

ИШЕМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА  
ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА

Р.Т. МАКИШЕВА, Т.И. СУББОТИНА, Б.Б. БАНТЫШ, Д.А. КОНСТАНТИНОВА

*ФГБОУ ВПО «Тульский государственный университет», медицинский институт,  
ул. Болдина, д. 128, Тула, Россия, 300028*

**Аннотация.** Морфологические изменения в тканях головного мозга белых крыс разного возраста после внутримышечного введения инсулина в дозе 1 МЕ/кг типичны для гипоксического поражения нервной ткани. Головной мозг крыс 1-2 месячного возраста реагирует увеличением отложения гликогена, умеренным отеком вокруг клеток и сосудов. Воздействие инсулина на головной мозг зрелых крыс в возрасте 5-7 месяцев приводит к расширению сосудов, более выраженному отеку вокруг клеток и сосудов, гипертрофии клеток, агрегации и диапедезу эритроцитов. Тяжесть ишемических изменений существенно возрастает в головном мозге старых крыс 20-24 месяцев. У них наряду с сенильными дендритами широко распространены гипертрофические и дистрофические изменения, наблюдаются колбовидные расширения сосудов, их полнокровие. В большинстве зрительных полей обнаруживаются капилляры с наличием пристеночной агрегации эритроцитов, признаки микротромбоза, участки кровоизлияний. Отмечается потеря тонуса и извитость мелких артериол, широкое распространение отека вокруг клеток и сосудов. Морфологические признаки реакции головного мозга на введение инсулина отражают гибель корковых нейронов, выраженный отек ткани мозга, нарушение проницаемости сосудов, появление тромбообразований и кровоизлияний.

**Ключевые слова:** морфологические изменения тканей головного мозга крыс, инсулин, ишемия головного мозга.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BRAIN OF WISTAR RATS AFTER INSULIN INJECTION

R.T. MAKISHEVA, T.I. SUBBOTINA, B.B. BANTISH, D.A. KONSTANTINOVA

*Tula State University, Medical Institute, 128, Boldin Str., Tula, Russia 300028*

**Abstract.** The morphological changes in the brain tissue of Wistar rats of different ages after intramuscular insulin injection in the dose of 1 IU/kg are typical for the hypoxic lesions of nervous tissue. The brain of rats at the age of 1-2 months responds to increased deposition of glycogen, moderate swelling around the cells and blood vessels. The effect of insulin on the brain Mature rats at the age of 5-7 months leads to vasodilatation, more pronounced swelling around the cells and blood vessels, hypertrophy of cells, aggregation and diabetes of red blood cells. The severity of ischemic changes significantly increased in the brain of old rats at the age of 20-24 months. These old rats had the senile dendrites, the widespread hypertrophic degenerative changes, i.e. flask-shaped vasodilation, hyperemia. In most of the visual fields are detected capillaries with the presence of aggregation on the side erythrocytes, signs of micro thrombosis, hemorrhage areas. The authors note that there is a loss of tone and tortuosity of the small arterioles, widespread swelling around the cells and around the blood vessels. Morphological signs of brain reaction on insulin injection reflect the death of cortical neurons, marked swelling of the brain tissue, disruption of vascular permeability, the thrombus formation and hemorrhages.

**Key words:** morphological changes in the brain of Wistar rats, insulin, brain ischemia.

*Сахарный диабет 2 типа* (СД2) сопровождается повышенным риском развития умеренных когнитивных нарушений, деменции и инсульта [12]. У большинства пациентов с деменцией изменения головного мозга включают признаки, характерные для болезни Альцгеймера (например,  $\beta$ -амилоидные бляшки), и сосудистые очаги (инфаркты, лакуны, микрокровоизлияния и изменения белого вещества) [18]. Энцефалопатия при СД2 проявляется эндотелиальной дисфункцией, уменьшением кровоснабжения нервов и мозговой ткани, нарушением трофики и прямым влиянием гипергликемии на нервную ткань [11]. У больных СД2 риск развития деменции может быть непосредственно связан с назначением инсулинотерапии [11]. Считается, что нет клинически значимых различий в фармакокинетике инсулина между пожилыми и молодыми пациентами [14]. Вместе с тем, экспериментально показаны возрастные различия в регуляции эффектов инсулина [2, 5, 10]. Рецепторы к инсулину у новорожденных крыс имеют большее сродство к гормону, они обнаруживаются в больших количествах, обладают низкой способностью к десенситизации [16].

