

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ БЕЛЫХ КРЫС ПОСЛЕ  
ВВЕДЕНИЯ ИНСУЛИНА НА ФОНЕ И ПОСЛЕ СТРЕССА

Р.Т. МАКИШЕВА, Т.И. СУББОТИНА

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

**Аннотация.** Изучено влияние инсулина на морфологические изменения головного мозга крыс на фоне иммобилизации и после плавания до утомления. Введение инсулина на фоне иммобилизации приводит к расширению сосудов, полнокровию, сладжам, агрегации эритроцитов, истощению гликогена, некробиотическим изменениям, пролиферации глиальных элементов. Введение инсулина после плавательного стресса приводит к более выраженному полнокровию, периваскулярному отеку, сладжу, агрегации эритроцитов, обеднению гликогена астроцитарных клеток, лизису ядер и клеток, образованию клеток-теней, в ряде полей зрения – опустошению клеток, появлению фокальных участков некроза и кровоизлияний. Обнаружены регионарные отличия реакции гликемии при разных видах стресса. Уровень глюкозы крови, оттекающей от паренхиматозных органов, головного мозга и сердца были нормальными и повышенными, несмотря на гипогликемические показатели крови хвостовой вены. Плавательный стресс достоверно снижал показатели гликемии крови, оттекающей от печени и сердца, что может быть объяснено истощением резервов гликогена на фоне интенсивной мышечной нагрузки. Введение инсулина в условиях стресса приводит к усугублению нарушений микроциркуляторного русла, что позволяет использовать стрессовые модели для изучения действия гормона в условиях повышенной чувствительности.

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

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE BRAIN OF THE WISTAR RATS AFTER INSULIN  
INJECTION DURING AND AFTER STRESS

R.T. MAKISHEVA, T.I. SUBBOTINA

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

**Abstract.** The authors studied the effect of insulin on a histological picture of rats' brain on the background of immobilization and after swimming to exhaustion. The insulin injection in the background immobilization leads to expansion of vessels, plethora, sludge, aggregation of red blood cells, depletion glycogen, necrobiotic changes, proliferation of glial elements. The insulin injection after swimming stress leads to more pronounced plethora, expressed perivascular edema, stasis, aggregation of red blood cells, depletion glycogen astrocytic cells, lysis of nuclei and cells, the formation of cell-shading, in a number of fields of view of the empty cells, the appearance of focal areas of necrosis and hemorrhage. The authors found the regional differences in the reaction of glucose with different kinds of stress. The blood glucose level, flowing from the parenchymatous organs, brain and heart were normal and elevated, despite hypoglycemic blood from the tail vein. Swimming stress significantly decreased a glycemic blood, flowing from the liver and heart, which can be explain by the depletion of the reserves of glycogen in the face of intense muscular exercise. The insulin injection in conditions of stress leads to an aggravation of disorders of microcirculation, which allows to using the stress models to study hormone action in conditions of high sensitivity.

**Key words:** morphological changes in the brain of the Wistar rats, insulin, brain ischemia, stress, immobilization, swimming to exhaustion.

Относительный риск развития инсульта при сахарном диабете 2 типа (СД2) в 1,8-6 раз по сравнению с лицами без СД. Терапия *росиглитазоном*, повышающим чувствительность рецепторов к инсулину, ускоряет снижение когнитивных функций у больных СД2 [25]. Выраженные гипогликемические реакции при СД 2 являются одним из основных предикторов инфаркта миокарда, мозгового инсульта и смерти от всех причин [16]. Когнитивные и нейрональные нарушения при СД могут быть обусловлены прямым влиянием ятрогенных гипогликемий. Клинические исследования показали, что гипогликемический отек участвует в инициации повреждения мозга. Однако, механизмы этого отека мало изучены. [27]. Влияние инсулина на головной мозг продолжает вызывать интерес исследователей [23]. Ранее показано, что сочетание иммобилизационного стресса с введением инсулина способствовало нарушению

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201

приспособительных функций мозга, понижало жизнеспособность организма [12]. В условиях стресса наблюдается увеличение базальной секреции инсулина и повышение чувствительности тканей [14,15]. Имеются данные, что в основе индивидуально-типологических различий поведения и стрессоустойчивости могут лежать структурно-морфологические и биохимические особенности различных образований головного мозга [10]. Стресс усиливает расход запасов гликогена в связи с возросшим запросом энергии. Действие инсулина способствует росту запаса углеводов. При современном образе жизни довольно часто стресс купируется приёмом углеводов, стимулирующих выброс инсулина в пуле ранней постпрандиальной секреции. Не выяснено, какими изменениями в клетках головного мозга характеризуется сочетание этих противоположно направленных на энергетический обмен воздействий.

**Цель исследования.** Изучить морфологические изменения в тканях белых крыс после острого воздействия инсулина на фоне и после стресса.

