

Моделирование возраст-зависимых заболеваний: связь нервной и эндокринной систем

А.В. Ставровская¹, Д.Н. Воронков¹, Е.А. Шестакова², А.С. Ольшанский¹, Н.Г. Ямщикова¹, А.С. Гущина¹, С.Н. Иллариошкин¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия

Возраст-зависимые заболевания – острейшая проблема современного общества. К числу наиболее значимых возраст-зависимых заболеваний относятся болезнь Альцгеймера (БА), сахарный диабет, метаболический синдром и др., причем эти состояния могут сочетаться и иметь, по крайней мере частично, взаимообусловленный характер. Экспериментальная модель БА, индуцированная внутрижелудочковым введением стрептозоцина, воспроизводит ряд ключевых характеристик спорадической формы БА, нарушая метаболизм инсулина. Целью работы явилось изучение углеводного обмена у крыс на разных сроках после внутрижелудочкового введения стрептозоцина. Для получения модели БА крысам билатерально во время стереотаксических операций вводили стрептозоцин в 0,9% растворе NaCl в дозе 3 мг/кг в 10 мкл в боковые желудочки мозга. Через 2 и 7 недель после введения определяли вес животных, а также уровни глюкозы в цельной крови в хвостовой вене крыс после внутривенного введения глюкозы в дозе 1,5 г/кг. Выполнялся стандартный глюкозотолерантный тест, а также рассчитывались гипергликемический и постгликемический коэффициенты. В результате впервые было обнаружено нарушение углеводного обмена у крыс через 7 недель после внутрижелудочкового введения STZ. Выявленная на данной модели тесная связь между нейродегенеративными изменениями альцгеймеровского типа и углеводным обменом позволяет использовать ее для более глубокой оценки взаимоотношений нервной и эндокринной системы, в том числе в трансляционных исследованиях новых терапевтических стратегий.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, стрептозоцин, нейродегенерация, углеводный обмен, глюкозотолерантный тест.

Адрес для корреспонденции: 105064, Россия, Москва, пер. Обуха, д. 5, Отдел исследований мозга ФГБНУ НЦН. E-mail: stavrovskaya@neurology.ru. Ставровская А.В.

Для цитирования: Ставровская А.В., Воронков Д.Н., Шестакова Е.А., Ольшанский А.С., Ямщикова Н.Г., Гущина А.С., Иллариошкин С.Н. Моделирование возраст-зависимых заболеваний: связь нервной и эндокринной систем. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018; 12 (Специальный выпуск): 79–86.

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.10

Modeling of age-dependent disorders: relationship between the nervous and endocrine systems

A.V. Stavrovskaya¹, D.N. Voronkov¹, E.A. Shestakova², A.S. Ol'shansky¹, N.G. Yamshchikova¹, A.S. Gushchina¹, S.N. Illarioshkin¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia

Age-dependent disorders are a challenging problem of modern society. Among the most significant age-dependent disorders are Alzheimer's disease (AD), diabetes, metabolic syndrome, etc.; these conditions may be associated to each other and have, at least in part, an interconnecting character. An experimental model of AD induced by intracerebroventricular administration of streptozocin (STZ) mimics some key characteristics of sporadic AD, altering insulin metabolism. The aim of this work was to study glucose metabolism in rats at different periods after intracerebroventricular injection of STZ. To obtain an AD model, STZ in a 0.9% NaCl solution at a dose of 3 mg/kg in 10 µl was administered bilaterally in the brain lateral ventricles on stereotaxic operations. Two and seven weeks after the administration, the weight of the animals was determined, and the glucose levels in tail vein whole blood after intraperitoneal glucose administration at a dose of 1.5 g/kg was measured. A standard glucose tolerance test was performed, and hyperglycemic and postglycemic ratios were calculated. As a result, an impairment of glucose metabolism in rats 7 weeks after intracerebroventricular application of STZ was detected for the first time. Close connection of Alzheimer-type neurodegenerative changes and glucose metabolism revealed on this model allows using it for deeper assessment of relationships between the nervous and endocrine systems, including translational studies of novel therapeutic strategies.

Keywords: Alzheimer's disease, streptozocin, neurodegeneration, glucose metabolism, glucose tolerance test.

For correspondence: 105064, Russia, Moscow, per. Obukha, 5, Department for Brain Research, Research Center of Neurology. E-mail: stavrovskaya@neurology.ru. Stavrovskaya A.V.

For citation: Stavrovskaya A.V., Voronkov D.N., Shestakova E.A., Ol'shansky A.S., Yamshchikova N.G., Gushchina A.S., Illarioshkin S.N. [Modeling of age-dependent disorders: relationship between the nervous and endocrine systems]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12 (Special issue): 79–86 (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2018.5.10

Введение

Возраст-зависимые заболевания — острейшая проблема современного общества. К числу наиболее значимых возраст-зависимых заболеваний относятся болезнь Альцгеймера (БА) [1], сахарный диабет, метаболический синдром и др., причем эти состояния могут сочетаться и иметь, по крайней мере частично, взаимообусловленный характер. БА является нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся прогрессирующим снижением когнитивных функций, накоплением в мозге бета-амилоида и тау-протеина, утратой синапсов [1]. Как стало известно на рубеже 200-х годов, в мозге при БА может выявляться нарушение метаболизма инсулина, включая нарушение его сигнальной регуляции, снижение утилизации глюкозы и чувствительности к инсулину [2]. Ряд клинико-морфологических характеристик БА может быть воспроизведен с помощью фармакологических методов или методов генной инженерии на лабораторных животных, в основном на грызунах [3]. Учитывая острейший запрос на эффективный экспериментальный «инструментарий» для изучения фундаментальных механизмов БА, продолжается поиск новых, альтернативных моделей, которые могут оказаться более полезными в трансляционных исследованиях [4, 5].

В последнее время набирает популярность модель с использованием интрацеребровентрикулярного введения диabetогенного токсина стрептозоцина (icv-STZ). Ранее этот токсин широко использовался для моделирования диабета у животных. Так, системное введение STZ в дозе 40–60 мг/кг или выше моделирует диабета 1-го типа [6, 7], а сочетание меньшей периферической дозы STZ (≤ 35 мг/кг) и диеты с высоким содержанием жиров моделирует диабет 2-го типа, который характеризуется нарушенной глюкозостимулированной секрецией инсулина и резистентностью к инсулину [8]. Инсулинорезистентность, как и ожирение, артериальная гипертензия, тканевая инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, нарушение толерантности к глюкозе и дислипидемия, объединены понятием «метаболический синдром» (МС) [9, 10]. При этом, инсулинорезистентность является ключевым моментом формирования МС, поскольку она запускает порочный круг симптомов, приводящих в итоге к появлению тяжелых сердечно-сосудистых осложнений — инфаркта миокарда, инсульта и т.д. [11].

