

СОМАТОСТАТИН-СОДЕРЖАЩИЕ НЕЙРОНЫ ТУБЕРАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ  
ГИПОТАЛАМУСА КРЫС ПРИ СТАРЕНИИ

© 2021 г. П. А. Вишнякова<sup>1</sup>, К. Ю. Моисеев<sup>1</sup>, В. В. Порсева<sup>1</sup>, Л. Г. Панкрасова<sup>1</sup>,  
А. Ф. Будник<sup>2</sup>, А. Д. Ноздрачев<sup>3</sup>, П. М. Маслоков<sup>1</sup>, \*

<sup>1</sup>Ярославский государственный медицинский университет, Ярославль, Россия

<sup>2</sup>Кабардино-Балкарский государственный университет им. Х.М. Бербекова, Нальчик, Россия

<sup>3</sup>Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

\*E-mail: [mpm@ysmu.ru](mailto:mpm@ysmu.ru)

Поступила в редакцию 20.09.2021 г.

После доработки 30.09.2021 г.

Принята к публикации 01.10.2021 г.

Расположение и нейрохимический состав соматостатин (SOM)-содержащих нейронов в туберальной области гипоталамуса крысы исследовались при помощи иммуногистохимического метода у молодых (2–3 мес.), взрослых (1 год) и старых (2–2.5 года) крыс самцов и самок. SOM обнаруживался в наибольшем проценте в дугообразном (AN) и вентролатеральной части вентромедиального ядра (VMNvl). Меньшая часть SOM-содержащих нейронов наблюдалась в дорсомедиальном (DMN), медиальном туберальном (MTu), и оболочке VMN (shell). Лишь единичные нейроны обнаруживались в дорсомедиальной части вентромедиального ядра (VMNdm), перивентрикулярном и перифорникальном ядрах. Нами не было обнаружено возрастных изменений числа SOM-иммунореактивных (ИР) нейронов. При старении в AN увеличивался процент SOM-содержащих нейронов, колокализирующих кальбиндин (СВ), нейрональную синтазу оксида азота (nNOS), нейропептид Y (NPY). В VMNvl от трети до половины SOM-ИР нейронов у всех крыс колокализовали nNOS, а ИР к СВ и NPY – от 7.9 до 18.6%. В DMN самцов наблюдалось достоверно большее число SOM-ИР нейронов, колокализирующих NPY в сравнении с самками во всех возрастных группах. Таким образом, при старении наблюдаются нейрохимические изменения SOM-ергической системы туберальных ядер гипоталамуса, главным образом со стороны дугообразных ядер.

*Ключевые слова:* гипоталамус, соматостатин, туберальная область, старение

DOI: 10.31857/S0869813921120116

Соматостатин (SOM) является нейрогормоном и нейротрансмиттером и существует в двух биологически активных формах, содержащих 14 и 28 аминокислот [1]. SOM участвует в контроле различных физиологических процессов при воздействии на G-белок-сопряженные рецепторы пяти подтипов: sst1–sst5 [1, 2]. SOM подавляет выделение гормона роста, соматолиберина, гормонов желудочно-кишечного тракта, регулирует высвобождение в гипоталамусе кортиколиберина, норадреналина и самого SOM [1, 3].

В пределах гипоталамуса большинство SOM-содержащих нейронов расположено в переднем перивентрикулярном ядре. SOM также встречается, хотя и с меньшей плотностью, в супрахиазмальном, паравентрикулярном ядре, дугообразном

(AN) и вентромедиальном ядре гипоталамуса (VMN) [4–6]. SOM-иммунореактивные (ИР) нейроны гипоталамуса крысы и овцы коэкспрессируют рецепторы лептина [1]. Лептин и SOM играют противоположную роль в потреблении пищи, ожирении и расходе энергии [7]. SOM-ИР нейроны в преоптической области и AN тесно связаны с синаптическими контактами с нейронами, экспрессирующими кислый спептин, который является регулятором репродуктивной системы [8, 9].

Одной из возможных причин старения является дисфункция гипоталамуса, в частности возрастное повышение порога чувствительности гипоталамуса к гомеостатическим сигналам [10–12]. При этом в туберальной группе ядер, в частности в VMN и дорсомедиальном (DMN) ядрах увеличивается экспрессия нейрональной синтазы оксида азота (nNOS) и снижается экспрессия кальций-связывающего белка кальбиндина (CB) [13, 14]. К числу распространенных в головном мозге, в том числе и в гипоталамусе, нейропептидов относится нейропептид Y (NPY) [15].

Целью исследования явилось определение локализации SOM-иммунореактивных нейронов в туберальной группе ядер гипоталамуса и колокализации SOM с CB, nNOS, NPY.

#### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено на 30 белых крысах самках ( $n = 15$ ) и самцах ( $n = 15$ ) линии Вистар в возрасте 2–3 мес. (молодые,  $n = 10$ ), 1 год (взрослые,  $n = 10$ ) и 2–2.5 года (старые,  $n = 10$ ) после рождения с соблюдением “Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных” (приказ № 775 от 12.08.1977 г. МЗ СССР), в соответствии с принципами Базельской декларации и рекомендациями этического комитета Ярославского государственного медицинского университета Минздрава РФ. Молодые самки находились в фазе диэструса, что определялось по влажاليщному мазку с окраской метиленовым синим по Леффлеру.

После введения летальной дозы уретана (3 г/кг, внутривентриально), животных перфузировали транскардиально раствором стандартного фосфатно-солевого буфера (PBS; 0.01 M, pH 7.4) (Биолот, Россия). С целью проведения иммуногистохимических исследований, животных ( $n = 20$ ) затем перфузировали 4%-ным раствором параформальдегида (Sigma, США) на PBS. После перфузии головной мозг извлекали и иссекали участок гипоталамуса в области срединного возвышения согласно координатам атласа мозга крыс [16]. Серии коронарных срезов гипоталамуса толщиной 14 мкм изготавливали с помощью криотома Shandon E (Thermo Scientific, Великобритания).

