

УДК 616.8-074-08:577.175.722:615.015.8

ИНСУЛИН И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ: НОВЫЕ МОЛЕКУЛЫ-МАРКЕРЫ И МОЛЕКУЛЫ-МИШЕНИ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В., Петрова М.М., Таранушенко Т.Е., Малиновская Н.А., Лопатина О.Л., Моргун А.В., Пожиленкова Е.А., Окунева О.С., Морозова Г.А., Прокопенко С.В.

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, г. Красноярск

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются вопросы, связанные с ролью инсулина в обмене глюкозы в центральной нервной системе в физиологических условиях и при развитии нейродегенеративных заболеваний и инсулинорезистентности. Долгие годы головной мозг считался инсулиннезависимым органом, способным утилизировать глюкозу без участия инсулина. В настоящее время инсулину принадлежит не только роль регулятора транспорта глюкозы и ее метаболизма, но и модулятора таких процессов, как электровозбудимость нейронов, пролиферация и дифференцировка прогениторных клеток, синаптическая пластичность, формирование памяти, секреция нейротрансмиттеров, апоптоз.

В настоящем обзоре критически проанализирована современная литература, с учетом собственных данных, о роли инсулина и инсулинорезистентности в регуляции нейрон-глиального метаболического сопряжения, поддержании гомеостаза НАД⁺ и регуляции активности НАД⁺-зависимых ферментов, нейрогенеза и развития мозга в (пато)физиологических условиях.

Раскрываются причинно-следственные связи между нарушением гомеостаза глюкозы, развитием инсулинорезистентности и нейродегенеративными заболеваниями (болезнь Альцгеймера и Паркинсона), аутизмом, острым нарушением мозгового кровообращения, депрессией. Обсуждается применение новых молекул-маркеров инсулинорезистентности (адипокины, α -гидроксibuтират, BDNF, инсулинрегулируемая аминопептидаза, провазопрессин) и молекул-мишеней для диагностики и терапии заболеваний головного мозга, ассоциированных с развитием инсулинорезистентности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инсулин, инсулинорезистентность, маркер, головной мозг, нейрогенез, нейропротекция.

Особенности экспрессии инсулина и инсулиновых рецепторов в головном мозге

На протяжении многих лет головной мозг рассматривался как инсулиннезависимый орган, способный утилизировать глюкозу без участия инсулина, однако в течение последних лет эта точка зрения радикально пересмотрена, и в настоящее время инсулинрегулируемые процессы в центральной нервной

системе (ЦНС) интенсивно изучаются как в физиологических условиях, так и при развитии патологии.

Доказано, что клетки головного мозга экспрессируют рецепторы инсулина [1]. Максимальная экспрессия рецепторов инсулина в мозге обнаружена в обонятельных луковицах, коре головного мозга, гипоталамусе, гиппокампе, миндалине и мозжечке. По мере развития мозга экспрессия рецепторов инсулина уменьшается (в противоположность экспрессии глюкозных транспортеров, в частности GLUT1), при этом экспрессия рецепторов инсулина выше в нейронах по сравнению с клетками глии. Рецепторы инсулина преимущественно концентрируются в синапсах и колокализуются с

✉ Салмина Алла Борисовна, e-mail: allasalmina@mail.ru

PSD [2]. Число рецепторов инсулина для некоторых отделов ЦНС зависит от стадии развития мозга. В период интенсивного нейрогенеза у крыс отмечается высокая плотность рецепторов инсулина в таламусе, некоторых ядрах промежуточного мозга, однако у взрослых животных число рецепторов в этих отделах снижается [3]. Отмечаются различия в свойствах и структуре рецепторов инсулина в нервной и других тканях по молекулярному весу: α -субъединица нейронального инсулинового рецептора меньше, чем α -субъединица рецептора глии и периферических тканей [4]. Многими авторами признано, что нейрональная активность вызывает изменения экспрессии и характера реакций в сигнальной трансдукции, ассоциированной с рецепторами инсулина, а нарушения активности рецепторов инсулина меняют электровозбудимость клеток и ключевые межклеточные взаимодействия в ЦНС.

Инсулин, взаимодействующий с рецепторами на клетках нейрональной и глиальной природы, может быть транспортирован из системного кровотока либо синтезирован в пределах ЦНС. Инсулин транспортируется в физиологических условиях через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) [5], причем транспортеры инсулина локализованы во всех отделах ЦНС с максимальной экспрессией в обонятельных луковицах, гипоталамусе, коре головного мозга [6]. Транспорт инсулина через ГЭБ затруднен при нейродегенерации, старении, голодании, ожирении, однако при некоторых формах сахарного диабета и в периоде неонатального развития скорость транспорта инсулина в головной мозг увеличивается [6, 7]. Убедительно продемонстрирована экспрессия гена инсулина в нейронах головного мозга [8], причем синтез инсулина в клетках головного мозга снижен при некоторых видах нейродегенерации, например при болезни Альцгеймера [9]. Синтез инсулина нейронами *de novo* показан в процессе их роста в развивающемся мозге и в клеточной культуре [10], а у взрослых животных мРНК проинсулина экспрессируется, например, в клетках гиппокампа [11]. В целом содержание инсулина в разных отделах мозга превышает его концентрацию в плазме в 10–100 раз [12], и считается, что инсулин, действуя через рецепторы в ткани головного мозга, регулирует энергетический гомеостаз, пищевое поведение и когнитивные функции [13].

Ключевые механизмы внутриклеточной сигнальной трансдукции при стимуляции рецепторов инсулина в ЦНС принципиально не отличаются от таковых в клетках других тканей и включают в себя каскад событий, определяемых активностью субстрата рецептора инсулина (IRS), фосфатидилинозитид-3-киназы (PI3K), Akt-киназы, β -киназы гликогенсинтазы

(GSK-3 β), киназ, регулируемых внеклеточными сигналами (SHC/ERK1/2), транскрипционных факторов FoxO3 и NF- κ B [14].

Инсулин, реализуя свои эффекты в разных регионах головного мозга, оказывает влияние на пищевое поведение, метаболизм (мишень действия – гипоталамические нейроны), процессы запоминания (гиппокампальные нейроны), в том числе по мере старения организма [15]. Исследования, выполненные на NIPKO-мышцах (животные с нейрон-специфичным нарушением экспрессии гена, кодирующего инсулиновый рецептор), показали, что «выключение» рецепторов инсулина в мозге не оказывает существенного влияния на его развитие, однако нарушает процессы центральной регуляции метаболизма, что сопровождается развитием ожирения, увеличением уровня лептина в крови, признаками инсулинорезистентности и гипертриглицеридемии [1]. В то же время раннее постнатальное подавление активности инсулиновых рецепторов в ткани головного мозга вызывает развитие структурных и функциональных нарушений, в частности гипотрофии мозжечка, моторной дисфункции, измененной экспрессии нейротрофинов и их рецепторов, а животные, дефицитные по IRS-2, характеризуются нарушением пищевого поведения, развитием ожирения [16].

До сих пор не решенным остается вопрос о влиянии инсулина, продуцируемого в клетках головного мозга, на гомеостаз глюкозы на периферии, существуют доказательства влияния этой продукции на захват глюкозы клетками печени и синтез гликогена [17].

К основным биологическим эффектам инсулина в ткани головного мозга относятся:

- регуляция транспорта и метаболизма глюкозы, что опосредованно влияет на электровозбудимость нейронов, метаболический контроль со стороны астроглии, процессы пролиферации и дифференцировки;
- прямой регуляторный эффект в отношении роста нейритов, нейрогенеза, синтеза белков, синаптической пластичности, формирования памяти, секреции нейротрансмиттеров, экспрессию рецепторов нейротрансмиттеров;
- нейропротективный эффект (антиапоптотическое действие, в том числе в условиях окислительного стресса).

Регуляция инсулином транспорта и метаболизма глюкозы в ткани головного мозга

В норме основным источником энергии в мозге является глюкоза (при этом в нейронах доминирует митохондриальное дыхание, а в астроцитах – глико-

лиз). Мозг не способен депонировать гликоген, в условиях голодания мозг перепрофилируется на использование кетоновых тел в качестве альтернативного источника энергии. Глюкоза доставляется в мозг с помощью глюкозных транспортеров (GLUT1, GLUT2, GLUT3). GLUT1 обнаруживается во всех отделах взрослого и развивающегося мозга [18], GLUT3 обладает более высоким сродством к глюкозе и является основным глюкозным транспортером во взрослом мозге, преимущественно экспрессируется в нейронах [19]. Высокий уровень экспрессии GLUT4 в нейронах и астроцитах зарегистрирован в мозжечке, обонятельных луковицах, гиппокампе, а наименьший – в латеральном гипоталамусе, аркуатных ядрах и больших полушариях, экспрессия регулируется HIF-1, AP-1, PPAR, CRE [20].

Согласно классической точке зрения, все экспрессируемые в ткани головного мозга транспортеры глюкозы не регулируются инсулином. Однако накапливаются данные о существенной роли инсулина в регуляции захвата глюкозы клетками головного мозга: астроциты, но не нейроны увеличивают захват глюкозы при действии инсулина, эндотелиоциты ГЭБ экспрессируют GLUT1 и рецепторы инсулина, и, в свою очередь, астроциты регулируют экспрессию GLUT1 на эндотелиоцитах, в пределах нейроваскулярной единицы GLUT1 и GLUT4 колокализуются, GLUT1 не регулируется инсулином, однако эндотелиальные клетки ГЭБ являются мишенями действия инсулина [21].

Итак, транспорт глюкозы в ЦНС является как инсулин-чувствительным, так и инсулиннезависимым процессом [22]. При физиологическом голодании у здоровых людей отмечается снижение уровня инсулина и метаболизма глюкозы в головном мозге [23]. Инсулинрегулируемый метаболизм глюкозы в мозге – ключевое событие в реализации нейрон-глиальных взаимоотношений, функционировании ГЭБ, регуляции электровозбудимости, нейрогенеза и синаптогенеза в (пато)физиологических условиях [24, 25].

Особенности энергетического метаболизма нейронов и астроцитов определяют их чувствительность к повреждающему действию гипоксии [26]. Считается, что астроциты – это более устойчивые к гипоксическому повреждению клетки вследствие того, что в астроцитах доминирует синтез аденозинтрифосфата (АТФ) путем гликолиза, а нейроны функционируют в основном за счет окислительного фосфорилирования в митохондриях, будучи одновременно зависимыми от поступления в них лактата из астроцитов [27]. В целом существование механизма нейрон-астроглиального метаболического сопряжения бази-

руется на межклеточном обмене основного метаболита углеводного обмена – лактата, который продуцируется астроцитами и захватывается нейронами для включения в реакции, определяющие АТФ-продуцирующую активность клеток.