Введение STZ в боковые желудочки мозга крыс «имитирует» спорадическую форму БА, нарушая метаболизм инсулина. Основное различие между трансгенными моделями и моделью icv-STZ касается роли гипометаболизма глюкозы мозга в цепи факторов, приводящих к БА-нейропатологии. Обзор последних исследований с использованием модели icv-STZ показал наличие множества других биохимических мишеней, включая воспалительные интерлейкины, киназу-3 гликогенсинтазы (GSK3), каспазу-3, TNF-альфа и митохондриальное окислительное повреждение [12–14]. Кроме того, патология, инициированная icv-STZ, эволюционирует во времени и имеет разные стадии, что, по-видимому, воспроизводит ситуацию в реальной жизни у пациентов с БА, чего нет в трансгенных моделях БА на мышах [15, 16].

Целью исследования являлось изучение изменения толерантности к глюкозе по мере развития стрептозоцин-индуцированной патологии альцгеймеровского типа у экспериментальных крыс при нормокалорийной диете.

Материалы и методы

Работа была проведена на крысах-самцах линии Wistar ($n=16$) в возрасте 3,5 месяца. Содержание животных и проведение экспериментов осуществляли в соответствии с международными правилами «Guide for the Care and Use of Laboratory Animals».

Для получения модели БА анестезированных крыс помещали на раму лабораторного стереотаксиса (Stoelting, USA) и через небольшие трепанационные отверстия вводили раствор STZ (Abcam, UK) с помощью микрошприца Гамильтон, закрепленного в стереотаксическом манипуляторе. STZ растворяли в физиологическом растворе и вводили в дозе 3 мг/кг в 10 мкл, распределенных по 5 мкл в каждый боковой желудочек мозга [17]. Для стереотаксического введения были использованы следующие координаты [18]: AP= -0,8; L=1,5; V=3,5. Ложно оперированным крысам вводили физиологический раствор в том же объеме. Для анестезии применяли золетил 100 в дозе 3 мг/100 г и ксиланит в дозе 3 мг/кг внутримышечно, для премедикации — атропин 0,04 мг/кг подкожно за 10–15 мин до введения ксиланита.

В течение всего эксперимента (9 недель) крысы получали полнорационный комбикорм для содержания лабораторных животных производства ООО «Лабораторкорм». Измерение веса животных проводили перед операцией по введению STZ и перед проведением глюкозотолерантных тестов, т.е. спустя 15 дней и 50 дней (7 недель) после введения STZ.

Для проведения глюкозотолерантного теста (ГТТ) раствор глюкозы вводили внутривентрикулярно в дозе 1,5 мг/кг после 8–10-часовой пищевой депривации [19]. Концентрацию глюкозы измеряли до углеводной нагрузки (фон) и спустя 10, 30, 60 и 120 мин. Показатель определяли в цельной крови с помощью портативного глюкометра ПКГ-3 «Сателлит экспресс» («Компания «ЭЛТА», Россия), используя капиллярные электрохимические полоски «Сателлит экспресс» для маленькой капли крови («ЭЛТА», Россия). В основе электрохимического метода лежит биосенсорный глюкозо-оксидантный метод определения глюкозы. По ходу хвостовой вены животного медицинской иглой делали прокол, подносили прибор с вставленной тест-полоской, прибор автоматически отбирал 1,5 мкл крови. Проводили расчет и оценку двух ведущих показателей ГТТ: гипергликемического коэффициента Бодуэна (отношение содержания глюкозы крови через 1 ч после нагрузки к ее уровню натощак) и гипогликемического (постгликемического) коэффициента Рафальского (отношение содержания глюкозы в крови через 2 ч после нагрузки к ее уровню натощак). Полученные в результате ГТТ данные обрабатывали в программе Statistica 12.0, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA) с внутригрупповыми апостериорными сравнениями по критерию Тьюки, а также критерий Манна–Уитни для несвязанных выборок.

Для морфологического контроля были взяты животные через 2 месяца после введения STZ. Фронтальные срезы окрашивали крезоловым фиолетовым, а также, для оценки накопления бета-амилоида — тиюфлавином S; дополнительно проводили иммуноцитохимическую реакцию с моноклональными антителами (Sigma) к бета-амилоидному пептиду (A β 1-42), связывание которых выявляли авидинпероксидазным методом (EXTRA3 KIT, Sigma). Результаты представлены в виде среднего и стандартной ошибки (M \pm SEM) с указанием достоверности различий между сравниваемыми точками по изучаемым показателям (при $p \leq 0,05$).

Результаты

Перед каждым из двух ГТТ проводили взвешивание экспериментальных животных, контрольное (фоновое) взвешивание проводили перед началом стереотаксической операции. Было показано, что через 2 нед после введения NaCl или STZ вес животных контрольной группы (NaCl) увеличился в среднем на 7%, тогда у крыс опытной группы (STZ) вес практически не изменился (рис. 1). При повторном взвешивании было обнаружено, что вес контрольных животных в период между ГТТ-1 и ГТТ-2 (5 недель) увеличился в среднем на 14%, а крыс группы «STZ» – более, чем на 20% ($p=0,0484$) (рис. 1). При этом, по данным ГТТ-1, у животных контрольной группы через 10 мин после начала теста концентрация глюкозы в крови увеличилась примерно в 3 раза по сравнению с исходным уровнем. Через 30 мин наблюдалось уменьшение концентрации глюкозы, превышение исходного уровня стало двукратным ($p=0,0001$ в обоих случаях), через 1 ч значимого превышения по сравнению с точкой «0» не выявлено, а через 2 ч концентрация глюкозы в хвостовой вене крыс практически не отличалась от этого показателя натощак (рис. 2). Похожие изменения наблюдались у животных группы «STZ». Значимо отличались от исходного уровни концентрации глюкозы через 10 и 30 мин после нагрузки, через 1 и 2 ч различий не было выявлено. Однако, у таких животных была высокая концентрация глюкозы в крови натощак, значимо превышающая это значение у крыс контрольной группы. Также значимо различались величины концентрации глюкозы между группами через 1 и 2 ч после нагрузки.

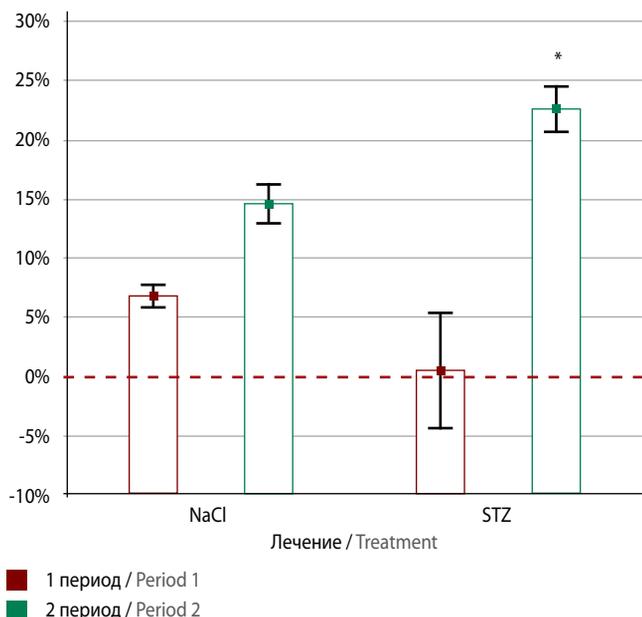


Рис. 1. Изменения веса животных за время эксперимента.