С целью выявления нейронов, содержащих SOM, CB, nNOS, NPY применялось двойное мечение антителами. Срезы прединкубировали в течение 30 мин при комнатной температуре в PBS с добавлением 10% ослиной сыворотки (“Jackson ImmunoResearch”, США), 1% тритона X-100, 0.1% бычьего сывороточного альбумина, 0.05% тимерозола. Затем срезы инкубировали с первичными антителами (козы против SOM, 1 : 200, Santa Cruz, sc-7819; кроличьи против CB, 1 : 500, Abcam, ab11426; кроличьи против nNOS, 1 : 200, Abcam, ab76067; кроличьи против NPY, 1 : 500, Abcam, ab30914) в течение 24 ч при комнатной температуре. После кратковременной промывки в PBS срезы инкубировали со вторичными антителами в течение 2 ч. Вторичные антитела были конъюгированы с флуорохромами — флуоресцеин-изотиоцианатом (FITC), дающим зеленую флуоресценцию и индокарбоданином (Cy3), дающим красную флуоресценцию (разведение 1 : 150, Jackson ImmunoResearch, США). После этого срезы снова отмывали в PBS и заключали в среду для иммунофлуоресценции (VectaShield, Vector Laboratories, США). Окраску клеток всей популяции нейронов проводили красителем, флуоресцирующим в зеленой области спектра, NeuroTrace Green Fluorescent Nissl Stains (Molecular Probes, США) —

**Таблица 1.** Процент SOM-ИР нейронов в ядрах туберальной области гипоталамуса крыс разного возраста

Возраст	AN	VMNvl	DMN	MTu	VMN shell
Самки					
Молодые	9.1 ± 1.5	12.2 ± 1.6	5.4 ± 0.6	4.2 ± 0.6	2.2 ± 0.1
Взрослые	11.3 ± 0.9	10.5 ± 1.1	6.1 ± 0.8	6.3 ± 0.7	1.9 ± 0.2
Старые	8.4 ± 1.3	11.1 ± 1.3	7.3 ± 0.4	5.0 ± 0.6	2.0 ± 0.2
Самцы					
Молодые	10.1 ± 1.2	11.5 ± 0.8	6.6 ± 0.9	5.5 ± 0.6	1.6 ± 0.2
Взрослые	9.2 ± 0.8	10.6 ± 1.1	7.0 ± 0.5	4.1 ± 0.7	2.2 ± 0.3
Старые	8.6 ± 1.4	9.4 ± 1.2	5.7 ± 0.6	5.2 ± 0.9	2.4 ± 0.2

разведение 1 : 200. После этого срезы отмывали в PBS и заключали в среду для флуоресцентной микроскопии VectaShield (Vector Laboratories, США). Для исключения неспецифической реакции, часть срезов инкубировали без первичных и/или вторичных антител.

Анализ препаратов проводили на флуоресцентном микроскопе Olympus BX43 (Токио, Япония) с соответствующим набором светофильтров и охлаждаемой цифровой CCD камерой Tucsen FL-20 с программным обеспечением Mosaic V2.1 (Китай). Для выявления меченых нейронов использовали каждый третий из серийных срезов. Число ИР нейронов определяли на изображениях срезов, полученных под объективом 20×/0.50. Площадь изображений составляла 0.14 мм<sup>2</sup>. Долю SOM-ИР нейронов определяли как их отношение к общему количеству нейронов, выявленных NeuroTrace Fluorescent Nissl Stains, или суммарному количеству SOM-ИР и SOM-негативных нейронов, которое принимали за 100%. Анализу подлежали нейроны, срез которых прошел через ядро с видимым ядрышком и с флуоресценцией, превышающей фоновое свечение. Процент ИР нейронов определяли с помощью программы Image J (NIH, США).

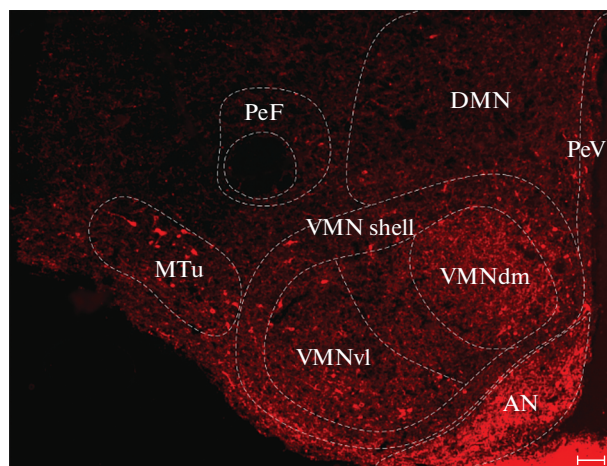
Математическая обработка данных и построение графиков выполнено с использованием программы Sigma Plot (Systat Software, США). Все величины представлены как средняя арифметическая ± ошибка среднего ( $M \pm m$ ). Достоверность различий средних величин определяли с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с коррекцией Бонферрони. Достоверными считали различия при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В туберальной области SOM-иммунореактивные (ИР) нейроны выявлялись в AN, VMN, DMN, медиального туберального (MTu), перивентрикулярного (PeV) и перифорникального (PeF) ядер. В VMN SOM-ИР нейроны определялись в оболочке ядра (shell), вентролатеральной части ядра (VMNvl) и в дорсомедиальной части (VMNdm) (рис. 1).

У крыс всех возрастных групп наибольшее количество SOM-ИР нейронов выявлялось в области AN и VMNvl. Меньший процент наблюдался в DMN, MTu, VMN shell. Единичные нейроны обнаруживались в VMNdm, перивентрикулярного (PeV) и перифорникального (PeF) ядер (табл. 1).

