423,0 \pm 31,41$	$2,03 \pm 0,74$	$0,23 \pm 0,05$
Гипогонадизм	$318,8 \pm 47,7*$	$7,41 \pm 0,91*$	$0,32 \pm 0,04*$
Терапия тестостероном	$405,9 \pm 33,0**$	$1,62 \pm 1,02**$	$0,30 \pm 0,04*$

* — различия с параметрами клеток в контроле значимы ($p < 0,05$); ** — различия с параметрами клеток при гипогонадизме значимы ($p < 0,05$); m — количество наблюдений

невидные нейроны обладали стертymi контурами поверхности тела и ядерной оболочки, были, сморщены. Они часто имели вид сморщенных слабо окрашенных фрагментов ядерной оболочки (апоптотических телец). Распределение абсолютного и удельного количества фенотипических форм нейронов, параметры площади тел малоизмененных нейронов и количества групп нейронов уточнены в таблицах 1 и 2. Глиоцито-нейрональный индекс составил $0,23 \pm 0,05$ отн. ед.

В результате моделирования устойчивого снижения выработки тестостерона в неонатальном периоде среди нейронов медиальных аркуатных ядер взрослых крыс были выявлены значительные патологические нарушения (рис. 2 б). Нейроны, изменившие в наименьшей степени (малоизмененные), содержали цитоплазму визуально меньшего размера (более узкую), чем у интактных крыс. В ней, однако, глыбки хроматофильной субстанции были различимы, располагались компактно и равномерно, исключая основание главных отростков. Светлое ядро неизмененной формы содержало крупное ядрышко, у многих клеток определявшееся вблизи внутренней поверхности ядерной оболочки.

Гипохромные, сморщенные гиперхромные и теневидные нейроны по строению не отличались от соответствующих фенотипических форм у интактных крыс, но были значительно увеличены в количестве ($p < 0,05$). Соответственно, доля малоизмененных нейронов в основной экспериментальной (гипогонадной) группе сократилась в 2 раза (табл. 1). Площадь тел малоизмененных нейронов также значительно сократилась; многие клетки были объединены в группы, причем в группе могли состоять наряду с малоизмененными нейронами другие формы жизнеспособных клеток — гипехромные и сморщенные гиперхромные (табл. 2). Количество клеток сателлитов и глиоцито-нейрональный индекс значительно увеличились.

В результате терапии гипогонадных крыс тестостероном большинство нейронов медиальных аркуатных ядер обладало признаками малоизмененных (рис. 2 в). Эти нейроны выглядели более крупными, чем в основной экспериментальной группе, содержали многочисленные глыбки хроматофильной субстанции в хорошо выраженной цитоплазме и не были склонны к образованию групп. Удельное количество гипохромных и сморщенных гиперхром-

ных клеток существенно не различалось с данным параметром у интактных крыс (табл. 1 и 2), тогда как доля теневидных нейронов в медиальном аркуатном ядре у животных обеих экспериментальных групп многократно превышала этот параметр у здоровых животных ($p < 0,05$).

Площадь тел малоизмененных нейронов и количество групп нейронов после терапии тестостероном значительно уменьшились, по сравнению с этими параметрами у животных гипогонадной группы без лечения, и оказались близкими по значению с параметрами у интактных крыс ($p > 0,05$). Терапия тестостероном значительно не изменила глиоцито-нейрональный индекс, который у животных обеих экспериментальных групп оказался значительно выше, чем у контрольных животных ($p > 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Наличие в медиальном аркуатном ядре интактных крыс наряду с незмененными нейронами определенного числа измененных клеток может свидетельствовать о незавершенности процесса программируемой гибели нейронов у молодых взрослых крыс. Эти данные согласуются с результатами исследований различных отделов мезокортиколимбической дофаминергической системы и неокортекса здоровых людей и крыс разного возраста [1, 2].

Комплекс признаков дегенеративных изменений нейронов медиального аркуатного ядра, установленный в условиях устойчивого дефицита тестостерона у крыс пубертатного возраста, по-видимому, обусловлен значительным ослаблением синтетических процессов. В этом убеждают недавно полученные экспериментальные доказательства. Оказалось, в частности, что тестостерон после связывания с рецепторами различных тканевых клеток способствует раскрытию ионных каналов клеточных мембран, увеличению их электрического потенциала [8], усиливает синтез ДНК и рибосомальной РНК [10].