NaCl – крысы контрольной группы, STZ – крысы с введением стрептозоцина. 1 период – изменения веса за время между измерением фонового веса и веса при ГТТ1, 2 период – изменения веса за время между ГТТ1 и ГТТ2. * – различия статистически значимы между группами при $p \leq 0,05$ (здесь и на других рисунках)

Fig. 1. Changes of the animals' weight during the experiment.

NaCl – rats of the control group, STZ – rats on STZ application. Period 1 – weight changes during the period between background assessment and glucose tolerance test (GTT) 1, Period 2 – weight changes during the period between GTT1 and GTT2. * – statistically significant changes at $\leq 0,05$

Результаты ГТТ-2 показали, что у группы контрольных крыс характер гликемической кривой не изменился, различия по сравнению с исходной концентрацией выявлены только через 10 и 30 мин после введения глюкозы. Другая картина наблюдалась у группы «STZ». Значимые различия по сравнению с точкой «0» были обнаружены во всех точ-

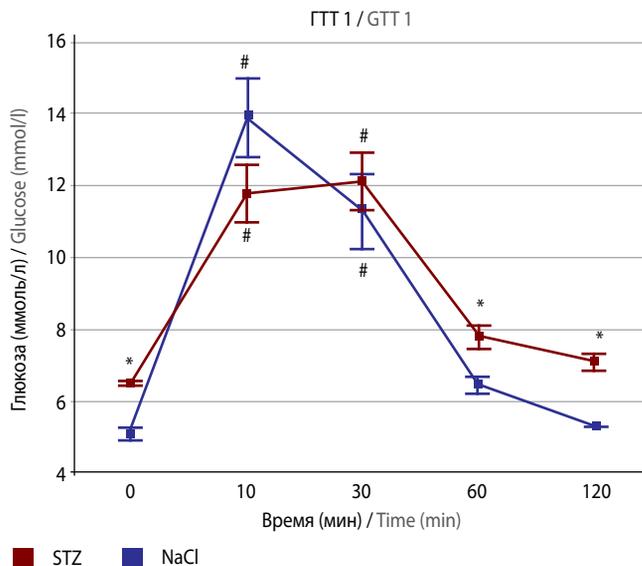


Рис. 2. Изменения концентрации глюкозы в крови экспериментальных крыс через 2 недели после введения STZ.

0 – до введения глюкозы; #, * – статистически значимые различия по сравнению с точкой «0» и при сравнении групп

Fig. 2. Changes of glucose concentration in the blood of experimental rats 2 weeks after STZ application.

0 – before glucose application; #, * – statistically significant differences as compared with point “0” and in comparison between groups

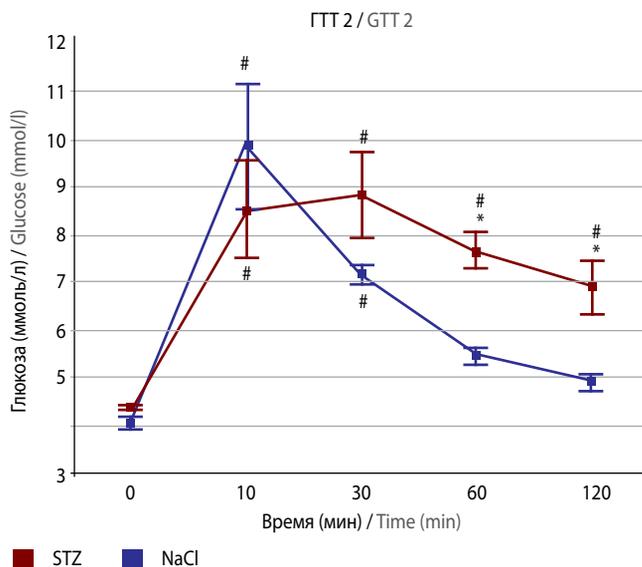


Рис. 3. Изменения концентрации глюкозы в крови экспериментальных крыс через 7 недель после введения STZ.

0 – до введения глюкозы; #, * – статистически значимые различия по сравнению с точкой «0» и при сравнении групп

Fig. 3. Changes of glucose concentration in the blood of experimental rats 7 weeks after STZ application.

0 – before glucose application; #, * – statistically significant differences as compared with point “0” and in comparison between groups

ках теста. Кроме этого, различия были обнаружены и между группами животных в точках «60» и «120», но исходные концентрации глюкозы в крови крыс этих групп, в отличие от ГТТ-1, не различались (рис. 3).

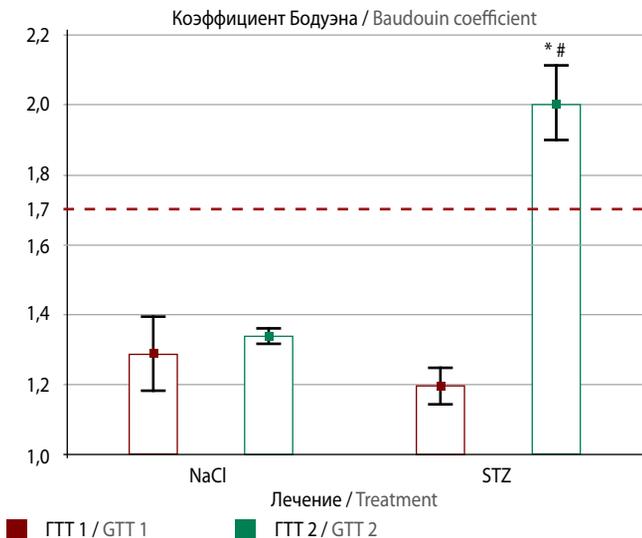


Рис. 4. Величина гипергликемического коэффициента у экспериментальных крыс при тестировании через 2 (ГТТ-1) и 7 (ГТТ-2) недели после введения STZ.

Красным пунктиром обозначена граница значений гипергликемического коэффициента в норме; #, * – статистически значимые различия по сравнению с ГТТ-1 и при сравнении групп

Fig. 2. Values of hyperglycemic coefficient in experimental rats on testing 2 (GTT-1) and 7 weeks (GTT-2) after STZ application.