**Материалы и методы исследования.** Исследовали головной мозг 30 беспородных половозрелых белых крыс (14 самок и 16 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. За сутки до эксперимента кормушки и поилки из клеток убирали. Животных взвешивали на электронных весах с точностью до грамма. Исходные показатели поведения крыс определяли в тесте «открытое поле» в течение 3 минут [9] на группы: активных *стресс-устойчивых* (СУ) – 15 крыс и пассивных *стресс-неустойчивых* (СН) – 15 крыс. Животных делили на шесть серий по пять крыс. Серия №1 – крысы, подвергнутые внутримышечному введению по 1 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Серия №2 – крысы, подвергнутые введению инсулина без применения стресса. Серия №3 – крысы, которым моделировали иммобилизационный стресс после премедикации путем атравматичной фиксации животных на спине на 2 часа. Серия №4 – крысы, которым моделировали плавательный стресс в стеклянном сосуде, заполненном водой до отметки на высоте 30 см при температуре 23-24°C – до утомления. Утомление определяли по прекращению плавательных движений и погружению животных на дно, после чего сразу крысу из воды извлекали, обтирали насухо. Серия №5 – крысы, которым моделировали иммобилизационный стресс, через 30 минут от его начала вводили инсулин. Серия №6 – крысы, которым моделировали плавательный стресс, затем вводили инсулин. 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. Для подтверждения действия инсулина проводили исследование уровня глюкозы в крови глюкометром One Touch Select. Нижний предел определения уровня глюкозы ограничен уровнем менее 1,1 ммоль/л. 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 моча животного могла исказить результаты. После наркотизации фторотаном производили забой путём вскрытия брюшной полости, затем черепной коробки. Животным серий №5 и №6 проводили исследование глюкозы в крови венозных сосудов головного мозга, печени, почечных и полости сердца. 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. Для определения наличия гликогена в клетке проводили гистохимическое исследование – *Pas*-реакцию срезов. Описание и микрофотографирование производилось при световой микроскопии на увеличении  $\times 320$ . При микроскопии учитывали состояние нейроцитов, нейроглии, нервных волокон, сосудов, величину перичеллюлярного и периваскулярного пространства. Ишемические изменения оценивали по типичным характеристикам [3,9]. 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 ( $\pm$ ) – стандартное отклонение от среднего значения.

**Результаты и их обсуждение.** Глюкоза крови характеризует выраженность нервно-эмоционального напряжения. Тип стрессоустойчивости и пол животных не влияли на средние значения глюкозы крови до начала эксперимента: СН  $4,3 \pm 0,97$  от СУ  $4,61 \pm 1,07$ . Показатели глюкозы в группах исследования представлены в табл. 1.

---

#### Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201

Таблица 1

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

	Начало	через 1 ч	p	через 2ч	p
Серия №1 (n=5)	4,32±0,74	4,55±0,87	0,684		
Серия №2 (n=5)	4,47±1,29	1,76±0,73	0,00003	1,39±0,87	0,00006
Серия №3 (n=5)	4,35±0,77	5,05±0,35	0,542	5,20±0,14	0,415615
Серия №4 (n=5)	4,50±0,34	1,63±0,92	0,025		
Серия №5 (n=5)	4,82±1,22	2,51±0,72	0,008	2,32±0,82	0,003
Серия №6 (n=5)	3,95±0,86	1,60±0,73	0,011	2,12±1,16	0,057

В контрольной группе животных введение физиологического раствора не влияло на уровень глюкозы через час. Имобилизация не оказывала влияния на показатели глюкозы в динамике. Плавающий стресс, напротив, приводил к достоверному снижению глюкозы, что объяснимо возрастанием мышечной нагрузки. Введение инсулина достоверно вызывало гипогликемию в изолированном введении, при комбинации на фоне имобилизации, при введении после плавающего стресса.

Показатели глюкозы в крови, оттекающей от паренхиматозных органов, сердца и головного мозга, представлены в табл. 2.

Таблица 2

**Показатели глюкозы регионарной крови крыс в эксперименте, ммоль/л**

	мозг	печень	левая почка	правая почка	сердце	хвост
Серия №5 (n=5)	7,12±1,87	13,08±2,24	8,08±2,35	9,32±3,30	8,94±1,22	2,32±0,82
Серия №6 (n=5)	5,74±0,82	6,04±0,99	5,98±0,51	9,8±0,92	4,3±0,48	2,12±1,16
p	0,084603	0,000103	0,043668	0,381134	0,0000236	0,5

Уровень глюкозы крови, оттекающей от паренхиматозных органов, головного мозга и сердца, отличались от гипогликемических показателей в хвостовой вене. Мы наблюдали отличия реакции гликемии при разных видах стресса. Как видно из результатов табл. 2, плавающий стресс достоверно снижал показатели гликемии крови, оттекающей от печени и сердца, что может быть объяснено истощением резервов гликогена, снижением гликогенолиза на фоне интенсивной мышечной нагрузки.