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения: 25.03.2015).

**Цель исследования** – изучить морфологические изменения в тканях белых крыс разного возраста после острого воздействия инсулина.

**Материалы и методы исследования.** Исследовали ткани 39 беспородных белых крыс (21 самок и 18 самцов) в светлое время суток в осенне-зимний период. При работе с крысами руководствовались Приказом «Об утверждении Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных» № 742 от 13.11.84. Животные содержались в стандартных условиях вивария: крыс содержали на карантине в клетках (по 9-10 особей в каждой) в условиях свободного доступа к воде и пище в течение 10 дней. Использованы крысы разных возрастных групп (неполовозрелые – 1-2 мес. – 10 крыс массой 100-140 г., половозрелые – 5-7 мес. – 22 крысы массой 141-219 г. и старые (20-24 мес.) – 7 крыс массой 220-270 г.). За сутки до эксперимента кормушки и поилки из клеток убирали. Инсулин вводили в дозе 1 МЕ/кг веса внутримышечно в составе с 0,9% раствором хлорида натрия в соотношении 1:100 приготовленным *ex tempore*. Количество инсулина рассчитывали по весу для каждого животного индивидуально. Крысам контрольной группы внутримышечно вводили по 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Для подтверждения действия инсулина проводили исследование уровня глюкозы в крови глюкометром One Touch Select. Пробы крови брали из хвостовой вены крыс до начала экспериментальных воздействий, через 1 час после введения инсулина и через 2 часа (перед забоем). Хвост перед забором крови насухо протирали бумажной салфеткой, поскольку урина животного могла исказить результаты. После наркотизации фторотаном производили забой путём вскрытия брюшной полости, затем черепной коробки. Для исследования на секции забирали кусочки передних отделов больших полушарий головного мозга. Фиксация материалов проводилась в 10% нейтральном формалине. Для гистологического исследования из кусочков готовили парафиновые блоки. С каждого блока получали срезы, которые окрашивались гематоксилином и эозином. Описание и микрофотографирование производилось при световой микроскопии на увеличении \*320. При микроскопии учитывали состояние нейроцитов, нейроглии, нервных волокон, сосудов, величину перикапиллярного и периваскулярного пространства. Ишемические изменения оценивали по типичным характеристикам [1, 3, 4]. Статистическую обработку результатов исследований проводили методом вариационной статистики с использованием программы Microsoft Excel. Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента. Числовые данные приведены как среднее значение ± стандартное отклонение от среднего значения.

**Результаты и их обсуждение.** Начальные значения глюкозы существенно не отличались, пол и возраст животных не влияли на средние начальные значения глюкозы крови. Показатели глюкозы в группах исследования представлены в табл. 1. Введение инсулина достоверно вызывало гипогликемию.

Таблица 1

Динамика глюкозы крови хвостовой вены крыс в эксперименте, ммоль/л

	начало	через 1 ч	p	через 2ч	p
Контроль (n=5)	4,32±0,74	4,55±0,87			
Инсулин (n=11)	4,47±1,29	1,76±0,73	0,00003	1,39±0,87	0,00006

Морфологические исследования контрольных крыс (рис.1) показали, что головной мозг имеет нормальную гистологическую структуру, соответствующую описанной в литературе.

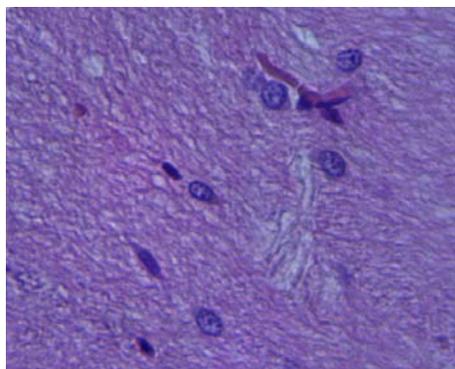


Рис.1. Гистологическая структура головного мозга контрольных крыс не изменена (окраска гематоксилин-эозином ×400)

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения: 25.03.2015).

Влияние инсулина на головной мозг 1-2 месячных крыс проявляется небольшим увеличением гиперхромии и хроматолизом некоторых клеток, деструктивными процессами с фрагментацией клеток, разрушением их ядер (кариопикнозом, кариорексисом), умеренным отеком перичеллюлярного пространства. Наблюдается венозное полнокровие: венозные сосуды неравномерно расширены, характеризуются стазами, частичной агрегацией эритроцитов и периваскулярным отеком (рис. 2 а, б, в).

