

Порушення фізіологічних функцій нейронів верхнього шийного ганглія при цукровому діабеті

А.О. Настенко, О.Е. Пурнинь, М.С. Веселовський

Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ; e-mail: aurum197@bigmir.net

В організмі людини та тварин знаходиться велика кількість екстра- та інтрамуральних гангліїв. Через них проходять всі центральні і периферичні рефлекторні шляхи регуляції вегетативних функцій, що забезпечують координовану автоматичну діяльність багатьох органів та тканин. Наразі відомо, що симпатичні і сенсорні нейрони вражаються на ранніх стадіях цукрового діабету, у пацієнтів часто проявляється вегетативні невропатії. Хворі страждають на порушення серцево-судинної системи та судинорухової функції, мають порушення зиничної реакції та терморегуляторної функції організму. Вони можуть бути результатом функціональних дефектів нейронів верхнього шийного ганглія. Останній безпосередньо бере участь у підтриманні гомеостазу, іннервує такі структури, як шишкоподібне тіло, щитоподібна залоза, судинне сплетення, вестибулярний апарат, зиніцю ока, каротидні тільця, слинні та слюзові залози та судини черепа і головного мозку. Верхній шийний ганглії утворює постгангліонарні аксони, що іннервують серце. Однак порушення синаптичної передачі його нейронів за умов цукрового діабету залишаються недостатньо дослідженими. Тому в цій роботі аналізуються праці, присвячені дослідженням порушень синаптичної нейропередачі в нейронах верхнього шийного ганглія у тварин з експериментальним цукровим діабетом.

Ключові слова: верхній шийний ганглії; цукровий діабет; синаптична передача.

ВСТУП

Симпатична нервова система є одним з двох відділів автономної нервової системи [1]. За своєю будовою вона ділиться на центральну, розташовану в спинному мозку, і периферичну, що включає численні з'єднані нервові гілки і вузли. Периферична частина симпатичної нервової системи утворює симпатичні стовбури, що являють собою скупчення паравертебральних вузлів, які з'єднані міжвузловими гілками [1]. Верхній шийний ганглії (ВШГ) є найбільшим вузлом симпатичного стовбура. Він знаходиться на рівні другого та третього шийних хребців позаду від внутрішньої сонної артерії і медіально від блукаючого нерва [2]. Отримує вхідні сигнали від ціліоспінального центру, що розташований у латеральному стовбурі С8-Т2-відділів спинного мозку [1, 3]. Його аксони виходять з семи передніх

сегментів грудної частини спинного мозку через міжхребцеві отвори і знаходяться в складі вентральних корінців. Далі симпатичні волокна відокремлюються від соматичних і підходять до ВШГ по міжвузловим гілкам грудного відділу симпатичного стовбура. Вони минають зірчастий і середній шийний симпатичні ганглії, не перериваючись проходять через шийний симпатичний нерв і утворюють синаптичні контакти на нейронах ВШГ [1]. Окрім останніх існують волокна, що проходять через ВШГ транзитом, не утворюючи синапсів у ньому. До них належать постгангліонарні волокна нижнього та середнього шийний симпатичних гангліїв, частина блукаючого нерва, та аферентні шляхи, які йдуть із голови в спинний мозок [4, 5].

Зовнішній сонний нерв утворює 2-3 гілки збоку ВШГ, які направляються до зовнішньої сонної артерії і формують по її протяжності

зовнішнє сонне сплетення. Останнє здійснює симпатичну іннервацію судин, залоз, гладеньких м'язів і тканин органів голови [1, 2]. Окрім зовнішнього сонного нерва до постгангліонарних гілок, що відходять від ВШГ, також належить внутрішній сонний нерв. Він відходить від верхнього полюса вузла і формує внутрішнє сонне сплетення біля біфуркації сонної артерії. Це сплетення утворює сонно-барабанні нерви до слизової оболонки середнього вуха, пускає свої гілки до верхньощелепного нерва, здійснюючи симпатичну іннервацію судин, тканин, залоз, слизової оболонки порожнини рота і порожнини носа, кон'юнктиви нижньої повіки і шкіри обличчя [1, 2]. У складі очного сплетення гілки внутрішнього сонного нерва іннервують також судини ока, та м'язи, що розширюють зіницю. До того ж внутрішній сонний нерв утворює волокна, що прямують до шишкоподібного тіла [1]. Подразнення шийного симпатичного нерва викликає появу потенціалу дії (ПД) у зовнішньому та у внутрішньому сонних нервах. При цьому ПД може реєструватися або одразу в обох постгангліонарних нервах, або в одному з них [6].

Окрім останніх від нижнього полюса ВШГ відходить верхній шийний серцевий нерв [1]. На своєму шляху він може утворювати з'єднання з верхнім гортанним, поворотним і середнім серцевими нервами. Права гілка верхнього серцевого нерва з'єднується з внутрішньою частиною серцевого сплетення, тоді як ліва гілка надходить до його зовнішньої частини. Таким чином постгангліонарні нерви ВШГ беруть участь у іннервації серця [1, 2].

До ефектів в органах голови і шиї, що викликані подразненням прегангліонарних волокон в складі шийного симпатичного нерва, належать розширення зіниці ока внаслідок скорочення дилатора зіниці, скорочення м'язів верхньої повіки, секреція слини (слини стає менше за кількістю, але вона насичується органічними включеннями), звуження судин кон'юнктиви, посилення секреції гормонів гіпофізом і щитоподібною

залозою [2]. Характерними реакціями є також звуження судин шкіри голови і шиї, підняття волосся на шкірі внаслідок скорочення м'язів-піломоторів. Судини слизових оболонок ротової та носової порожнин при подразненні шийного симпатичного нерва розширюються [2]. Їх подразнення може призводити до зміни електричної активності кори головного мозку [7]. Постгангліонарні аксони ВШГ іннервують шишкоподібне тіло і залучені до модуляції циркадних ритмів через регуляцію вивільнення мелатоніну – гормону, що регулює процеси сну та неспання [8]. Також аксони ВШГ надходять до ока та слізної залози, викликаючи вазоконстрикцію райдужної оболонки та склери, розширення зіниць, широке відкриття повік, зниження сльозоутворення. Завдяки цим впливам ВШГ бере участь у формуванні реакції «бийся або тікай», забезпечуючи підвищення чіткості зору [9]. Викликаючи звуження кровоносних судин шкіри ВШГ забезпечує збереження тепла та перерозподіл крові до м'язів, що теж є важливим під час цієї реакції [10]. ВШГ може забезпечувати певні вестибулосимпатичні рефлексі, будучи пов'язаним з такими структурами вестибулярної системи, як сакула, утрикула та нейроепітелій півколових каналів [11].

