

УДК: 61

**НЕКОТОРЫЕ ИТОГИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ОРГАНОВ
НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ**
(краткий обзор литературы)

З.А. ВОРОНЦОВА, В.В. МИНАСЯН

*ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко,
ул. Студенческая, д. 10, г. Воронеж, 394036, Россия, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

Аннотация. Особенности морфофункционального строения ядер переднего гипоталамуса являются основой генетически детерминированной вариабельности механизмов гомеостазирования и адаптивных реакций, обусловленными различиями в реактивности организма. Несмотря на уже имеющиеся научные исследования, изучение воздействия обедненного урана продолжается как в аспекте системного поражения организма человека, так и с учетом органной патологии экспериментальных животных, в том числе на тканевом уровне. Поступление урана и его изотопов в организм, их распространение и накопление, оказывают существенное влияние на результаты исследований. Экспериментальные исследования показывают, что после облучения уран может достигнуть головного мозга и привести к нейроповеденческим нарушениям, в том числе: увеличение двигательной активности, нарушение цикла сон-бодрствование, снижение памяти, повышенная тревожность. Механизмы, лежащие в основе этих нейроповеденческих нарушений не изучены. В экспериментальных моделях предполагается дисбаланс анти/про-окислительной системы, нейрохимические и нейрофизиологические пути. Несмотря на значительный объем экспериментальных и эпидемиологических исследований, существует ограниченное знание урана в аспекте последствий для здоровья после хронического воздействия низких доз в организме человека. Биологические маркеры могут объективно характеризовать патологические процессы, происходящие в результате воздействия окружающей среды. Интеграция таких биологических маркеров в молекулярно-эпидемиологическое исследование может быть перспективным для расширения знаний по уран-индуцированным рискам для здоровья. Совместные исследования урана в Европе с участием биологов, эпидемиологов и дозиметристов, были организованы с целью выявления биомаркеров и биологических образцов, соответствующих для воздействия урана; для определения стандартных операционных процедур; и для формирования общего протокола (логистические, анкеты, этические аспекты) в осуществлении крупномасштабного молекулярно-эпидемиологического исследования по урану-экспонированной выборке. Воздействию обедненного урана можно подвергнуться алиментарным путем через зараженную пищу и воду, ингаляционным путем при вдыхании урановой пыли, или перкутанно с формированием пролонгированного радиотоксического поражения.

Ключевые слова: гипоталамус, обедненный уран, стресс, нейроэндокринные изменения.

**SOME RESULTS OF EXPERIMENTAL STUDIES OF THE ORGANS
OF THE NEUROENDOCRINE SYSTEM**
(brief literature review)

Z.A.VORONTSOVA, V.V. MINASYAN

*Voronezh State N.N. Burdenko Medical University,
Studencheskaya Str., 10, Voronezh, 394000, Russia, e-mail: z.vorontsova@mail.ru*

Abstract. Features of the morphofunctional structure of the nuclei of the anterior hypothalamus are the basis of genetically determined variability of mechanisms of homeostasis and adaptive reactions due to differences in the reactivity of the organism. Despite the existing scientific research, the study of the effects of OU continues both in terms of systemic damage to the human body, and taking into account the organ pathology of experimental animals, including at the tissue level. The entry of uranium and its isotopes into the body, their distribution and accumulation, have a significant impact on the results of research. Experimental studies show that after irradiation, uranium can reach the brain and lead to neurobehavioral disorders, including: increased motor activity, disruption of the sleep-Wake cycle, memory loss, an increased anxiety. The mechanisms underlying these neurobehavioral disorders have not been studied. The experimental models suggest an imbalance of the anti / pro-oxidative system, neurochemical and neurophysiological pathways. Despite a significant amount of experimental and epidemiological research, there is limited knowledge of uranium in terms of health effects after chronic exposure to low doses in the human body. Biological markers can objectively characterize pathological processes that occur as a result of environmental exposure. The integration of such biological markers into mole-

cular epidemiological studies may be promising for expanding knowledge on uranium-induced health risks. Joint uranium studies in Europe with the participation of biologists, epidemiologists and dosimetrists, were organized to identify biomarkers and biological samples appropriate for uranium exposure; to determine standard operating procedures; and for the formation of a common Protocol (logistics, questionnaires, ethical aspects) in the implementation of a large-scale molecular epidemiological study of uranium-exposed sample. OU can be exposed to alimentary route through contaminated food and water, inhalation by inhalation of uranium dust, or percutaneously with the formation of prolonged radiotoxic lesions.

Key words: hypothalamus, depleted uranium

Механизмы нейроэндокринной регуляции всегда находится в центре внимания современной эндокринологии и неврологии. Кардинальным в современной нейроэндокринологии является конкретизация источников образования, биохимической природы и способов влияния гипоталамических нейрогормонов, участвующих в регуляции тропных функций гипофиза.