На зависимость уровня гликемии от топографии органа указывал А.В. Древалев [7]. Регионарные различия показателей глюкозы обнаружены в исследованиях А. И. Уколова и соавт. (2014), где в печени наблюдалось повышение уровня глюкозы почти в 3 раза, в сердце – в 2 раза, в мозге – в 2-3 раза [20]. Накопленные факты позволяют сделать вывод о том, что показатели периферической капиллярной крови не отражают энергетическое обеспечение головного мозга и других жизненно важных органов. Представление о нейрогликопении нуждается в пересмотре.

Морфологические исследования контрольных крыс показали, что головной мозг имеет нормальную гистологическую структуру. Влияние инсулина на головной мозг крыс изучено ранее [13]. Показано, что оно 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, диапедоз эритроцитов. Наблюдается агрегация эритроцитов и организация пристеночных тромботических масс. Определялись резко гиперхромные нейроны с отложением гликогена, иногда палочковидной формы.

При изучении гистологических препаратов головного мозга крыс, подвергнутых имобилизационному стрессу, во всех препаратах обнаружены однотипные изменения, проявляющиеся полнокровием сосудов, расширением периваскулярных и перичеллюлярных пространств, истощением гликогена. Наши результаты соотносятся с исследованиями, использовавшими модель имобилизационного стресса [11]. В работах Н.О. Иванниковой [9] было показано, что ухудшение кровотока в сенсомоторной коре после стрессовой нагрузки наблюдается у активных и у пассивных крыс. Изменения морфологии сенсомоторной коры мозга животных в условиях стресса свидетельствуют о «перевозбуждении» корковых нейро-

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201

нов. Появляются морфологические признаки, отражающие усиленную на фоне стресса гибель нейронов, выраженный отек ткани мозга, нарушение проницаемости сосудов и кровоизлияния [9]. Считается, что независимо от этиологии ишемии мозга, ее всегда сопровождает каскад патобиохимических изменений, обусловленный снижением мозгового кровотока. Гормоны стресса – катехоламины и глюкокортикоиды – усиливают гликолиз, гликогенолиз, глюконеогенез и транспорт экзогенной глюкозы в наиболее жизненно важные органы и ткани [1].

Введение инсулина на фоне 2-х часовой иммобилизации приводило к более выраженным морфологическим нарушениям микроциркуляции головного мозга крыс: наряду со спазмированными артериями, наблюдается расширение венных сосудов, полнокровие, сладж, агрегация эритроцитов, истощение тигроидного вещества, некробиотические изменения, пролиферация глиальных элементов. Выраженность периваскулярного и периваскулярного отека широко распространена, что указывает на увеличение влияния инсулина в условиях стресса (рис. 1). В сенсомоторной коре мозга появляется большое число нейронов с признаками вакуолизации цитоплазмы и дистрофии. Обнаружены гипохромные клетки в состоянии хроматолиза. Действие инсулина на фоне стрессовой нагрузки у активных и больше у пассивных крыс сопровождается ухудшением кровотока и дистрофией коры головного мозга.

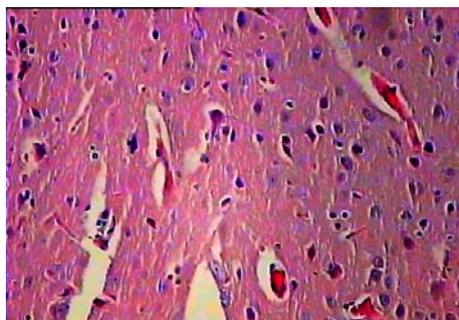
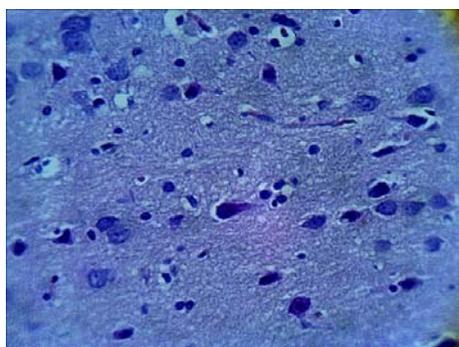
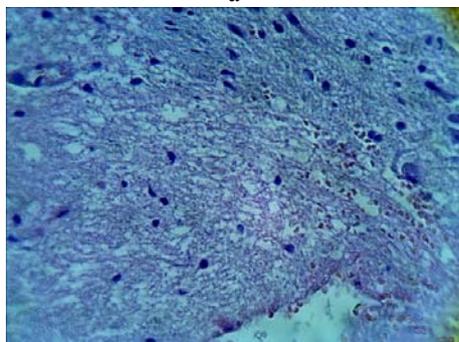


Рис. 1. Периваскулярный и периваскулярный отек вещества головного мозга активной крысы, подвергнутой введению инсулина на фоне 2-х часовой иммобилизации (окраска гематоксилин-эозином  $\times 320$ )