Внутрішня організація верхнього шийного ганглія

Для ВШГ характерна конвергенція прегангліонарних волокон. Її наявність встановив Eccles [12] на підставі оклюзії двох ортодромних залпів, що проходять через ганглії одночасно. У ВШГ морських свинок, наприклад, одне прегангліонарне волокно іннервує одразу від 50 до 200 нейронів [13]. Така конвергенція нервових волокон забезпечує генералізований вплив від активації симпатичної нервової системи під час стресової реакції. Еферентні стимули можуть викликати зміни в різних частинах тіла та органах одночасно.

За допомогою електрофізіологічних методів встановлено, що серед волокон, які конвергують на одному нейроні, є «домінант-

ний» синаптичний вхід. Це одне з волокон, збудження якого завжди викликає в нейроні появу ПД [14], решта ж волокон надають слабшу збудливу дію. Їх активація поодинокі здатна викликати лише збуджуючі постсинаптичні потенціали (ЗПСП). Ці волокна можуть викликати в нейроні появу ПД лише при синхронному збудженні [14]. Передбачається, що домінантний синапс локалізований на сомі у місці виходу аксона, а додаткові – на дендритах [14].

Нейрони ВШГ щура поділяються на дві великі групи, одна з яких локалізована в каудальному полюсі ганглія і посиляє свої аксони тільки у зовнішній сонний нерв, а інша – у ростральній частині, і направляє аксони у внутрішній сонний нерв [15]. Такий розподіл нейронів всередині ганглія підтверджується і даними, отриманими при спостереженні за процесами хроматолізу нейронів і за змінами інтенсивності їх катехоламінової флуоресценції при експериментальних впливах на внутрішній та зовнішній сонні нерви [16]. На основі електрофізіологічних показників нейрони ВШГ ділять на низько- та високопорогові. Нейрони з низьким порогом збудження мають високу частоту спайкових розрядів, в той час як нейрони з високим порогом збудження – низьку. Ще одна відмінність між ними полягає в здатності деяких високопорогових нейронів імунологічно забарвлюватися нейропептидом Y (NPY) [17]. Низькопорогові нейрони зазвичай відповідають за секрецію слини. Високопорогові NPY-негативні нейрони посиляють збудження до судин та м'язів піломоторів. Високопорогові NPY-позитивні – іннервують зіницю ока та шишкоподібне тіло [17].

У структурі ВШГ також наявні хромафінні малі інтенсивно флуоресцентні клітини (МІФ-клітини) [18]. Вони являють собою особливий тип клітин, що частково відносяться до інтернейронів. У ВШГ кролика і щура налічується від 300 до 700 МІФ-клітин, а кількість основних нейронів на два порядки більша [19]. Основним нейромедіатором цих клітин є дофамін [20]. У ВШГ щура також знай-

дені МІФ-клітини, що містять серотонін [21].

Виділяють дві групи МІФ-клітин. Одні з них розташовуються в гангліях поодинокі і мають кілька відростків. На їх тілах є справжні синапси, які утворені прегангліонарними холінергічними волокнами [19, 22]. Ці МІФ-клітини також здатні утворювати синапси на дендритах і сомі основних нейронів [19]. Кожна МІФ-клітина утворює з останніми близько шести синапсів [22]. Отже тільки невелика частина основних нейронів у ганглії може бути іннервована ними.

Інший тип МІФ-клітин не має відростків. Вони зібрані в групи, які налічують до 30 і більше клітин і розташовуються найчастіше поблизу кровоносних судин [23]. Через їх розташування поблизу фенестрованих капілярів передбачається, що синаптичне збудження буде призводити до виділення медіаторів у капілярну сітку ВШГ і впливати на всі нейрони симпатичного ганглія [24]. Загалом обидва типи МІФ-клітин беруть участь у модуляції гангліонарної нейропередачі.

Синаптична передача в нейронах верхнього шийного ганглія

Симпатична нервова система активується в стресових реакціях. Для неї характерний генералізований вплив, при цьому симпатичні волокна іннервують всі без винятку органи. Основним медіатором, що виділяється прегангліонарними волокнами, є ацетилхолін, а постгангліонарними – норадреналін [25]. Генерація ПД у нейронах всіх екстрамуральних гангліїв здійснюється за допомогою холінергічної передачі, при якій активуються холінорецептори нікотинного типу (nAChR) [26]. Крім того, в нейронах гангліїв виникають постсинаптичні потенціали, зумовлені активацією холінорецепторів мускаринового типу [27].

Одиночне подразнення нерва, що містить прегангліонарні волокна, викликає у всіх нейронах ганглія швидкий ЗПСП, що спричинений нікотиновою холінергічною передачею збудження [28]. Тривалість синаптичної затримки швидкого ЗПСП становить 1-2 мс

[28], в той час як синаптична затримка повільного ЗПСР, що викликається активацією холінорецепторів мускаринового типу, – 0,2–0,3 с [27]. Рецептори нАХР локалізовані як на дендритах (в основному), так і на сомі нейронів ВШГ. Встановлено, що активація кожного холінорецептора, наприклад у нейроні ВШГ кролика, призводить до серії відкриттів його іонного каналу, кожне з яких триває близько 1 мс. Загалом ЗПСР виникають внаслідок збільшення провідності постсинаптичної мембрани нейрона для іонів натрію і калію і тривають 20–50 мс [28]. ПД генерується через підвищення натрієвої і кальцієвої провідності та супроводжується слідовою гіперполяризацією, яка зумовлена збільшенням калієвої проникності мембрани нейрона [28].

На відміну від нАХР, активація мускаринових холінорецепторів нейронів ВШГ у відповідь на подразнення прегангліонарних волокон, викликає лише слабку і повільну деполяризацію (повільний ЗПСР), амплітуда якої недостатня для генерації ПД нейрона навіть при застосуванні серії подразнень [27]. Молекулярні механізми, що лежать в основі повільного ЗПСР, відрізняються більшою складністю, ніж у разі швидкого ЗПСР. Рецептор, що сприймає дію медіатора, і іонний канал розташовані на різних молекулах, і зв'язок між ними здійснюється за допомогою вторинного внутрішньоклітинного посередника, це пояснює тривалу синаптичну затримку повільного ЗПСР. Роль внутрішньоклітинного посередника у ВШГ, відіграють циклічні нуклеотиди [27]. Фізіологічне значення повільного ЗПСР полягає в модуляції синаптичної передачі за допомогою зміни збудливості нейронів. Рецептори, активація яких викликає повільний ЗПСР, відносять до підкласу M_1 -мускаринових холінорецепторів [27].

Активація мускаринових холінорецепторів може призводити до виникнення повільного гальмівного постсинаптичного потенціалу [29]. Згідно з гіпотезою дисинаптичного механізму, виникнення останніх пояснюється

тим, що ацетилхолін, який виділяється прегангліонарними волокнами, активує мускаринові холінорецептори М1Ф-клітин, а вони в свою чергу виділяючи біогенні аміни, що гіперполяризують основні нейрони ганглія, активуючи їх відповідні рецептори [29]. Повільний гальмівний постсинаптичний потенціал, як і повільний ЗПСР, виникає лише при подразненні прегангліонарних волокон серією стимулів. Він характеризується тривалою синаптичною затримкою, від 30 до 100 мс, і відрізняється складністю іонних механізмів, основними з яких є збільшення калієвої провідності мембрани, зменшення її натрієвої провідності і активація електрогенного натрієвого насоса. Повільні гальмівні постсинаптичні потенціали відіграють роль модуляторів синаптичної передачі в симпатичних гангліях [29].