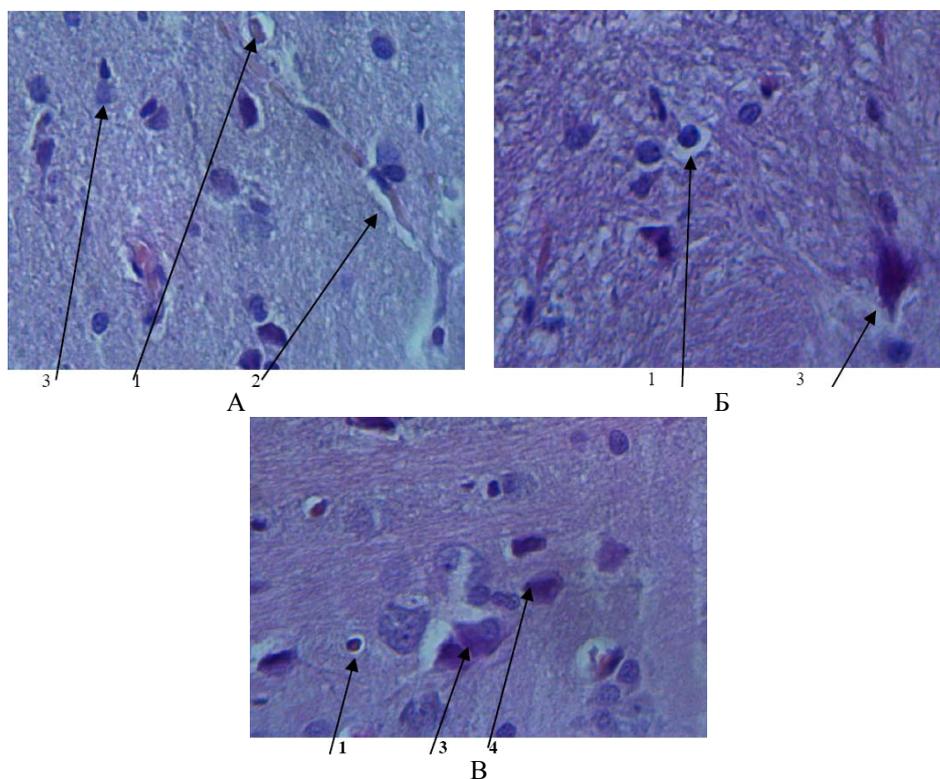


Рис. 2 а, б, в. Влияние инсулина на морфологическую картину коры головного мозга молодых крыс  
1 – перичеллюлярный отек; 2 – периваскулярный отек; 3 – хроматолиз; 4 – деструктивные процессы с фрагментацией клеток, разрушением их ядер (кариопикноз, кариорексис)  
(окраска гематоксилин-эозином  $\times 400$ )

Влияние инсулина на головной мозг половозрелых крыс 5-7 месяцев приводит к расширению сосудов, периваскулярному и перичеллюлярному отеку, выраженной гипертрофии нейронов и глиальных клеток. Сосуды имеют сильно расширенный просвет, неравномерно заполненный эритроцитами; обнаружено истончение и частичная деструкция сосудистой стенки, диапедез эритроцитов. Наблюдается агрегация эритроцитов и организация пристеночных тромботических масс. Определялись резко гиперхромные нейроны с отложением гликогена, иногда палочковидной формы (рис. 3 а, б). Палочковидная форма и гиперхромия нейронов характерны для снижения или полного прекращения функциональной активности нервных клеток [3].

На гистологических препаратах серии старых крыс 20-24 мес с введением инсулина наряду с сенильными дендритами широко распространены гипертрофические и дистрофические изменения, наблюдаются расширенные сосуды, их полнокровие. Среди сосудов микроциркуляторного русла преобладают деформированные сосуды с колбовидными расширениями по ходу и гемостазом в просвете (рис. 4 а, б). В большинстве зрительных полей обнаруживаются капилляры с наличием пристеночного стояния эритроцитов в просвете сосудов, признаки микротромбоза, участки кровоизлияний (рис. 5 а, б). В отечной мозговой ткани видны клетки с вакуолярной дистрофией цитоплазмы и ядра нейронов с участками кариорексиса, кариолизиса и кариопикноза. Отмечается потеря тонуса и извитость мелких артериол, увеличение выраженности периваскулярного и перичеллюлярного отека.