а



б

Рис. 2. Головной мозг пассивной крысы, подвергнутой введению инсулина после плавательного стресса: а) гипоксические изменения головного мозга б) участок некроза и кровоизлияния (окраска гематоксилин-эозином  $\times 320$ )

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201

Плавательный стресс приводит к расширению просвета капилляров, сладжу, агрегации эритроцитов, полиморфизму и гиперхромии ядер, отеку периваскулярного пространства, плазморрагиям, единичным проявлениям перичеллюлярного отека. Гистохимия *PAS* демонстрирует истощение тигроидного вещества. Гликоген сохранен лишь в единичных клетках. Наши результаты соотносятся с сообщениями, что плавательный стресс у крыс вызывает повышение функциональной активности пирамидных нейронов гиппокампа, способствует уменьшению содержания в них гликогена и повышению количества нуклеиновых кислот и ядерно-цитоплазматического соотношения [4]. Известно, что усиление распада гликогена происходит при возбуждении центральной нервной системы. Импульсы по симпатическим путям идут к депо гликогена (печень, мышцы) и активируют гликогенолиз и мобилизацию гликогена. Повышение распада гликогена при одновременном увеличении потребления мышцами глюкозы происходит при тяжелой мышечной работе, к которой относится и плавательный стресс.

Введение инсулина после плавательного стресса приводило к более выраженному полнокровию, выраженному периваскулярному отеку, сладжу, агрегации эритроцитов, обеднению тигроидного вещества астроцитарных клеток, кариоцитолиту, образованию клеток-теней, в ряде полей зрения опустошению клеток, появлению фокальных участков некроза и кровоизлияний (рис. 2 а, б).

Следовательно, инсулин, несмотря на повышенный недостаток гликогена у животных, подвергнутых плавательному стрессу, не приводит к увеличению гликогена в головном мозге. Таким образом, предварительное стрессовое воздействие усугубляет влияние инсулина на морфологические изменения в ткани сенсомоторной коры мозга у активных и больше у пассивных животных.

Стресс вызывает возбуждение головного мозга. При возбуждении в ЦНС повышается обмен белков, увеличивается образование аммиака, усиливается гликолиз. Стресс любого происхождения сопровождается и повышением проницаемости *гематоэнцефалического барьера* (ГЭБ) [17]. В ЦНС наиболее чувствительна к гипоксии кора головного мозга [2]. Полагаем, что в связи с анаболической функцией инсулина, обеспечивающей проницаемость мембран, потребность в его функции возрастает при увеличении расхода внутриклеточной энергии при стрессе, реализуется в увеличении чувствительности и числа рецепторов к инсулину на поверхности мембран головного мозга.

До настоящего времени остается невыясненным, что влияет на состояние и функции мозговой ткани при введении инсулина – первичное и непосредственное действие самого гормона, возникающая гипогликемия или гипоксия. Отсутствие четкого параллелизма между степенью снижения содержания сахара в крови и развитием гипогликемических симптомов при лечении СД широко распространено. Гипогликемия – скорее клиническое понятие, нежели лабораторное, при котором симптомы исчезают после нормализации уровня глюкозы. На развитие симптомов гипогликемии влияет скорость снижения глюкозы в крови. Появление клинических симптомов гипогликемии наблюдается у больных с высокими показателями гликемии при активной инсулинотерапии [6].

Мы установили, что морфологические изменения в головном мозге под влиянием инсулина отражают гипоксию [13]. Известно, что инсульт у больных СД имеет не тромботический характер, в его развитии ведущие роли принадлежат хронической ишемии мозга и поражению симпатических вазомоторных нервов. Развитию инсульта предшествует период патологических изменений регуляции мозгового кровотока и снижения толерантности мозга к ишемии. В патогенезе цереброваскулярных нарушений важное значение имеет острая и хроническая гипоксия [8]. Энцефалопатия при СД2 проявляется эндотелиальной дисфункцией, уменьшением кровоснабжения нервов и мозговой ткани, нарушением трофики и прямым влиянием гипергликемии на нервную ткань. Тяжесть повреждения мозга при СД определяется степенью и длительностью снижения мозгового кровотока и нарушениями метаболических реакций мозга. При снижении кровотока сначала происходит торможение белкового синтеза, затем отмечается активация анаэробного гликолиза, увеличение концентрации лактата с развитием лактат-ацидоза и тканевого цитотоксического отека. Следующая стадия характеризуется снижением синтеза АТФ, дисфункцией каналов активного ионного транспорта, дестабилизацией клеточных мембран, выбросом возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, и при уменьшении кровотока до 20% от нормы развивается аноксическая деполяризация мембран, необратимое поражение клеток [16]. Считается, что пусковым механизмом повреждающего действия гипоксии мозга является энергетический дефицит нервной ткани. Мы обнаружили, что изменения в головном мозге под влиянием инсулина происходят при нормальных и повышенных показателях глюкозы. Могут ли регионарные отличия показателей гликемии быть объяснены [20] локальными нарушениями утилизации глюкозы в органах, которые не отражаются на системном уровне глюкозы? Головной мозг потребляет до 20–25% от всего поступающего в организм количества кислорода, имеет преимущества при кровоснабжении. Считается, что ни один орган не потребляет глюкозу крови в таких количествах и в такой острой степени не зависит от окисления глюкозы для поддержания своей функциональной активности как головной мозг. Скорость включения радиоактивных изотопов фосфора, серы и углерода при бодрствовании – наибольшая в двигательном анализаторе. Поскольку именно