Адренергічні рецептори також беруть участь у модуляції синаптичної нейропередачі. Відомо, що у ВШГ адренорецептори типів α та β розташовані як на постсинаптичних мембранах нейронів ганглія, так і на пресинаптичних мембранах холінергічних синаптичних терміналей [30]. При цьому α -адренорецептори відповідальні за індуковане катехоламінами інгібування викликаючи гіперполяризацію нейронів ганглія, а β -адренорецептори забезпечують катехоламінову стимуляцію та викликають їх деполяризацію [31].

У відростках нейронів ВШГ кролика, що іннервують судини слизової оболонки, разом з норадреналіном, виявлено панкреатичний пептид, а у відростках, що іннервують потові залози – вазоактивний інтестинальний пептид [32]. У ВШГ людини до того ж знайдені такі нейропептиди, як соматостатин, пептид, що пов'язаний з геном кальцитоніну, НРҮ, тирозингідроксилаза, дофамінгідроксилаза тощо [33]. Пептидергічна нейропередача викликає тривалу деполяризацію (5–10 хв), яку називають пізнім повільним ЗПСР. Існує два іонних механізми виникнення останнього: збільшення натрієвої і кальцієвої провідності мембрани, з одного боку, і зменшення її каліє-

вої провідності – з іншого [34]. Пептидергічна передача виявлена в периферичних рефлексорних провідних шляхах, для яких основною є нікотинова холінергічна передача. У зв'язку з цим можна припустити, що її функцією є модуляція холінергічної передачі з боку вісцеральних аферентних нейронів [34].

Патологічні зміни симпатичної нервової системи за умов цукрового діабету

Відомо, що нейрони на відміну від м'язових клітин не здатні епізодично поглинати глюкозу під впливом інсуліну і посилюють її поглинання у відповідь на підвищення зовнішньоклітинної концентрації. Це призводить до збільшення кількості реактивних форм кисню всередині симпатичних нейронів та до змін у деяких сигнальних шляхах [35]. Отже, глюкоза у високій концентрації може чинити нейротоксичний вплив і довготривала гіперглікемія здатна викликати пошкодження нейронів [36], а одним з наслідків цукрового діабету (ЦД) є дисфункція автономної нервової системи [37]. Наприклад, рефлексорна регуляція кровообігу у відповідь на зміну пози тіла, що зумовлена симпатичною нервовою системою, порушена у пацієнтів з ЦД [38]. Вони також страждають на такі порушення серцево-судинної системи, як аритмія, ортостатична гіпотензія, серцево-судинна дисавтономія, порушення периферичної судинної динаміки. Виникає безсимптомна ішемія та схильність до зловласного аритмогенезу і раптової зупинки серця. Також порушуються функції кишечника, сечового міхура, спостерігаються вазомоторні, барорецепторні порушення. Спостерігається аномальне потовиділення, ортостатична гіпотензія, імпотенція, скорочення серцевого циклу та періоду діастолі серця. У симпатичній нервовій системі з'являється сегментарна демієлінізація нервових волокон і певна дегенерація аксонів [39]. Було виявлено, що у щурів змодельований ЦД 2-го типу призводив до зростання частоти серцевих скорочень, зростання систолічного та діастолічного ар-

теріального тиску, варіабельності серцевого ритму порівняно зі здоровими щурами [40]. Також підвищувався вміст сироваткового інсуліну, холестерину, тригліцеридів та ліпопротеїнів низької щільності, натомість вміст ліпопротеїнів високої щільності та індекс чутливості до інсуліну був нижчим [40].

У хворих на ЦД стінки судин симпатичних гангліїв потовщувалися, навіть при відсутності нейропатії. У разі нейропатії розміри нейронів останніх збільшувалися [38]. Також виникали такі патологічні стани нейронів, як нейрональна вакуоляція, роздуті дендрити, перенавантажені нейрофіламентами нервові волокна. Отже, однією з причин виникнення дизаутономії у пацієнтів, що хворіють на ЦД, може бути порушення синаптичної передачі нейронів автономних гангліїв [41]. Хоча ці зміни в нейронах ВШГ виражені меншою мірою, ніж у верхніх брижових та черевних гангліях.

Фарбування гематоксиліном і еозином зрізів ВШГ пацієнтів з ЦД вказує на нормальну гангліонарну архітектуру у вигляді агрегатів основних симпатичних нейронів, що розділені пучками аксонів [42]. У верхньому брижовому ганглії виявлено певне зростання частоти виникнення дистрофічних аксонів у хворих, але у ВШГ таких відмінностей не спостерігалось порівняно зі здоровими обстежуваними [42]. Також, у хворих на ЦД щільність нейронів верхнього брижового ганглія зменшувалася на 14%, а нейронів ВШГ не змінювалася [42].

Схожі дані отримані і на лабораторних тваринах. У щурів з ЦД розвивалася дистрофічна аксопатія. Пошкоджені нервові волокна спостерігалися у верхніх брижових гангліях з відносним їх збереженням у ВШГ [43]. Рівень дистрофічних пошкоджень нейронів верхнього брижового ганглія в 15–30 разів перевищував такий у ВШГ тієї самої тварини. В останніх значно рідше спостерігаються дистрофічні нервові термінали [44]. Морфометричний та кількісний аналіз нейронів ВШГ у щурів, що жили з ЦД протягом 9–14 міс,

також не виявив відмінностей. Спостерігався лише незначний зсув розмірно-частотної гістограми в бік збільшення діаметра нейронів ВШГ [43]. Однак активність пресинаптичного ферменту дофамін- β -гідроксилази у нейронах ВШГ щурів з ЦД знижувалася на 30–40% порівняно з контролем. А у нейронах верхнього брижового ганглія активність цього ферменту не змінювалася, незважаючи на виражену нейроаксональну дистрофію. Ці відмінності не супроводжувалися змінами в активності холінацетилтрансферази, що може свідчити про відсутність суттєвої генералізованої дегенерації пресинаптичних холінергічних синапсів. Проте питання щодо впливу ЦД на субпопуляції пептид-, адренергічних та інших синапсів залишається відкритим.

Окрім верхнього брижового ганглія аксонопатія також була описана в превертебральних черевних та паравертебральних грудних симпатичних гангліях [45]. Частота виникнення дистрофічних змін в аксонах превертебральних черевних гангліїв була вищою, ніж у верхньому брижовому ганглії. Дистрофічна аксопатія грудних симпатичних гангліїв виражалася як значне зменшення числа синаптичних контактів, виникнення глікогеносом у постгангліонарних нервових волокнах, секвестрація та вкорочення аксонів.