Влияние инсулина на процессы нейрогенеза

Нейрогенез в развивающемся и зрелом мозге – один из ключевых механизмов нейропластичности, являющийся объектом регуляторного влияния большого числа гормонов, цитокинов, факторов роста. Дисрегуляция эмбрионального нейрогенеза и нейрогенеза после рождения характерна для нарушений развития головного мозга, играет важную роль в инициации и прогрессировании нейродегенерации.

Особого внимания заслуживают эффекты инсулина в отношении прогениторных клеток головного мозга. Показано, что реактивация нейробластов сопровождается активным сигналингом через рецепторы инсулина, что необходимо и достаточно для перехода прогениторных клеток из покоящейся фазы в фазу активной пролиферации, эти эффекты опосредуются белковым продуктом гена *FMR1* (FMRP) [28]. Некоторые авторы считают, что эти события сопряжены с mTOR-опосредованной сигнальной трансдукцией, что обеспечивает секрецию инсулина и, вероятно, иных инсулинподобных пептидов клетками глии и прогениторными клетками головного мозга для создания локального микроокружения, способствующего пролиферации клеток [29]. С учетом особенностей энергетического метаболизма прогениторных клеток головного мозга (увеличенная экспрессия цитохром *c*-оксидазы, ацетил-КоА-синтетазы, енолазы, пируватдегидрогеназы, глюкоза-6-фосфатдегидрогеназы, HIF-1) такие особенности локальной инсулиноопосредованной сигнальной трансдукции в нейрональных стволовых клетках (NSC) представляются оправданными с точки зрения обеспечения процессов пролиферации и дифференцировки NSC. Инсулин стимулирует дифференцировку NSC *in vitro*, а недостаток инсулина в среде культивирования провоцирует клеточную гибель механизмом аутофагии, однако в то же время в литературе обсуждается точка зрения о том, что относительно невысокий уровень инсулин/ИФР-1-сигналинга соответствует увеличению продолжительности жизни за счет влияния инсулина и ИФР-1 на функциональную активность NSC [21].

Нейропротективное действие инсулина

Нейропротективные свойства инсулина были неоднократно продемонстрированы у эксперименталь-

ных животных с моделью ишемического повреждения головного мозга [30], на культивируемых кортикальных нейронах, находящихся в состоянии окислительного стресса [31]. Инсулинопосредованная нейропротекция определяется активностью PI-3K, митогениндуцированной экстрацеллюлярной киназы (МЕК), реакций метаболизма глутатиона, GSK-3 β , реакций гликолиза, Nrf-2-сопряженных антиоксидантных механизмов [32]. Интересно, что глюкогон, несмотря на противоположный по отношению к инсулину эффект на уровень глюкозы крови, также обладает нейропротективным действием. Некоторые авторы допускают [33], что такой однонаправленный нейропротективный эффект инсулина и глюкогона может быть обусловлен их одинаковым стимулирующим влиянием на захват глутамата клетками головного мозга, что предотвращает глутаматопосредованное повреждение нейронов (феномен эксайтотоксичности), развитие апоптоза и некроза.

Важными медиаторами нейропротективного действия инсулина могут быть сиртуины (SIRT) – семейство НАД⁺-зависимых деацетилаз гистонов и негистоновых субстратов (p53, FOXO, NF- κ B, Ku70, α -тубулин, ДНК-полимеразы). Сиртуинам отводится важная роль внутриклеточных сенсоров уровня НАД⁺ и регуляторов метаболизма, в том числе в контексте контроля продолжительности жизни, активно дискутируется роль сиртуинов в регуляции синаптической пластичности, процессов запоминания, физиологического старения головного мозга, формирования поведенческих реакций при изменении метаболизма, а также в патогенезе болезни Хантингтона и болезни Альцгеймера [34–36].

SIRT1 участвует в регуляции активности IRS и Akt при инсулининдуцируемой внутриклеточной сигнализации, в частности подавляя транскрипцию Ptpn1 и способствуя активации Akt [37], причем нейропротективный эффект SIRT1 не зависит от деацетилазной активности [38]. Кроме того, нейропротективное действие SIRT1 регулируется Wnt-индуцибельным сигнальным протеином WISP1, который минимизирует деацетилирование FoxO3 и предотвращает каспазаопосредованную деградацию SIRT1 [39]. С учетом того, что WISP1 в нейронах регулирует активность PI3K и Akt, модуляция этого механизма при активации рецепторов инсулина кажется весьма вероятной.

В более общем смысле сиртуиноопосредованная регуляция сигнальных внутриклеточных путей, индуцируемых инсулином, может иметь прямое отношение к поддержанию адекватного уровня НАД⁺ в клетках нейрональной и глиальной природы, который обеспечивается активностью НАД⁺-генерирующих процессов и

НАД⁺-утилизирующих ферментов (в том числе АДФ-рибозилтрансфераз, поли(АДФ-рибозил)полимеразы, НАД⁺-гликогидролазы/CD38 [26]. В связи с этим уместно вспомнить, что один из продуктов каталитической активности НАД⁺-гликогидролазы/CD38 – НААДФ – важен для реализации таких клеточных эффектов инсулина, как транслокация GLUT1 и GLUT4 и захват глюкозы, а также для инсулинсенсibiliзирующего эффекта агонистов PPAR γ [40].

С другой стороны, экспрессия CD38 на клетках нейрональной и астроглиальной природы, определяющая ряд ключевых межклеточных взаимодействий в (пато)физиологических условиях и являющаяся объектом регуляции нейротрансмиттеров, провоспалительных цитокинов и дифференцировочных агентов [41], отражает состояние гомеостаза внутриклеточного НАД⁺ [42], что может лежать в основе описанного недавно феномена SIRT1-опосредованной регуляции чувствительности клеток головного мозга к действию инсулина: нейрональная экспрессия SIRT1 негативно регулирует инсулиновый сигналинг в клетках гипоталамуса, что приводит к развитию инсулинорезистентности [43].

Инсулинорезистентность и головной мозг

Под термином «инсулинорезистентность» (ИР) понимают снижение чувствительности или ухудшение действия инсулина на клетки инсулинчувствительных тканей [44]. Нарушения, приводящие к ИР, могут происходить на следующих уровнях: рецепторном (снижение количества или аффинности рецепторов инсулина), на уровне эффекторных механизмов (снижение экспрессии GLUT, изменения в каскадных механизмах внутриклеточной сигнальной трансдукции). Известно [45], что мутации в гене, кодирующем инсулиновый рецептор, имеют разные последствия для клетки: снижение скорости биосинтеза рецептора, ухудшение внутриклеточного транспорта и посттрансляционного процессинга рецептора, дефектное связывание инсулина с рецептором, снижение активности тирозинкиназ, ускорение деградации рецептора инсулина. Плотность инсулиновых рецепторов может быть снижена у пациентов с ИР из-за отрицательной обратной связи за счет хронической гиперинсулинемии. Чаще у пациентов с ИР наблюдается умеренное снижение количества инсулиновых рецепторов, и степень отрицательной обратной связи не может быть критерием степени тяжести ИР [46].

В числе ведущих системных механизмов развития ИР следует выделить следующие: хроническая гиперинсулинемия, увеличение концентрации циркулирующих в крови жирных кислот (ЖК), аккумуляция ЖК в клет-

ках, снижение активности окисления ЖК, дисбаланс в продукции адипокинов, субклиническое хроническое воспаление, локальное воспаление в жировой ткани, развитие феномена липотоксичности. Считается, что важнейшим системным фактором, приводящим к ИР, является абдоминальное ожирение. Установлена корреляционная зависимость между увеличением окружности талии и выраженностью ИР [47, 48]. Установлено, что у людей с ожирением отмечается более низкий уровень инсулина в спинномозговой жидкости [49], а при интраназальном введении инсулина у людей с ожирением отмечается снижение катаболического, но не когнитивного эффекта инсулина [50].

Клинические наблюдения последних лет свидетельствуют о существовании причинно-следственной связи между нарушением гомеостаза глюкозы, развитием инсулинорезистентности (например, при сахарном диабете 2-го типа) и нейродегенеративными заболеваниями [51]. У пациентов с ИР при высоком уровне инсулина в плазме крови отмечается увеличение метаболизма глюкозы в головном мозге, в то время как снижение уровня инсулина в плазме крови не уменьшает метаболизма глюкозы в головном мозге [52], что предполагает вовлеченность локальных механизмов продукции и реализации эффектов инсулина в регуляцию метаболизма клеток нейрональной и глиальной природы. Интересно, что инсулин не увеличивает метаболизм глюкозы в мозге у лиц с нормальной толерантностью к глюкозе, но значительно увеличивает метаболизм глюкозы у пациентов с нарушенной толерантностью к глюкозе [52].

В целом характерные для ИР нарушения в головном мозге могут развиваться на нескольких уровнях, в том числе на этапе доставки инсулина в мозг через ГЭБ, секреции и рецепции инсулина [53].

Инсулинстимулированный транспорт глюкозы посредством GLUT4 нарушается в клетках гиппокампа в экспериментальной модели ИР, что находит свое отражение в изменении энергетического метаболизма гиппокампальных нейронов, особенно при дополнительной когнитивной нагрузке [54]. Моделирование локальной ИР в гиппокампе экспериментальных животных приводит к нарушению инсулиноопосредованной стимуляции процессов запоминания (PI3K-зависимый механизм) и гликолиза [55]. Белок PTEN, чья роль в патогенезе заболеваний, ассоциированных с нарушением развития головного мозга, активно дискутируется, является регулятором инсулинстимулированного PI3K-сигналинга и может быть вовлечен в патогенез ИР, например при болезни Альцгеймера [56]. Снижение экспрессии SIRT1 характеризует развитие ИР в инсулинзависимых тканях [37], однако

насколько это справедливо для ткани мозга, пока не совсем понятно. Недавние исследования на мышах, нокаутных по нейрональной изоформе SIRT1, продемонстрировали, что подавление активности SIRT1 купирует проявления ИР в головном мозге, улучшает локальную рецепцию инсулина в гипоталамусе [57]. Коль скоро именно гипоталамический SIRT1 является регулятором пищевого поведения [58], представляется весьма вероятным, что сиртуины играют важную роль в развитии ИР не только в ткани головного мозга, но и при системных нарушениях метаболизма.