Многократное увеличение числа сморщенных гиперхромных нейронов, уменьшение площади тел малоизмененных клеток могут быть обусловлены сгущением органелл и структурных компонентов ядра. Эти признаки обычно сочетаются с разрастанием сети промежуточных филаментов скелета и являются необратимыми признаками атрофии (склероза) клетки [4]. Также многократно увеличенным оказалось удельное количество гибнущих и погибших нейронов (клетки-«тени»). Значительное увеличение доли гипохромных нейронов может свидетельствовать об их возросшей функциональной

нагрузке [4]. Обычно этот фенотип нейронов при патологических состояниях относят к обратимым проявлениям дистрофии [1, 4].

Рост числа групп нейронов и глиоцито-нейронального индекса, по-видимому, следует рассматривать как неспецифическую компенсаторно-приспособительную реакцию этих клеток в ответ на их дегенеративные изменения, обусловленные снижением концентрации тестостерона. Известно, что глиоциты и нейроны способны обмениваться рядом жизненно важных микро- и макромолекул, таких как глюкоза, РНК [7], нейронотрофического глиального фактора [18], при этом объединяясь в группы [1, 2, 3]. Тысячи ассоциативных нейронов обонятельной булавы в головном мозге взрослых крыс, например, изменяют свои пространственные взаимоотношения ежесуточно [13]. Механизмом перегруппировки этих клеток авторы считают перестройку множества синаптических связей в результате гибели, поступления новой генерации нейронов из субвентрикулярной зоны и установления новых контактов клеток *in situ*.

Компенсаторно-приспособительные и многие дегенеративные изменения нейронов при моделировании недостаточности тестостерона были устранены в результате компенсации этой недостаточности. Причина сохранения высокого процента клеток-«теней» в аркуатном ядре при терапии тестостероном гипогонадного состояния не вполне понятна. Однако она может свидетельствовать о высокой чувствительности процесса программируемой гибели нейронов к колебаниям концентрации этого гормона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, после экспериментального угнетения продукции тестостерона у новорожденных самцов крыс в медиальном аркуатном гипоталамическом ядре крыс пубертатного возраста развиваются дегенеративные (дистрофические, атрофические) и компенсаторно-приспособительные изменения. Первые выражаются сокращением доли и уменьшением площади малоизмененных нейронов, сморщиванием, гиперхромией, гипохромией, ростом удельного количества теневидных нейронов. Вторые выражаются признаками активации глио-нейрональных и межнейрональных взаимоотношений. Многие реактивные изменения клеток подвержены компенсационной коррекции в периоде половой зрелости.