Red line indicates the border of the normal values of hyperglycemic coefficient; #, * – statistically significant differences as compared with GTT1 and in comparison between groups

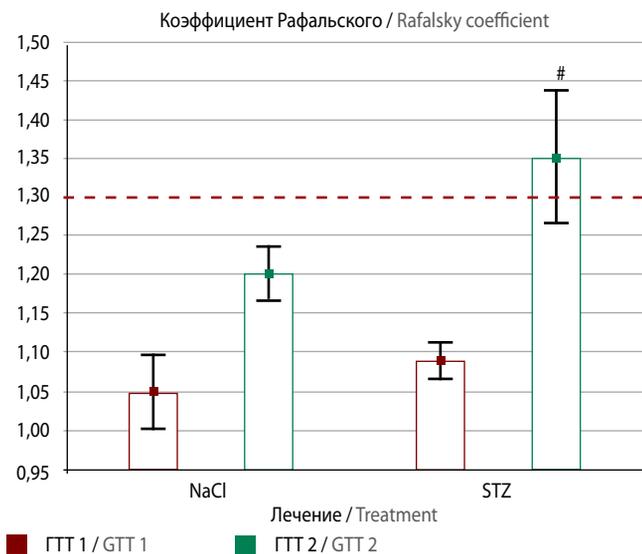


Рис. 5. Величина постгликемического коэффициента у экспериментальных крыс при тестировании через 2 (ГТТ-1) и 7 (ГТТ-2) недели после введения STZ.

Красным пунктиром обозначена граница значений постгликемического коэффициента в норме; #, * – статистически значимые различия по сравнению с ГТТ-1 и при сравнении групп

Fig. 5. Values of postglycemic coefficient in experimental rats on testing 2 (GTT-1) and 7 weeks (GTT-2) after STZ application.

Red line indicates the border of the normal values of postglycemic coefficient; #, * – statistically significant differences as compared with GTT1 and in comparison between groups

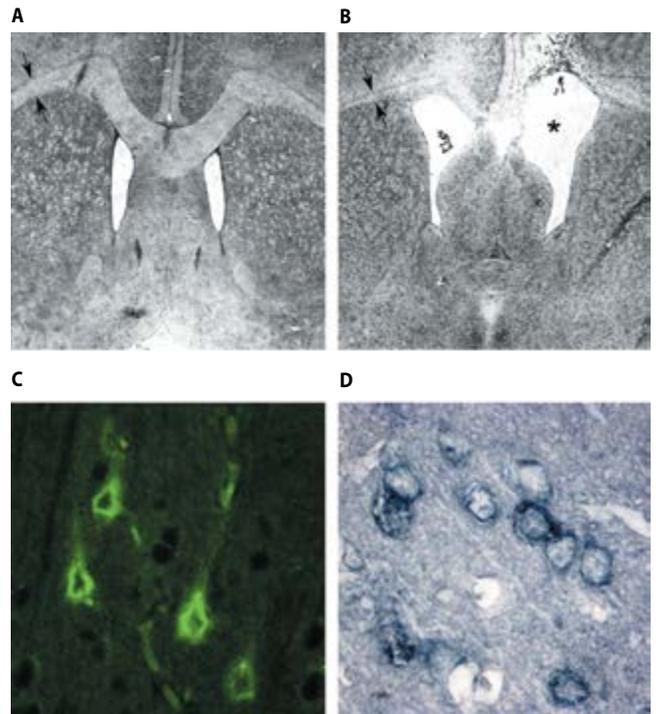


Рис. 6. Патоморфологические изменения в головном мозге животных после внутрижелудочкового введения STZ.

A, B – окрашивание крезилевым фиолетовым. Увеличение объема желудочков (*) и снижение толщины мозолистого тела (стрелки) у животных группы STZ (B) по сравнению с контролем (A). ×10. C – окрашивание тиюфлавином пирамидных нейронов коры у животных группы STZ. ×40. D – иммуногистохимическое выявление накопления Aβ1-42 в пирамидных нейронах коры у животных группы STZ. ×40.

Fig. 6. Pathomorphological changes in the brain of animals after intraventricular application of STZ.

A, B – cresyle violet staining. An increase of ventricular volume (*) and decrease of the thickness of corpus callosum (arrows) in animals of STZ group (B) compared to control (A). ×10. C – thioflavin staining of cortical pyramidal neurons in animals of STZ group. ×40. D – immunohistochemical detection of Aβ1-42 aggregation in cortical pyramidal neurons in animals of STZ group. ×40.

При расчете и анализе коэффициентов Бодуэна и Рафальского было показано, что у контрольных крыс гипергликемический коэффициент был практически одинаковым через 2 и через 7 недель после введения STZ. У крыс группы «STZ» в первом тесте ГТТ этот показатель значимо не отличался от соответствующего показателя у крыс контрольной группы, однако во втором ГТТ он резко увеличился (рис. 4). Гипергликемический (постгликемический) коэффициент изменялся похожим образом: у крыс контрольной группы он значимо не различался при тестированиях через 2 и 7 недель после введения токсиканта, тогда как у крыс с моделью БА в первом тесте ГТТ он был сопоставим с показателем в контрольной группе, а во втором ГТТ – значимо увеличился (рис. 5).

Таким образом, при проведении ГТТ-1 у животных контрольной группы и группы с STZ-моделью БА максимальные цифры содержания глюкозы в крови наблюдались через 10 и 30 мин после начала исследования, а через 1 ч и, тем более, через 2 ч концентрация глюкозы резко уменьшалась и достигала значений, близких к исходным (до глюкозной нагрузки). При этом концентрация глюкозы в крови у крыс с моделью БА была значимо выше, чем у контрольных крыс

в точках «0», «60» и «120». Гипер- и постгликемический коэффициенты у крыс обеих групп имели схожие значения и находились в пределах установленных норм [20]. По результатам ГТТ-2 у крыс контрольной группы не было выявлено значимых изменений по сравнению в ГТТ-1, значимые различия с точкой «0» наблюдались только в точках «10» и «30». Однако, у крыс группы «STZ» значимые различия с исходной концентрацией глюкозы наблюдались уже во всех тестируемых точках.

По данным морфологического исследования, у животных получавших STZ, отмечалось значительное увеличение объема боковых желудочков и снижение толщины мозолистого тела (рис. 6А, В). При окрашивании по Нисслю обнаруживали снижение плотности нейронов и дегенерирующие нейроны в сенсомоторной коре, отмечалась также активация глиальных клеток в мозолистом теле и коре. В стриатуме выраженных изменений нейронов не выявляли. При окрашивании тиофлавином через 1–3 мес после введения нейротоксина обнаруживали флуоресценцию тел нейронов пятого слоя коры, что свидетельствует о патологической агрегации белка (рис. 6С). Полученные с помощью окрашивания тиофлавином результаты соответствовали иммуногистохимическому выявлению бета-амилоидного пептида (рис. 6D), накопление которого отмечали в отдельных пирамидных нейронах коры, преимущественно перинуклеарно. Таким образом, внутрижелудочковое введение STZ приводило на длительных сроках к повреждению нейронов неокортекса, что сопровождалось выраженной активацией астроцитов, дегенеративными изменениями мозолистого тела и увеличением объема желудочков экспериментальных животных.