Перспективное направление в изучении взаимосвязи нейроэндокринных клеток гипоталамуса и фенотипически определенных популяций формируется благодаря способности вирусов вступать во взаимодействие с сингл-нейронными популяциями, что подтверждается обнаружением флуоресцентных белков в исследуемой области гипоталамуса [22]. Многочисленными исследованиями подтверждено, что гипоталамус относится к основным структурам, обеспечивающим последовательность нейроэндокринных изменений при стрессе и стресс-реактивность организма. Среди гормональных звеньев стрессового ответа выделяют как стресс-реализующий компонент, связанный с участием кортикотропин-рилизинг гормона, активирующего гипофизарно-адренкортикальную систему, так и гормоны стресс-лимитирующей системы, к которым принадлежат лей- и мет-энкефалины, β -эндорфин [9-12].

В экспериментах на животных установлено, что при острой гипоксии различной этиологии (ишемии, вызванной кровопотерей или перевязкой сосудов, питающих мозг, при уменьшении парциального давления кислорода в барокамере) увеличивается содержание нейросекрета в нейронах *супраоптического ядра* (СОЯ) и *паравентрикулярного ядра* (ПВЯ), что, вероятно, следует рассматривать как признак, указывающий на подавление секреторной активности. Принято считать, что липофусцин накапливается в ущерб синтетической функции клеток. Хроническая гипоксия, сопутствующая кровопотере, и связанная с ней дегидратация явились в эксперименте причиной преобладания в «секреторной формуле» ядер гипоталамуса нейронов с морфологическими и цитохимическими признаками, типичными для фаз синтеза и гиперсекреции, при невысоком содержании клеток, находившихся на других фазах секреторного цикла. Церебральная ишемия провоцирует ферментативные процессы, приводящие к нейрональным повреждениям.

По мнению некоторых авторов, активация функции гипоталамо-нейрогипофизарной системы при острой кровопотере, по-видимому, направлена на развитие защитной вазоконстрикторной реакции периферического сосудистого русла. Визуальная оценка состояния элементов, образующих СОЯ при острой гипоксии в течение от 10 минут до 5 часов не приводит к каким-либо морфологическим сдвигам в нейронах ПВЯ, однако отмечено, что высокая активность синтеза нейросекрета не соответствует темпам его выведения. В опытах с наложением лигатур на кровеносные сосуды было установлено, что уже на пятый день наблюдаются морфологические сдвиги в нейронах гипоталамуса с деструкцией части клеток. Хроническая ишемия структур мозга человека приводит к тому, что нейроны уменьшаются в размерах, часто имеют вытянутую форму, со значительным количеством гиперхромного секрета в цитоплазме; появляются дегенеративные («пикноморфные») нейросекреторные элементы, что наблюдалось и в наших исследованиях. В норме у человека преобладают клетки 1 типа; 2 и 3 типы содержатся в большем количестве в нейронах переднего гипоталамуса при хронической ишемии. При гипоксическом воздействии возрастает число нейронов с морфологическими признаками повышенной экстрезии нейросекреторных гранул. В эксперименте на обезьянах было продемонстрировано накопление липофусцина в заднем гипоталамусе у молодых особей и преобладание клеток, содержащих липофусцин в переднем гипоталамусе в старших возрастных группах подопытных животных. Эти идентифицированные гранулы являются производными митохондрий и могут трактоваться как факторы старения [6]. Наличие гранул в микроглии и накопление в цитоплазме липофусцина, расположенных вблизи капилляров, рассматривается как явление, предшествующее апоптозу нейроэндокринных клеток [25]. Но факт его обнаружения в нейронах людей в возрасте 20 лет, погибших в результате причин, не связанных с ишемическим повреждением мозга, свидетельствует о накоплении липофусцина как физиологическом процессе, возможно, и для выполнения роли депо кислорода. Липофусцин накапливается в лизосомах, предполагается, что основной его источник – переваренные при аутофагии митохондрии. Исследования показали в гранулах липофусцина митохондриальные ферменты на разных стадиях образования, что является свидетельством повреждения липидной оксигенации клеточных мембран, а железосодержащий гемин, цитохром С и миоглобин рассматриваются как катализаторы этого процесса. Считают, что это мёртвый балласт, усложняющий работу нервных клеток. Липофусцин может накапливаться при голодании и морфологическими его