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения: 25.03.2015).

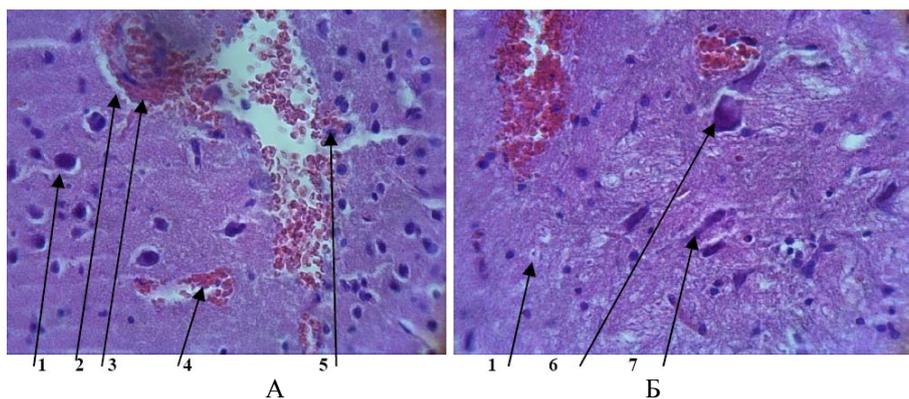


Рис. 3 а, б. Влияние инсулина на морфологическую картину коры головного мозга половозрелых крыс  
1 – перичеселлюлярный отек; 2 – периваскулярный отек; 3 – агрегация эритроцитов; 4 – пристеночного стояния эритроцитов в просвете сосудов; 5 – диапедез эритроцитов; 6 – хроматолиз; 7 – гиперхромные нейроны палочковидной формы (окраска гематоксилин-эозином  $\times 200$ ).

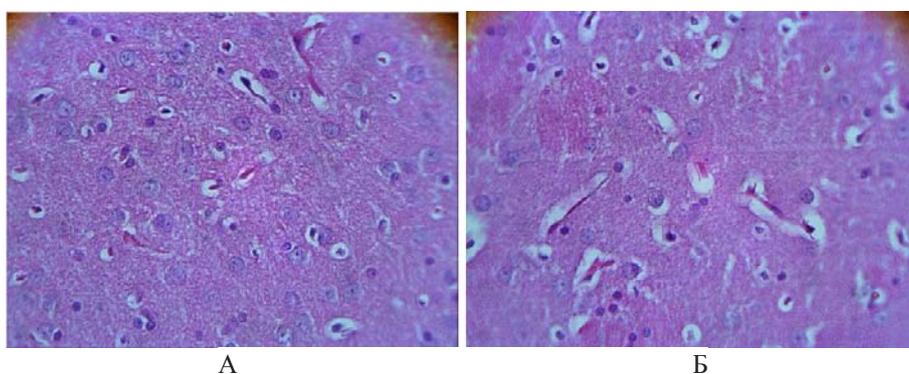


Рис. 4 а, б. Влияние инсулина на морфологическую картину коры головного мозга старых крыс.  
Микрососуды с неравномерным уменьшением просвета, увеличение выраженности периваскулярного и перичеселлюлярного отека (окраска гематоксилин-эозином  $\times 200$ )

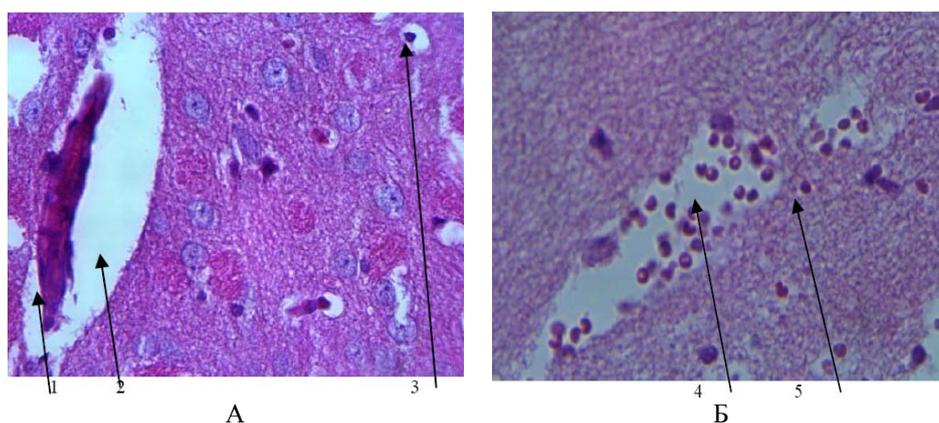


Рис. 5 а, б. Влияние инсулина на морфологическую картину коры головного мозга старых крыс:  
1 – тромб; 2 – периваскулярный отек; 3 – перичеселлюлярный отек; 4 – локальное расширение сосуда;  
5 – диапедез эритроцитов (окраска гематоксилин-эозином  $\times 400$ )