Обсуждение

Стрептозоцин (STZ), соединение из группы производных нитрозомочевины, получаемое из почвенных бактерий *Streptomyces achromogenes*, запатентован и первоначально разработан как антибиотик, позже – в качестве противоопухолевого агента. В середине 60-х годов было показано, что у крыс линии Вистар однократная внутривенная инъекция STZ приводит к дозозависимому диабетогенному ответу [21]. STZ избирательно проникает в бета-клетки поджелудочной железы, но, в отличие от других нитрозомочевин, он менее липофилен и для пересечения клеточной мембраны требуется участие специфического переносчика глюкозы GLUT2. Панкреатотоксичность соединения в значительной мере связывают с алкилирующей активностью его метильной группы, которая способна вызывать дефицит запасов кофактора NAD⁺, а затем и истощение запасов АТФ, что неминуемо приводит к некрозу бета-клеток. Помимо бета-клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин, STZ токсичен по отношению к другим органам, экспрессирующим транспортер GLUT2, особенно к почкам и печени. Мозг не затрагивается напрямую, потому что STZ не может проникнуть через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), в котором отсутствует транспортер GLUT2. Для того, чтобы обойти ГЭБ и другие механизмы, ограничивающие проникновение вводимого вещества в мозг, используют интрацеребральное введение, в основном в боковые желудочки мозга. Считается, что церебральная чувствительность к глюкозе играет роль в контроле пищевого поведения, периферического гомеостаза глюкозы и терморегуляции. Клеточные механизмы этого далеки от понимания, но, по аналогии с панкреатическими β-клетками, предполагается важная роль транспортера глюкозы GLUT2 [22].

Было показано, что внутрижелудочковое введение STZ приводит также к когнитивному дефициту, который проявляется через 2 нед после инъекции и сохраняется, по крайней мере, до 3 нед после введения [23]. Это позволило предложить icv-STZ в качестве метаболической модели БА [15]. Предполагается, что основное биохимическое нарушение в дебюте патологического процесса при спорадической БА касается нарушения контроля метаболизма глюкозы в мозге в результате повреждения трансдукции сигнала церебрального инсулинового рецептора, в связи с чем спорадическая БА (как и модель icv-STZ) признается инсулинорезистентным состоянием мозга (IRBS) [24]. В последнее время исследователи придерживаются концепции, что БА является диабетом 3-го типа («церебральным», или «мозгоспецифичным») [25–28]. Предполагается, что интравентрикулярно введенный STZ повреждает или десенситизирует мозговые инсулиновые рецепторы, либо иным способом вызывает неадекватную реакцию церебральных инсулиновых рецепторов на этот гормон. С учетом того, что вещества, вводимые в желудочковый ликвор, лишь минимально входят в паренхиму головного мозга и по своему распространению ограничены непосредственно перивентрикулярной областью [29], стрептозоцин при введении в боковые желудочки, по-видимому, не может повреждать рецепторы инсулина во всем мозге (во всяком случае, он не может действовать на них непосредственно).

Проводя аналогию между механизмом действия icv-STZ на мозг и механизмом периферического действия низких доз STZ, ряд исследователей полагает, что множественная парентеральная терапия с низкими и умеренными дозами STZ нарушает передачу сигналов инсулинового рецептора (IR) [12]. Однако, в других работах показано, что STZ, вводимый периферийно, не нарушает непосредственную передачу сигналов рецептора инсулина. Введение STZ у взрослых крыс быстро приводит к развитию инсулинорезистентности *in vivo*, сначала в печени, а затем в периферических тканях [30].

Выше уже говорилось о том, что введение небольших доз STZ с коррекцией диеты дает приемлемый результат в моделировании МС. В некоторых работах используется высококалорийная диета в комбинации с введением STZ в малых дозах [31]. Хорошо известны также методики моделирования МС только с помощью высококалорийного питания. В последние годы всё большее распространение приобретает комбинированная диета с обогащением как по жирам, так и по углеводам. В качестве углеводов чаще всего используют сахарозу или чистую фруктозу, в качестве жиров – свиной жир, оливковое или кокосовое масло [32]. Такая диета наиболее приближена к питанию современного человека и считается максимально адекватной для моделирования МС у животных. В нашей работе моделирование МС проводили на 32 крысах Sprague-Dawley, возрастом 3,5 мес. Перед началом предъявления обогащенного питания крысы были разделены на 2 равные группы: первая группа получала комбикорм из расчета 5 г корма на 100 г веса в сутки – нормокалорийная диета (НКД); вторая группа кроме этого получала и обогащение кормосмесью, содержащей 5 г белков, 30 г жиров, 67 г углеводов на 100 г смеси, а в качестве питья – 10% раствор фруктозы (высококалорийная диета – ВКД). Через месяц после начала применения диеты привес массы тела у крыс опытной группы был в 2,28 раза больше, чем у контрольных. Результаты ГТТ, проведенного на этих же сроках, показали, что после 8-часовой голодной паузы концентрация

глюкозы в крови крыс обеих групп не отличалась и равнялась $5,05 \pm 0,09$ (НКД) и $4,92 \pm 0,10$ (ВКД). Однако, через 2 ч после углеводной нагрузки концентрация глюкозы в крови у животных равнялась $6,12 \pm 0,28$ и $11,89 \pm 0,92$, соответственно. Такие данные свидетельствуют о развитии некоторых характерных для МС метаболических нарушений: нарушении толерантности к глюкозе и наличии избыточной массы тела.

В ряде работ приведены данные об отсутствии влияния icv-STZ на вес животных и концентрацию глюкозы в крови у крыс в течение 1 мес после введения [33]. Однако, известно, что когнитивные и нейрохимические изменения, вызванные инъекциями icv-STZ, отражают модель, развивающуюся во времени и состоящую из трех фаз. В течение 1 мес развивается острый ответ, через 1–3 мес наблюдается тенденция к компенсации и через 6–9 мес происходит фаза декомпенсации с медленным и прогрессирующим обострением.

Настоящее исследование проводилось на сроке до 8 недель после воздействия icv-STZ у крыс. Изучение динамики веса показало, что за 2 нед, начиная со дня введения, у крыс опытной группы вес не увеличился, что согласуется с данными других работ, однако за следующие 5 нед их вес вырос на 20%, что было значимо больше, чем у контрольных животных. При этом, по имеющимся наблюдениям, тела некоторых животных могут приобретать форму капли с выраженным абдоминальным распределением жировой ткани – это характерно, например, для крыс линии Zucker с рецессивной мутацией *fa* (от англ. *fatty*) в гене *Lepr*, являющихся моделью для исследования ожирения, гипертонии, сахарного диабета 2-го типа и нарушений функции сердца.