признаками является инвагинация ядерных мембран, что характеризует ишемическое поражение мозга не только с точки зрения потребления кислорода, но и сопровождается нарушением трофического обеспечения мозга в целом. Некоторые авторы связывают накопление липофусцина с синтезом антидиуретического гормона и считают, что в основе накопления гранул лежит гидролитический фотораспад ретиноидов под действием ультрафиолетового излучения. Несмотря на то, что в гранулах липофусцина 20-50% жира, 30-60 % белков, 9-20 % – остаток чёрного цвета, до сих пор точно неизвестно, из каких продуктов белкового обмена образуется липофусцин; полагают, что из продуктов ядерного распада белковой природы, жиры в нем являются лишь случайной примесью и могут отсутствовать вовсе, причем от этого меняются лишь некоторые микрохимические реакции. По своему качественному составу липофусцин крайне близко примыкает к другому белковому пигменту меланину и многими авторами даже идентифицируется с ним. Разграничение проводится лишь в той плоскости, что меланин – пигмент эктодермального происхождения, а липофусцин встречается также и в дериватах других зародышевых листков и поэтому, вероятно, химически несколько отличается от кожного меланина, для которого главным фактором синтеза являются ультрафиолетовые лучи [25]. В ряде случаев липофусцина в клетке становится так много, что его гранулы деформируют ядро. Накопление липофусцина в процессе старения нейронов и организма связывают также со свойством липофусцина, как каротиноида, связывать кислород. Полагают, что таким образом нервная система адаптируется к происходящему с возрастом ухудшению кислородного питания клеток. Нейроны, погибшие в ходе ишемии, умирают не в соответствии срабатывания обычной программы апоптоза, но просто за счет разрушения в процессе неконтролируемой формы смерти, некроза. Согласно современным представлениям, в обеспечении антиапоптотических и других клеточных механизмов предотвращения аноксической гибели играет большую роль гомеостаз магния в клетке, который обеспечивается ионотропными рецепторами [7].

Стенка третьего желудочка, с которой связаны аксоны ПВЯ гипоталамуса, состоит из двух различных популяций клеток: танициты и клеток эпендимы. Топографически танициты выстилают базальную стенку третьего желудочка, принимая участие в формировании спинномозговой жидкости и контролируют энергетический статус организма. Эти клетки поддерживают баланс между расходом энергии и потреблением, интеграции нескольких периферических сигналов и вызывают клеточные реакции, которые изменяют пищевое поведение и периферический гомеостаз глюкозы. Одним из наиболее важных и хорошо изученных сигналов, находящихся под контролем таницитов, является метаболизм глюкозы, в том числе и в нейронах и таким образом регулируется энергетический статус. Недавние исследования показали экспрессию и функцию транспортеров монокарбоксилатов и панкреатических β -инсулоцитов поджелудочной железы. Полученные данные доказывают, что гипоталамическая чувствительность к глюкозе опосредуется через взаимодействие метаболических процессов между таницитами и нейроэндокринными клетками посредством лактата. Перспективными идеями дальнейших исследований являются детализация этих механизмов, которые позволят понять эволюцию сопутствующих заболеваний, включая сахарный диабет и ожирение [18]. Танициты регулируют многие физиологические процессы гипоталамуса, но мало информации о сетевой транскрипции, которая регулирует их развитие и функции. Эксперименты показывают, что транскрипционный фактор является необходимым условием для дифференцировки таницитов и эпендимных клеток гипоталамуса, а также для поддержания спинномозговой жидкости. Также эти глиальные элементы обеспечивают функционирование гипоталамусного барьера.

С возрастом в структуре гипоталамуса происходят выраженные инволюционные изменения, характеризующиеся уменьшением числа нейроэндокринных клеток и микрососудов на фоне повышения количества глиальных элементов. При этом все указанные изменения имеют гендерную специфичность в выраженности и сроках проявления, что ставит под сомнение устоявшееся мнение о сосцевидных телах как о структуре, выполняющей исключительно коммуникативную функцию.

Обедненный уран (ОУ) является одним из новых загрязнителей окружающей среды, который поступает в окружающую среду в результате военных конфликтов [4]. Первое научное описание урана как химического элемента принадлежит немецкому аптекарю *Klaroth*, который выделил его из отходов добычи руды. Затем уран начал использоваться при изготовлении керамических и стеклянных сосудов, а также красок. Уран, уранинит привлек научное внимание после исследований Марии Склодовской-Кюри, изолировавшей радий. Дальнейший интерес к этому веществу постепенно увеличивался с развитием радиохимии и радиационной физики. Болезни легких у шахтеров, занимавшихся добычей полезных ископаемых, и увеличение онкологических заболеваний среди этой категории работников, позволили уже в то время сделать вывод о радиоактивности этой пыли.

Во время и после Второй Мировой Войны добыча урана стала целенаправленной и сосредоточенной. За это время гигиена труда в целом улучшилась, и исследование урана явилось частью общих усилий по изучению последствий ядерной войны, которые ориентированы на купирование последствий от воздействия различных изотопов, а химическая токсичность урана был подчеркнута.

Тем не менее, период полураспада ОУ при ингаляционном пути поступления составляет около 4 лет. После абсорбции уран широко распространяется по всему телу. Кости являются, своего рода, ре-

зервуаром, депо для металла и вызывают каскад патологических реакций даже спустя месяцы или годы после прекращения воздействия [15].