В последние годы показания к проведению инсулинотерапии у больных СД2 значительно расширились. По данным *Британского проспективного исследования диабета (UKPDS)*, ежегодно 5-10% больных со впервые диагностированным СД2 требуется терапия инсулином, а спустя 10-12 лет – уже около 80% пациентов нуждаются в постоянной инсулинотерапии. Пациентам с СД 2 типа и ожирением,

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения: 25.03.2015).

имеющим инсулинорезистентность различной степени выраженности, для достижения метаболического контроля назначается 1 ЕД инсулина и более на 1 кг массы тела в сутки [8]. В нашем исследовании применена среднетерапевтическая дозировка инсулина 1МЕ/кг.

На протяжении многих лет головной мозг рассматривался как инсулиннезависимый орган, способный утилизировать глюкозу без участия инсулина, однако в течение последних лет эта точка зрения радикально пересмотрена, и в настоящее время инсулинрегулируемые процессы в *центральной нервной системе* (ЦНС) интенсивно изучаются как в физиологических условиях, так и при развитии патологии [6, 9]. Многими авторами признано, что нарушения активности рецепторов инсулина меняют электровозбудимость клеток и ключевые межклеточные взаимодействия в ЦНС. Инсулин транспортируется в физиологических условиях через *гематоэнцефалический барьер* (ГЭБ) [15]. Транспорт инсулина через ГЭБ затруднен при нейродегенерации, старении, голодании, ожирении, однако при некоторых формах сахарного диабета и в периоде неонатального развития скорость транспорта инсулина в головной мозг увеличивается [9]. Наше исследование показывает, что головной мозг крыс неблагоприятно реагирует на внутримышечное введение инсулина в дозе 1 МЕ/кг.

У экспериментальных животных с моделью ишемического повреждения головного мозга были неоднократно продемонстрированы нейропротективные свойства инсулина [13]. Считается, что фактором риска развития инсульта является инсулинорезистентность [17]. Однако, результаты нашего исследования оказались противоположными. Проведенные морфологические исследования указывают на то, что изменения в сенсомоторной коре больших полушарий головного мозга у крыс после введения инсулина в дозе 1 МЕ/кг наблюдались у всех животных независимо от возраста. Влияние экзогенного инсулина приводило к появлению гистологической картины, типичной для поражения нервной ткани гипоксического характера [1, 3, 4]. Она проявляется появлением морфологических признаков, отражающих гибель корковых нейронов, выраженный отек ткани мозга, нарушение проницаемости сосудов, появление тромбообразований и кровоизлияний. Тяжесть реактивных изменений со стороны нейронов и клеток глии существенно возрастала в исследованиях головного мозга старых крыс.

Ранее экспериментально было показано, что экзогенная гиперинсулинемия в дозах 0,5 МЕ, 2 МЕ и 6 МЕ на 1 кг веса ухудшает приспособление белых крыс к условиям внешней среды на поведенческом уровне [7]. Настоящим исследованием мы выяснили, что причиной этого нарушения являются гипоксические изменения в головном мозге.

#### **Выводы:**

1. Головной мозг крыс 1-2 месячного возраста реагирует увеличением отложения гликогена, умеренным отеком вокруг клеток и сосудов.
2. Воздействие инсулина на головной мозг зрелых крыс в возрасте 5-7 месяцев приводит к расширению сосудов, более выраженному отеку вокруг клеток и сосудов, гипертрофии клеток, агрегации и диапедезу эритроцитов.
3. Тяжесть ишемических изменений существенно возрастает в головном мозге старых крыс 20-24 месяцев. У них широко распространены гипертрофические и дистрофические изменения, наблюдаются потеря тонуса, извитость, полнокровие сосудов, пристеночная агрегация эритроцитов, признаки микроотромбоза, участки кровоизлияний, широкое распространение отека вокруг клеток и сосудов.
4. Морфологические изменения в тканях головного мозга белых крыс разного возраста после внутримышечного введения инсулина в дозе 1 МЕ/кг типичны для гипоксического поражения нервной ткани, отражают гибель корковых нейронов, выраженный отек ткани мозга, нарушение проницаемости сосудов, появление тромбообразований и кровоизлияний