---

**Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201

инсулин способствует переходу калия и фосфора из внеклеточной жидкости внутрь клетки, инсулинзависимость энергообеспечения головного мозга должна быть признана. Известно, что после 24-часового голодания доля активной формы *пируватдегидрогеназы* (ПДГ) в 2,5-5 раз снижалась во всех тканях крыс, кроме головного мозга, где она оставалась практически неизменной [2]. Иерархия энергообеспечения организма и привилегии головного мозга очевидны. Таким образом, при стрессе мозг не экономит энергии, и действие инсулина не ограничивает. Следовательно регионарное повышение глюкозы не может быть объяснено уменьшением затрат и инсулинорезистентностью. Для поддержания локального гомеостаза на нормальном уровне 7-10% энергетических потребностей головного мозга могут покрываться за счет расщепления гликогена. Преимущественным путем метаболизма глюкозы в головном мозге является ее окисление в реакциях аэробного гликолиза, сопряженных с реакциями цикла трикарбоновых кислот. Исследования П. К. Телушкина и П. П. Потапова [18] показали, что скорость гликолиза и активность окислительных ферментов цикла Кребса в клетках больших полушарий мозга не изменяются и после 5-7 гипогликемических ком. Позднее было установлено [19], что неоднократно перенесенная гипогликемия приводит к нарушению энергетического обмена: снижению интенсивности гликолиза и гликогенолиза в мозге.

Еще В. В. Пашутин в 1878 г. указывал на то, что при СД в головном мозгу обнаруживается много гликогена. Гликоген обнаруживался в сером веществе, в сетчатке, в зрительных нервах, в мозговых оболочках. При диабетической коме в веществе мозга, например в оливах продолговатого мозга, наблюдается значительное отложение гликогена, обнаруживается резкое увеличение количества глюкозы в ликворе. Известно, что астроциты обладают способностью к накоплению гликогена. Астроциты осуществляют гематоэнцефалический барьер и трофическое обеспечение нейронов. Способны ли глиоциты к выведению глюкозы из клетки в условиях ее дефицита, или гликоген лишь обеспечивает выживание самих глиоцитов при повреждении [5]. В человеческих астроцитах обнаружена [22] экспрессия ключевых белков для сигнализации инсулина, таких как  $\beta$ -субъединицы рецептора инсулина, субстрат инсулинового рецептора-1, акт/протеинкиназы В и киназы гликогенсинтазы-3. Процесс фосфорилирования и увеличения фосфатидилинозитол-3 киназы после стимуляции инсулином зависит от дозы. Не подтверждено увеличение поглощения глюкозы и лактата в клетках глии после стимуляции секреции инсулина. Однако обнаружено увеличение инсулиннезависимого включения глюкозы в гликоген. Показана дозозависимость увеличения числа клеток при лечении инсулином. Продемонстрировано, что астроциты чувствительны к инсулину. Синтез гликогена и пролиферация клеток как биологические реакции зависят от рецепции инсулина в глиальных клетках головного мозга, которые, таким образом, способствуют реализации эффектов инсулина в человеческом мозге [22]. Вместе с тем другие исследования показали, что гликоген присутствует не только в глиальных клетках, но и в нейронах. Нейроны содержат небольшое, но измеримое количество гликогена. Они экспрессируют мозговую изоформу гликогенфосфорилазы, позволяя гликогену полностью метаболизироваться. Выявлен активный нейрональный метаболизм гликогена, который защищает культивируемые нейроны от гипоксии, индуцированной смерти и связанного с гипоксией торможения корковых структур. Исследователи предполагают, что гликоген головного мозга повышает толерантность нейронов к гипоксическим нагрузкам [24]. Результаты показывают, что нейрональное накопление гликогена способствует физиологическому старению, и поэтому является одним из основных факторов, регулирующих возрастные неврологические нарушения в организме человека [26]. В наших исследованиях как увеличение гликогена в глиальных клетках, так и его снижение не защищало мозговую ткань от гипоксического отека.