Все больше появляется данных о вкладе инфламмасом и хронического воспаления в патогенез ИР. Связь между ИР и рецепторами врожденного иммунитета, такими как TLR, NLR и RLR, получает все большее признание [59, 60]. Активация TLR приводит к транскрипции провоспалительных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . NLRP3, или криопирин, – основной компонент одноименного типа инфламмасом, вовлечен в активацию каспаз, что необходимо для процессинга ИЛ-1 β и ИЛ-6 [61]. Показана роль NLRP3 в развитии метаболического синдрома, ожирения и ИР [62]. У NLRP3-нокаутных мышей отмечается улучшение усвоения глюкозы при высоком содержании жиров в пище, в результате чего снижается продукция ИЛ-1 β в β -клетках поджелудочной железы, в то время как гипергликемия индуцирует активацию NLRP3-рецепторов и образование воспалительных цитокинов [63]. NLRP3-зависимые механизмы вовлечены в патогенез болезни Альцгеймера, сопровождающейся развитием ИР [64, 65], что делает актуальным изучение механизмов развития ИР в ткани головного мозга с участием инфламмасом.

До сих пор практически не изученным аспектом нарушения инсулинового сигналинга и развития ИР при патологии ЦНС является дисрегуляция интегративных функций мозга, контролирующих когнитивные функции и социальное поведение.

Тесная связь между системными метаболическими нарушениями, характерными для ИР, и изменениями интегративных функций мозга (в частности, при развитии когнитивной дисфункции) сделала возможным введение нового термина – метаболико-когнитивный синдром, который обозначает сочетание метаболического синдрома с когнитивными нарушениями дегенеративного или сосудистого генеза [66, 67]. И если сначала наличие метаболико-когнитивного синдрома ассоциировалось преимущественно с такой патологией, как болезнь Альцгеймера, то исследования последних лет убедительно показали его присутствие при других неврологических и психических заболеваниях [68].

Ключевыми регуляторами социального поведения являются нейропептиды – окситоцин и вазопрессин. Установлено, что секреция окситоцина в клетках гипоталамуса и гипофиза регулируется активностью НАД⁺-гликогидролазы/CD38, продуцирующей циклическую АДФ-рибозу, функционирующую как мобилизатор кальция из внутриклеточных депо [69–71]. У мышей, нокаутных по окситоцину, зарегистрировано развитие ИР, ожирения, гиперлептинемии и нарушения толерантности к глюкозе, что, однако, не сопровождалось нарушениями пищевого поведения [72]. Нарушения сложных форм поведения характерны для GSK-3-дефицитных животных [73]. Лептин – ключевой регулятор пищевого поведения и метаболизма жировой ткани – контролирует активность окситоциновых нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса у животных с нормальной и избыточной массой тела [74], с другой стороны, появилось сообщение об экспрессии окситоциновых рецепторов в клетках островков Лангерганса поджелудочной железы, что интерпретируется авторами находки [75] как подтверждение участия окситоцина в секрецию инсулина и глюкагона. Вместе с тем и инсулинпродуцирующие β -клетки поджелудочной железы, и окситоцинсекретирующие нейроны гипоталамуса экспрессируют белок несфатин-1 [76], который позиционируется как регулятор гомеостаза глюкозы и чувствительности периферических тканей к инсулину [77]. Инсулиноподобные пептиды, вероятно, вовлечены в регуляцию социального поведения насекомых [78].

Инсулинрегулируемая аминопептидаза (IRAP) ответственна за гидролиз некоторых нейропептидов, в том числе регулирующих социальное поведение, например вазопрессина и окситоцина, а также брадикинина, ангиотензинов, мет-энкефалина и динорфина. Активность IRAP маркирует развитие ИР, как и один из ее субстратов провазопрессин (копептин) [79]. Недавние исследования показали, что IRAP необходима для реализации антидепрессивного эффекта окситоцина у экспериментальных животных [80]. IRAP ассоциирована в клетках с GLUT4, регулирует его внутриклеточный транспорт [81] и, вероятно, может быть вовлечена в механизм развития ИР, сопряженный с нарушением инсулинстимулированной транслокации GLUT4 к мембране, необходимой для захвата клетками глюкозы, преимущественно при когнитивной нагрузке [54]. IRAP экспрессируется в мышечной и жировой ткани, а также в тех регионах головного мозга, которые ответственны за когнитивные функции (кора, гиппокамп, миндалина) [82, 83]. Ингибиторы IRAP усиливают облегченный захват глюкозы нейронами, экспрессирующими GLUT4, а также спо-

собствуют формированию памяти (когнитивные энхансеры) [84].

Суммируя литературные данные об ИР при повреждении мозга, нейродегенеративных заболеваниях и нарушениях развития ЦНС, можно идентифицировать следующие ключевые позиции.

ИР и болезнь Альцгеймера (или так называемый диабет 3-го типа): развитие ИР коррелирует с тяжестью когнитивного дефицита, связано с дисфункцией IRS, PI3K/Akt/mTOR-регулируемой сигнальной трансдукции и может быть признано в качестве раннего проявления болезни Альцгеймера. Содержание инсулина в спинномозговой жидкости снижено, а в плазме крови повышено, и оба показателя коррелируют с тяжестью заболевания. При болезни Альцгеймера уменьшение содержания церебрального инсулина не сопровождается снижением плотности инсулиновых рецепторов, что отличает ее от процесса старения мозга без деменции, когда наряду со снижением уровня церебрального инсулина уменьшается и плотность инсулиновых рецепторов. Инсулинорезистентное состояние мозга индуцирует появление таких маркеров болезни Альцгеймера, как гиперфосфорилированный тау-белок или бета-амилоид, а изменение процессинга белка-предшественника амилоида при ИР опосредовано mTOR-контролируемыми механизмами аутофагии [9, 85–91].

ИР и болезнь Паркинсона: нарушение толерантности к глюкозе регистрируется у 50% пациентов с болезнью Паркинсона, однако развитие ИР в меньшей степени характерно для болезни Паркинсона по сравнению с деменцией. Истощение уровня дофамина в клетках черной субстанции способствует развитию ИР (регистрируется по нарушению фосфорилирования IRS и изменениям в каскаде реакций фосфорилирования через Akt и GSK-3 β) [92, 93].

ИР и аутизм: нарушение механизмов сигнальной трансдукции при активации рецепторов инсулина характерно для заболеваний аутистического спектра, что может быть обусловлено дисрегуляцией PTEN-, PI3K- и mTOR-контролируемых механизмов [94].

ИР и острое нарушение мозгового кровообращения: инсулинорезистентность является фактором риска развития инсульта, маркирует развитие интракраниального атеросклероза у пациентов с ишемическим инсультом без сахарного диабета и является прогностически неблагоприятным фактором для рецидива ишемического инсульта или развития ишемической болезни сердца у больных, перенесших инсульт [95].

ИР и депрессия: взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств (ТДР) и ИР на сегодняшний день мало изучена и противоречива. Распростра-

ненность ТДР уменьшается линейно с ростом ИР у женщин без сахарного диабета, а затем увеличивается среди женщин с сахарным диабетом в возрасте 60–79 лет [96]. При проспективном исследовании мужчин в возрасте 45–59 лет исследователи пришли к выводу, что уменьшение симптомов ТДР не связано с ИР [97]. Однако исследование, проведенное у пожилых людей, показало, что ИР и степень тяжести ТДР положительно коррелируют, особенно при нарушении толерантности к глюкозе [98]. В исследовании, проведенном среди здоровых молодых людей, выявлена прямая связь между ИР и ТДР [99]. В целом считается, что ИР является ключевым фактором формирования ТДР [100]. У пациентов с ТДР отмечается ИР и, как следствие, гиперинсулинемия (что обуславливает потерю аппетита и массы тела), и эти нарушения могут быть устранены после лечения ТДР [101]. Значительная часть пациентов с ТДР имеют признаки нарушения утилизации глюкозы клетками и ИР [102]. Подавление экспрессии рецепторов инсулина в гиппокампе вызывает развитие признаков депрессивного поведения у экспериментальных животных, что ассоциировано с нарушением продукции BDNF в гиппокампе и миндалине мозга [103].

Новые молекулы-маркеры инсулинорезистентности

Стандартной методикой определения ИР является метод эугликемического гиперинсулинемического клампирования [104], основанный на внутривенном введении контрастных доз инсулина.

Поиск новых молекул-маркеров ИР – одна из важных задач современной медицины. В последние годы были предложены следующие молекулярные маркеры ИР.

Адипокины, молекулы-участники воспаления и метаболизма жирных кислот (адипонектин, ФНО, резистин, С3-компонент комплемента, sCD36, длинноцепочечные жирные кислоты) – маркеры системных изменений, сопровождающих развитие ИР (нарушение секреторной активности адипоцитов, развитие воспаления).

α -Гидроксibuтират – маркер ИР, окислительного стресса, а также участник метаболизма треонина и синтеза глутатиона [105], секретруется как побочный продукт при конверсии цистатионина в цистеин, увеличение уровня α -гидроксibuтирата маркирует окислительный стресс и нарушение обмена гомоцистеина (реакции трансметилирования метионина уступают место транссульфированию гомоцистеина, в результате чего образуется цистатионин, конвертирующийся в цистеин). Интересно, что изменение метаболизма глу-

татиона в головном мозге регистрируется при нейронастроглиальном метаболическом сопряжении, окислительном стрессе, воспалении [106], снижение уровня глутатиона в зрелом мозге нарушает процессы запоминания [107], а в развивающемся мозге приводит к длительному когнитивному дефициту [108]. Таким образом, увеличение уровня α -гидроксibuтирата может быть результатом увеличения запроса на продукцию глутатиона в условиях окислительного стресса и увеличения отношения НАДН и НАД^+ в клетках в результате усиленного окисления липидов и (или) гипоксии.

BDNF – маркер когнитивной дисфункции и ИР. Снижение уровня циркулирующего в крови BDNF является маркером снижения когнитивной функции в пожилом возрасте у женщин, но не у мужчин [109]. Изменение уровня циркулирующего в крови BDNF регистрируется у женщин среднего и пожилого возраста при наличии у них инсулинорезистентности или сахарного диабета 2-го (инсулинорезистентность сопровождалась снижением уровня BDNF, однако более высокие уровни BDNF в этой группе соответствовали худшим способностям к запоминанию) [110].

Инсулинрегулируемая аминопептидаза (IRAP) – основной белок внутриклеточных везикул, обеспечивающих транслокацию GLUT4 к мембране при стимуляции клеток инсулином. Экспрессия IRAP в клетках регулируется инсулином.