В AN молодых крыс только в единичных SOM-ИР нейронах выявлялся СВ, nNOS и NPY. Процент SOM/СВ-ИР нейронов достоверно возрастал от молодого возраста к взрослому ( $p < 0.001$ ), а также от взрослых к старым ( $p < 0.05$ ), процент



**Рис. 1.** Обзорная микрофотография SOM-ИР нейронов в ядрах туберальной области гипоталамуса крысы. AN – дугообразное ядро, VMNvl – вентролатеральная часть вентромедиального ядра, VMNdm – дорсо-медиальная часть вентромедиального ядра, VMN shell – оболочка вентромедиального ядра, DMN – дорсо-медиальное ядро, MTu – медиальное туберальное ядро, PeV – перивентрикулярное ядро, PeF – перифорникальное ядро. Флуоресценция Cy3. Масштаб – 300 мкм.

SOM/NPY-ИР достоверно был меньше у молодых крыс в сравнении с взрослыми и старыми животными обоего пола ( $p < 0.001$ , рис. 2, табл. 2–4). SOM/pNOS-ИР нейроны не выявлялись у молодых животных, но присутствовали у взрослых и старых крыс без достоверных различий между ними ( $p > 0.05$ ).

В VMN SOM-ИР нейроны VMN shell и VMNdm не содержали СВ и pNOS, но часть из них была ИР к NPY. В VMNvl от трети до половины SOM-ИР нейронов экспрессировали pNOS, а ИР к СВ и NPY была обнаружена у небольшого процента нейронов (от 7.9 до 18.6%) независимо от возраста и пола (рис. 3, табл. 2–4).

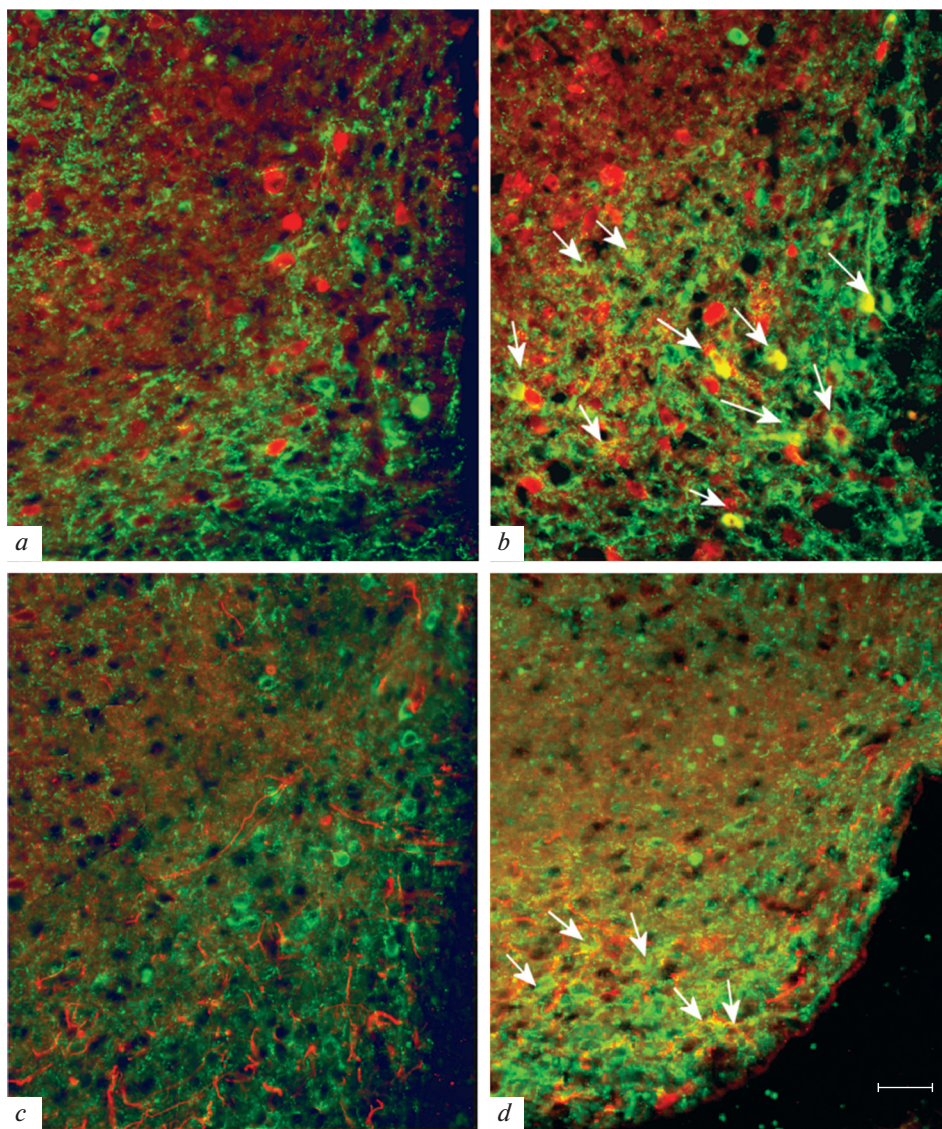
В DMN до трети SOM-ИР нейронов экспрессировало СВ, pNOS и NPY. При этом в DMN самцов наблюдался достоверно больший процент SOM-ИР нейронов, колокализирующих NPY в сравнении с самками во всех возрастных группах ( $p < 0.001$ ) (табл. 2–4).

В MTu процент SOM/СВ-ИР нейронов варьировал от 15 до 20%, SOM/NPY-ИР нейронов – от 9 до 11%, и лишь небольшой процент SOM-ИР нейронов этой области содержал pNOS (рис. 4, табл. 2–4).

Отдельные SOM-ИР нейроны выявлялись в PeV и PeF. В PeV треть SOM-ИР нейронов была также СВ-ИР, 13–20% – pNOS-ИР, но NPY-негативной. В PeF от 20 до 42% нейронов были SOM/СВ-ИР и не экспрессировали pNOS-ИР и NPY (табл. 2–4).