Відомо, що у превертебральних гангліях існують певні субпопуляції нейронів, які можуть збиратися у функціонально зв'язані групи. Ці групи виявлено в дослідженнях колокалізації нейропептидів [46]. Ганглії людини також можуть містити різні субпопуляції нейронів, що іннервуються окремими підтипами нервових волокон, і тільки певні підтипи волокон стають дистрофічними при ЦД [44]. Різниця у частоті виникнення дистрофічних аксонів пов'язана з відмінностями у розподілі нервових терміналей, що містять НPY. Такі субпопуляції нервових волокон мають підвищений ризик розвитку нейроаксональної дистрофії і часто зустрічаються у верхньому брижовому ганглії та рідко у ВШГ [42]. Однак можна припустити, що незважа-

ючи на відсутність структурних порушень паравертебральних гангліїв, в тому числі і ВШГ, ускладнення, що виникають при ЦД, можуть бути результатами функціональних дефектів у їх нейронах.

Порушення синаптичної передачі у верхньому шийному ганглії за умов цукрового діабету.

Роль оксидативного стресу

Існують дослідження, які стверджують, що гіперглікемія викликає порушення в синаптичній передачі до нейронів ВШГ [41]. Реєстрували ЗПСП нейронів інтактних ВШГ мишей у відповідь на стимуляцію шийного симпатичного нерва і встановили, що ЦД значно інгібує синаптичну передачу з першого тижня після ін'єкції стрептозотоцину [41]. Нейрони в культурі виявили здатність до росту і розвитку як при 5 ммоль/л, так і при 25 ммоль/л глюкози в розчині [41]. Амплітуда індукованих ацетилхоліном входних струмів через nAHP у нейронах, що культивувалися в розчині з концентрацією глюкози 25 ммоль/л, знижувалася і через 30 хв після початку індукції знизилася на 70%. При цьому в контрольній групі зниження амплітуд струмів з часом не спостерігалось [41]. Використання флуоресцентних міток у культурі дало змогу виявити помірне збільшення кількості реактивних форм кисню в нейронах ВШГ, що культивувалися при 25 ммоль/л глюкози [41]. До того ж додавання каталази та α -ліполієвої кислоти в культуру цих нейронів викликало відновлення амплітудних характеристик ацетилхолінових струмів до контрольних значень [41]. Отже, індукована гіперглікемією інактивація nAHP нейронів ВШГ зумовлена вільними радикалами кисню і є причиною депресії синаптичної нейропередачі до нейронів ВШГ у мишей з ЦД [41]. Реактивні форми кисню можуть з'являтися в результаті блокування комплексу III електронно-транспортного ланцюга мітохондрій [47]. Вважають, що зростання концентрації глюкози в нейронах викликає збільшення продукції

нікотинамідаденіндинуклеотиду (НАДН) і флавінаденіндинуклеотиду (ФАДН₂) за рахунок гліколізу і циклу трихлороцтової кислоти. Через зростання концентрації донорів електронів, електронно-транспортний ланцюг блокується в комплексі III [47]. Таким чином, зростання концентрації НАДН і ФАДН₂ призводить до збільшення кількості реактивних форм кисню, зсуваючи внутрішньоклітинну тіол-дисульфідну окисно-відновну рівновагу в бік окиснювальних умов, викликаючи в нейронах оксидативний стрес [36].

Відомо, що $\alpha 3$ -субодиниця є суттєвим компонентом НАХР, вона забезпечує швидку синаптичну нейротрансмісію до нейронів вегетативних гангліїв. [48]. Ця субодиниця має висококонсервативну Cys-ділянку в положенні 239, що здатна легко окиснюватися реактивними формами кисню під час ЦД, як наслідок відбувається зміна амплітудних характеристик ацетилхолінового струму з часом [41]. Порушення структури $\alpha 3$ -субодиниці в результаті окиснення Cys-ділянки пояснюють тим, що остання може з'єднуватися по дисульфідним зв'язкам з іншими цистеїновими ділянками в безпосередній близькості. Таке зшивання субодиниць унеможлиблює відкривання каналу НАХР [47]. Це підтверджують результати досліджень нейронів ВШГ миші з мутантною Cys-послідовністю $\alpha 3$ -субодиниці. За умов гіперглікемії як *in vitro*, так і *in vivo*, нейрони ВШГ з мутантною послідовністю не виражають тенденції до зниження амплітуд ацетилхолініндукованих струмів з часом [41]. Зміни субодиничного складу НАХР вегетативних гангліїв імовірно є результатом патологічних механізмів і призводять до різних розладів, що викликають ускладнення. Про це може свідчити зростання концентрації специфічних антитіл проти гангліонарних нейронних НАХР або їх певних субодиниць у сироватці крові пацієнтів з аутоімунною периферичною нейропатією [48]. Таке захворювання впливає на функціонування

симпатичної, парасимпатичної та ентєральної нервових систем, викликаючи шлунково-кишкову дисфункцію [48].

Також існують дослідження, що вказують на зниження концентрації міоїнозиту та активності $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$ в нейронах ВШГ у щурів через 8 тиж після ін'єкції стрептозотоцину. Використання таких інгібіторів альдозоредуктази, як сорбініл, запобігає виникненню цих порушень у нейронах ВШГ [49]. Зазначені зміни за умов ЦД можуть впливати на порушення синаптичної нейротрансмісії до нейронів ганглія. Міоїнозитол забезпечує метаболізм мембранного фосфоїнозиту, розщеплення котрого призводить до утворення дігліцеролу та інозитол-1,4,5-трифосфату, що беруть участь у синаптичній мускариновій холінопередатчї та α -адренергічній передатчї збудження [49]. Порушення активності $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$ в свою чергу впливає на процеси реполяризації нейронів погіршуючи їх збудливість [49]. Причиною таких метаболічних порушень може бути альдозоредуктаза – фермент, що відповідає за утворення фруктози з глюкози в тканинах, що не мають рецепторів до інсуліну. За умов ЦД альдозоредуктаза синтезується у надлишку та викликає осмотичне ушкодження нейронів ВШГ [49].