Сопоставление выше перечисленных фактов с результатами нашего исследования влияния инсулина на морфологические изменения в мозговой ткани, позволяет сделать заключение, что ишемические изменения головного мозга при терапии СД может быть вызвано избыточным действием инсулина. Введение инсулина в условиях стрессового повышения чувствительности приводит к усугублению этих нарушений микроциркуляторного русла. Таким образом, использование стрессовых моделей позволяет изучать действие инсулина в условиях усиления чувствительности рецепторов к инсулину.

#### **Выводы:**

1. Обнаружены регионарные отличия реакции гликемии при разных видах стресса. Уровень глюкозы крови, оттекающей от паренхиматозных органов, головного мозга и сердца были нормальными и повышенными, несмотря на гипогликемические показатели крови хвостовой вены.

2. Плавающий стресс достоверно понижал показатели гликемии крови, оттекающей от печени и сердца, что может быть объяснено истощением резервов гликогена, снижением гликогенолиза на фоне интенсивной мышечной нагрузки.

3. Введение инсулина на фоне иммобилизации приводило к расширению сосудов, полнокровию, сладжам, агрегации эритроцитов, истощению тигроидного вещества, некробиотическим изменениям, пролиферации глиальных элементов.

---

#### **Библиографическая ссылка:**

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201

4. Введение инсулина после плавательного стресса приводило к более выраженному полнокровию, выраженному периваскулярному отеку, сладжу, агрегации эритроцитов, обеднению тигроидного вещества астроцитарных клеток, кардиоцитолузу, образованию клеток-теней, в ряде полей зрения опустошению клеток, появлению фокальных участков некроза и кровоизлияний.

5. Введение инсулина в условиях стрессового повышения чувствительности приводит к усугублению нарушений микроциркуляторного русла, что позволяет использовать стрессовые модели для изучения действия гормона в условиях повышенной чувствительности.

#### Литература

1. Афанасьев В.В., Румянцева С.А., Сирина Е.В. Патологическая основа комплексной нейропротекции при ишемии мозга // Журнал неврологии и психиатрии им.С.С.Корсакова. 2009. N 4. С. 64–68.

2. Ашмарин И.П., Стукалов П.В. Нейрохимия: Учебник для биологических и медицинских вузов. 2-е изд. М.: Институт биомедицинской химии РАН, 1996. 470 с.

3. Багдасарян Н.А., Хостикян 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. Том 77, № 12. С. 10–13.

4. Бейер Э.В. Гистохимические и морфологические изменения в различных областях гиппокампа крыс при плавательном стрессе // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. 2001. Т. 87, N 3. С. 314–318.

5. Васильев Ю.Г., Берестов Д.С. Гомеостаз и пластичность мозга. Ижевск: ФГБОУ ВПО Ижевская ГСХА, 2011. 216 с.

6. Гаврилова А.Е., Смирнов В.В. Гипогликемический синдром: причины, диагностика // Медицина неотложных состояний. 2011. № 4(35). С. 98–107.

7. Древалев А.В. Сосудистая топография гликемии в норме и при сахарном диабете I типа (теоретический анализ) // Успехи физиологических наук. 2006. N 2. С. 41–51.

8. Ермолаева А.И. Острые нарушения мозгового кровообращения при сахарном диабете II типа. // Вестник новых медицинских технологий. 2007. Т. 14, № 3. С. 132–135.

9. 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.

10. Коплик Е.В. Метод определения критерия устойчивости крыс к эмоциональному стрессу // Вестник новых медицинских технологий. 2002. Т. 9. № 1. С. 16–18.

11. Куртукова М. О. Влияние электромагнитного облучения терагерцового диапазона на частотах молекулярного спектра излучения и поглощения оксида азота 150,176 - 150,664 ГГц на морфофункциональные изменения микроциркуляции: автореферат дис. ... кандидата медицинских наук. Саратов, 2010. 24 с.

12. Макишева Р.Т. Приспособительное поведение белых крыс с экзогенной гиперинсулинемией на фоне иммобилизационного стресса, пищевой и водной депривации: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Москва, 1997.

13. 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). DOI: 10.12737/10409

14. Микаелян Н.П. Влияние краш-синдрома на инсулинрецепторное взаимодействие в клетках // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1990. №1. С. 23–24.

15. Микаелян Н.П. Изучение взаимодействия инсулина с его рецепторами в плазматических мембранах лимфоцитов при ожоговой травме // Вопросы медицинской химии. 1988. №5. С. 96–98.

16. Мохорт Т.В. Цереброваскулярная патология при сахарном диабете // Медицинские новости. 2011, №6. С. 15–18.

17. Пухальский А.Л., Шмарина Г.В., Алешкин В.А. Иммунологические нарушения и когнитивный дефицит при стрессе и физиологическом старении. Часть I: патогенез и факторы риска // Вестник Российской Академии медицинских наук. 2014. N 5-6. С. 14–22.