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты нашего исследования свидетельствуют, что SOM-ИР нейроны у крыс в туберальной области расположены в AN, DMN, VMN, MTu, PeV и PeF ядрах. Ранее наличие SOM было отмечено в AN, VMN, DMN, PeV ядрах взрослых крыс [1, 2, 5], туберальном ядре у взрослых мышей [17]. Мы впервые показали наличие SOM-ИР нейронов у крыс в MTu, PeF и оболочке VMN. В VMN SOM-ИР нейроны локализовались главным образом в области VMNvl. Количество SOM-ИР



(продолжение рис. на следующей странице)

**Рис. 2.** Микрофотографии SOM-ИР нейронов, содержащих СВ (*a, b*), pNOS (*c, d*), а также NPY (*e, f*) в AN молодых (*a, c, e*) и старых (*b, d, f*) крыс. Колокализация двух маркеров указана стрелкой. Флуоресценция СуЗ (красный, СВ, pNOS, NPY), FITC (зеленый, SOM). Масштаб – 50 мкм.

нейронов было небольшим по сравнению с общим числом клеток в этих ядрах. Наибольшее число SOM-ИР нейронов выявлялось в AN и VMNvl.

Нами впервые было установлено, что при старении локализация SOM-ИР нейронов в ядрах туберальной области гипоталамуса, а также их число не изменяется у самцов и у самок. Согласно данным литературы, уровень соматолиберина в срединном возвышении снижался у старых крыс, тогда как уровень соматостатина в

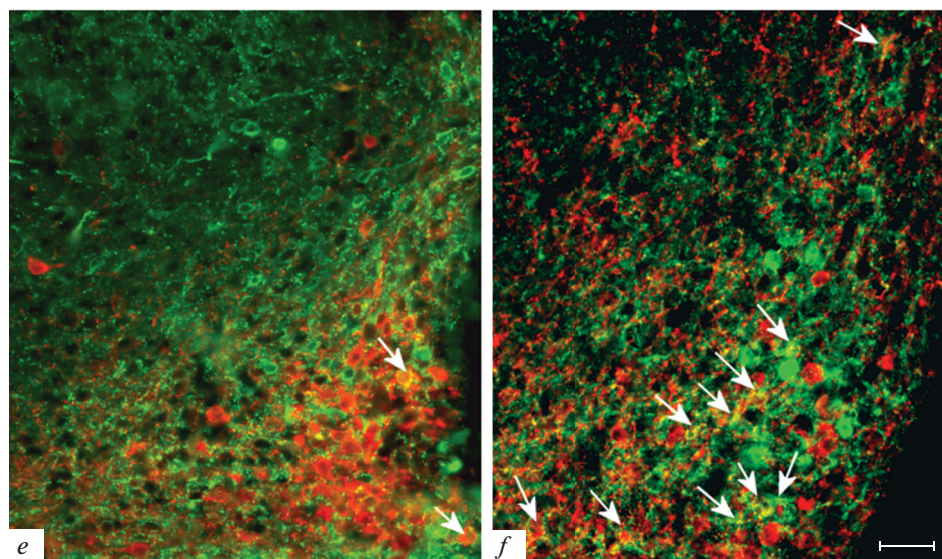


Рис. 2. Окончание

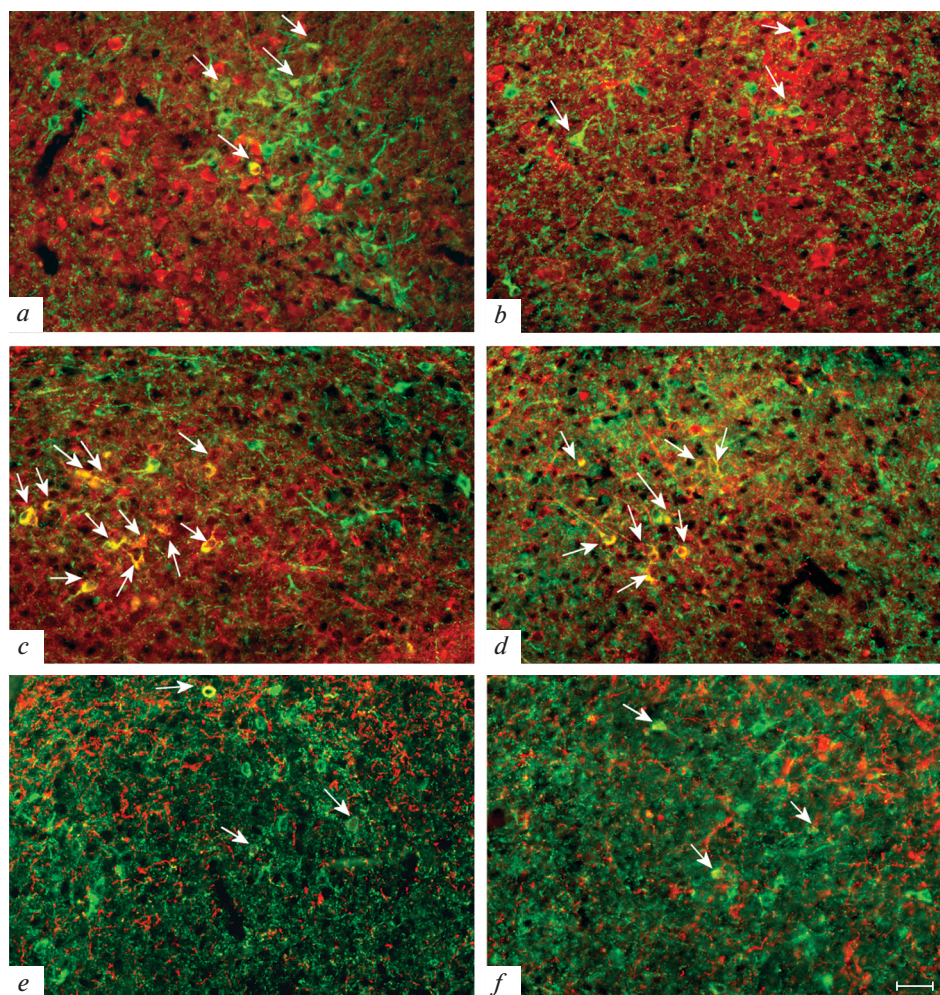
Таблица 2. Процент SOM/CB-ИР нейронов в ядрах туберальной области гипоталамуса крыс разного возраста