Исследования по воздействию ОУ показали, что ОУ изменяет электроэнцефалографическую архитектуру мозга с сопутствующими изменениями в цикле сна и быстрого сна. Нейрофизиологические исследования позволили изучать поведенческие последствия воздействия ОУ на мелких грызунах в открытом поле и Y лабиринте. ОУ способен проникать через ГЭБ и накапливаться в мозге с поражением излюбленных топографических локализаций: в обонятельной луковице, в гиппокампе и стриатуме [19]. Реже накопление ОУ можно заподозрить в мозжечке и коре головного мозга, по крайней мере, после перорального воздействия. Эффекты продолжительной урановой экспозиции в больших дозах в обеспечении реакций с участием дофамина сложны и пока что еще недостаточно изучены. Облучение мозга ОУ приводит к усилению перекисного окисления липидов, коррелирующего с поведенческими изменениями у крыс и мышей в эксперименте. Эти изменения частично объясняются изменением экспрессии генов в метаболизме холестерина.

Острое облучение в больших дозах урана происходит редко и, вероятно, является результатом промышленных или лабораторных аварий. Оксиды, имеющие много общего с солями урана и металлическим ураном, дают мало риска, при поступлении в организм пероральным, ингаляционным или другим путем. Другие формы урана (например, гексафторид урана) представляет прямую химическую опасность из-за их коррозионных свойств [5]. Длительность экспозиции для малых доз урана характеризуется тем, что этого воздействия недостаточно, чтобы вызвать классические признаки токсичности, в данном случае, почечную недостаточность, но оказывает негативные последствия. Низкий уровень воздействия ОУ в течение длительного периода проявляется субклиническим патогенезом.

Поведение взрослых грызунов, которые подвергались воздействию ОУ в ходе развития, в исследовании поведения на звук, сенсорного ответа, реакции на прищемленный хвост и др., демонстрирует замедление реакций, а также ухудшение результатов теста рабочей памяти и снижение веса мозга по отношению к массе тела.

Исследование канцерогенных свойств ОУ – популярный вопрос в средствах массовой информации и спорный в научной литературе. В то время как радиоактивность ОУ низкая, но она не отсутствует вовсе. Отмечено, что 1-2% от 300 тонн ОУ, используемого в войне в Персидском заливе, производят от трех до шести миллионов грамм пыли и высвобождает от 1,16 млн. до 2,32 млн. Ки излучения. Однако, маловероятно, что вся эта пыль будет ингалирована или проглочена населением. Большая часть ее, вероятно, в конечном итоге останется в почве или развеется ветром. Тем не менее, эти цифры говорят о том, что нельзя полностью игнорировать радиационные риски ОУ [15]. Уран сохраняется в окружающей среде в течение длительного периода и военное использование данного материала, скорее всего, продолжится. В связи с этим, интерес представляют исследования малых доз ОУ [16].

Существует фундаментальная потребность в хорошо разработанных исследованиях, посвященных изучению воздействия ОУ на людей, с учетом потенциальных последствий этого воздействия, с использованием соответствующих контрольных групп (таких же граждан в местах с подобными демографическими данными, которые не подвергаются ОУ).

Обедненный уран в основном накапливается в костной ткани в течение длительного времени. Остеобласты, отвечающие за формирование костной ткани, чувствительны к повреждению ОУ. Грелин-гормон желудка, который стимулирует гормоны роста, освобожденных благодаря гипоталамо-гипофизарному пути, полагают, играют важную физиологическую роль в обмене веществ в костной ткани. Результаты показывают, что грелин облегчает внутриклеточный окислительный стресс, индуцированный ОУ, исключая активные формы кислорода и снижая перекисное окисление липидов. Кроме того, грелин подавляет апоптоз, повышает мембранный потенциал митохондрий и ингибирует цитохром C, значительно снижает экспрессию ОУ-индуцированной фосфорилированной p38-митоген-активируемой протеинкиназы. Ингибирование рецепторов может уменьшить анти-апоптозные эффекты грелина увеличить протеинкиназу после воздействия обедненного урана. Эти результаты позволяют предположить, что грелин может подавить ОУ-индуцированный апоптоз, запускаемый через подавление митохондриального пути [20].

Таким образом, являясь менее радиоактивным элементом, чем природный уран, ОУ все еще сохраняет весь спектр химических воздействий, связанных с исходным элементом. В больших дозах почки являются органом-мишенью для острой химической интоксикации ОУ, что проявляется тубулярным некрозом. Низкие дозы хронического облучения ОУ могут не дать четкого и определенного набора симптомов. Хронические низкие дозы, или подострое воздействие ОУ оказывают влияние на поведенческие реакции организма взрослых особей даже после прекращения его воздействия. Не смотря на снижение уровня радиоактивности, ОУ, попадая в организм, продолжает накапливаться, представляя собой угрозу развития неопластических процессов и других необратимых изменений организма.