Патологически измененные нейроны аркуатного ядра, в свою очередь, могут изменять свое гормональное влияние на тканевые системы гонад и других органов, которое в данной экспериментальной модели не исследовано.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дробленков А.В. Морфологические признаки отравления этианолом, алкогольной абстиненции и хронической алкогольной интоксикации в мезокортиколимбической дофаминергической системе. Судебно-медицинская экспертиза. 2011; 54 (4): 24–29.
2. Дробленков А.В., Карелина Н.Р., Шабанов П.Д. Изменения нейронов и глиоцитов мезоаккумбонгильярной системы при перинатальном воздействии морфина у крыс. Морфология. 2009; 136 (6): 35–37.
3. Дробленков А.В., Наумов Н.Г., Монид М.В., Сосин В.В., Пеньков Д.С., Прошин С.Н., Шабанов П.Д. Реакция клеточных элементов головного мозга крыс на циркуляторную гипоксию. Медицинский академический журнал. 2013; 13 (4): 19–28.
4. Жаботинский Ю.М. Нормальная и патологическая морфология нейрона. М.: Наука; 1965.
5. Никитина И.Л., Байрамов А.А. Формирование пола и репродуктивной системы человека: прошлое, настоящее, будущее. Лечение и профилактика. 2014; 2: 76–85.
6. Никитина И.Л., Байрамов А.А., Ходулева Ю.Н., Шабанов П.Д. Роль кисспептинов в физиологии и патологии полового развития – новые диагностические и терапевтические возможности. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2014; 12 (3): 31–39.
7. Певзнер Л.З. Функциональная биохимия нейроглии. Л.: Наука; 1972.
8. Asuthkar S., Demirkhanyan L., Sun X., Elustondo P.A., Krishnan V., Baskaran P., Velpula K.K., Thyagarajan B., Pavlov E.V., Zakharian E.T. The TRPM8 Protein Is a Testosterone Receptor. J. Biol. Chem. 2015; 290 (5): 2670–2688.
9. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspeptin-GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. Mol. Cell Endocrinol. 2006; 254: 91–96.
10. Keil K.P., Abler L.L., Laporta J., Altmann H.M., Yang B., Jarrard D.F., Hernandez L.L., Vezina C.M. Androgen receptor DNA methylation regulates the timing and androgen sensitivity of mouse prostate ductal development. Dev. Biol. 2014; 396 (2): 237–245.
11. Kerver H.N., Wade J. Relationships among Sex, Season and Testosterone in the Expression of Androgen Receptor mRNA and Protein in the Green Anole Forebrain. Brain Behav. Evol. 2014; 84 (4): 303–314.
12. Kurian J.R., Guerriero K.A. Recent discoveries on the control of gonadotrophin-releasing hormone neurones in nonhuman primates. J. Neuroendocrinol. 2010; 22: 630–638.
13. Nissant A., Pallotto M. Integration and maturation of newborn neurons in the adult olfactory bulb – from synapses to function. Eur. J. Neurosci. 2011; 33 (6): 1069–1077.
14. Ojeda S.R., Skinner M.K. Puberty in the rat. In: The Physiology of Reproduction. edited by Neill JD. San Diego. CA.: Academic/Elsevier; 2006.
15. Ojeda S.R., Lomniczi A., Sandau U., Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty. Endocr. Dev. 2010; 7: 44–51.
16. Paxinos G., Watson C. The Rat Nervous System. 3-d ed. Amsterdam–Boston–Heidelberg–London–New York–Oxford–Paris–San Diego–San Francisco–Singapore–Sydney–Tokyo, Elsevier Acad. Press. 2004.
17. Plant T.M., Ramaswamy S., Dipietro M.J. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin-releasing hormone discharges. Endocrinology. 2006; 147: 1007–1013.
18. Wilkins A., Majed H., Layfield R. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. J. Neurosci. 2003; 23 (12): 4967–4974.

REFERENCES

1. Droblenkov A.V. Morfologicheskie priznaki otrovleniya ehtanolom, alkogolnoj-abstinencii i hronicheskoy alkogolnoj intoksikacii v mezokortikolimbicheskoy-dofaminergicheskoy sisteme [Morphological signs of ethanol poisoning, alcohol withdrawal and chronic alcohol intoxication in mesocorticolimbic dopaminergic system]. Sudebno-medicinskaya ehkspertiza. 2011; 54 (4): 24–29. (in Russian).
2. Droblenkov A.V., Karelina N.R., Shabanov P.D. Izmeneniya nejronov i gliocitov mezoakkumbocingulyarnoy sistemy pri perinatalnom vozdejstvii morfina u krys [Changes in neurons and glial cells of mezoakkumbotsingulyarnoy system with perinatal exposure to morphine in rats]. Morfologiya. 2009; 136 (6): 35–37. (in Russian).
3. Droblenkov A.V., Naumov N.G., Monid M.V., Sosin V.V., Pen'kov D.S., Proshin S.N., Shabanov P.D. Reakciya kletochnyh elementov golovnogo mozga krys na cirkulyatornyu gipoksiyu [The reaction of the cellular elements of the rat brain to circulatory hypoxia]. Medicinskii akademicheskii zhurnal. 2013; 13 (4): 19–28. (in Russian).
4. Zhabotinskii Yu.M. Normalnaya i patologicheskaya morfologiya neirona [Normal and pathological morphology of the neuron]. M.: Nauka; 1965. (in Russian).
5. Nikitina I.L., Bairamov A.A. Formirovanie pola i reproduktivnoi sistemy cheloveka: proshloe, nastoyashchee, budushchee [Formation of gender and reproductive system: past, present, future]. Lechenie i profilaktika. 2014; 2: 76–85. (in Russian).