#### **Литература**

1. Багдасарян Н.А., Хостилян Н.Г., Алиханян К.Б., Меликсетян В.С., Багдасарян М.Г., Степанян А.Г., Кухтарова А.М., Мирзоян Н.Р. Морфологические изменения тканей головного мозга крыс в условиях локальной перманентной ишемии под воздействием гемисукцината 2-метил-6-этил-3-гидроксипиридина // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2014. Т. 77. № 12. С. 10–13.
2. Громакова И.А., Коноваленко О.А. Лизосомальный протеолиз: влияние возраста и инсулина // Биохимия. 2003. Т. 68. № 7. С. 946–950.
3. Иванникова Н.О. Динамика поведенческих и морфофункциональных изменений у крыс с экспериментальным внутримозговым кровоизлиянием после эмоциональной стрессорной нагрузки: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2012.
4. Квитницкий-Рыжов Ю.Н. Современное учение об отеке и набухании головного мозга. Киев, 1988. 211 с.

---

#### **Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения: 25.03.2015).

5. Макишева Р.Т. Сахарный диабет развивается как адаптация к избыточному воздействию инсулина // Материалы научно-практической Интернет-конференции с международным участием. Цукровый диабет – междисциплинарная проблема современной медицины. Черновцы: Медуниверситет, 2013. 26 с.
6. Макишева Р.Т. Физиология сахарного диабета. Астана: ЕНУ, 2007. 128 с.
7. Макишева Р.Т. Приспособительное поведение белых крыс с экзогенной гиперинсулинемией на фоне иммобилизационного стресса, пищевой и водной депривации: автореферат дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1997.
8. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В., Маркина Н.В. Выбор режима инсулинотерапии при сахарном диабете 2 типа // Лечащий врач. 2005. N 5. С. 22–25.
9. Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В., Петрова М.М., Таранушенко Т.Е., Малиновская Н.А., Лопатина О.Л., Моргун А.В., Пожиленкова Е.А., Окунева О.С., Морозова Г.А., Прокопенко С.В. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12. № 5. С. 104–118.
10. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л. Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. 400 с.
11. Шишкова В., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете типа 2 // Врач. 2011. № 2. С. 31–34.
12. Bornstein N.M., Korczyn Amos, Brainin M., Guekht A., Skoog I. Диабет и мозг: вопросы и нерешенные проблемы // Эффективная фармакотерапия. 2014. № 39. С. 50–59.
13. Insulin and glucagon share the same mechanism of neuroprotection in diabetic rats: role of glutamate / Fanne R.A., Nassar T., Heyman S.N. [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011. V. 301. № 3. P. 668–673
14. Korsatko S., Deller S., Mader J.K., Glettler K., Koehler G., Treiber G., Urschitz M., Wolf M., Hastrup H., Søndergaard F., Haahr H., Pieber T.R. Ultra-Long Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec are Comparable in Elderly Subjects and Younger Adults with Type 1 Diabetes Mellitus // Drugs Aging. 2013. V. 31, №6. P. 47–53.
15. Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain // Diabetes Care. 2009. V. 32, № 2. P. 174–177.
16. Effect of parenteral insulin application on survival, humoral and cellular immune response and hemopoiesis of “young” and “old” healthy mice / Poljak-Blazi M., Cetkovic-Cerlje M., Hadzya M. [et al.] // Diabetol. Croat. 1992. V. 21, №3-4. С. 69–73.
17. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study / Rundek T., Gardener H., Xu Q. [et al.] // Arch. Neurol. 2010. V. 67, № 10. P. 1195–1200.
18. Schneider J.A., Bennett D.A. Where vascular meets neurodegenerative disease // Stroke. 2010. Vol. 41, Suppl. 10. P. 144–146.