Досліджували також активність $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФази}$ та електрофізіологічні властивості нейронів ВШГ у щурів з ЦД, беручи до уваги їх здатність до тонічного збудження у відповідь на тривале (1 с) подразнення деполяризуючим струмом [50]. Нейрони були поділені на три групи: на ті, що здатні генерувати лише один ПД у відповідь на тривалу деполяризацію; ті, що здатні генерувати кілька ПД протягом перших 250 мс стимуляції, і на ті, котрі генерують ПД з високою частотою протягом стимуляції. У контрольних щурів розподіл цих нейронів становив 84,48, 13,79 і 1,72% відповідно. У щурів через 4 тиж після ін'єкції стрептозотоцину було виявлено 80,65% нейронів, що генерують один ПД і 19,35%

нейронів, що відповідають кількома ПД, а нейронів, що генерували ПД з високою частотою не було [50]. Результати дослідження вказують на те, що мембранний потенціал спокою нейронів, що генерують один ПД, за умов ЦД змінився в бік деполяризації на 3,7 мВ, а амплітуда ПД цих нейронів зменшилася на 10,8 мВ [50]. Опір мембрани нейронів, що генерують кілька ПД у щурів з ЦД зменшувався вдвічі, а амплітуда піка постгіперполяризації змінилася в бік деполяризації на 5,9 мВ [50]. Однак тривалість постгіперполяризації зменшувалася за умов ЦД лише у нейронів, що генерували один ПД [50]. Зміни цих електрофізіологічних властивостей нейронів також могли бути викликані зменшенням активності Na^+ - K^+ -АТФази, що було підтверджено дослідом її активності в гомогенатах ВШГ. У щурів з ЦД активність Na^+ - K^+ -АТФази виявилася майже вдвічі меншою, ніж у контрольних щурів [50]. Проведені дослідження доводять, що ВШГ є важливою мішенню для патологічних змін, які виникають при ЦД. Викликані метаболічні зміни в організмі впливають на основні пасивні та активні електрофізіологічні параметри нейронів ВШГ, а активність Na^+ - K^+ -АТФази пригнічується.

ЦД також може впливати на синаптичну пластичність у нейронах ВШГ. Наразі в них виявлено дві її форми – довготривалу потенціацію та довготривалу депресію [51]. Гангліонарна довготривала потенціація виражається як тривале серотонінзалежне підсилення синаптичної нікотинової холінотрансмісії, а довготривала депресія – як її послаблення [52]. Було виявлено, що високочастотна тривала стимуляція шийного симпатичного нерва викликає довготривалу потенціацію, а низькочастотна – довготривалу депресію амплітуд постгангліонарних сумарних потенціалів, що зареєстровані з внутрішнього сонного нерва [51]. При цьому у щурів з ЦД на 10-й день після ін'єкції стрептозотоцину як довготривала потенціація, так і довготривала депресія

постгангліонарних сумарних потенціалів не індукувалися у ВШГ [51]. Амплітуди ж самих постгангліонарних сумарних потенціалів у відповідь на порогову стимуляцію шийного симпатичного нерва не відрізнялися у щурів з ЦД, однак, при зростанні сили стимуляції шийного симпатичного нерва вони мали тенденцію до зниження [51]. Це може вказувати на порушення базальної синаптичної передачі у ВШГ щурів з ЦД. Фізіологічне значення порушення здатності ВШГ виражати синаптичну пластичність за умов ЦД у щурів нині не визначено. Окрім цього було виявлено значне зниження рівня нейротрофічного фактора мозку (BNDF) у гомогенатах ВШГ щурів з ЦД. Отже BNDF може бути відповідальним за індукцію синаптичної пластичності у ВШГ [51]. Наразі відомо, що він бере участь у індукції довготривалої потенціації у гіпокампі, його концентрація зростає під час її експресії [53]. Можливо, у довготривалій потенціації симпатичних гангліїв BNDF відіграє подібну роль і зниження його концентрації унеможливає її індукцію при ЦД. Окрім рівня BNDF також спостерігалось зниження вмісту глутатіону щодо окисненого глутатіону у щурів з ЦД, водночас концентрація речовин, що реагують з тіобарбітуровою кислотою та вміст таких антиоксидантних ферментів, як каталаза, глутатіонпероксидаза та глутатіонредуктаза у щурів з ЦД зростав [51]. Ці зміни можуть свідчити про розвиток оксидативного стресу в нейронах ВШГ, що зумовлює порушення синаптичної передачі [41, 51]. Можливо, зниження вмісту BNDF та поява факторів розвитку оксидативного стресу пов'язані. Однак залишається питання щодо зв'язку цих біохімічних змін між собою та з електрофізіологічними порушеннями в нейронах ВШГ за умов ЦД.

Біохімічні зміни у верхньому шийному ганглії за умов цукрового діабету

Існують значні біохімічні відмінності між пре- та паравертебральними синаптичними

гангліями, що, можливо, роблять останніх вразливими до розвитку нейроаксональної дистрофії [54]. Ці відмінності включають транскрипти, що кодують білки, синтез яких порушується через розвиток ЦД. Генетичні дослідження показали, що у верхніх брижових та черевних симпатичних гангліях у щурів після ін'єкції стрептозотоцину виявляється 82 транскрипти зі зміненим рівнем експресії, а у ВШГ лише 28. Виявлені також зміни у експресії 18 генів верхніх брижових та черевних симпатичних гангліїв, що пов'язані з синаптичною передачею, а у ВШГ — лише у двох. Можливо, ці відмінності в рівнях експресії роблять превертебральні ганглії вразливими до розвитку таких патологій, як нейроаксональна дистрофія за умов ЦД [54].

З використанням полімеразних ланцюгових реакцій було доведено, що нейрони ВШГ експресують транскрипти мРНК до інсуліноподібного фактора росту 1 (IGF-1) [55]. У щурів з ЦД через 90 днів після ін'єкції стрептозотоцину суттєво знижувався рівень транскриптів мРНК до IGF-1 та відповідного рецепторного білка в нейронах ВШГ. Концентрація циркулюючого в плазмі IGF-1 також, відповідно, знижувалася [55]. Можливо, це може буди однією з причин розвитку діабетичної нейропатії симпатичної нервової системи.

Досліджувався рівень експресії деяких довгих некодуючих РНК (днРНК) та мРНК у ВШГ і зірчастих гангліях щурів з ЦД 2-го типу [40]. Виявлено, що 373 з 5000 проаналізованих днРНК суттєво змінили свої рівні експресії; 153 прискорили її, а 220 — знизили [40]. До того ж спостерігали суттєві відмінності в рівнях експресії 380 з 10988 проаналізованих мРНК: 77 підвищили її, а 303 — знизили [40]. Більшість мРНК, що підвищили свій рівень експресії, беруть участь у запальних реакціях, імунній відповіді та оксидативному стресі. Серед них були виявлені мРНК до мієлопероксидази, адипонектину, γ -рецептора, що активується проліфератором пероксисом, інгібітора ак-

тиватора плазміногену-1, кісткового морфогенетичного білка 4, регуляторного фактора інтерферону 4, кініногену-1, інтегрину α -L, транскрипційного фактора RUNX1, α -субодиниць інтерлейкіну-12, білка хемокіну CCL5 та білка TNFAIP8L2 [40]. До мРНК, що знизили свій рівень експресії, належали мРНК до трансформуючого фактора росту TGFB2 і фактора некрозу пухлин TNFRSF1A [40]. Наразі відомо, що TGFB2 зумовлює диференціювання, проліферацію, міграцію, адгезію та інші важливі функції багатьох типів клітин [56].