18. Телушкин П.К., Потапов П.П. Интенсивность гликолиза и активность ферментов энергетического обмена в мозге крыс при многократном воздействии гипогликемических доз инсулина // Проблемы эндокринологии. 1994. Т.40, № 5. С. 53–54.

---

#### Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201

19. Телушкин П.К. Инсулиновая гипогликемия и метаболизм мозга: автореферат диссертации доктора биологических наук. СПб., 2009.
20. Уколов А.И., Орлова Т.И., Войтенко Н.Г., Гончаров Н.В. Исследование энергетического метаболизма крыс при действии фторацетата // Вестник уральской медицинской академической науки. 2014. №3. С. 64–65.
21. Шишкова В., Осыченко М. Профилактика метаболических и когнитивных нарушений при ожирении и сахарном диабете 2 типа // Врач. 2011, № 2. С. 31–34.
22. Heni M., Hennige A.M., Peter A., Siegel-Axel D., Ordelheide A.M., Krebs N., Machicao F., Fritsche A., Häring H.U., Staiger H. Insulin promotes glycogen storage and cell proliferation in primary human astrocytes // PLoS One. 2011. №6(6). P. e21594. DOI: 0.1371/journal.pone.0021594.
23. Kullmann S., Heni M., Fritsche A., Preissl H. Insulin action in the human brain: evidence from neuroimaging studies // J. Neuroendocrinol. 2015. №6. P. 419–423.
24. Saez I., Duran J., Sinadinos C., Beltran A., Yanes O., Tevy M.F., Martínez-Pons C., Milán M., Guinovart J.J. Neurons have an active glycogen metabolism that contributes to tolerance to hypoxia // J Cereb Blood Flow Metab. 2014. 34(6). P. 945–955. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.33.
25. Seaquist E.R., Miller M.E., Fonseca V., Ismail-Beigi F., Launer L.J., Punthakee Z., Sood A. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND // J. Diabetes Complications. 2013. Vol. 27, № 5. P. 485–491.
26. Sinadinos C., Valles-Ortega J., Boulan L., Solsona E., Tevy M.F., Marquez M., Duran J., Lopez-Iglesias C., Calbó J., Blasco E., Pumarola M., Milán M., Guinovart J.J. Neuronal glycogen synthesis contributes to physiological aging // Aging Cell. 2014. 13(5). P. 935–945. doi: 10.1111/accel.12254.
27. Zhao F., Deng J., Yu X., Li D., Shi H., Zhao Y. Protective effects of vascular endothelial growth factor in cultured brain endothelial cells against hypoglycemia // Metab Brain Dis. 2015. 30(4). P. 999–1007. DOI: 10.1007/s11011-015-9659-z.

#### References

1. Afanas'ev VV, Rumyantseva SA, Silina EV. Patofiziologicheskaya osnova kompleksnoy neyroprotektsii pri ishemii mozga. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2009;4:64-8. Russian.
2. Ashmarin IP, Stukalov PV. Neyrokhiimiya: Uchebnik dlya biologicheskikh i meditsinskikh vuzov. 2-e izd. Moscow: Institut biomeditsinskoy khimii RAMN; 1996. Russian.
3. Bagdasaryan NA, Khostikyan N., Alikhanyan KB, Meliksetyan VS, Bagdasaryan MG, Stepanyan AG, Kukhtarova AM, Mirzoyan NR. Morfologicheskije izmeneniya tkaney golovnoy 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.
4. Beyer EV. Gistokhimicheskie i morfologicheskikh izmeneniya v razlichnykh oblastiakh gippokampa krysa pri plavatel'nom stresse. Rossiyskiy fiziologicheskij zhurnal im. I.M. Sechenova. 2001;87(3):314-8. Russian.
5. Vasil'ev YuG, Berestov DS. Gomeostaz i plastichnost' mozga. Izhevsk: FGBOU VPO Izhevskaya GSKhA; 2011. Russian.
6. Gavrilova AE, Smirnov VV. Gipoglikemicheskij sindrom: prichiny, diagnostika. Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy. 2011;4(35):98-107. Russian.
7. Dreval' AV Sosudistaya topografiya glikemii v norme i pri sakharnom diabete 1 tipa (teoreticheskij analiz). Uspekhii fiziologicheskikh nauk. 2006;2:41-51. Russian.
8. Ermolaeva AI. Ostrye narusheniya mozgovogo krovoobrashcheniya pri sakharnom diabete II tipa. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2007;14(3):132-5. Russian.
9. Ivannikova NO. Dinamika povedencheskikh i morfofunktsional'nykh izmeneniy u krysa s eksperimental'nym vnutrimozgovym krovoizliyanem posle emotsional'noy stressornoj nagruzki [dissertation]. Moscow (Moscow region); 2012. Russian.
10. Koplík EV. Metod opredeleniya kriteriya ustoychivosti krysa k emotsional'nomu stressu. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2002;9(1):16-8. Russian.
11. Kurtukova MO. Vliyanie elektromagnitnogo oblucheniya teragertsovogo diapazona na chastotakh molekulyarnogo spektra izlucheniya i pogloshcheniya oksida azota 150,176 - 150,664 GGts na morfofunktsional'nye izmeneniya mikrotsirkulyatsii [dissertation]. Saratov (Saratov region); 2010. Russian.
12. Makisheva RT. Prispособitel'noe povedenie belykh krysa s ekzogennoy giperinsulinemiej na fone immobilizatsionnogo stressa, pishchevoy i vodnoy deprivatsii [dissertation]. Moscow (Moscow region); 1997. Russian.
13. Makisheva RT, Subbotina TI, Bantyshev BB, Konstantinova DA. Ishemicheskie izmeneniya v golovnom mozge belykh krysa raznogo vozrasta posle vvedeniya insulina. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. Elek-