Провазопрессин (копептин) – маркер инсулинорезистентности и метаболического синдрома [79]. Одновременно он может быть маркером сепсиса, сердечной недостаточности, дыхательной недостаточности (пневмония, хроническая обструктивная болезнь легких), водно-электролитного дисбаланса [111].

Новые молекулы-мишени для терапии ИР при заболеваниях головного мозга

Направленная модуляция активности молекул, вовлеченных в механизм развития ИР в ткани головного мозга, для терапии заболеваний ЦНС – одна из недавно начатых глав нейрофармакологии. Но, несмотря на ограниченное количество исследований, уже сейчас можно идентифицировать ключевые молекулы-мишени – это компоненты путей сигнальной трансдукции, инициируемых инсулином в клетках головного мозга, модуляторы активности которых в настоящее время используются в исследовательских целях: инсулиновые рецепторы (инсулин, ингибиторы Hsp90 (гельданамицин), циклоспорин, FK-506, модуляторы протеинкиназы C), IRS-1, IRS-2 (никотин), GSK-3 β (литий, вальпроевая кислота) [102]. Тестирование ряда соединений как средств для улучшения когнитивных

функций продемонстрировало участие инсулин-определенных механизмов (ингибиторы IRAP, интраназально примененный инсулин [112, 113]. Среди потенциальных мишеней для коррекции инсулинорезистентного состояния в ткани головного мозга – NLRP3, CD38, mTOR, SIRT1, PTEN и другие молекулы. Детализация молекулярных механизмов действия инсулина в ЦНС позволит сформулировать и реализовать новые фармакотерапевтические подходы при нейродегенерации, ишемическом повреждении и нарушениях развития головного мозга.

Литература

1. Kahn C.R., Suzuki R. Insulin action in the brain and the pathogenesis of Alzheimer's disease // *Diabetes, insulin and Alzheimer's disease* / Ed. S. Craft. Hardcover: Springer, 2010, XIV, 218 p.
2. Chiu S.L., Cline H.T. Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function // *Neural Dev.* 2010. V. 15. P. 5–7.
3. Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.G. et al. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance // *Endocr. Rev.* 1992. V. 13, № 3. P. 387–414.
4. Heidenreich K.A., Zahniser N.R., Berhanu P. et al. Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues // *J. Biol. Chem.* 1983. V. 258, № 14. P. 8527–8530.
5. Pagotto U. Where does insulin resistance start? The brain // *Diabetes Care.* 2009. V. 32, № 2. P. 174–177.
6. Banks W.A. The source of cerebral insulin // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. V. 490, № 1–3. P. 5–12.
7. Wada A., Yokoo H., Yanagita T., Kobayashi H. New twist on neuronal insulin receptor signaling in health, disease, and therapeutics // *J. Pharmacol. Sci.* 2005. V. 99, № 2. P. 128–143.
8. Devaskar S.U., Giddings S.J., Rajakumar P.A. et al. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269, № 11. P. 845–854.
9. Monte S.M. de la, Wands J.R. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease // *J. of Alzheimer's Disease.* 2005. V. 7. P. 45–61.
10. Clarke D.W., Mudd L., Boyd F.T. J. et al. Insulin is released from rat brain neuronal cells in culture // *J. Neurochem.* 1986. V. 47, № 3. P. 831–836.
11. Zhao W., Chen H., Xu H. et al. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats // *J. Biol. Chem.* 1999. V. 274, № 49. P. 34893–34902.
12. Havrankova J., Schmechel D., Roth J., Brownstein M. Identification of insulin in rat brain // *PNAS USA.* 1978. V. 75. № 11. P. 5737–5741.
13. Woods S.C., Seeley R.J., Baskin D.G., Schwartz M.W. Insulin and the blood-brain barrier // *Curr. Pharm. Des.* 2003. V. 9, № 10. P. 795–800.
14. Duarte A.I., Moreira P.I., Oliveira C.R. Insulin in Central Nervous System: More than Just a Peripheral Hormone // *J. Aging. Res.* V. 2012. Article ID 384017.
15. Kauffman A.L., Ashraf J.M., Ryan M. et al. Insulin signaling and dietary restriction differentially influence the decline of learning and memory with age // *PLoS Biology.* 2010. V. 8, № 5. e1000372. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000372.
16. Yanagita T., Nemoto T., Satoh S. et al. Neuronal insulin receptor signaling: a potential target for the treatment of cognitive and mood disorders // *Mood Disorders* / Ed. Kocabasoglu N. InTech, 2013. P. 263–287.
17. Levin B.E., Sherwin R.S. Peripheral glucose homeostasis: does brain insulin matter? // *J. Clin. Invest.* 2011. V. 121, № 9. P. 3392–3395.
18. Duelli R., Kuschinsky W. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand // *News Physiol. Sci.* 2001. V. 16. P. 71–76.
19. Simpson I.A., Appel N.M., Hokari M. et al. Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited // *J. Neurochem.* 1999. V. 72, № 1. P. 238–247.
20. Messari S., Leloup C., Quignon M. et al. Immunocytochemical localization of the insulin-responsive glucose transporter 4 (GLUT4) in the rat central nervous system // *J. Comp. Neurol.* 1998. V. 399, № 4. P. 492–512.
21. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate // *Progress in Neurobiology.* 2011. V. 93. P. 182–203.
22. Bingham E.M., Hopkins D., Smith D. et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography study // *Diabetes.* 2002. V. 51, № 12. P. 3384–3390.
23. Anthony K., Reed L.J., Dunn J.T. et al. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? // *Diabetes.* 2006. V. 55, № 11. P. 2986–2992.
24. Sanchez R., Ac L., Hom D. Insulin, Brain Function And Alzheimer's Disease – Is Insulin Resistance To Blame For Alzheimer's? URL: <http://www.thealzheimerssolution.com/insulin-brain-function-and-alzheimers-disease-is-insulin-resistance-to-blame-for-alzheimers/> (accessed: 03 May 2013).
25. Salmina A.B. Neuron-glia interactions as therapeutic targets in neurodegeneration // *J Alzheimers Dis.* 2009. V. 16, № 3. P. 485–502.
26. Салмина А.Б., Инжутова А.И., Моргунов А.В. и др. НАД⁺-конвертирующие ферменты в клетках нейрональной и глиальной природы: CD38 как новая молекула-мишень для нейропротекции // *Вестн. РАМН.* 2012. № 10. С. 29–37.
27. Bambrick L., Kristian T., Fiskum G. Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection // *Neurochemical Res.* 2004. V. 29. № 3. P. 601–608.
28. Callana M.A., Clementsa N., Ahrendt N. et al. Fragile X Protein is required for inhibition of insulin signaling and regulates glial-dependent neuroblast reactivation in the developing brain // *Brain Res.* 2012. V. 1462. P. 151–161.
29. Ables E.T., Drummond-Barbosa D. Food for thought: neural stem cells on a diet // *Cell. Stem. Cell.* 2011. V. 8. P. 352–354.
30. Fanne R.A., Nassar T., Heyman S.N. et al. Insulin and glucagon share the same mechanism of neuroprotection in diabetic rats: role of glutamate // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2011. V. 301. № 3. P. 668–673.
31. Duarte A.I., Santos M.S., Oliveira C.R., Rego A.C. Insulin neuroprotection against oxidative stress in cortical neurons--involvement of uric acid and glutathione antioxidant defenses // *Free Radic Biol Med.* 2005. V. 39. № 7. P. 876–889.
32. Duarte A.I., Santos P., Oliveira C.R. et al. Insulin neuroprotection against oxidative stress is mediated by Akt and GSK-3beta signaling pathways and changes in protein expression // *Biochim Biophys Acta.* 2008. V. 1783, № 6. P. 994–1002.