Изучение последствий воздействия ОУ на организм человека проводилось группой американских исследователей Вермонтского медицинского университета, которые проводили лонгитюдный монито-

ринг мутагенного эффекта ОУ путем определения его концентрации в моче участников боевых действий в Персидском заливе, получивших осколочные ранения. Для исключения патогенного влияния других триггерных факторов клеточной мутации, изучали экстракорпоральные клоны клеток. Таким образом, исследование интер- и интраиндивидуальной вариабельности клеточных мутаций доказало время-зависимый пролонгированный эффект последствий воздействия ОУ [14, 23]. Приведен эксперимент по инкорпорации раствора смешанного оксида обеднённого урана крысам с цитологическим исследованием их костного мозга в ранние сроки после воздействия. Изменения показателей костномозгового кроветворения животных свидетельствовали о заметном напряжении компенсаторных процессов в ответ на однократное воздействие обеднённого урана, что говорило о его выраженном радиотоксическом эффекте и несостоятельности механизмов естественной детоксикации организма в отношении водорастворимых соединений урана. Результаты показали, что наблюдаемые изменения гемопоэза были неоднозначны. Угнетение лейкобластического кроветворения проявлялось в уменьшении миелоидной части костного мозга с декомпенсацией миелоидного кроветворения к 3-му месяцу эксперимента, в то же время отмечалось увеличение эритроидного роста костного мозга, говорившее о более выраженном его компенсаторных возможностях. Изменения показателей гемопоэза к концу эксперимента не достигли контрольных значений, что указывало на целесообразность длительного наблюдения за животными после однократного введения обеднённого урана и возможное проявление его эффектов в виде отдалённых последствий. Причем, ингаляционного воздействия ОУ в дозах, эквивалентных нахождению его в зоне военных конфликтов, недостаточно для того, чтобы вызывать стойкие изменения, даже спустя долгое время, что оценивается по респираторным опросникам, средним показателям легочной функции, компьютерной томографии и по концентрации урана в моче [21].

Воздействие влияние на пищеварительную систему было изучено на экспериментальных моделях рыб данио рерио, лабораторных крысах самцах и других животных (например, лосось, хомяки). На сегодняшний день, все наши знания о потенциальных нейрорепродуктивных эффектах ОУ исходят из опытно-экспериментальных работ на животных и очень узкий спектр исследований охватывает изучение когнитивных последствий воздействия его на человека.

Интраназальное поступление урана может явиться серьезной опасностью для людей, проживающих в эндемичных районах, потенциально подвергающихся риску попадания радионуклида в мозг. В эксперименте использовалась биологическая модель – взрослые крысы-самцы, которым в полость носа закапывали повышенные концентрации ОУ. Концентрации урана были измерены с помощью индуктивно связанной плазмы-масс-спектрометрии спустя 4 ч после инстилляции. Цитоархитектонику обонятельного нейроэпителлия изучали с помощью опытов иммуногистохимии, а вторичная ионная масс-спектрометрия позволила определить локализацию урана в обонятельной системе. Результаты исследования показали фронтальное накопление урана в обонятельных луковицах и в более каудальных областях мозга (лобной коры, гиппокамп и мозжечка). Концентрации урана в обонятельных луковицах не достигали точки насыщения. Таким образом, существует трансклеточный переход от слизистой оболочки к периневральным пространствам вокруг аксона. Уран проникает через ГЭБ и передается в мозг через спинномозговую жидкость вдоль обонятельного нерва.

В зависимости от дозы ОУ, почки могут восстановиться спонтанно или после проведения диализа. У крыс, подвергавшихся воздействию уранил ацетата (1 мг/кг) обнаруживали тубулярный некроз и изменение химического состава крови, отражающего состояние работы почек. Спустя месяц после исследования сохранялись кортикальные рубцы и интерстициальный нефрит.

В структурах гипоталамуса при экспериментальном гипотиреозе развиваются стереотипные изменения: диффузный слизеподобный отек с образованием полостей, разрушение, распад и атрофия нейросекреторных клеток. При систематическом введении токоферола и мексидола тиреоидэктомизированным животным значительно снижается интенсивность и тяжесть поражения ядер гипоталамуса, что свидетельствует о протекторном действии антиоксидантов [13].

Реакция коры надпочечников после однократной инкорпорации водного раствора оксидов обеднённого урана представляла характер хронических изменений в перераспределении стероидогенеза, диффузной гиперплазии клубочковой и сетчатой зон с метаплазией мозгового вещества, а также возрастанием числа гетерохроматичных ядер хромафиноцитов, определяя снижение их активности и констатируя пролонгацию однократного воздействия ОУ, видимо на фоне кумуляции с радиотоксическим эффектом.

Литература

1. Воронцова З.А., Никитюк Д.Б., Селявин С.С., Минасян В.В. Обзорная характеристика биоэффектов обеднённого урана в клинко-морфологических исследованиях // Вестник новых медицинских технологий. 2016. Т. 23, № 2. С. 250–255.