---

#### Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201

tronnoe izdanie [internet]. 2015[cited 2015 Mar 25];1:[about 4 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-1/5110.pdf>. DOI: 10.12737/10409.

14. Mikaelyan NP. Vliyaniye krash-sindroma na insulinretseptornoye vzaimodeystvie v kletkakh. Byullyuten' eksperimental'noy biologii i meditsiny. 1990;1:23-4. Russian.

15. Mikaelyan NP. Izuchenie vzaimodeystviya insulina s ego retseptorami v plazmaticheskikh membranakh limfotsitov pri ozhogovoy travme. Voprosy meditsinskoy khimii. 1988;5:96-8. Russian.

16. Mokhort TV. Tserebrovaskulyarnaya patologiya pri sakharnom diabete. Meditsinskie novosti. 2011;6:15-8. Russian.

17. Pukhal'skiy AL, Shmarina GV, Aleshkin VA. Immunologicheskie narusheniya i kognitivnyy defitsit pri stresse i fiziologicheskom starenii. Chast' I: patogenez i faktory riska. Vestnik Rossiyskoy Akademii meditsinskikh nauk. 2014;5-6:14-22. Russian.

18. Telushkin PK, Potapov PP. Intensivnost' glikoliza i aktivnost' fermentov energeticheskogo obmena v mozge kryis pri mnogokratnom vozdeystvii gipoglikemicheskikh doz insulina. Problemy endokrinologii. 1994;40(5):53-4. Russian.

19. Telushkin PK Insulinovaya gipoglikemiya i metabolizm mozga [dissertation]. SPb.; 2009. Russian.

20. Ukolov AI, Orlova TI, Voytenko NG, Goncharov NV. Issledovanie energeticheskogo metabolizma kryis pri deystvii floratsetata. Vestnik ural'skoy meditsinskoy akademicheskoy nauki. 2014;3:64-5. Russian.

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

22. Heni M, Hennige AM, Peter A, Siegel-Axel D, Ordelheide AM, Krebs N, Machicao F, Fritsche A, Häring HU, Staiger H. Insulin promotes glycogen storage and cell proliferation in primary human astrocytes. PLoS One. 2011;6(6):e21594. DOI: 0.1371/journal.pone.0021594.

23. Kullmann S, Heni M, Fritsche A, Preissl H. Insulin action in the human brain: evidence from neuroimaging studies. J. Neuroendocrinol. 2015;6:419-23.

24. Saez I, Duran J, Sinadinos C, Beltran A, Yanes O, Tevy MF, Martínez-Pons C, Milán M, Guinovart JJ. Neurons have an active glycogen metabolism that contributes to tolerance to hypoxia. J Cereb Blood Flow Metab. 2014;34(6):945-55. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.33.

25. Seaquist ER, Miller ME, Fonseca V, Ismail-Beigi F, Launer LJ, Punthakee Z, Sood A. Effect of thiazolidinediones and insulin on cognitive outcomes in ACCORD-MIND. J. Diabetes Complications. 2013;27(5):485-91.

26. Sinadinos C, Valles-Ortega J, Boulan L, Solsona E, Tevy MF, Marquez M, Duran J, Lopez-Iglesias C, Calbó J, Blasco E, Pumarola M, Milán M, Guinovart JJ. Neuronal glycogen synthesis contributes to physiological aging. Aging Cell. 2014;13(5):935-45. DOI: 10.1111/accel.12254.

27. Zhao F, Deng J, Yu X, Li D, Shi H, Zhao Y. Protective effects of vascular endothelial growth factor in cultured brain endothelial cells against hypoglycemia. Metab Brain Dis. 2015;30(4):999-1007. DOI: 10.1007/s11011-015-9659-z.

---

#### Библиографическая ссылка:

Макишева Р.Т., Субботина Т.И. Морфологические изменения в головном мозге белых крыс после введения инсулина на фоне и после стресса // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2015. №3. Публикация 2-9. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2015-3/5139.pdf> (дата обращения: 17.09.2015). DOI: 10.12737/13201