Возраст	AN	VMNvl	VMN shell	VMNdm	DMN	MTu	PeV	PeF
Самки								
Молодые	6.6 ± 1.5	18.3 ± 1.7	—	—	19.5 ± 3.6	15.5 ± 3.4	23.6 ± 10.4	23.6 ± 10.5
Взрослые	41.7 ± 3.6*	22.8 ± 3.5	—	—	16 ± 2.9	22 ± 4.4	23.6 ± 10.4	20 ± 9.4
Старые	72.3 ± 5.9*♦	7.9 ± 0.9	—	—	22 ± 4.2	20 ± 3.7	28.6 ± 8.7	30.8 ± 8.5
Самцы								
Молодые	29.4 ± 3.3	18.6 ± 1.4	—	—	17 ± 1.8	18 ± 3.7	33.6 ± 9.6	35.8 ± 4.4
Взрослые	49.5 ± 4.1*	17.1 ± 1.2	—	—	23 ± 3.6	16 ± 2.9	32.2 ± 9.1	20 ± 12.3
Старые	66.5 ± 5.7*♦	15.4 ± 1.6	—	—	18 ± 2.5	20 ± 3.3	35.8 ± 9.1	42.2 ± 4.6

\* $p < 0.001$  — различия достоверны по сравнению с молодыми крысами. ♦ $p < 0.05$  — различия достоверны по сравнению с взрослыми крысами.

Таблица 3. Процент SOM/nNOS-ИР нейронов в ядрах туберальной области гипоталамуса крыс разного возраста

Возраст	AN	VMNvl	VMN shell	VMNdm	DMN	MTu	PeV	PeF
Самки								
Молодые	0	34.6 ± 8.5	—	—	19.2 ± 4.5	4.4 ± 1.3	15.0 ± 10.0	—
Взрослые	13.7 ± 4.9	38.8 ± 10.2	—	—	17.8 ± 3.5	4.8 ± 0.7	15.0 ± 10.0	—
Старые	16.1 ± 2.5	36.0 ± 8.2	—	—	20.0 ± 5.1	5.2 ± 1.9	18.6 ± 8.2	—
Самцы								
Молодые	0	43.4 ± 6.7	—	—	20.4 ± 5.0	4.4 ± 1.7	13.6 ± 8.8	—
Взрослые	13.5 ± 3.6	49.6 ± 7.0	—	—	28.0 ± 5.9	5.6 ± 0.7	20.0 ± 12.3	—
Старые	18.2 ± 4.5	42.4 ± 3.1	—	—	18.8 ± 4.9	5.0 ± 1.0	20.0 ± 9.4	—