33. *Leibowitz A., Boyko M., Shapira Y., Zlotnik A.* Blood glutamate scavenging: insight into neuroprotection // *Int. J. Mol. Sci.* 2012. V. 13. P. 10041–10066.
34. *Tang B.L., Chua C.E.L.* SIRT1 and neuronal diseases // *Molecular Aspects of Medicine*. 2008. V. 29. P. 187–200.
35. *Cohem D.E., Supinski A.M., Bonkowski M.S. et al.* Neuronal SIRT1 regulates endocrine and behavioral responses to calorie restriction // *Genes Develop.* 2009. V. 23. P. 2812–2817.
36. *Michan S., Li Y., Chou M.M.-H. et al.* SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity // *J. Neuroscience*. 2010. V. 30, № 29. P. 9695–9707.
37. *Liang F., Kume S., Koya D.* SIRT1 and insulin resistance // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2009. V. 5, № 7. P. 367–373.
38. *Pfister J.A., Ma C., Morrison B.E., D'Mello S.R.* Opposing effects of sirtuins on neuronal survival: SIRT1-mediated neuroprotection is independent of its deacetylase activity // *PLoS One*. 2008. V. 3, № 12. P. 1–8.
39. *Wang S., Chong Z.Z., Shang Y.C., Maiese K.* WISP1 neuroprotection requires FoxO3a post-translational modulation with autoregulatory control of SIRT1 // *Curr. Neurovasc. Res.* 2013. V. 10, № 1. P. 54–69.
40. *Song E.K., Lee Y.R., Kim Y.R. et al.* NAADP mediates insulin-stimulated glucose uptake and insulin sensitization by PPAR γ in adipocytes // *Cell Rep.* 2012. V. 2, № 6. P. 1607–1619.
41. Салмина А.Б., Малиновская Н.А., Окунева О.С. и др. Модуляция экспрессии CD38 в клетках головного мозга ретиновой кислотой // *Сиб. мед. обозрение*. 2009. № 1. С. 22–26.
42. *Higashida H., Salmina A.B., Olovyannikova R.Y. et al.* Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system // *Neurochem. Int.* 2007. V. 51, № 2–4. P. 192–199.
43. *Lu M., Sarruf D.A., Li P. et al.* Neuronal sirt1 deficiency increases insulin sensitivity in both brain and peripheral tissues // *J. Biol. Chem.* 2013. V. 288, № 15. P. 10722–10735.
44. *Muniyappa R., Lee S., Chen H., Quon M.J.* Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 294, № 1. P. 15–26.
45. Балаболкин М.И. *Диабетология: учебник*. М., 2000. 672 с.
46. *Granberry M.C., Fonseca V.A.* Insulin resistance syndrome: options for treatment // *South. Med. J.* 1999. V. 92, № 1. P. 2–15.
47. *Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G. et al.* Adipokines and insulin resistance // *Mol. Med.* 2008. V. 14, № 11–12. P. 741–751.
48. *Samuel V.T., Shulman G.I.* Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links // *Cell*. 2012. V. 148, № 5. P. 852–871.
49. *Kern W., Benedict C., Schultes B. et al.* Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans // *Diabetologia*. 2006. V. 49, № 11. P. 2790–2792.
50. *Hallschmid M., Benedict C., Schultes B. et al.* Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders // *Regul. Pept.* 2008. V. 149, № 1–3. P. 79–83.
51. *Williamson R., McNeilly A., Sutherland C.* Insulin resistance in the brain: an old-age or new-age problem? // *Biochem. Pharmacol.* 2012. V. 84, № 6. P. 737–745.
52. *Hirvonen J., Virtanen K.A., Nummenmaa L. et al.* Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance // *Diabetes*. 2011. V. 60, № 2. P. 443–447.
53. *Heide L.P. van der, Ramakers G.M., Smidt M.P.* Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive // *Prog. Neurobiol.* 2006. V. 79, № 4. P. 205–221.
54. *Emmanuel Y., Cochlin L.E., Tyler D.J. et al.* Human hippocampal energy metabolism is impaired during cognitive activity in a lipid infusion model of insulin resistance // *Brain Behav.* 2013. V. 3, № 2. P. 134–144.
55. *McNay E.C., Ong C.T., McCrimmon R.J. et al.* Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance // *Neurobiol. Learn Mem.* 2010. V. 93, № 4. P. 546–553.
56. *Gupta A., Dey C.S.* PTEN, a widely known negative regulator of insulin/PI3K signaling, positively regulates neuronal insulin resistance // *Mol. Biol. Cell.* 2012. V. 23, № 19. P. 3882–3898.
57. *Lu Z., Marcelin G., Bauzon F. et al.* pRb is an obesity suppressor in hypothalamus and high-fat diet inhibits pRb in this location // *EMBO J.* 2013. V. 32, № 6. P. 844–857.
58. *Cakir I., Perello M., Lansari O. et al.* Hypothalamic Sirt1 regulates food intake in a rodent model system // *PLoS One*. 2009. V. 4, № 12. P. e8322.
59. *Hirabara S.M., Gorjão R., Vinolo M.A. et al.* Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions // *J. Biomed. Biotechnol.* 2012. V. 2012. P. 379024.
60. *Tack C.J., Stienstra R., Joosten L.A. et al.* Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family // *Immunol Rev.* 2012. V. 249, № 1. P. 239–252.
61. *Grant R.W., Dixit V.D.* Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes // *Front Immunol.* 2013. V. 4. P. 50.
62. *Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M.* Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation // *J. Clin. Invest.* 2008. V. 118, № 9. P. 2992–3002.
63. *Koenen T.B., Stienstra R., van Tits L.J. et al.* Hyperglycemia activates caspase-1 and TXNIP-mediated IL-1 β transcription in human adipose tissue // *Diabetes*. 2011. V. 60, № 2. P. 517–524.
64. *Halle A., Hornung V., Petzold G.C. et al.* The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β // *Nat. Immunol.* 2008. V. 9, № 8. P. 857–865.
65. *Liu S.B., Mi W.L., Wang Y.Q.* Research progress on the NLRP3 inflammasome and its role in the central nervous system // *Neurosci. Bull.* 2013. [Epub ahead of print]
66. *Frisardi V., Solfrizzi V., Seripa D. et al.* Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease // *Ageing. Res. Rev.* 2010. V. 9, № 4. P. 399–417.
67. *Roriz-Filho J.S., Sá-Roriz T.M., Rosset I. et al.* Review (Pre)diabetes, brain aging, and cognition // *Biochimica et Biophysica Acta*. 2009. V. 1792, № 5. P. 432–443.
68. *Kaidanovich-Beilin O., Cha D.S., McIntyre R.S.* Crosstalk between metabolic and neuropsychiatric disorders // *F1000 Biol. Rep.* 2012. V. 4. P. 14.
69. *Salmina A.B., Inzhutova A.I., Malinovskaya N.A. et al.* Endothelial dysfunction and repair in Alzheimer-type neurodegeneration: neuronal and glial control // *J. Alzheimers Dis.* 2010. V. 22, № 1. P. 17–36.
70. *Higashida H., Lopatina O., Yoshihara T. et al.* Oxytocin signal and social behaviour: comparison among adult and infant oxytocin, oxytocin receptor and CD38 gene knockout mice // *J. Neuroendocrinol.* 2010. V. 22, № 5. P. 373–379.
71. *Lopatina O., Inzhutova A., Salmina A.B. et al.* The roles of oxytocin and CD38 in social or parental behaviors // *Front. Neurosci.* 2012. V. 6. P. 182.
72. *Camerino C.* Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice // *Obesity (Silver Spring)*. 2009. V. 17, № 5. P. 980–984.

73. *Kaidanovich-Beilin O., Lipina T.V., Takao K. et al.* Abnormalities in brain structure and behavior in GSK-3 α mutant mice // *Mol Brain*. 2009. V. 2. P. 35.
74. *Perello M., Raingo J.* Leptin activates oxytocin neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in both control and diet-induced obese rodents // *PLoS One*. 2013. V. 8, № 3. P. e59625.
75. *Suzuki M., Honda Y., Li M.Z. et al.* The localization of oxytocin receptors in the islets of Langerhans in the rat pancreas // *Regul. Pept*. 2013. V. 183. P. 42–45.
76. *Goebel-Stengel M., Wang L.* Central And Peripheral Expression And Distribution Of NUCB2/Nesfatin-1 // *Curr. Pharm. Des.* 2013. [Epub ahead of print].
77. *Yang M., Zhang Z., Wang C. et al.* Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance // *Diabetes*. 2012. V. 61, № 8. P. 1959–1968.
78. *Nilsen K.A., Ihle K.E., Frederick K. et al.* Insulin-like peptide genes in honey bee fat body respond differently to manipulation of social behavioral physiology // *J. Exp. Biol.* 2011. V. 214. Pt. 9. P. 1488–1497.
79. *Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al.* Plasma carboxy-terminal proinsulin (C-peptide): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2009. V. 94, № 7. P. 2558–2564.
80. *Loyens E., De Bundel D., Demaegdt H. et al.* Antidepressant-like effects of oxytocin in mice are dependent on the presence of insulin-regulated aminopeptidase // *Int J Neuropsychopharmacol.* 2012. P. 1–11. [Epub ahead of print].
81. *Keller S.R.* Role of the insulin-regulated aminopeptidase IRAP in insulin action and diabetes // *Biol. Pharm. Bull.* 2004. V. 27, № 6. P. 761–764.
82. *Fernando R.N., Albiston A.L., Chai S.Y.* The insulin-regulated aminopeptidase IRAP is colocalised with GLUT4 in the mouse hippocampus—potential role in modulation of glucose uptake in neurones? // *Eur. J. Neurosci.* 2008. V. 28, № 3. P. 588–598.
83. *Guang C., Phillips R.D., Jiang B. et al.* Three key proteases—angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin—within and beyond the renin-angiotensin system // *Arch. Cardiovasc. Dis.* 2012. V. 105, № 6–7. P. 373–385.
84. *Wallis M.G., Lankford M.F., Keller S.R.* Vasopressin is a physiological substrate for the insulin-regulated aminopeptidase IRAP // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2007. V. 293, № 4. P. 1092–1102.
85. *Han W., Li C.* Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2010. V. 107, № 15. P. 6557–6558.
86. *Correia S.C., Santos R.X., Perry G. et al.* Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? // *Ageing Res Rev.* 2011. V. 10. № 2. P. 264–273.
87. *Schiöth H.B., Craft S., Brooks S.J. et al.* Brain insulin signaling and Alzheimer's disease: current evidence and future directions // *Mol. Neurobiol.* 2012. V. 46. № 1. P. 4–10.
88. *Son S.M., Song H., Byun J. et al.* Accumulation of autophagosomes contributes to enhanced amyloidogenic APP processing under insulin-resistant conditions // *Autophagy*. 2012. V. 8, № 12. P. 1842–1844.
89. *Talbot K., Wang H.Y., Kazi H. et al.* Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122, № 4. P. 1316–1338.
90. *Lee Y.J., Kim J.E., Hwang I.S. et al.* Alzheimer's phenotypes induced by overexpression of human presenilin 2 mutant proteins stimulate significant changes in key factors of glucose metabolism // *Mol. Med. Rep.* 2013. V. 7, № 5. P. 1571–1578.
91. *O'Neill C.* PI3-kinase/Akt/mTOR signaling: Impaired on/off switches in aging, cognitive decline and Alzheimer's disease // *Experimental Gerontology*. 2013. [Article in press]
92. *Bosco D., Plastino M., Cristiano D. et al.* Dementia is associated with insulin resistance in patients with Parkinson's disease // *J. Neurol. Sci.* 2012. V. 315, № 1–2. P. 39–43.
93. *Aviles-Olmos I., Limousin P., Lees A. et al.* Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection // *Brain*. 2013. V. 136. Pt 2. P. 374–384.
94. *Stern M.* Insulin signaling and autism // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2011. V. 2. P. 54.
95. *Rundek T., Gardener H., Xu Q. et al.* Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study // *Arch. Neurol.* 2010. V. 67, № 10. P. 1195–1200.
96. *Lawlor D.A., Smith G.D., Ebrahim S.* Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British Women's Heart and Health Study // *BMJ*. 2003. V. 327, № 7428. P. 1383–1384.
97. *Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y., Ebrahim S. et al.* Insulin resistance and depressive symptoms in middle aged men: findings from the Caerphilly prospective cohort study // *BMJ*. 2005. V. 330, № 7493. P. 705–706.
98. *Timonen M., Laakso M., Jokelainen J. et al.* Insulin resistance and depression: cross sectional study // *BMJ*. 2005. V. 330. № 7481. P. 17–18.
99. *Pearson S., Schmidt M., Patton G. et al.* Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults // *Diabetes Care*. 2010. V. 33, № 5. P. 1128–1133.
100. *Golomb B.A., Tenkanen L., Alikoski T. et al.* Insulin sensitivity markers: predictors of accidents and suicides in Helsinki Heart Study screenees // *J. Clin. Epidemiol.* 2002. V. 55, № 8. P. 767–773.
101. *Okamura F., Tashiro A., Utumi A. et al.* Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis // *Metabolism*. 2000. V. 49, № 10. P. 1255–1260.
102. *Yanagita T., Adachi R., Kamioka H. et al.* Severe open bite due to traumatic condylar fractures treated nonsurgically with implanted miniscrew anchorage // *Am. J. Orthod. Dentofacial Orthop.* 2013. V. 143, № 4, Suppl. P. 137–147.
103. *Grillo C.A., Piroli G.G., Kaigler K.F. et al.* Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats // *Behav. Brain. Res.* 2011. V. 222. № 1. P. 230–235.
104. *DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R.* Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance // *Am. J. Physiol.* 1979. V. 237, № 3. P. 214–223.
105. *Gall W.E., Beebe K., Lawton K.A. et al.* Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population // *PLoS One*. 2010. V. 5, № 5. P. e10883.
106. *Hertz L.* The astrocyte-neuron lactate shuttle: a challenge of a challenge // *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 2004. V. 24. № 11. P. 1241–1248.
107. *Dean O., Bush A.I., Berk M. et al.* Glutathione depletion in the brain disrupts short-term spatial memory in the Y-maze in rats and mice // *Behav. Brain Res.* 2009. V. 198, № 1. P. 258–262.
108. *Castagné V., Rougemont M., Cuenod M. et al.* Low brain glutathione and ascorbic acid associated with dopamine uptake inhibition during rat's development induce long-term cognitive deficit: relevance to schizophrenia // *Neurobiol. Dis.* 2004. V. 15, № 1. P. 93–105.
109. *Komulainen P., Pedersen M., Hämmänen T. et al.* BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study // *Neurobiol. Learn. Mem.* 2008. V. 90,