2. Каджарян Е.В. Функциональное состояние бета-эндорфин-синтезирующих нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса крыс в норме и при экспериментальном сахарном диабете // *Перспективы медицины та біології*. 2013. Т.5, №1. С. 90–94.
3. Киселев Н.К., Новаковская Я.Ф. Радиобиологические и экологические проблемы применения боеприпасов с обедненным ураном // *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2013. Вып. 2. Т. 3. С. 237.
4. Коннова Л.А., Котенко П.К., Артамонова Г.К. О проблеме негативного влияния на здоровье военнослужащих и населения применения боеприпасов с обедненным ураном (обзор литературы) МЧС РОССИИ ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский университет Государственной противопожарной службы» // *Природные и техногенные риски (физико-математические и прикладные аспекты)*. 2015. № 1 (13). С. 27–39.
5. Пашкевич Д.С. Методы получения промышленных соединений фтора с применением обедненного гексафторида урана. В книге: V Международная конференция-школа по химической технологии сборник тезисов докладов сателлитной конференции XX Менделеевского съезда по общей и прикладной химии: в 3х томах, 2016. С. 433–435.
6. Рева И.В., Рева Г.В., Ямамото Т., Сон Е.А., Шек Л.И. Особенности нейронов гипоталамуса при ишемии мозга // *Фундаментальные исследования*. 2014. № 4-3. С. 593–600.
7. Смирнов А.В., Спасов А.А., Шмидт М.В., Снигур Г.Л., Евсюков О.Ю., Желтова А.А. Особенности экспрессии *trpm7* в нейронах гипоталамуса и гиппокампа при моделировании алиментарного дефицита магния // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2013. Т. 156, № 12. С. 692–696.
8. Тужикова А.А., Воронова И.П., Козырева Т.В. Экспрессия генов термочувствительных *trp* ионных каналов в функционально различных отделах гипоталамуса. В книге: *Современные проблемы системной регуляции физиологических функций* Материалы конференции. 2015. С. 630–633.
9. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Фудин Н.А. Патопфизиология стресса, как баланс стрессогенных и антистрессовых механизмов // *Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии*. 2012. № 7. С. 16–21.
10. Хадарцев А.А., Морозов В.Н. К современной трактовке механизмов стресса // *Вестник новых медицинских технологий*. 2010. № 1. С. 15–17.
11. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Карасева Ю.В., Хадарцева К.А., Гордеева А.Ю. Психонейроиммунологические программы адаптации, как модели дизадаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом // *Фундаментальные исследования*. 2012. № 5 (часть 2). С. 359–365.
12. Хадарцев А.А. Избранные технологии не медикаментозного воздействия в реабилитационно-восстановительной и спортивной медицине / Под ред. Фудина Н.А. Тула: ООО РИФ «Инфра», 2009. 398 с.
13. Эркенова Л.Д. Особенности морфологических изменений в ядрах гипоталамуса при экспериментальном гипотиреозе и протекторное действие антиоксидантов // *Наука. Инновации. Технологии*. 2013. № 4. С. 41–46.
14. Albertini R.J., Vacek P.M., Carter E.W., Nicklas J.A., Squibb K.S., Gucer P.W., Engelhardt S.M., McDiarmid M.A. Mutagenicity monitoring following battlefield exposures: Longitudinal study of HPRT mutations in Gulf War I veterans exposed to depleted uranium // *Environ Mol Mutagen*. 2015. №56(7). P. 581–593.
15. Briner W. The Toxicity of Depleted Uranium // *J Environ Res Public Health*. 2010. №7(1). P. 303–313.
16. Crean D.E., Livens F.R., Stennett M.C., Grolimund D., Borca C.N., Hyatt N.C. Microanalytical X-ray imaging of depleted uranium speciation in environmentally aged munitions residues // *Environ Sci Technol*. 2014. №48(3). P. 1467–1474
17. Durakovic A. Medical effects of internal contamination with actinides: further controversy on depleted uranium and radioactive warfare // *Environ Health Prev Med*. 2016. №21(3). P. 111–117.
18. Elizondo-Vega R., Cortes-Campos C., Barahona M.J., Oyarce K.A., Carril C.A., García-Robles M.A. The role of tanycytes in hypothalamic glucosensing // *J Cell Mol Med*. 2015. №19(7). P. 1471–1482.
19. Faucher K., Floriani M., Gilbin R., Adam-Guillermin C. Uranium-induced sensory alterations in the zebrafish *Danio rerio* // *Aquat Toxicol*. 2012. № 15. P. 124–125.
20. Hao Y., Liu C., Huang J., Gu Y., Li H., Yang Z., Liu J., Wang W., Li R. Ghrelin protects against depleted uranium-induced apoptosis of MC3T3-E1 cells through oxidative stress-mediated p38-mitogen-activated protein kinase pathway // *Toxicol Appl Pharmacol*. 2016. №1. P. 116–125
21. Hines S.E., Gucer P., Kligerman S., Breyer R., Centeno J., Gaitens J., Oliver M., Engelhardt S., Squibb K., McDiarmid M. Pulmonary health effects in Gulf War I service members exposed to depleted uranium // *J Occup Environ Med*. 2013. №55(8). P. 937–944.
22. Krashes M.J., Shah B.P., Madara J.C., Olson D.P., Strohlic D.E., Garfield A.S., Vong L., Pei H., Watabe-Uchida M., Uchida N. An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger // *Nature* 2014. №507. P. 238–242.
23. Nicklas J.A., Albertini R.J., Vacek P.M., Ardell S.K., Carter E.W., McDiarmid M.A., Engelhardt S.M., Gucer P.W., Squibb K.S. Mutagenicity monitoring following battlefield exposures: Molecular analysis of HPRT mutations in Gulf War I veterans exposed to depleted uranium // *Environ Mol Mutagen*. 2015. №56(7). P. 594–608.