6. Nikitina I.L., Bairamov A.A., Hoduleva Yu.N., Shabanov P.D. Rol kisspeptinov v fiziologii i patologii polovogo razvitiya – novye diagnosticheskie i terapevticheskie vozmozhnosti [Role of kisspeptin in the physiology and pathology of sexual development – new diagnostic and therapeutic opportunities]. Obzory po klin. farmakologii i lekarstv. terapii. 2014; 12 (3): 31–39. (in Russian).
7. Pevzner L.Z. Funkcionalnaya biohimiya nejroglii [Functional biochemistry of glia]. L.: Nauka; 1972. (in Russian).
8. Asuthkar S., Demirkhanyan L., Sun X., Elustondo P.A., Krishnan V., Baskaran P., Velpula K.K., Thyagarajan B., Pavlov E.V., Zakharian E.T. The TRPM8 Protein Is a Testosterone Receptor. *J. Biol. Chem.* 2015; 290 (5): 2670–2688.
9. Gottsch M.L., Clifton D.K., Steiner R.A. Kisspeptin–GPR54 signaling in the neuroendocrine reproductive axis. *Mol. Cell Endocrinol.* 2006; 254: 91–96.
10. Keil K.P., Abler L.L., Laporta J., Altmann H.M., Yang B., Jarrard D.F., Hernandez L.L., Vezina C.M. Androgen receptor DNA methylation regulates the timing and androgen sensitivity of mouse prostate ductal development. *Dev. Biol.* 2014; 396 (2): 237–245.
11. Kerver H.N., Wade J. Relationships among Sex, Season and Testosterone in the Expression of Androgen Receptor mRNA and Protein in the Green Anole Forebrain. *Brain Behav. Evol.* 2014; 84 (4): 303–314.
12. Kurian J.R., Guerriero K.A. Recent discoveries on the control of gonadotrophin-releasing hormone neurones in nonhuman primates. *J. Neuroendocrinol.* 2010; 22: 630–638.
13. Nissant A., Pallotto M. Integration and maturation of newborn neurons in the adult olfactory bulb – from synapses to function. *Eur.J. Neurosci.* 2011; 33 (6): 1069–1077.
14. Ojeda S.R., Skinner M.K. Puberty in the rat. In: *The Physiology of Reproduction*. edited by Neill JD. San Diego. CA.: Academic/Elsevier; 2006.
15. Ojeda S.R., Lomniczi A., Sandau U., Matagne V. New concepts on the control of the onset of puberty. *Endocr. Dev.* 2010; 7: 44–51.
16. Paxinos G., Watson C. *The Rat Nervous System*. 3-d ed. Amsterdam–Boston–Heidelberg–London–New York–Oxford–Paris–San Diego–San Francisco–Singapore–Sydney–Tokyo, Elsevier Acad. Press. 2004.
17. Plant T.M., Ramaswamy S., Dipietro M.J. Repetitive activation of hypothalamic G protein-coupled receptor 54 with intravenous pulses of kisspeptin in the juvenile monkey (*Macaca mulatta*) elicits a sustained train of gonadotropin – releasing hormone discharges. *Endocrinology*. 2006; 147: 1007–1013.
18. Wilkins A., Majed H., Layfield R. Oligodendrocytes promote neuronal survival and axonal length by distinct intracellular mechanisms: a novel role for oligodendrocyte-derived glial cell line-derived neurotrophic factor. *J. Neurosci.* 2003; 23 (12): 4967–4974.

◆ Информация об авторах

Ходулеева Юлия Николаевна – младший научный сотрудник, НИЛ детской эндокринологии. ФГБК «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: dom-j@mail.ru.

Асауленко Захар Петрович – студент 4-го курса, член СНО кафедры гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Байрамов Алембер Азизович – д-р мед. наук, профессор, заведующий НИЛ детской эндокринологии. ФГБК «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: alekber@mail.ru.

Нikitina Ирина Леоровна – д-р мед. наук, профессор, заведующая НИЛ детской эндокринологии. ФГБК «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2. E-mail: nikitina0901@gmail.com.

Дробленков Андрей Всеволодович – д-р мед. наук, доцент, кафедра гистологии и эмбриологии имени профессора А.Г. Кнорре. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Khodulaeva Yulia Nikolaevna – Junior researcher, Research laboratory of pediatric endocrinology. North-West Federal Medical Research Center. 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia. E-mail: dom-j@mail.ru.

Asaulenko Zakhar Petrovich – Student, Department of Histology and Embryology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.

Baymarov Alekber Azizovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Research Laboratory of Pediatric Endocrinology. North-West Federal Medical Research Center. 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia. E-mail: alekber@mail.ru.

Nikitina Irina Leorovna – MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Research Laboratory of Pediatric Endocrinology. North-West Federal Medical Research Center. 2, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia. E-mail: nikitina0901@gmail.com.

Droblenkov Andreiy Vsevolodovich – MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Department of Histology and Embryology. St. Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: Droblenkov_a@mail.ru.