Выявление нарушений углеводного обмена мы проводили с помощью ГТТ, с экспресс-оценкой на микроколичествах крови концентрации глюкозы, что позволяет визуализировать данные в реальном времени и уменьшать влияние стресса. Известно, что у мышей длительная фиксация животного при взятии крови приводит к искажению реальной концентрации глюкозы в крови, что связано с развитием стресса, выбросом катехоламинов и, следовательно, быстрым увеличением концентрации глюкозы в крови [34]. В нашем случае забор крови для каждой пробы длился не более 7 с, при этом крысы не извлекались из домашней клетки, что позволило свести влияние стрессирующих факторов до возможного минимума. При проведении ГТТ у мелких лабораторных животных (мышей и крыс) существует стандартный подход к выбору дозы углеводной нагрузки, которая составляет $1,5–2$ г/кг [35]. Нарастание уровня глюкозы после углеводной нагрузки (гипергликемическая фаза) отражает особенности всасывания глюкозы и обусловлено развитием алиментарной гипергликемии. Снижение уровня глюкозы (гипогликемическая фаза) косвенно отражает скорость выработки инсулина и чувствительность тканей к данному гормону. Последняя фаза нарушена у пациентов с преддиабетом (нарушением толерантности

к глюкозе) и сахарным диабетом 2-го типа. Оценка гипогликемической фазы имеет ведущее значение в диагностике диабета в случае бессимптомного течения заболевания. В данном исследовании было показано, что через 2 нед icv-STZ нет изменений характера гликемической кривой у крыс опытной группы, однако есть значимые различия тощачковой концентрации глюкозы и ее значений через 1 и 2 ч после нагрузки по сравнению с контрольной группой крыс. Проведение ГТТ-2, через 7 нед после icv-STZ показало, что уровни тощачковой глюкозы в крови у крыс обеих групп сравнялись и соответствовали нормальным показателям для зрелых животных [36], однако различия концентраций глюкозы через 1 и 2 ч после нагрузки сохранились. Кроме этого, у крыс с моделью БА в этих точках обнаружены значимые различия с уровнем тощачковой глюкозы.

Помимо изучения динамики изменения концентрации глюкозы крови, проводили расчет гипер- и гипогликемического коэффициентов (коэффициенты Бодуэна и Рафальского) для интегральной оценки состояния углеводного обмена крыс на фоне действия STZ. Полученные результаты продемонстрировали, что при ГТТ-1 оба коэффициента были в пределах нормы как у контрольных, так и у опытных крыс, тогда как при ГТТ-2 выявлено значительное отклонение от нормы и коэффициента Бодуэна, и коэффициента Рафальского у крыс опытной группы, что свидетельствует о нарушении углеводного обмена у животных на фоне icv-STZ.

Морфологическое исследование показало, что внутрижелудочковое введение STZ приводит на длительных сроках к повреждению нейронов неокортекса, что сопровождается выраженной активацией астроцитов, дегенеративными изменениями мозолистого тела и увеличением объема желудочков экспериментальных животных. Наши наблюдения согласуются с описанными в литературе патоморфологическими изменениями при моделировании БА [37, 38]. Таким образом, очевидно, что однократная или двукратная инъекция STZ в боковые желудочки крысы вызывает хронические метаболические, невропатологические и поведенческие нарушения, сходные с БА у человека. Раскрытие молекулярных механизмов такого эффекта имеет большое значение для более глубокой оценки взаимоотношений нервной и эндокринной системы, в том числе в трансляционных исследованиях новых терапевтических стратегий.

Благодарность. Работа подготовлена при поддержке программы Президиума РАН №44 «Фундаментальные механизмы возрастной нейропластичности и разработка новых подходов к диагностике и лечению возраст-зависимых заболеваний мозга».

Acknowledgements. This work was supported by the program of the Presidium of RAS No 44 “Fundamental mechanisms of age neuroplasticity and elaboration of new approaches to the diagnostics and treatment of age-dependent disorders of the brain”.

Список литературы

1. Chen Y., Liang Z., Blanchard J. et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol* 2013; 47(2): 711–725. DOI: 10.1007/s12035-012-8375-5. PMID: 23150171.

References

1. Chen Y., Liang Z., Blanchard J. et al. A non-transgenic mouse model (icv-STZ mouse) of Alzheimer's disease: similarities to and differences from the transgenic model (3xTg-AD mouse). *Mol Neurobiol* 2013; 47(2): 711–725. DOI: 10.1007/s12035-012-8375-5. PMID: 23150171.