- № 4. P. 596–603.
110. Arentoft A., Sweat V., Starr V. et al. Plasma BDNF is reduced among middle-aged and elderly women with impaired insulin function: evidence of a compensatory mechanism // *Brain. Cogn.* 2009. V. 71, № 2. P. 147–152.
111. Morgenthaler N.G., Struck J., Jochberger S. et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker // *Trends Endocrinol. Metab.* 2008. V. 19, № 2. P. 43–49.
112. Albiston A.L., Diwakarla S., Fernando R.N. et al. Identification and development of specific inhibitors for insulin-regulated aminopeptidase as a new class of cognitive enhancers // *Br. J. Pharmacol.* 2011. V. 164, № 1. P. 37–47.
113. Benedict C., Frey W.H. 2nd, Schiöth H.B. et al. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments // *Exp. Gerontol.* 2011. V. 46, № 2–3. P. 112–115.

Поступила в редакцию 05.05.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Салмина Алла Борисовна (✉) – д-р мед. наук, профессор, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Язуина Нина Анатольевна – аспирант, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Кувачева Наталья Валерьевна – канд. фарм. наук, доцент, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Петрова Марина Михайловна – д-р мед. наук, профессор, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Таранушенко Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, профессор, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Малиновская Наталья Александровна – канд. мед. наук, доцент, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Лопатина Ольга Леонидовна – старший преподаватель, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Моргун Андрей Васильевич – канд. мед. наук, ассистент, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Пожиленкова Елена Анатольевна – канд. биол. наук, доцент, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Окунева Олеся Сергеевна – канд. мед. наук, старший преподаватель, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Морозова Галина Александровна – канд. мед. наук, научный сотрудник, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

Прокопенко Семен Владимирович – д-р мед. наук, профессор, КГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (г. Красноярск).

✉ Салмина Алла Борисовна, e-mail: allasalmina@mail.ru

INSULIN AND INSULIN RESISTANCE: NEW MOLECULE MARKERS AND TARGET MOLECULE FOR THE DIAGNOSIS AND THERAPY OF DISEASES OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

Salmina A.B., Yauzina N.A., Kuvacheva N.V., Petrova M.M., Taranushenko T.Ye., Malinovskaya N.A., Lopatina O.L., Morgun A.V., Pozhilenkova Ye.A., Okuneva O.S., Morozova G.A., Prokopenko S.V.

V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation

ABSTRACT

The review summarizes current data on the role of insulin in the regulation of glucose metabolism in the central nervous system at physiologic and pathologic conditions. For many years, the brain has been considered as an insulin-independent organ which utilizes glucose without insulin activity. However, it is become clear now that insulin not only regulates glucose transport and metabolism, but also has modulatory effects in impact on excitability, proliferation and differentiation of brain progenitor cells, synaptic plasticity and memory formation, secretion of neurotransmitters, apoptosis.

We have critically reviewed literature information and our own data on the role of insulin and insulin resistance in neuron-glia metabolic coupling, regulation of NAD⁺ metabolism and action of NAD-dependent enzymes, neurogenesis, brain development in (patho)physiological conditions.

The paper clarifies interrelations between alterations in glucose homeostasis, development of insulin resistance and development of neurodegeneration (Alzheimer's disease and Parkinson's disease), autism, stroke, and depression. We discuss the application of novel molecular markers of insulin resistance (adipokines, α -hydroxybutyrate, BDNF, insulin-regulated aminopeptidase, provasopressin) and molecular

targets for diagnostics and treatment of brain disorders associated with insulin resistance.

KEY WORDS: insulin, insulin resistance, marker, neurogenesis, neuroprotection.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 5, pp. 104–118

References

1. Kahn C.R., Suzuki R. Insulin action in the brain and the pathogenesis of Alzheimers disease. *Diabetes, insulin and Alzheimer's disease*. Ed. S. Craft. Springer, 2010, XIV, 218 p., Hardcover.
2. Chiu S.L., Cline H.T. Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *Neural Dev.*, 2010, vol. 15, pp. 5–7.
3. Schwartz M.W., Figlewicz D.P., Baskin D.G. et al. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocr. Rev.*, 1992, vol. 13, no. 3, pp. 387–414.
4. Heidenreich K.A., Zahniser N.R., Berhanu P. et al. Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues. *J. Biol. Chem.*, 1983, vol. 258, no. 14. P. 8527–8530.
5. Pagotto U. Where does insulin resistance start? *The brain. Diabetes Care*, 2009, vol. 32, no.2. P. 174–177.
6. Banks W.A. The source of cerebral insulin. *Eur. J. Pharmacol.*, 2004, vol. 490, no. 1–3. P. 5–12.
7. Wada A., Yokoo H., Yanagita T., Kobayashi H. New twist on neuronal insulin receptor signaling in health, disease, and therapeutics. *J. Pharmacol. Sci.*, 2005, vol. 99, no. 2. P. 128–143.
8. Devaskar S.U., Giddings S.J., Rajakumar P.A., et al. Insulin gene expression and insulin synthesis in mammalian neuronal cells. *J. Biol. Chem.*, 1994, vol. 269, no. 11., pp. 8445–854.
9. Monte S.M. de la, Wands J.R. Review of insulin and insulin-like growth factor expression, signaling, and malfunction in the central nervous system: Relevance to Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2005, vol. 7, pp. 45–61.
10. Clarke D.W., Mudd L., Boyd F.T. J. et al.r, Insulin is released from rat brain neuronal cells in culture. *J. Neurochem.*, 1986, vol. 47, no. 3, pp. 831–836.
11. Zhao W., Chen H., Xu H. et al. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats. *J. Biol. Chem.*, 1999, vol. 274, no. 49, pp. 34893–34902.
12. Havrankova J., Schmechel D., Roth J., Brownstein M. Identification of insulin in rat brain. *PNAS USA*, 1978, vol. 75, no. 11, pp. 5737–5741.
13. Woods S.C., Seeley R.J., Baskin D.G., Schwartz M.W. Insulin and the blood-brain barrier. *Curr. Pharm. Des.*, 2003, vol. 9, no. 10, pp. 795–800.
14. Duarte A.I., Moreira P.I., Oliveira C.R. Insulin in Central Nervous System: More than Just a Peripheral Hormone. *J. Aging. Res.*, vol. 2012. Article ID 384017.
15. Kauffman A.L., Ashraf J.M., Ryan M. et al. Insulin signaling and dietary restriction differentially influence the decline of learning and memory with age. *PLoS Biology*, 2010, vol. 8, no. 5, e1000372. DOI: 10.1371/journal.pbio.1000372.
16. Yanagita T., Nemoto T., Satoh S. et al. *Neuronal insulin receptor signaling: a potential target for the treatment of cognitive and mood disorders*. Mood Disorders. Ed. Kocabasoglu N. InTech, 2013, pp. 263–287.
17. Levin B.E., Sherwin R.S. Peripheral glucose homeostasis: does brain insulin matter? *J. Clin. Invest.*, 2011, vol. 121, no. 9, pp. 3392–3395.
18. Duelli R., Kuschinsky W. Brain glucose transporters: relationship to local energy demand. *News Physiol. Sci.*, 2001, vol. 16, pp. 71–76.
19. Simpson I.A., Appel N.M., Hokari M. et al. Blood-brain barrier glucose transporter: effects of hypo- and hyperglycemia revisited. *J. Neurochem.*, 1999, vol. 72, no. 1, pp. 238–247.
20. Messari S., Leloup C., Quignon M. et al. Immunocytochemical localization of the insulin-responsive glucose transporter 4 (GLUT4) in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.*, 1998, vol. 399, no. 4, pp. 492–512.
21. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate. *Progress in Neurobiology*, 2011, vol. 93, pp. 182–203.
22. Bingham E.M., Hopkins D., Smith D. et al. The role of insulin in human brain glucose metabolism: an 18fluoro-deoxyglucose positron emission tomography study. *Diabetes*, 2002, vol. 51, no. 12, pp. 3384–3390.
23. Anthony K., Reed L.J., Dunn J.T. et al. Attenuation of insulin-evoked responses in brain networks controlling appetite and reward in insulin resistance: the cerebral basis for impaired control of food intake in metabolic syndrome? *Diabetes*, 2006, vol. 55, no. 11, pp. 2986–2992.
24. Sanchez R., Ac L., Hom D. Insulin, Brain Function And Alzheimer's Disease – Is Insulin Resistance To Blame For Alzheimer's? URL: <http://www.thealzheimerssolution.com/insulin-brain-function-and-alzheimers-disease-is-insulin-resistance-to-blame-for-alzheimers/> (accessed: 03 May 2013).
25. Salmina A.B. Neuron-glia interactions as therapeutic targets in neurodegeneration. *J. Alzheimers Dis.*, 2009, vol. 16, no. 3. P. 485–502.
26. Salmina A.B., Inzhutova A.I., Morgun A.V. et al. NAD⁺-converting enzymes in neuronal and glial cells: CD38 as a novel target for neuroprotection. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2012, no. 10, pp. 29–37 (in Russian).
27. Bambrick L., Kristian T., Fiskum G. Astrocyte mitochondrial mechanisms of ischemic brain injury and neuroprotection. *Neurochemical Res.*, 2004, vol. 29, no.3. P. 601–608.
28. Callana M.A., Clementsa N., Ahrendt N. et al. Fragile X Protein is required for inhibition of insulin signaling and regulates glial-dependent neuroblast reactivation in the developing brain. *Brain Res.*, 2012, vol. 1462, pp. 151–161.
29. Ables E.T., Drummond-Barbosa D. Food for thought: neural stem cells on a diet. *Cell Stem. Cell.*, 2011, vol. 8, pp. 352–354.
30. Fanne R.A., Nassar T., Heyman S.N. et al. Insulin and glucagon share the same mechanism of neuroprotection in diabetic rats: role of glutamate. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 2011, vol. 301, no. 3, pp. 668–673.
31. Duarte A.I., Santos M.S., Oliveira C.R., Rego A.C. Insulin neuroprotection against oxidative stress in cortical neurons--involvement of uric acid and glutathione antioxidant defenses. *Free Radic. Biol. Med.*, 2005, vol. 39, no. 7, pp. 876–889.
32. Duarte A.I., Santos P., Oliveira C.R. et al. Insulin neuroprotection against oxidative stress is mediated by Akt and GSK-3beta signaling pathways and changes in protein expression. *Biochim. Biophys. Acta*, 2008, vol. 1783, no. 6, pp. 994–1002.
33. Leibowitz A., Boyko M., Shapira Y., Zlotnik A. Blood glutamate scavenging: insight into neuroprotection. *Int. J. Mol.*