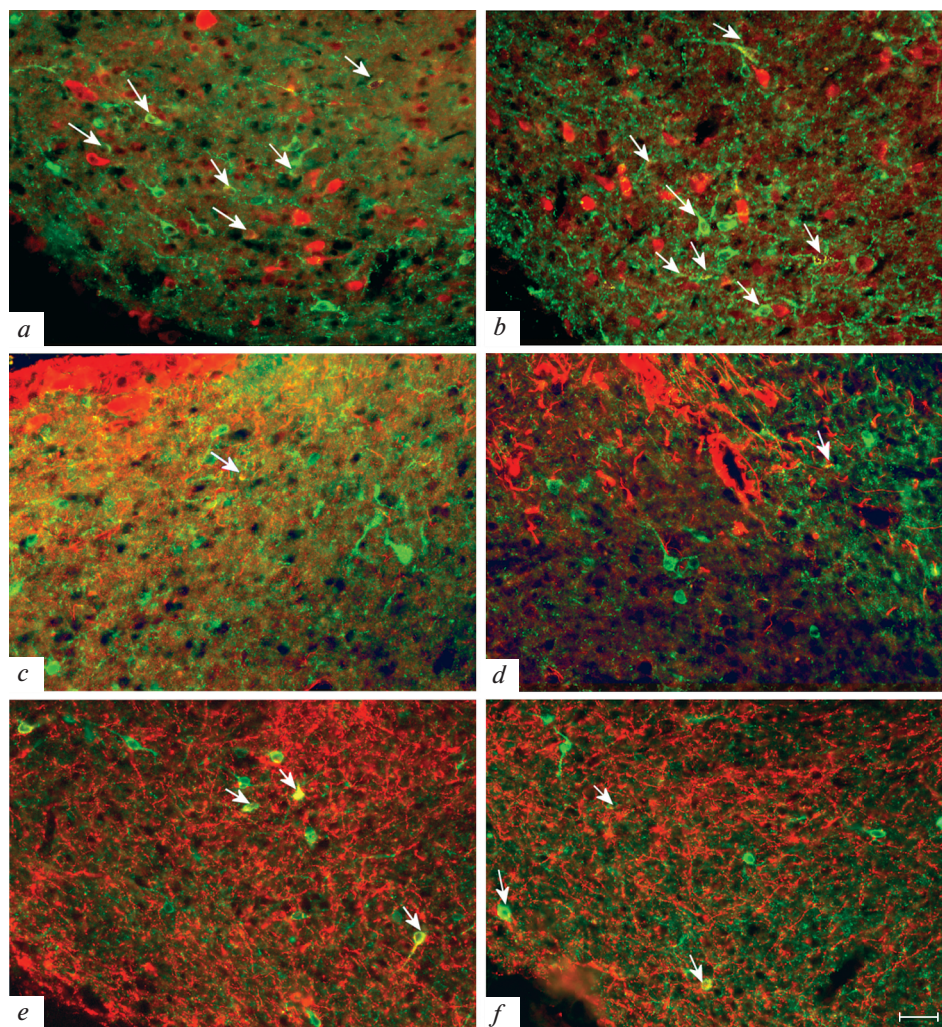


**Рис. 3.** Микрофотографии SOM-ИР нейронов, содержащих СВ (*a, b*), pNOS (*c, d*), а также NPY (*e, f*) в VMNvl молодых (*a, c, e*) и старых (*b, d, f*) крыс. Колокализация двух маркеров указана стрелкой. Флуоресценция СуЗ (красный, СВ, pNOS, NPY), FITC (зеленый, SOM). Масштаб – 50 мкм.

**Таблица 4.** Процент SOM/NPY-ИР нейронов в ядрах туберальной области гипоталамуса крыс разного возраста

Возраст	AN	VMNvl	VMN shell	VMNdm	DMN	MTu	PeV	PeF
Самки								
Молодые	4.2 ± 0.7	16.4 ± 3.3	39.3 ± 6.5	30.0 ± 14.6	9.2 ± 1.3	9.1 ± 0.9	–	–
Взрослые	28.5 ± 3.9*	9.0 ± 2.3	33.3 ± 2.7	30.0 ± 14.6	12.4 ± 2.5	13.4 ± 2.2	–	–
Старые	24 ± 2.9*	14.1 ± 2.6	28.4 ± 3.1	33.6 ± 12.4	9.8 ± 1.9	11.1 ± 2.5	–	–
Самцы								
Молодые	5.3 ± 1.1	17.7 ± 3.5	35.7 ± 4.3	38.6 ± 12.5	33.0 ± 3.5♦	9.7 ± 1.3	–	–
Взрослые	28 ± 0.9*	10.3 ± 2.6	44.3 ± 6.3	25.0 ± 11.2	37.1 ± 5.1♦	9.4 ± 1.3	–	–
Старые	31 ± 3.6*	11.5 ± 2.2	46.1 ± 3.8	37.2 ± 12.3	26.6 ± 4.7♦	10.8 ± 2.0	–	–

\* $p < 0.001$  – различия достоверны по сравнению с молодыми крысами. ♦ $p < 0.001$  – различия достоверны по сравнению с самками.



**Рис. 4.** Микрофотографии SOM-ИР нейронов, содержащих СВ (*a, b*), pNOS (*c, d*), а также NPY (*e, f*) в МТн молодых (*a, c, e*) и старых (*b, d, f*) крыс. Колокализация двух маркеров указана стрелкой. Флуоресценция Су3 (красный, СВ, pNOS, NPY), FITC (зеленый, SOM). Масштаб – 50 мкм.

средином возвышении и уровни соматолиберина и соматостатина в телах клеток не изменялись. Было установлено, что соматостатин-индуцированное ингибирование соматотропина было сенсibilизировано у старых крыс, что указывает на возможную причину возрастного уменьшения уровня соматотропина в плазме [12].

Тем не менее, при старении в AN увеличивался процент SOM-ИР нейронов, ко-локализирующих СВ, pNOS и NPY. AN характеризуется отсутствием гематоэнцефалического барьера и является важным ядром-сенсором биохимических параметров крови [18]. В этом ядре перестройки нервных синапсов часто происходят во время различных изменений метаболических состояний, что с возрастом может приводить к накоплению “клеточного мусора” в межклеточном пространстве ядра и раз-



витию нейровоспаления с возрастом [11]. При этом данные литературы также свидетельствуют в пользу того, что NO и NPY оказывают провоспалительный эффект в нервной системе [19, 20].

Согласно данным литературы, у мыши небольшая часть SOM-ИР нейронов колокализовала родственный белку Агути пептид (Aguti-related peptide, AgRP), но не проопиомеланокортин (POMC) [21]. AgRP/NPY являются орексигенными пептидами в отличие от POMC, метаболиты которого обладают анорексигенным эффектом [22]. SOM оказывает ингибирующее влияние на POMC-содержащие нейроны, которые экспрессируют рецепторы к SOM [1]. Можно предположить, что увеличение процента колокализации SOM с орексигенными пептидами (в частности с NPY) в AN нейронах способствует нарушению баланса между потреблением пищи и энергозатратами в сторону увеличения поглощения пищи и уменьшения расхода энергии, что приводит к развитию ожирения и метаболического синдрома в старости.

В наших предыдущих исследованиях мы обнаружили увеличение экспрессии nNOS при старении в DMN, VMN и AN [13]. Вероятно, с этим связано и отмеченное в настоящей работе увеличение процента нейронов, колокализирующих SOM и nNOS в AN. Результаты наших предыдущих работ свидетельствуют о том, что доля СВ-ИР нейронов в AN с возрастом не изменяется [14]. Можно предположить, что с возрастом в AN происходят разнонаправленные изменения экспрессии СВ, при котором его экспрессия увеличивается в одних группах нейронов и уменьшается в других.

Данные литературы показывают, что SOM-ИР нейроны тесно связаны синаптическими контактами с нейронами, экспрессирующими кинесин, в частности в преоптической области и AN. Тем не менее, лишь единичные нейроны содержат SOM и кинесин [8].

VMNvl в основном отвечает за агрессию у самцов и самок, а также половое поведение у самок крыс и характеризуется присутствием нейронов, которые экспрессируют рецепторы эстрогена, в то время как дорсомедиальная часть VMNdm больше связана с регуляцией аппетита [23]. Мы обнаружили, что VMNvl от трети до половины SOM-ИР нейронов у всех крыс колокализовали nNOS, а ИР к СВ и NPY – от 7.9 до 18.6%. Отсутствие половых различий связано с тем, что SOM-ИР нейроны VMNvl, вероятно, в большей степени связаны с регуляцией агрессивного, чем полового поведения.