24. Watts A.G. 60 Years Of Neuroendocrinology: The structure of the neuroendocrine hypothalamus: the neuroanatomical legacy of Geoffrey Harris // J Endocrinol. 2015. №226(2). P. 25–39.

25. Whiting R.E., Narfström K., Yao G., Pearce J.W., Coates J.R., Castaner L.J., Katz M.L. Pupillary light refl ex deficits in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis // Exp Eye Res. 2013. №116. P. 402–410. DOI: 10.1016/j.exer.2013.10.006.

References

1. Voroncova ZA, Nikityuk DB, Selyavin SS, Minasyan VV. Obzornaya harakteristika bioef-fektov obednennogo urana v kliniko-morfologicheskikh issledovaniyah [Overview of bief-effects of depleted uranium in clinical and morphological studies]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2016;2:250-5. Russian.

2. Kadzharyan EV. Funkcional'noe sostoyanie beta-ehndorfin-sinteziruyushchih nejronov paraventriku-lyarnogo yadra gipotalamusa krysv v norme i pri ehksperimental'nom saharanom diabete [Functional state of beta-endorphin-synthesizing neurons of the paraventricular nucleus of the hypothalamus of rats in norm and under experimental diabetes mellitus]. Perspektivi medicini ta biologii. 2013;5(1):90-4. Russian.

3. Kiselev NK, Novakovskaya YAF. Radiobiologicheskie i ehkologicheskie problemy primeneniya boe-priпасov s obednennym uranom [Radiobiological and ecological problems of the use of depleted uranium munitions]. Byulleten' medicinskih internet-konferencij. 2013;2(3):237. Russian.

4. Konnova LA, Kotenko PK, Artamonova GK. O probleme negativnogo vliyaniya na zdorov'e voennos-luzhashchih i naseleniya primeneniya boepriпасov s obednennym uranom (obzor literatury) MCHS ROSSII FGBOU VPO «Sankt-Peterburgskij universitet Gosudarstvennoj protivopozharnoj sluzhby» [the problem of negative impact on the health of military personnel and the use of depleted uranium ammunition (literature review) of EMERCOM of RUSSIA FGBOU VPO "St. Petersburg University of the state fire service"]. Prirodnye i tekhnogennye riski (fiziko-matematicheskie i prikladnye aspekty). 2015;1 (13):27-39. Russian.

5. Pashkevich DS. Metody polucheniya promyshlennyh soedinenij ftora s primeneniem obednennogo geksaftorida urana. V knige: V Mezhdunarodnaya konferenciya-shkola po himicheskoy tekhnologii sbornik tezi-sov dokladov satellitnoj konferencii HKH Mendeleevskogo s"ezda po obshej i prikladnoj himii [Methods of production of industrial fluorine compounds using depleted uranium hexafluoride. In the book: V international conference-school of chemical technology collection of abstracts of the satellite conference of the twentieth Mendeleev Congress on General and applied chemistry]: v 3h tomah; 2016. Russian.

6. Reva IV, Reva GV, YAmamoto T, Son EA, SHek LI. Osobennosti nejronov gipotalamusa pri ishemii mozga [the features of the neurons of the hypothalamus in brain ischemia]. Fundamental'nye issledovaniya. 2014;4-3:593-600. Russian.

7. Smirnov AV, Spasov AA, SHmidt MV, Snigur GL, Evsyukov OYU, ZHeltova AA. Osoben-nosti ehkspressii trpm7 v nejronah gipotalamusa i gippokampa pri modelirovanii alimentarnogo deficita magniya [Peculiarities of expression of trpm7 in neurons of the hypothalamus and hippocampus in modeling of nutritional magnesium deficiency]. Byulleten' ehksperimental'noj biologii i mediciny. 2013;156(12):692-6. Russian.

8. Tuzhikova AA, Voronova IP, Kozyreva TV. EHkspressiya genov termochuvstvitel'nyh trp ionnyh kanalov v funkcional'no razlichnyh otdelah gipotalamusa [The expression of genes of thermosensitive trp ion channels in functionally different parts of the hypothalamus. In the book: Modern problems of system regulation of physiological functions conference Materials]. V knige: Sovremennye problemy sistemnoj regulyacii fiziologicheskikh funkcej Materialy konferencii; 2015. Russian.

9. Hadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, Hadarceva KA, Fudin NA. Patofiziologiya stressa, kak balans stressogennyh i antistressovyh mekhanizmov [The pathophysiology of stress as the balance of stress and anti-stress mechanisms]. Vestnik nevrologii, psihiatrii i nejrohirurgii. 2012;7:16-21. Russian.