- Sci.*, 2012, vol. 13, pp. 10041–10066.
34. Tang B.L., Chua C.E.L. SIRT1 and neuronal diseases. *Molecular Aspects of Medicine*, 2008, vol. 29, pp. 187–200.
 35. Cohem D.E., Supinski A.M., Bonkowski M.S. et al. Neuronal SIRT1 regulates endocrine and behavioral responses to calorie restriction. *Genes Develop.*, 2009, vol. 23, pp. 2812–2817.
 36. Michan S., Li Y., Chou M.M.-H. et al. SIRT1 is essential for normal cognitive function and synaptic plasticity. *J. Neuroscience*, 2010, vol. 30, №. 29, pp. 9695–9707.
 37. Liang F., Kume S., Koya D. SIRT1 and insulin resistance. *Nat. Rev. Endocrinol.*, 2009, vol. 5, no. 7, pp. 367–373.
 38. Pfister J.A., Ma C., Morrison B.E., D'Mello S.R. Opposing effects of sirtuins on neuronal survival: SIRT1-mediated neuroprotection is independent of its deacetylase activity. *PLoS One*, 2008, vol. 3, no. 12, pp. 1–8.
 39. Wang S., Chong Z.Z., Shang Y.C., Maiese K. WISP1 neuroprotection requires FoxO3a post-translational modulation with autoregulatory control of SIRT1. *Curr. Neurovasc. Res.*, 2013, vol. 10, no. 1, pp. 54–69.
 40. Song E.K., Lee Y.R., Kim Y.R. et al. NAADP mediates insulin-stimulated glucose uptake and insulin sensitization by PPAR γ in adipocytes. *Cell. Rep.*, 2012, vol. 2, no. 6, pp. 1607–1619.
 41. Salmina A.B., Malinovskaja N.A., Okuneva O.S. et al. Modulation of CD38 expression in brain cells by retinoic acid. *Siberian medical review*, 2009, no. 1, pp. 22–26 (in Russian).
 42. Higashida H., Salmina A.B., Olovyanikova R.Y. et al. Cyclic ADP-ribose as a universal calcium signal molecule in the nervous system. *Neurochem. Int.*, 2007, vol. 51, no. 2–4, pp. 192–199.
 43. Lu M., Sarruf D.A., Li P. et al. Neuronal sirt1 deficiency increases insulin sensitivity in both brain and peripheral tissues. *J. Biol. Chem.*, 2013, vol. 288, no. 15, pp. 10722–10735.
 44. Muniyappa R., Lee S., Chen H., Quon M.J. Current approaches for assessing insulin sensitivity and resistance in vivo: advantages, limitations, and appropriate usage. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2008, vol. 294, no. 1, pp. 15–26.
 45. Balabolkin M.I. *Diabetologia*. М., 2000. 672 p (in Russian).
 46. Granberry M.C., Fonseca V.A. Insulin resistance syndrome: options for treatment. *South. Med J.*, 1999, vol. 92, no. 1, pp. 2–15.
 47. Rabe K., Lehrke M., Parhofer K.G. et al. Adipokines and insulin resistance. *Mol. Med.*, 2008, vol. 14, no. 11–12, pp. 741–751.
 48. Samuel V.T., Shulman G.I. Mechanisms for insulin resistance: common threads and missing links. *Cell.*, 2012, vol. 148, no. 5, pp. 852–871.
 49. Kern W., Benedict C., Schultes B. et al. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia*, 2006, vol. 49, no. 11, pp. 2790–2792.
 50. Hallschmid M., Benedict C., Schultes B. et al. Towards the therapeutic use of intranasal neuropeptide administration in metabolic and cognitive disorders. *Regul. Pept.*, 2008, vol. 149, no. 1–3, pp. 79–83.
 51. Williamson R., McNeilly A., Sutherland C. Insulin resistance in the brain: an old-age or new-age problem? *Biochem. Pharmacol.*, 2012, vol. 84, no. 6, pp. 737–745.
 52. Hirvonen J., Virtanen K.A., Nummenmaa L. et al. Effects of insulin on brain glucose metabolism in impaired glucose tolerance. *Diabetes.*, 2011, vol. 60, no. 2, pp. 443–447.
 53. van der Heide L.P., Ramakers G.M., Smidt M.P. Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog. Neurobiol.*, 2006, vol. 79, no. 4, pp. 205–221.
 54. Emmanuel Y., Cochlin L.E., Tyler D.J. et al. Human hippocampal energy metabolism is impaired during cognitive activity in a lipid infusion model of insulin resistance. *Brain Behav.*, 2013, vol. 3, no. 2, pp. 134–144.
 55. McNay E.C., Ong C.T., McCrimmon R.J. et al. Hippocampal memory processes are modulated by insulin and high-fat-induced insulin resistance. *Neurobiol. Learn. Mem.*, 2010, vol. 93, no. 4, pp. 546–553.
 56. Gupta A., Dey C.S. PTEN, a widely known negative regulator of insulin/PI3K signaling, positively regulates neuronal insulin resistance. *Mol. Biol. Cell.*, 2012, vol. 23, no. 19, pp. 3882–3898.
 57. Lu Z., Marcelin G., Bauzon F. et al. pRb is an obesity suppressor in hypothalamus and high-fat diet inhibits pRb in this location. *EMBO J.*, 2013, vol. 32, no. 6, pp. 844–857.
 58. Cakir I., Perello M., Lansari O. et al. Hypothalamic Sirt1 regulates food intake in a rodent model system. *PLoS One*, 2009, vol. 4, no. 12, pp. e8322.
 59. Hirabara S.M., Gorjão R., Vinolo M.A. et al. Molecular targets related to inflammation and insulin resistance and potential interventions. *J. Biomed. Biotechnol.*, 2012, vol. 2012, pp. 379024.
 60. Tack C.J., Stienstra R., Joosten L.A. et al. Inflammation links excess fat to insulin resistance: the role of the interleukin-1 family. *Immunol. Rev.*, 2012, vol. 249, no. 1, pp. 239–252.
 61. Grant R.W., Dixit V.D. Mechanisms of disease: inflammasome activation and the development of type 2 diabetes. *Front. Immunol.*, 2013, vol. 4, pp. 50.
 62. Schenk S., Saberi M., Olefsky J.M. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *J. Clin. Invest.*, 2008, vol. 118, no. 9, pp. 2992–3002.
 63. Koenen T.B., Stienstra R., van Tits L.J. et al. Hyperglycemia activates caspase-1 and TXNIP-mediated IL-1 β transcription in human adipose tissue. *Diabetes*, 2011, vol. 60, no. 2, pp. 517–524.
 64. Halle A., Hornung V., Petzold G.C. et al. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β . *Nat. Immunol.*, 2008, vol. 9, no. 8, pp. 857–865.
 65. Liu S.B., Mi W.L., Wang Y.Q. Research progress on the NLRP3 inflammasome and its role in the central nervous system. *Neurosci Bull.*, 2013. [Epub ahead of print]
 66. Frisardi V., Solfrizzi V., Seripa D. et al. Metabolic-cognitive syndrome: a cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing. Res. Rev.*, 2010, vol. 9, no. 4, pp. 399–417.
 67. Roriz-Filho J.S., Sá-Roriz T.M., Rosset I. et al. Review (Pre)diabetes, brain aging, and cognition. *Biochimica et Biophysica Acta*, 2009, vol. 1792, no. 5, pp. 432–443.
 68. Kaidanovich-Beilin O., Cha D.S., McIntyre R.S. Crosstalk between metabolic and neuropsychiatric disorders. *F1000 Biol Rep.*, 2012, vol. 4, pp. 14.
 69. Salmina A.B., Inzhutova A.I., Malinovskaya N.A. et al. Endothelial dysfunction and repair in Alzheimer-type neurodegeneration: neuronal and glial control. *J. Alzheimers. Dis.*, 2010, vol. 22, no. 1, pp. 17–36.
 70. Higashida H., Lopatina O., Yoshihara T. et al. Oxytocin signal and social behaviour: comparison among adult and infant oxytocin, oxytocin receptor and CD38 gene knockout mice. *J. Neuroendocrinol.*, 2010, vol. 22, no. 5, pp. 373–379.
 71. Lopatina O., Inzhutova A., Salmina A.B. et al. The roles of oxytocin and CD38 in social or parental behaviors. *Front Neurosci.*, 2012, vol. 6, pp. 182.
 72. Camerino C. Low sympathetic tone and obese phenotype in oxytocin-deficient mice. *Obesity (Silver Spring)*, 2009, vol. 17, no. 5, pp. 980–984.