Согласно данным литературы, SOM и nNOS колокализованы в 55% нейронов PeV и VMN [5]. По результатам нашей работы в PeV колокализация SOM и nNOS составляла лишь 15–20% и не изменялась при старении. Предположительно, SOM /nNOS-ИР нейроны PeV координируют выделение кинесина, что играет важную роль в регуляции секреции половых гормонов. SOM-ИР /nNOS-негативные нейроны PeV могут участвовать в регулировании потребления пищи и расхода энергии [8].

Половые различия со стороны SOM-ИР нейронов нами отмечены в DMN. В DMN самцов наблюдался достоверно больший процент SOM-ИР нейронов, колокализирующих NPY в сравнении с самками во всех возрастных группах. Данные литературы также подтверждают наличие половых различий со стороны NPY-ергической системы в DMN. Применение диеты с большим содержанием жира или систематическое введение лептина снижало экспрессию рецепторов Y1 к NPY у самцов, но не у самок мышей [24]. Клинические наблюдения демонстрируют увеличение активности симпатической нервной системы при ожирении в большей степени у мужчин, чем у женщин [25], что также может быть связано с NPY-содержащими нейронами DMN, проецирующимися к паравентрикулярному ядру и участвующими в регуляции пищевого поведения и косвенно – в модулировании активности симпатической нервной системы [26].

Таким образом, SOM-ИР нейроны туберальной области представляют собой гетерогенную популяцию нейронов. Небольшая часть SOM-ИР нейронов AN, вероятно, экспрессирующая AGRP, участвует в регуляции метаболизма. При этом функция основной популяции SOM-ИР клеток этого ядра в молодом возрасте, вероятно, связана с управлением выделения гормона роста и половых гормонов. С регуляцией полового поведения связаны и SOM-ИР нейроны VMNvl, содержащие nNOS. При старении происходят нарушение метаболизма и угасание половой функции, что может находить отражение в изменении нейрхимического состава AN.

#### ИСТОЧНИКИ ФИНАНСИРОВАНИЯ

Работа поддержана РФФ (грант № 19-15-00039).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ВКЛАД АВТОРОВ

Идея работы и планирование эксперимента – П.М.М., А.Д.Н., сбор данных – П.А.В., К.Ю.М., обработка данных – А.Ф.Б., В.В.П., Л.Г.П., написание и редактирование статьи – П.М.М., В.В.П.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kumar U, Singh S (2020) Role of Somatostatin in the Regulation of Central and Peripheral Factors of Satiety and Obesity. *Int J Mol Sci* 21(7): 2568. <https://doi.org/10.3390/ijms21072568>
2. Patel YC (1999) Somatostatin and its receptor family. *Front Neuroendocrinol* 20: 157–198. <https://doi.org/10.1006/frne.1999.0183>
3. Shamsi BH, Chato M, Xu XK, Xu X, Chen XQ (2021) Versatile Functions of Somatostatin and Somatostatin Receptors in the Gastrointestinal System. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12: 652363. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.652363>
4. Kumar U (2007) Colocalization of somatostatin receptor subtypes (SSTR1-5) with somatostatin, NADPH-diaphorase (NADPH-d), and tyrosine hydroxylase in the rat hypothalamus. *J Comp Neurol* 504(2): 185–205. <https://doi.org/10.1002/cne.21444>
5. Zou SL, Somvanshi RK, Paik S, Kumar U (2015) Colocalization of Cannabinoid Receptor 1 with Somatostatin and Neuronal Nitric Oxide Synthase in Rat Brain Hypothalamus. *J Mol Neurosci* 55: 480–491.
6. Stepanyan Z, Kocharyan A, Behrens M, Koebnick C, Pyrski M, Meyerhof W (2007) Somatostatin, a negative-regulator of central leptin action in the rat hypothalamus. *J Neurochem* 100(2): 468–78. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04219.x>
7. Barrios V, Frago LM, Canelles S, Guerra-Cantera S, Arilla-Ferreiro E, Chowen JA, Argente J (2021) Leptin Modulates the Response of Brown Adipose Tissue to Negative Energy Balance: Implication of the GH/IGF-I Axis. *Int J Mol Sci* 22(6): 2827. <https://doi.org/10.3390/ijms22062827>
8. Dufourny L, Delmas O, Teixeira-Gomes AP, Decourt C, Sliwowska JH (2018) Neuroanatomical connections between kisspeptin neurones and somatostatin neurones in female and male rat hypothalamus: a possible involvement of SSTR1 in kisspeptin release. *J Neuroendocrinol* 15: e12593. <https://doi.org/10.1111/jne.12593>
9. Proudant N, Peroski M, Grignol G, Merchenthaler I, Dudas B (2015) Juxtapositions between the somatostatinergic and growth hormone-releasing hormone (GHRH) neurons in the human hypothalamus. *Neuroscience* 297: 205–210. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.03.054>
10. Masliukov PM, Nozdrachev AD (2021) Hypothalamic Regulatory Mechanisms of Aging. *J Evol Biochem Phys* 57: 473–491. <https://doi.org/10.1134/S0022093021030030>
11. Liu T, Xu Y, Yi CX, Tong Q, Cai D (2021) The hypothalamus for whole-body physiology: from metabolism to aging. *Protein Cell*. <https://doi.org/10.1007/s13238-021-00834-x>