З використанням методів генної онтології було показано, що гени, які взаємодіють з порушеними за умов ЦД днРНК, беруть участь у імунних реакціях, міграції клітин, захисних реакціях, таксисі та хемотаксисі [40]. Тоді як з використанням Кіотської енциклопедії генів та геномів було встановлено, що більшість генів-мішеней днРНК залучені до функціонування молекул клітинної адгезії, відповідають за взаємодію цитокін-цитокінових рецепторів та сигнальний шлях хемокінів [40]. Зростання вмісту протизапальних цитокінів викликає резистивність до інсуліну та може призводити до розвитку ЦД 2-го типу [57], а хемокіни та їх рецептори беруть участь в ускладненнях [58].

Також показано, що мережа коекспресії у щурів з ЦД складалася з 268 регуляційних ребер між 105 днРНК і 11 мРНК [40]. Виходячи з цього припускають, що днРНК регулюють функції мРНК і їх можна розглядати як мішені профілактики і лікування ЦД. Зміна у експресії цих днРНК, можливо, викликає розвиток діабетичної серцевої автономної невропатії.

До того ж виявлено, що у щурів з ЦД через 7 днів після ін'єкції стрептозотоцину, вміст нікотинзумовленої fos мРНК у ВШГ був суттєво нижчий, ніж у контрольних щурів [59]. Схожі дані отримані і на черевному ганглії — концентрація fos мРНК у ньому у щурів з ЦД після ін'єкції нікотину виявилася навіть нижчою, ніж у ВШГ [59]. Це може

свідчити про те, що іонні струми через активовані ніотином НАХР у ВШГ та черевних гангліях щурів з ЦД втрачають свою інтенсивність порівняно з такими ж струмами у здорових щурів [41, 59].

Порушення кровопостачання верхнього шийного ганглія при цукровому діабеті

Досліджувалася інтенсивність кровотоку у ВШГ щурів з ЦД. Встановлено, що кровопостачання ВШГ та сідничного нерва у щурів на 8-му тижні після ін'єкції стрептозотоцину було знижене на 50% порівняно з контролем [60]. ЦД також призвів до зниження вазодилатації судин брижі у відповідь на дію ацетилхоліну на 32% [60]. Висунуто припущення, що причиною цих порушень є підвищена активність протеїнкінази С за умов ЦД. Лікування щурів з ЦД селективним інгібітором протеїнкінази С протягом 2 тиж майже повністю відновило кровопостачання у ВШГ і сідничному нерві до контрольних значень [60].

Подальші дослідження кровопостачання ВШГ виявили схожі порушення [61]. Кровотік у ВШГ у щурів через тиждень після ін'єкції стрептозотоцину знизився на $45,9 \pm 2,7\%$ і зберігався протягом 24 тиж. На 8-му тижні він знизився на $58,6 \pm 3,0\%$, а на 24-му на $54,1 \pm 4,6\%$ [61]. Кров'яний тиск у щурів на 1-му і 8-му тижні ЦД не відрізнявся від контрольного і лише на 24-му був дещо зниженим. Однак опір судин зростав на $89,8 \pm 12,0\%$ з 1-го тижня ЦД і залишався збільшеним на $57,0 \pm 11,5\%$ під час 24-го тижня [61]. Таким чином, імовірно, що порушення кисневого постачання та надходження інших поживних речовин з крові до нейронів ВШГ впливають як на ранні, так і на пізні прояви вегетативної нейропатії. Ці порушення в постачанні метаболічної енергії для синтезу і транспорту основних компонентів, що беруть участь у підтримці цілісності аксонів, можуть призводити до порушень синаптичної нейротрансмісії в нейронах ВШГ.

ВИСНОВКИ

Нині існує гіпотеза, що діабетична вегетативна невропатія є захворюванням, яке пов'язане з синаптичними нервовими закінченнями. Підтвердженням служать попередні дослідження превертебральних верхніх брижових і черевних гангліїв у пацієнтів з ЦД. Виявлено, що значна кількість нервових закінчень нейронів цих гангліїв значно збільшена в розмірі і виглядає дистрофічною. Але в паравертебральних гангліях, в тому числі і у ВШГ, такі структурні дефекти не виявлено. Можливо, це пов'язано з більш простою структурною організацією ВШГ порівняно з симпатичними гангліями, які іннервують внутрішні органи. Однак у хворих, що страждають на ЦД, спостерігаються ускладнення, які можуть свідчити про існування функціональних порушень у нейронах ВШГ. Виявлено, що у ВШГ тварин з експериментальним ЦД спостерігаються певні електрофізіологічні та біохімічні відмінності порівняно з контрольними тваринами. До таких відмінностей належать порушення пасивних властивостей мембрани нейронів ганглія та синаптичної передачі до основних нейронів, а також погіршення їх здатності до утворення синаптичної пластичності. Також зменшувалась активність $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATP}$ ази та змінювався рівень експресії транскриптів численних генів та РНК у нейронах ВШГ. Причиною цих відмінностей може служити оксидативний стрес або погіршення його кровопостачання.

Усі ці відмінності і порушення у властивостях нейронів ВШГ тварин свідчать про значну роль функціональних порушень його нейронів у формуванні діабетичних ускладнень пацієнтів з ЦД. ВШГ може бути однією з важливих мішеней для розробки методів профілактики та лікування пацієнтів з діабетичними ускладненнями.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or

financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of co-authors of the article.

A.O. Nastenko, H.E. Purnyn, N.S. Veselovsky

PHYSIOLOGICAL FUNCTIONS DISORDERS OF THE SUPERIOR CERVICAL GANGLION NEURONS IN DIABETES MELLITUS

*O.O. Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv;
e-mail: aurum197@bigmir.net*

A large number of extra- and intramural ganglia in humans and animals exist. All pathways of central regulation of vegetative functions and peripheral reflex pathways pass through them, providing coordinated automatic activity of many organs and tissues. It is well known that sympathetic and sensory neurons are affected in the early stages of diabetes. Patients with diabetes often have autonomic neuropathies. They suffer from disorders of the cardiovascular system and vessels functions, from disorders of the thermoregulatory and pupilomotor functions. These disorders may be the result of the superior cervical ganglion neurons functional defects. This ganglion involves in homeostasis, innervates pineal gland, thyroid, vascular plexus, vestibular system, pupillary, carotid bodies, salivary and lacrimal glands, innervates vessels of the skull and brain. The superior cervical ganglion's postganglionic axons also innervate the heart. However, disorders of the synaptic transmission in superior cervical ganglion neurons in diabetes remain insufficiently studied to date. Therefore, this article is about the physiological properties of the superior cervical ganglion neurons and their pathological changes in diabetes mellitus. The works about synaptic neurotransmission disorders in superior cervical ganglion neurons of animals with experimental diabetes mellitus are analyzed.

Keywords: superior cervical ganglion; diabetes; synaptic transmission.