73. Kaidanovich-Beilin O., Lipina T.V., Takao K. et al. Abnormalities in brain structure and behavior in GSK-3 α mutant mice. *Mol. Brain*, 2009, vol. 2, pp. 35.
74. Perello M., Rango J. Leptin activates oxytocin neurons of the hypothalamic paraventricular nucleus in both control and diet-induced obese rodents. *PLoS One*, 2013, vol. 8, no. 3, pp. e59625.
75. Suzuki M., Honda Y., Li M.Z. et al. The localization of oxytocin receptors in the islets of Langerhans in the rat pancreas. *Regul. Pept.*, 2013, vol. 183, pp. 42–45.
76. Goebel-Stengel M., Wang L. Central And Peripheral Expression And Distribution Of NUCB2/Nesfatin-1. *Curr. Pharm. Des.*, 2013. [Epub ahead of print].
77. Yang M., Zhang Z., Wang C. et al. Nesfatin-1 action in the brain increases insulin sensitivity through Akt/AMPK/TORC2 pathway in diet-induced insulin resistance. *Diabetes*, 2012, vol. 61, no. 8, pp. 1959–1968.
78. Nilsen K.A., Ihle K.E., Frederick K. et al. Insulin-like peptide genes in honey bee fat body respond differently to manipulation of social behavioral physiology. *J. Exp. Biol.*, 2011, vol. 214. Pt. 9, pp. 1488–1497.
79. Saleem U., Khaleghi M., Morgenthaler N.G. et al. Plasma carboxy-terminal proinsulin (C-peptide): a novel marker of insulin resistance and metabolic syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2009, vol. 94, no. 7, pp. 2558–2564.
80. Loyens E., De Bundel D., Demaegdt H. et al. Antidepressant-like effects of oxytocin in mice are dependent on the presence of insulin-regulated aminopeptidase. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*, 2012, pp. 1–11. [Epub ahead of print].
81. Keller S.R. Role of the insulin-regulated aminopeptidase IRAP in insulin action and diabetes. *Biol. Pharm. Bull.*, 2004, vol. 27, no. 6, pp. 761–764.
82. Fernando R.N., Albiston A.L., Chai S.Y. The insulin-regulated aminopeptidase IRAP is colocalised with GLUT4 in the mouse hippocampus-potential role in modulation of glucose uptake in neurones? *Eur. J. Neurosci.*, 2008, vol. 28, no. 3, pp. 588–598.
83. Guang C., Phillips R.D., Jiang B. et al. Three key proteases-angiotensin-I-converting enzyme (ACE), ACE2 and renin-within and beyond the renin-angiotensin system. *Arch. Cardiovasc. Dis.*, 2012, vol. 105, no. 6–7, pp. 373–385.
84. Wallis M.G., Lankford M.F., Keller S.R. Vasopressin is a physiological substrate for the insulin-regulated aminopeptidase IRAP. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, vol. 293, no. 4, pp. 1092–1102.
85. Han W., Li C. Linking type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 2010, vol. 107, no. 15, pp. 6557–6558.
86. Correia S.C., Santos R.X., Perry G. et al. Insulin-resistant brain state: the culprit in sporadic Alzheimer's disease? *Ageing. Res. Rev.*, 2011, vol. 10, no. 2, pp. 264–273.
87. Schiöth H.B., Craft S., Brooks S.J. et al. Brain insulin signaling and Alzheimer's disease: current evidence and future directions. *Mol. Neurobiol.*, 2012, vol. 46, no. 1, pp. 4–10.
88. Son S.M., Song H., Byun J. et al. Accumulation of autophagosomes contributes to enhanced amyloidogenic APP processing under insulin-resistant conditions. *Autophagy*, 2012, vol. 8, no. 12, pp. 1842–1844.
89. Talbot K., Wang H.Y., Kazi H. et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest.*, 2012, vol. 122, no. 4, pp. 1316–1338.
90. Lee Y.J., Kim J.E., Hwang I.S. et al. Alzheimer's phenotypes induced by overexpression of human presenilin 2 mutant proteins stimulate significant changes in key factors of glucose metabolism. *Mol. Med. Rep.*, 2013, vol. 7, no. 5, pp. 1571–1578.
91. O' Neill C. PI3-kinase/Akt/mTOR signaling: Impaired on/off switches in aging, cognitive decline and Alzheimer's disease. *Experimental Gerontology*, 2013. [Article in press]
92. Bosco D., Plastino M., Cristiano D. et al. Dementia is associated with insulin resistance in patients with Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.*, 2012, vol. 315, no. 1–2, pp. 39–43.
93. Aviles-Olmos I., Limousin P., Lees A. et al. Parkinson's disease, insulin resistance and novel agents of neuroprotection. *Brain*, 2013, vol. 136. Pt 2, pp. 374–384.
94. Stern M. Insulin signaling and autism. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2011, vol. 2, pp. 54.
95. Rundek T., Gardener H., Xu Q. et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study. *Arch. Neurol.*, 2010, vol. 67, no. 10, pp. 1195–1200.
96. Lawlor D.A., Smith G.D., Ebrahim S. Association of insulin resistance with depression: cross sectional findings from the British Women's Heart and Health Study. *BMJ*, 2003, vol. 327, no. 7428, pp. 1383–1384.
97. Lawlor D.A., Ben-Shlomo Y., Ebrahim S. et al. Insulin resistance and depressive symptoms in middle aged men: findings from the Caerphilly prospective cohort study. *BMJ*, 2005, vol. 330, no. 7493, pp. 705–706.
98. Timonen M., Laakso M., Jokelainen J. et al. Insulin resistance and depression: cross sectional study. *BMJ*, 2005, vol. 330, no. 7481, pp. 17–18.
99. Pearson S., Schmidt M., Patton G. et al. Depression and insulin resistance: cross-sectional associations in young adults. *Diabetes Care*, 2010, vol. 33, no. 5, pp. 1128–1133.
100. Golomb B.A., Tenkanen L., Alikoski T. et al. Insulin sensitivity markers: predictors of accidents and suicides in Helsinki Heart Study screenees. *J. Clin. Epidemiol.*, 2002, vol. 55, no. 8, pp. 767–773.
101. Okamura F., Tashiro A., Utumi A. et al. Insulin resistance in patients with depression and its changes during the clinical course of depression: minimal model analysis. *Metabolism*, 2000, vol. 49, no. 10, pp. 1255–1260.
102. Yanagita T., Adachi R., Kamioka H. et al. Severe open bite due to traumatic condylar fractures treated nonsurgically with implanted miniscrew anchorage. *Am. J. Orthod. Dentofacial. Orthop.*, 2013, vol. 143, no. 4 Suppl, pp. 137–147.
103. Grillo C.A., Piroli G.G., Kaigler K.F. et al. Downregulation of hypothalamic insulin receptor expression elicits depressive-like behaviors in rats. *Behav. Brain. Res.*, 2011, vol. 222, no. 1, pp. 230–235.
104. DeFronzo R.A., Tobin J.D., Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am. J. Physiol.*, 1979, vol. 237, no. 3, pp. 214–223.
105. Gall W.E., Beebe K., Lawton K.A. et al. Alpha-hydroxybutyrate is an early biomarker of insulin resistance and glucose intolerance in a nondiabetic population. *PLoS One*, 2010, vol. 5, no. 5, pp. e10883.
106. Hertz L. The astrocyte-neuron lactate shuttle: a challenge of a challenge. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2004, vol. 24, no. 11, pp. 1241–1248.
107. Dean O., Bush A.I., Berk M. et al. Glutathione depletion in the brain disrupts short-term spatial memory in the Y-maze in rats and mice. *Behav. Brain Res.*, 2009, vol. 198, no. 1, pp. 258–262.
108. Castagné V., Rougemont M., Cuenod M. et al. Low brain glutathione and ascorbic acid associated with dopamine uptake inhibition during rat's development induce long-term cognitive deficit: relevance to schizophrenia. *Neurobiol.*

- Dis.*, 2004, vol. 15, no. 1, pp. 93–105.
109. Komulainen P., Pedersen M., Hänninen T. et al. BDNF is a novel marker of cognitive function in ageing women: the DR's EXTRA Study. *Neurobiol. Learn Mem.*, 2008, vol. 90, no. 4, pp. 596–603.
110. Arentoft A., Sweat V., Starr V. et al. Plasma BDNF is reduced among middle-aged and elderly women with impaired insulin function: evidence of a compensatory mechanism. *Brain Cogn.*, 2009, vol. 71, no. 2, pp. 147–152.
111. Morgenthaler N.G., Struck J., Jochberger S. et al. Copeptin: clinical use of a new biomarker. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2008, vol. 19, no. 2, pp. 43–49.
112. Albiston A.L., Diwakarla S., Fernando R.N. et al. Identification and development of specific inhibitors for insulin-regulated aminopeptidase as a new class of cognitive enhancers. *Br. J. Pharmacol.*, 2011, vol. 164, no. 1, pp. 37–47.
113. Benedict C., Frey W.H. 2nd, Schiöth H.B. et al. Intranasal insulin as a therapeutic option in the treatment of cognitive impairments. *Exp. Gerontol.*, 2011, vol. 46, no. 2–3, pp. 112–115.

Salmina A.B. (✉), V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Yauzina N.A., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Kuvacheva N.V., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Petrova M.M., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Taranushenko T.Ye., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Malinovskaya N.A., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Lopatina O.L., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Morgun A.V., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Pozhilenkova Ye.A., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Okuneva O.S., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Morozova G.A., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

Prokopenko S.V., V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russian Federation.

✉ **Salmina A.B.**, e-mail: allasalmina@mail.ru

Уважаемые читатели!

Предлагаем вам подписаться на наш журнал с любого номера

В 2014 году стоимость подписки на полугодие составляет 1500 рублей, на год — 3000 рублей.

Как оформить подписку на журнал «Бюллетень сибирской медицины»

На почте во всех отделениях связи

Подписной индекс **46319** в каталоге агентства Роспечати «Газеты и журналы 2014, 1-е полугодие».

В редакции

- Без почтовых наценок.
- С любого месяца.
- Со своего рабочего места.

По телефону (382-2) 51-41-53; факс (382-2) 51-53-15.

На сайте <http://bulletin.tomsk.ru>

Если вы являетесь автором публикаций или хотите приобрести наш журнал, он будет выслан вам наложенным платежом при заполнении заявки. Стоимость приобретения одного номера 400 рублей.

Заявку на приобретение журнала нужно выслать по адресу редакции:

634050, г. Томск, пр. Ленина, 107,

Научно-медицинская библиотека Сибирского государственного медицинского университета,

редакция журнала «Бюллетень сибирской медицины»,
тел. (8-3822) 51-41-53. E-mail: bulletin@bulletin.tomsk.ru