12. Kim K, Choe HK (2019) Role of hypothalamus in aging and its underlying cellular mechanisms. *Mech Ageing Dev* 177: 74–79.  
<https://doi.org/10.1016/j.mad.2018.04.008>
13. Moiseev KY, Vishnyakova PA, Porseva VV, Masliukov AP, Spirichev AA, Emanuilov AI, Masliukov PM (2020) Changes of nNOS expression in the tuberal hypothalamic nuclei during ageing. *Nitric Oxide* 100–101: 1–6.  
<https://doi.org/10.1016/j.niox.2020.04.002>
14. Vishnyakova PA, Moiseev KY, Spirichev AA, Emanuilov AI, Nozdrachev AD, Masliukov PM (2021) Expression of calbindin and calretinin in the dorsomedial and ventromedial hypothalamic nuclei during aging. *Anat Rec (Hoboken)* 304: 1094–1104.  
<https://doi.org/10.1002/ar.24536>
15. Nozdrachev AD, Masliukov PM (2011) Neuropeptide Y and autonomic nervous system. *J Evol Biochem Phys* 47: 121–130.  
<https://doi.org/10.1134/S0022093011020010>
16. Paxinos G, Watson C (2005) *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5th Edition. Elsevier Acad Press.
17. Luo SX, Huang J, Li Q, Mohammad H, Lee CY, Krishna K, Kok AM, Tan YL, Lim JY, Li H, Yeow LY, Sun J, He M, Grandjean J, Sajikumar S, Han W, Fu Y (2018) Regulation of feeding by somatostatin neurons in the tuberal nucleus. *Science* 361(6397): 76–81.  
<https://doi.org/10.1126/science.aar4983>
18. Jais A, Brüning JC (2021). Arcuate nucleus-dependent regulation of metabolism – pathways to obesity and diabetes mellitus. *Endocr Rev* bna025.  
<https://doi.org/10.1210/endo/bnab025>
19. Chandrasekharan B, Nezami BG, Srinivasan S (2013) Emerging neuropeptide targets in inflammation: NPY and VIP. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 304(11): G949–G957.
20. Tewari D, Sah AN, Bawari S, Nabavi SF, Dehpour AR, Shirooie S, Braidy N, Fiebich BL, Vacca RA, Nabavi SM (2021) Role of Nitric Oxide in Neurodegeneration: Function, Regulation, and Inhibition. *Curr Neuropharmacol* 19(2): 114–126.  
<https://doi.org/10.2174/1570159X18666200429001549>
21. Campbell JN, Macosko EZ, Fenselau H, Pers TH, Lyubetskaya A, Tenen D, Goldman M, Verstegen AM, Resch JM, McCarrroll SA, Rosen ED, Lowell BB, Tsai LT (2017) A molecular census of arcuate hypothalamus and median eminence cell types. *Nat Neurosci* 20(3): 484–496.  
<https://doi.org/10.1038/nn.4495>
22. Yoo ES, Yu J, Sohn JW (2021) Neuroendocrine control of appetite and metabolism. *Exp Mol Med* 53(4): 505–516.  
<https://doi.org/10.1038/s12276-021-00597-9>
23. Khodai T, Luckman SM (2021) Ventromedial Nucleus of the Hypothalamus Neurons Under the Magnifying Glass. *Endocrinology* 162(10): bqab141.  
<https://doi.org/10.1210/endo/bqab141>
24. Mele P, Zammaretti F, Longo A, Panzica G, Oberto A, Eva C (2016) Sex-dependent regulation of hypothalamic neuropeptide Y-Y1 receptor gene expression in leptin treated obese (ob/ob) or lean mice. *Brain Res* 1649: 102–109.
25. Shi Z, Cassaglia PA, Pelletier NE, Brooks VL (2019) Sex differences in the sympathoexcitatory response to insulin in obese rats: role of neuropeptide Y. *J Physiol* 597(6): 1757–1775.  
<https://doi.org/10.1113/JP277517>
26. Bi S, Kim YJ, Zheng F (2012) Dorsomedial hypothalamic NPY and energy balance control. *Neuropeptides* 46(6): 309–314.  
<https://doi.org/10.1016/j.npep.2012.09.002>

### Somatostatin-Containing Neurons of the Tuberal Region of the Rat Hypothalamus during Aging

P. A. Vishnyakova<sup>a</sup>, K. Yu. Moiseev<sup>a</sup>, V. V. Porseva<sup>a</sup>, L. G. Pankrasheva<sup>a</sup>, A. F. Budnik<sup>b</sup>,  
A. D. Nozdrachev<sup>c</sup>, and P. M. Masliukov<sup>a, \*</sup>

<sup>a</sup> Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

<sup>b</sup> Berbekov Kabardino-Balkarian State University, Nalchik, Russia

<sup>c</sup> St. Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

\*e-mail: mpm@ysmu.ru

The location and neurochemical composition of somatostatin (SOM)-containing neurons of the tuberal region of the rat hypothalamus was studied using immunohistochemical method in young (2–3 months), adults (1 year) and old (2–2.5 years) male and female rats. SOM was found in the highest percentage in the arcuate (AN) and ventrolat-

eral part of the ventromedial nucleus (VMNvl). A smaller number was observed in the dorsomedial (DMN), medial tubular (MTu), and the VMN (shell). Single neurons were found in the dorsomedial part of the ventromedial nucleus (VMNdm), periventricular, and perifornical nuclei. We did not find age-related changes in the number of SOM-IR neurons. The percentage of SOM-immunoreactive (IR) neurons colocalizing calbindin (CB), neuronal nitric oxide synthase (nNOS), neuropeptide Y (NPY) was increased in AN during aging. In the VMNvl, from one third to half of the SOM-IR of neurons in all rats colocalized nNOS, and IR to CB and NPY was observed from 7.9 to 18.6%. In DMN of males, a significantly higher percentage of SOM-IR neurons colocalizing NPY was observed in all age groups when compared with females. Thus, neurochemical changes are observed with aging in the SOM-ergic system of the tuberal nuclei of the hypothalamus, mainly in the arcuate nuclei.

*Keywords:* hypothalamus, somatostatin, tuberal nuclei, aging