#### References

1. Bagdasaryan NA, Khostikyan NG, Alikhanyan KB, Meliksetyan VS, Bagdasaryan MG, Stepanyan AG, Kukhtarova AM, Mirzoyan NR. Morfologicheskie izmeneniya tkaney golovnogogo mozga krysa v usloviyakh lokal'noy permanentnoy ishemii pod vozdeystviem gemisuktsinata 2-metil-6-etil-3-gidroksipiridina. Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya. 2014;77(12):10-3. Russian.
2. Gromakova IA, Konovalenko OA. Lizosomal'nyy proteoliz: vliyanie vozrasta i insulina. Biokhimiya. 2003;68(7):946-50. Russian.
3. Ivannikova NO. Dinamika povedencheskikh i morfofunktsional'nykh izmeneniy u krysa s eksperimental'nym vnutrimozgovym krovoizliyaniem posle emotsional'noy stressornoj nagruzki [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2012. Russian.
4. Kvitnitskiy-Ryzhov YuN. Sovremennoe uchenie ob oteke i nabukhanii golovnogogo mozga. Kiev; 1988. Russian.
5. Makisheva RT. Sakharnyy diabetes razvivaetsya kak adaptatsiya k izbytochnomu vozdeystviyu insulina. Materialy naukovopraktichnoy Internet-konferentsii z mizhnarodnoyu uchastyu. Tsukrovyy diabetes – mizhdistsiplinarna problema suchasnoy meditsini. Chernivtsi: Meduniversitet; 2013. Russian.
6. Makisheva RT. Fiziologiya sakharnogo diabeta. Astana: ENU; 2007. Russian.
7. Makisheva RT. Prispособitel'noe povedenie belykh krysa s ekzogennoy giperinsulinemiej na fone immobilizatsionnogo stressa, pishchevoy i vodnoy deprivatsii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1997. Russian.
8. Mkrumyan AM, Biryukova EV, Markina NV. Vybor rezhima insulinoterapii pri sakharnom diabete 2 tipa. Lechashchiy vrach. 2005;5:22-5. Russian.

---

#### Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения: 25.03.2015).

9. Salmina AB, Yauzina NA, Kuvacheva NV, Petrova MM, Taranushenko TE, Malinovskaya NA, Lopatina OL, Morgun AV, Pozhilenkova EA, Okuneva OS, Morozova GA, Prokopenko SV. Insulin i insulinorezistentnost': novye molekuly-markery i molekuly-misheni dlya diagnostiki i terapii zabolevaniy tsentral'noy nervnoy sistemy. Byulleten' sibirskoy meditsiny. 2013;12(5):104-18. Russian.

10. Sergeev PV, Shimanovskiy NL. Retseptory fiziologicheskii aktivnykh veshchestv. Moscow: Meditsina; 1987. Russian.

11. Shishkova V, Osychenko M. Profilaktika metabolicheskikh i kognitivnykh narusheniy pri ozhireнии i sakharnom diabete tipa 2. Vrach. 2011;2:31-4. Russian.

12. Bornstein NM, Korczyn Amos, Brainin M, Guekht A, Skoog I. Diabet i mozg: voprosy i nereshennye problemy. Effektivnaya farmakoterapiya. 2014;39:50-9. Russian.

13. Fanne RA, Nassar T, Heyman SN, et al. Insulin and glucagon share the same mechanism of neuroprotection in diabetic rats: role of glutamate. Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2011;301(3):668-73.

14. Korsatko S, Deller S, Mader JK, Glettler K, Koehler G, Treiber G, Urschitz M, Wolf M, Hastrup H, Søndergaard F, Haahr H, Pieber TR. Ultra-Long Pharmacokinetic Properties of Insulin Degludec are Comparable in Elderly Subjects and Younger Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. Drugs Aging. 2013;31(6):47-53.

15. Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain. Diabetes Care. 2009;32(2):174-7.

16. Poljak-Blazi M, Cetkovic-Cerlje M, Hadzija M, et al. Effect of parenteral insulin application on survival, humoral and cellular immune response and hemopoiesis of "young" and "old" healthy mice. Diabetol. Croat. 1992;21(3-4):69-73.

17. Rundek T, Gardener H, Xu Q, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. Arch. Neurol. 2010;67(10):1195-200.

18. Schneider JA, Bennett DA. Where vascular meets neurodegenerative disease. Stroke. 2010;41(10):144-6.

---

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И., Бантыш Б.Б., Константинова Д.А. Ишемические изменения в головном мозге белых крыс разного возраста после введения инсулина // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №1. Публикация 2-13. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf> (дата обращения: 25.03.2015).