10. Hadarcev AA, Morozov VN. K sovremennoj traktovke mekhanizmov stressa [To the modern interpretation of stress mechanisms]. Vestnik novyh medicinskih tekhnologij. 2010;1:15-7. Russian.

11. Hadarcev AA, Morozov VN, Karaseva YUV, Hadarceva KA, Gordeeva AYU. Psihonejroimmunolo-gicheskie programmy adaptacii, kak modeli dizadaptacii u zhenshchin s narushennym reproduktivnym ciklom [Psychoneuroimmunological adaptation programs, as a model of disadaptation in women with impaired reproductive cycle of the]. Fundamental'nye issledovaniya. 2012;5 (2):359-65. Russian.

12. Hadarcev AA. Izbrannye tekhnologii ne medikamentoznogo vozdejstviya v reabilitaci-onno- vosstanovitel'noj i sportivnoj medicine [Selected technology, drug impact rehabilitation and sports medicine]. Pod red. NA. Fudina. Tula: OOO RIF «Infra»; 2009. Russian.

13. EHrkenova LD. Osobennosti morfologicheskikh izmenenij v yadrah gipotalamusa pri ehksperimen-tal'nom gipotireoze i protekornoe dejstvie antioksidantov [Peculiarities of morphological changes in the nuclei of the hypothalamus in experimental hypothyroidism and the protective effect of antioxidant]. Nauka. Innovacii. Tekhnologii. 2013;4:41-6. Russian.

14. Albertini RJ, Vacek PM, Carter EW, Nicklas JA, Squibb KS, Gucer PW, Engelhardt SM, McDiarmid MA. Mutagenicity monitoring following battlefield exposures: Longitudinal study of HPRT mutations in Gulf War I veterans exposed to depleted uranium. *Environ Mol Mutagen.* 2015 Aug;56(7):581-93.
15. Briner W. The Toxicity of Depleted Uranium *J Environ Res Public Health.* 2010 Jan; 7(1): 303-13.
16. Crean DE, Livens FR, Stennett MC, Grolimund D, Borca CN, Hyatt NC. Microanalytical X-ray imaging of depleted uranium speciation in environmentally aged munitions residues. *Environ Sci Technol.* 2014;48(3):1467-74
17. Durakovic A. Medical effects of internal contamination with actinides: further controversy on depleted uranium and radioactive warfare. *Environ Health Prev Med.* 2016;21(3):111-7.
18. Elizondo-Vega R, Cortes-Campos C, Barahona MJ, Oyarce KA, Carril CA, Garcia-Robles MA. The role of tanycytes in hypothalamic glucosensing. *J Cell Mol Med.* 2015;19(7):1471-82.
19. Faucher K, Floriani M, Gilbin R, Adam-Guillermin C. Uranium-induced sensory alterations in the zebrafish *Danio rerio*. *Aquat Toxicol.* 2012;124-125:94-105
20. Hao Y, Liu C, Huang J, Gu Y, Li H, Yang Z, Liu J, Wang W, Li R. Ghrelin protects against depleted uranium-induced apoptosis of MC3T3-E1 cells through oxidative stress-mediated p38-mitogen-activated protein kinase pathway. *Toxicol Appl Pharmacol.* 2016;290:116-25
21. Hines SE, Gucer P, Kligerman S, Breyer R, Centeno J, Gaitens J, Oliver M, Engelhardt S, Squibb K, McDiarmid M. Pulmonary health effects in Gulf War I service members exposed to depleted uranium. *J Occup Environ Med.* 2013;55(8):937-44.
22. Krashes MJ, Shah BP, Madara JC, Olson DP, Strohlic DE, Garfield AS, Vong L, Pei H, Watabe-Uchida M, Uchida N. 2014 An excitatory paraventricular nucleus to AgRP neuron circuit that drives hunger. *Nature* 2014;507:238-42.
23. Nicklas JA, Albertini RJ, Vacek PM, Ardell SK, Carter EW, McDiarmid MA, Engelhardt SM, Gucer PW, Squibb KS. Mutagenicity monitoring following battlefield exposures: Molecular analysis of HPRT mutations in Gulf War I veterans exposed to depleted uranium. *Environ Mol Mutagen.* 2015;56(7):594-608
24. Watts AG. 60 YEARS OF NEUROENDOCRINOLOGY: The structure of the neuroendocrine hypothalamus: the neuroanatomical legacy of Geoffrey Harris. *J Endocrinol.* 2015;226(2):T25-39
25. Whiting RE, Narfström K, Yao G, Pearce JW, Coates JR, Castaner LJ, Katz ML. Pupillary light reflex deficits in a canine model of late infantile neuronal ceroid lipofuscinosis. *Exp Eye Res.* 2013;116:402-10. DOI: 10.1016/j.exer.2013.10.006.

Библиографическая ссылка:

Воронцова З.А., Минасян В.В. Некоторые итоги экспериментальных исследований органов нейроэндокринной системы (краткий обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2018. №6. Публикация 3-21. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/3-21.pdf> (дата обращения: 20.12.2018). *

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2018-6/e2018-6.pdf>