REFERENCES

1. Wehrwein EA, Orer HS, Barman SM. Overview of the anatomy, physiology, and pharmacology of the autonomic nervous system. *Compr Physiol*. 2016 Jun 13;6(3):1239-78.
2. Savastano LE, Castro AE, Fitt MR, Rath MF, Romeo HE, Muñoz EM. A standardized surgical technique for rat superior cervical ganglionectomy. *J Neurosci Methods*. 2010 Sep 30;192(1):22-33.
3. Aydin MD, Kanat A, Yolas C, Soyalp C, Onen MR, Yilmaz I, Karaavci NC, Calik M, Baykal O, Ramazanoglu L. Spinal subarachnoid hemorrhage induced intractable miotic pupil. A reminder of ciliospinal sympathetic center ischemia based miosis: An experimental study. *Turk Neurosurg*. 2019;29(3):434-39.

4. Zhang W, Xiong K, Zhang Y, Wenling MA. Afferent pathway of the vagal nerve fibers conveying cardiac pain information via the superior cervical ganglion. *Acta Anatomica Sinica*. 2002;2:140-3.
5. Bowers CW, Zigmond RE. Sympathetic neurons in lower cervical ganglia send axons through the superior cervical ganglion. *Neuroscience*. 1981;6(9):1783-91.
6. Purnyn, H, Rikhalsky O, Fedulova S, Veselovsky N. Transmission pathways in the rat superior cervical ganglion. *Neurophysiology*. 2007;39:347-9.
7. Baklavajian OH. Vegetative regulation of electrical activity in the brain. Leningrad: Science; 1967. [Russian].
8. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou ML, Wortel J, van der Vliet J, van Heijningen C, Simonneaux V, Pévet P, Buijs RM. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *Eur J Neurosci*. 2003 Jan;17(2):221-8.
9. Lichtman JW, Purves D, Yip JW. On the purpose of selective innervation of guinea-pig superior cervical ganglion cells. *J Physiol*. 1979 Jul;292:69-84.
10. Chang HH, Lee YC, Chen MF, Kuo JS, Lee TJ. Sympathetic activation increases basilar arterial blood flow in normotensive but not hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2012 Mar 1;302(5):H1123-30.
11. Nakajima S, Moriuchi H, Baba M, Egami T, Kumagami H. Anisocoria in inner ear lesions. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*. 1980;42(4):206-19.
12. Eccles JC. Facilitation and inhibition in the superior cervical ganglion. *J Physiol*. 1935 Oct 26;85(2):207-38.
13. Purves D, Wigston DJ. Neural units in the superior cervical ganglion of the guinea-pig. *J Physiol*. 1983;334:169-78.
14. Skok VI, Selyanko AA, Derkach VA. Neuronal cholinergic receptors. Moscow: Science. 1987. [Russian].
15. Bowers CW, Zigmond RE. Localization of neurons in the rat superior cervical ganglion that project into different postganglionic trunks. *J Comp Neurol*. 1979 May 15;185(2):381-91.
16. Jacobowitz D, Woodward JK. Adrenergic neurons in the cat superior cervical ganglion and cervical sympathetic nerve trunk. A histochemical study. *J Pharmacol Exp Ther*. 1968 Aug;162(2):213-26.
17. Li C, Horn JP. Physiological classification of sympathetic neurons in the rat superior cervical ganglion. *J Neurophysiol*. 2006 Jan;95(1):187-95.
18. Eranko O, Eranko L. Small, intensely fluorescent granule-containing cells in the sympathetic ganglion of the rat. *Prog Brain Res*. 1971;34(3):39-51.
19. Case CP, Matthews MR. A quantitative study of structural features, synapses and nearest-neighbour relationships of small, granule-containing cells in the rat superior cervical sympathetic ganglion at various adult stages. *Neuroscience*. 1985 May;15(1):237-82.
20. Björklund A, Cegrell L, Falck B, Ritzén M, Rosengren E. Dopamine-containing cells in sympathetic ganglia. *Acta Physiol Scand*. 1970 Mar;78(3):334-8.
21. Häppölä O, Päiväranta H, Soimila S, Steinbusch H. Pre- and postnatal development of 5-hydroxytryptamine-