2. Hoyer S., Lee S.K., Löffler T., Schliebs R. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 920: 256–258. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06932.x. PMID: 11193160.
3. Hau J. Animal models of human diseases. In: Conn PM (ed) An overview. (in:) Sourcebook of Models for Biomedical Research, Humana Press, Totowa, 2008; 1: 15–20. DOI: org/10.1007/978-1-59745-285-4_1.
4. Iqbal K., Bolognin S., Wang X. et al. Animal models of the sporadic form of Alzheimer's disease: Focus on the disease and not just the lesions. *J Alzheimers Dis* 2013; 37: 469–474. DOI: 10.3233/JAD-130827. PMID: 23948903.
5. Shineman D.W., Basi G.S., Bizon J.L. et al. Accelerating drug discovery for Alzheimer's disease: best practices for preclinical animal studies. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 28. DOI: 10.1186/alzrt90. PMID: 21943025.
6. Ganda O.P., Rossini A.A., Like A.A. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 595–603. DOI: 10.2337/diab.25.7.595. PMID: 132382.
7. Degenhardt T.P., Alderson N.L., Arrington D.D. et al. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Kidney Int* 2002; 61: 939–950. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00207.x. PMID: 11849448.
8. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L. et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res* 2005; 52: 313–320. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.05.004. PMID: 15979893.
9. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607. DOI: 10.1016/0899-9007(97)90878-9. PMID: 3056758.
10. Grundy S.M. Metabolic Syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 364–373. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.10.004. PMID: 26654259.
11. Танашян М.М., Лагода О.В., Антонова К.В. Хронические цереброваскулярные заболевания на фоне метаболического синдрома: новые подходы к лечению. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2012; 112(11): 21–26.
12. Du L.L., Chai D.M., Zhao L.N. et al. AMPK activation ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and spatial memory impairment in a streptozotocin induced Alzheimer's disease model in rats. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(3): 775–784. DOI: 10.3233/JAD-140564. PMID: 25114075.
13. Yang W., Ma J., Liu Z. et al. Effect of naringenin on brain insulin signaling and cognitive functions in ICV-STZ induced dementia model of rats. *Neurol Sci* 2014; 35(5): 741–751. DOI: 10.1007/s10072-013-1594-3. PMID: 24337945.
14. Prakash A., Kalra J.K., Kumar A. Neuroprotective effect of N-acetyl cysteine against streptozotocin-induced memory dysfunction and oxidative damage in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2015; 26(1): 13–23. DOI: 10.1515/jbcp-2013-0150. PMID: 24756058.
15. Salkovic-Petrisic M., Knezovic A., Hoyer S. et al. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. *J Neural Transm* 2013; 120: 233–252. DOI: 10.1007/s00702-012-0877-9. PMID: 22886150.
16. Correia S.C., Santos R.X., Santos M.S. et al. Mitochondrial abnormalities in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 406–419. PMID: 23061885.
17. Ishrat T., Hoda M.N., Khan M.B. et al. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 636–647. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.02.002. PMID: 19329286.
18. Paxinos G., Watson Ch. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 4th edition. Academic Press, 1998.
19. Горячева М.А., Макарова М.Н. Особенности проведения глюкозотолерантного теста у мелких лабораторных грызунов (мыши и крысы). *Международный вестник ветеринарии* 2016; 3: 155–159.
20. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований*. М.: Медицина, 2000. 544 с.
21. Junod A., Lambert A.E., Stauffacher W. et al. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 1969; 48: 2129–2139. DOI: 10.1172/JCI106180. PMID: 4241908.
22. Lanfray D., Arthaud S., Ouellet J. et al. Gliotransmission and brain glucose sensing: critical role of endozepines. *Diabetes* 2013; 62: 801–810. DOI: 10.2337/db11-0785. PMID: 23160530.
23. Grünblatt E., Salkovic-Petrisic M., Osmanovic J. et al. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J Neurochem* 2007; 101: 757–770. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04368.x. PMID: 17448147.
24. Knezovic A., Loncar A., Homolak J. et al. Rat brain glucose transporter-2, insulin receptor and glial expression are acute targets of intracerebroventricular streptozotocin: risk factors for sporadic Alzheimer's disease? *J Neural Transm* 2017; 124(6): 695–708. DOI: 10.1007/s00702-017-1727-6. PMID: 28470423.
25. de la Monte S.M. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1954–1960. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.008. PMID: 25088942.
26. de la Monte S.M., Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 548–559. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.012. PMID: 24380887.
27. Lester-Coll N., Rivera E.J., Soscia S.J. et al. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 13–33. DOI: 10.3233/JAD-2006-9102. PMID: 16627931.
2. Hoyer S., Lee S.K., Löffler T., Schliebs R. Inhibition of the neuronal insulin receptor. An in vivo model for sporadic Alzheimer disease? *Ann N Y Acad Sci* 2000; 920: 256–258. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb06932.x. PMID: 11193160.
3. Hau J. Animal models of human diseases. In: Conn PM (ed) An overview. (in:) Sourcebook of Models for Biomedical Research, Humana Press, Totowa, 2008; 1: 15–20. DOI: org/10.1007/978-1-59745-285-4_1.
4. Iqbal K., Bolognin S., Wang X. et al. Animal models of the sporadic form of Alzheimer's disease: Focus on the disease and not just the lesions. *J Alzheimers Dis* 2013; 37: 469–474. DOI: 10.3233/JAD-130827. PMID: 23948903.
5. Shineman D.W., Basi G.S., Bizon J.L. et al. Accelerating drug discovery for Alzheimer's disease: best practices for preclinical animal studies. *Alzheimers Res Ther* 2011; 3: 28. DOI: 10.1186/alzrt90. PMID: 21943025.
6. Ganda O.P., Rossini A.A., Like A.A. Studies on streptozotocin diabetes. *Diabetes* 1976; 25: 595–603. DOI: 10.2337/diab.25.7.595. PMID: 132382.
7. Degenhardt T.P., Alderson N.L., Arrington D.D. et al. Pyridoxamine inhibits early renal disease and dyslipidemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Kidney Int* 2002; 61: 939–950. DOI: 10.1046/j.1523-1755.2002.00207.x. PMID: 11849448.
8. Srinivasan K., Viswanad B., Asrat L. et al. Combination of high-fat diet-fed and low-dose streptozotocin-treated rat: a model for type 2 diabetes and pharmacological screening. *Pharmacol Res* 2005; 52: 313–320. DOI: 10.1016/j.phrs.2005.05.004. PMID: 15979893.
9. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37(12): 1595–1607. DOI: 10.1016/0899-9007(97)90878-9. PMID: 3056758.
10. Grundy S.M. Metabolic Syndrome update. *Trends Cardiovasc Med* 2016; 26: 364–373. DOI: 10.1016/j.tcm.2015.10.004. PMID: 26654259.
11. Tanashyan M.M., Lagoda O.V., Antonova K.V. [Chronic cerebrovascular diseases in metabolic syndrome: new approaches to the treatment]. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova* 2012; 112(11): 21–26 (In Russ.)
12. Du L.L., Chai D.M., Zhao L.N. et al. AMPK activation ameliorates Alzheimer's disease-like pathology and spatial memory impairment in a streptozotocin induced Alzheimer's disease model in rats. *J Alzheimers Dis* 2015; 43(3): 775–784. DOI: 10.3233/JAD-140564. PMID: 25114075.
13. Yang W., Ma J., Liu Z. et al. Effect of naringenin on brain insulin signaling and cognitive functions in ICV-STZ induced dementia model of rats. *Neurol Sci* 2014; 35(5): 741–751. DOI: 10.1007/s10072-013-1594-3. PMID: 24337945.
14. Prakash A., Kalra J.K., Kumar A. Neuroprotective effect of N-acetyl cysteine against streptozotocin-induced memory dysfunction and oxidative damage in rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2015; 26(1): 13–23. DOI: 10.1515/jbcp-2013-0150. PMID: 24756058.
15. Salkovic-Petrisic M., Knezovic A., Hoyer S. et al. What have we learned from the streptozotocin-induced animal model of sporadic Alzheimer's disease, about the therapeutic strategies in Alzheimer's research. *J Neural Transm* 2013; 120: 233–252. DOI: 10.1007/s00702-012-0877-9. PMID: 22886150.
16. Correia S.C., Santos R.X., Santos M.S. et al. Mitochondrial abnormalities in a streptozotocin-induced rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 406–419. PMID: 23061885.
17. Ishrat T., Hoda M.N., Khan M.B. et al. Amelioration of cognitive deficits and neurodegeneration by curcumin in rat model of sporadic dementia of Alzheimer's type (SDAT). *Eur Neuropsychopharmacol* 2009; 19: 636–647. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2009.02.002. PMID: 19329286.
18. Paxinos G., Watson Ch. *The rat brain in stereotaxic coordinates*. 4th edition. Academic Press, 1998.
19. Горячева М.А., Макарова М.Н. [Features of the glucose tolerance test in small laboratory rodents (mice and rats)]. *Mezhdunarodnyi vestnik veterinarii* 2016; 3: 155–159 (In Russ.)
20. Назаренко Г.И., Кишкун А.А. *Клиническая оценка результатов лабораторных исследований* [Clinical evaluation of laboratory results] Moscow: Meditsina 2000. 544p. (In Russ.)
21. Junod A., Lambert A.E., Stauffacher W. et al. Diabetogenic action of streptozotocin: relationship of dose to metabolic response. *J Clin Invest* 1969; 48: 2129–2139. DOI: 10.1172/JCI106180. PMID: 4241908.
22. Lanfray D., Arthaud S., Ouellet J. et al. Gliotransmission and brain glucose sensing: critical role of endozepines. *Diabetes* 2013; 62: 801–810. DOI: 10.2337/db11-0785. PMID: 23160530.
23. Grünblatt E., Salkovic-Petrisic M., Osmanovic J. et al. Brain insulin system dysfunction in streptozotocin intracerebroventricularly treated rats generates hyperphosphorylated tau protein. *J Neurochem* 2007; 101: 757–770. DOI: 10.1111/j.1471-4159.2006.04368.x. PMID: 17448147.
24. Knezovic A., Loncar A., Homolak J. et al. Rat brain glucose transporter-2, insulin receptor and glial expression are acute targets of intracerebroventricular streptozotocin: risk factors for sporadic Alzheimer's disease? *J Neural Transm* 2017; 124(6): 695–708. DOI: 10.1007/s00702-017-1727-6. PMID: 28470423.
25. de la Monte S.M. Type 3 diabetes is sporadic Alzheimer's disease: Mini-review. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24: 1954–1960. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2014.06.008. PMID: 25088942.
26. de la Monte S.M., Tong M. Brain metabolic dysfunction at the core of Alzheimer's disease. *Biochem Pharmacol* 2014; 88: 548–559. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.12.012. PMID: 24380887.
27. Lester-Coll N., Rivera E.J., Soscia S.J. et al. Intracerebral streptozotocin model of type 3 diabetes: relevance to sporadic Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 13–33. DOI: 10.3233/JAD-2006-9102. PMID: 16627931.