- immunoreactive cells in the superior cervical ganglion of the rat. *J Auton Nerv Syst.* 1986 Jan;15(1):21-31.
22. Case CP, Matthews MR. Outgoing synapses of small granule-containing cells in the rat superior cervical ganglion after post-ganglionic axotomy. *J Physiol.* 1986 May;374:1-32.
23. Elfvin LG, Hökfelt T, Goldstein M. Fluorescence microscopical, immunohistochemical and ultrastructural studies on sympathetic ganglia of the guinea pig, with special reference to the sif cells and their catecholamine content. *J Ultrastruct Res.* 1975 Jun;51(3):377-96.
24. Williams T, Jew J. Monoamine connections in sympathetic ganglia. In: Elfvin LG autonomic ganglia. Chichester: John Wiley & Sons. 1983:145-82.
25. Skok VI. Physiology of the autonomic ganglia. Leningrad: Science; 1970. [Russian].
26. Skok VI. Ganglionic transmission: Morphology and physiology. Springer. 1980;53(2):9-38.
27. Akasu T, Koketsu K. Muscarinic transmission. In: Karczmar AG, Koketsu K, Nishi S (Eds). *Autonomic and Enteric Ganglia: Transmission and Its Pharmacology.* New York: Plenum Press. 1986: 161-80.
28. Kuba K, Koketsu K. Synaptic events in sympathetic ganglia. *Prog Neurobiol.* 1978;11(2):77-169.
29. Koketsu K. Inhibitory transmission: slow inhibitory postsynaptic potential. New York, London: Plenum press. 1986: 201-21.
30. Kafka MS, Thoa NB. Alpha-adrenergic receptors in the rat superior cervical ganglion. *Biochem Pharmacol.* 1979 Aug 15;28(16):2485-9.
31. De Groat WC, Volle RL. The actions of the catecholamines on transmission in the superior cervical ganglion of the cat. *J Pharmacol Exp Ther.* 1966 Oct;154(1):1-13.
32. Lundberg JM, Hökfelt T, Anggård A, Terenius L, Elde R, Markey K, Goldstein M, Kimmel J. Organizational principles in the peripheral sympathetic nervous system: subdivision by coexisting peptides (somatostatin-, avian pancreatic polypeptide-, and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive materials). *Proc Natl Acad Sci USA.* 1982 Feb;79(4):1303-7.
33. Baffi J, Göres T, Slowik F, Horváth M, Lekka N, Pásztor E, Palkovits M. Neuropeptides in the human superior cervical ganglion. *Brain Res.* 1992 Jan 20;570(1-2):272-8.
34. Katayama Y, Nishi S. Peptidergic transmission. In: Karczmar AG, Koketsu K, Nishi S (Eds). *Autonomic and Enteric Ganglia: Transmission and Its Pharmacology.* New York: Plenum Press. 1986: 181-96.
35. Campanucci VA, Krishnaswamy A, Cooper E. Mitochondrial reactive oxygen species inactivate neuronal nicotinic acetylcholine receptors and induce long-term depression of fast nicotinic synaptic transmission. *J Neurosci.* 2008 Feb 13;28(7):1733-44.
36. Tomlinson DR, Gardiner NJ. Glucose neurotoxicity. *Nat Rev Neurosci.* 2008 Jan;9(1):36-45.
37. Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, Freeman R. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 2003 May;26(5):1553-79.
38. Appenzeller O, Richardson EP Jr. The sympathetic chain in patients with diabetic and alcoholic polyneuropathy. *Neurology.* 1966 Dec;16(12):1205-9.
39. Low PA, Walsh JC, Huang CY, McLeod JG. The sympathetic nervous system in diabetic neuropathy. A clinical and pathological study. *Brain.* 1975 Sep;98(3):341-56.
40. Li G, Sheng X, Xu Y, Jiang H, Zheng C, Guo J, Sun S, Yi Z, Qin S, Liu S, Gao Y, Zhang C, Xu H, Wu B, Zou L, Liang S, Zhu G. Co-expression changes of lncRNAs and mRNAs in the cervical sympathetic ganglia in diabetic cardiac autonomic neuropathic rats. *J Neurosci Res.* 2017 Aug;95(8):1690-9.
41. Campanucci V, Krishnaswamy A, Cooper E. Diabetes depresses synaptic transmission in sympathetic ganglia by inactivating nAChRs through a conserved intracellular cysteine residue. *Neuron.* 2010 Jun 24;66(6):827-34.
42. Schmidt RE, Plurad SB, Parvin CA, Roth KA. Effect of diabetes and aging on human sympathetic autonomic ganglia. *Am J Pathol.* 1993 Jul;143(1):143-53.
43. Schmidt RE, Plurad SB. Ultrastructural and biochemical characterization of autonomic neuropathy in rats with chronic streptozotocin diabetes. *J Neuropathol Exp Neurol.* 1986 Sep;45(5):525-44.
44. Schmidt RE, Dorsey DA, Roth KA. Immunohistochemical characterization of NPY and substance P containing nerve terminals in aged and diabetic human sympathetic ganglia. *Brain Res.* 1992 Jun 26;583(1-2):320-6.
45. Yagihashi S, Sima AA. Diabetic autonomic neuropathy in BB rat. Ultrastructural and morphometric changes in parasympathetic nerves. *Diabetes.* 1986 Jul;35(7):733-43.
46. Lindh B, Hökfelt T, Elfvin LG, Terenius L, Fahrenkrug J, Elde R, Goldstein M. Topography of NPY-, somatostatin-, and VIP-immunoreactive, neuronal subpopulations in the guinea pig celiac-superior mesenteric ganglion and their projection to the pylorus. *J Neurosci.* 1986 Aug;6(8):2371-83.
47. Krishnaswamy A, Cooper E. Reactive oxygen species inactivate neuronal nicotinic acetylcholine receptors through a highly conserved cysteine near the intracellular mouth of the channel: implications for diseases that involve oxidative stress. *J Physiol.* 2012 Jan 1;590(1):39-47.
48. Vernino S, Low PA, Fealey RD, Stewart JD, Farrugia G, Lennon VA. Autoantibodies to ganglionic acetylcholine receptors in autoimmune autonomic neuropathies. *N Engl J Med.* 2000 Sep 21;343(12):847-55.
49. Greene DA, Mackway AM. Decreased myo-inositol content and Na⁺-K⁺-ATPase activity in superior cervical ganglion of STZ-diabetic rat and prevention by aldose reductase inhibition. *Diabetes.* 1986 Oct;35(10):1106-8.
50. Silva-Dos-Santos NM, Oliveira-Abreu K, Moreira-Junior L, Santos-Nascimento TD, Silva-Alves KSD, Coelho-de-Souza AN, Ferreira-da-Silva FW, Leal-Cardoso JH. Diabetes mellitus alters electrophysiological properties in neurons of superior cervical ganglion of rats. *Brain Res.* 2020 Feb 15;1729.
51. Alzoubi KH, Khabour OF, Alhaidar IA, Aleisa AM, Alkadhi KA. Diabetes impairs synaptic plasticity in the

- superior cervical ganglion: possible role for BDNF and oxidative stress. J Mol Neurosci. 2013 Nov;51(3):763-70.
52. Alzoubi KH, Aleisa AM, Alkadhi KA. Expression of gLTP in sympathetic ganglia from stress-hypertensive rats: molecular evidence. J Mol Neurosci. 2008 Jun;35(2):201-9.
53. Racaniello M, Cardinale A, Mollinari C, D'Antuono M, De Chiara G, Tancredi V, Merlo D. Phosphorylation changes of CaMKII, ERK1/2, PKB/Akt kinases and CREB activation during early long-term potentiation at Schaffer collateral-CA1 mouse hippocampal synapses. Neurochem Res. 2010 Feb;35(2):239-46.
54. Carroll SL, Byer SJ, Dorsey DA, Watson MA, Schmidt RE. Ganglion-specific patterns of diabetes-modulated gene expression are established in prevertebral and paravertebral sympathetic ganglia prior to the development of neuroaxonal dystrophy. J Neuropathol Exp Neurol. 2004 Nov;63(11):1144-54.
55. Bitar MS, Pilcher CW, Khan I, Waldbillig RJ. Diabetes-induced suppression of IGF-1 and its receptor mRNA levels in rat superior cervical ganglia. Diabetes Res Clin Pract. 1997 Nov;38(2):73-80.
56. Fontana P, Genesio R, Casertano A, Cappuccio G, Mormile A, Nitsch L, Iolascon A, Andria G, Melis D. Loeys-Dietz syndrome type 4, caused by chromothripsis, involving the TGFB2 gene. Gene. 2014 Mar 15;538(1):69-73.
57. Hsieh CH, Chung RH, Lee WJ, Lin MW, Chuang LM, Quertermous T, Assimes T, Hung YJ, Yu YW. Effect of common genetic variants of growth arrest-specific 6 gene on insulin resistance, obesity and type 2 diabetes in an Asian population. PLoS One. 2015 Aug 18;10(8):e0135681.
58. Solari R, Pease JE, Begg M. «Chemokine receptors as therapeutic targets: Why aren't there more drugs?» Eur J Pharmacol. 2015 Jan 5;746:363-7.
59. Munding TO, Cooper E, Coleman MP, Taborsky GJ Jr. Short-term diabetic hyperglycemia suppresses celiac ganglia neurotransmission, thereby impairing sympathetically mediated glucagon responses. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015 Aug 1;309(3):E246-55.
60. Cotter MA, Jack AM, Cameron NE. Effects of the protein kinase C beta inhibitor LY333531 on neural and vascular function in rats with streptozotocin-induced diabetes. Clin Sci (Lond). 2002 Sep;103(3):311-21.
61. Cameron NE, Cotter MA. Diabetes causes an early reduction in autonomic ganglion blood flow in rats. J Diabetes Complicat. 2001 Jul-Aug;15(4):198-202.

*Матеріал надійшов
до редакції 18.09.2021*