28. de la Monte S.M., Tong M., Lester-Coll N. et al. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 89–109. DOI: 10.3233/JAD-2006-10113. PMID: 16988486.
29. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 2012; 4: 147. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
30. Blondel O., Portha B. Early appearance of in vivo insulin resistance in adult streptozotocin-injected rats. *Diabete Metab* 1989; 15: 382–387. PMID: 2697607.
31. Ju C., Yue W., Yang Z. et al. Antidiabetic effect and mechanism of chitooligosaccharides. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(9): 1511–1516. DOI: 10.1248/bpb.33.1511. PMID: 20823566.
32. Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A. et al. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(5): 611–624. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a. PMID: 21572266.
33. Fine J.M., Forsberg A.C., Stroebel B.M. et al. Intranasal deferroxamine affects memory loss, oxidation, and the insulin pathway in the streptozotocin rat model of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2017; 380: 164–171. DOI: 10.1016/j.jns.2017.07.028. PMID: 28870559.
34. Ayala J.E., Bracy D.P., McGuinness O.P. et al. Considerations in the design of hyperinsulinemic-euglycemic clamps in the conscious mouse. *Diabetes* 2006; 55: 390–397. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0686. PMID: 16443772.
35. Muniyappa R., Lee S., Chen H. et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 15–26. DOI: 10.1152/ajpendo.00645.2007. PMID: 17957034.
36. Бутакова С.С., Ноздрачев А.Д. Влияние кальцитонина на характер алиментарной гипергликемии у крыс разного возраста и пола *Ученые геронтологические* 2010; 23(2): 213–220.
37. Knezovic A., Osmanovic-Barilar J., Curlin M. et al. Staging of cognitive deficits and neuropathological and ultrastructural changes in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2015; 122(4): 577–592. DOI: 10.1007/s00702-015-1394-4. PMID: 25808906.
38. Morales R., Duran-Aniotz C., Castilla J. et al. De novo induction of amyloid- β deposition in vivo. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1347–1353. DOI: 10.1038/mp.2011.120. PMID: 21968933.
28. de la Monte S.M., Tong M., Lester-Coll N. et al. Therapeutic rescue of neurodegeneration in experimental type 3 diabetes: relevance to Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 10: 89–109. DOI: 10.3233/JAD-2006-10113. PMID: 16988486.
29. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med* 2012; 4: 147. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003748. PMID: 22896675.
30. Blondel O., Portha B. Early appearance of in vivo insulin resistance in adult streptozotocin-injected rats. *Diabete Metab* 1989; 15: 382–387. PMID: 2697607.
31. Ju C., Yue W., Yang Z. et al. Antidiabetic effect and mechanism of chitooligosaccharides. *Biol Pharm Bull* 2010; 33(9): 1511–1516. DOI: 10.1248/bpb.33.1511. PMID: 20823566.
32. Panchal S.K., Poudyal H., Iyer A. et al. High-carbohydrate, high-fat diet-induced metabolic syndrome and cardiovascular remodeling in rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2011; 57(5): 611–624. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3181feb90a. PMID: 21572266.
33. Fine J.M., Forsberg A.C., Stroebel B.M. et al. Intranasal deferroxamine affects memory loss, oxidation, and the insulin pathway in the streptozotocin rat model of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* 2017; 380: 164–171. DOI: 10.1016/j.jns.2017.07.028. PMID: 28870559.
34. Ayala J.E., Bracy D.P., McGuinness O.P. et al. Considerations in the design of hyperinsulinemic-euglycemic clamps in the conscious mouse. *Diabetes* 2006; 55: 390–397. DOI: 10.2337/diabetes.55.02.06.db05-0686. PMID: 16443772.
35. Muniyappa R., Lee S., Chen H. et al. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: 15–26. DOI: 10.1152/ajpendo.00645.2007. PMID: 17957034.
36. Butakova S.S., Nozdrachov A.D. [Effect of calcitonin on the nature of nutritional hyperglycemia in rats of different ages and sexes]. *Uspekhi gerontologii* 2010; 23(2): 213–220 (In Russ.)
37. Knezovic A., Osmanovic-Barilar J., Curlin M. et al. Staging of cognitive deficits and neuropathological and ultrastructural changes in streptozotocin-induced rat model of Alzheimer's disease. *J Neural Transm* 2015; 122(4): 577–592. doi: 10.1007/s00702-015-1394-4 PMID: 25808906.
38. Morales R., Duran-Aniotz C., Castilla J. et al. De novo induction of amyloid- β deposition in vivo. *Mol Psychiatry* 2012; 17(12): 1347–53. DOI: 10.1038/mp.2011.120. PMID: 21968933.

Информация об авторах: Ставровская Алла Вадимовна – к.б.н., зав. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Воронков Дмитрий Николаевич – к.б.н., с.н.с. лаб. функциональной морфохимии Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Шестакова Екатерина Алексеевна – к.б.н., в.н.с. консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, Москва, Россия;
Ольшанский Артем Сергеевич – к.б.н., с.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Ямщикова Нина Гавриловна – к.б.н., в.н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Гущина Анастасия Сергеевна – н.с. лаб. экспериментальной патологии нервной системы Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Иллариошкин Сергей Николаевич – член-корр. РАН, д.м.н., проф., зам. директора по научной работе, рук. Отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Alla V. Stavrovskaya, PhD., Head of Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Dmitry N. Voronkov, PhD., senior researcher, Laboratory of functional morphochemistry, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Ekaterina A. Shestakova, PhD., leading researcher, Diagnostic and Counseling Center, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia;
Artyem S. Ol'shansky, PhD., senior researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Nina G. Yamshchikova, PhD., leading researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Anastasiya S. Gushchina, researcher, Laboratory of experimental pathology of the nervous system, Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Sergey N. Illarionov, Corresponding Member of RAS, D.Sci. (Med.), Prof., Deputy Director for Research, Head of Department for Brain Research, Research Center of Neurology, Moscow, Russia.