

© ГОРИНА Я. В., САЛМИНА А. Б., КУВАЧЕВА Н. В., КОМЛЕВА Ю. К., ФЕДЮКОВИЧ Л. В., УСПЕНСКАЯ Ю. А., МОРОЗОВА Г. А., ДЕМКО И. В., ПЕТРОВА М. М.

УДК 616-092

НЕЙРОВОСПАЛЕНИЕ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Я. В. Горина, А. Б. Салмина, Н. В. Кувачева, Ю. К. Комлева, Л. В. Федюкович,
Ю. А. Успенская, Г. А. Морозова, И. В. Демко, М. М. Петрова

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого
Министерства здравоохранения РФ, ректор — д. м. н., проф. И. П. Артюхов; кафедра биологической химии с курсами
медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, зав. — д. м. н., проф. А. Б. Салмина, НИИ молекулярной
медицины и патохимии, руководитель — д. м. н., проф., А. Б. Салмина; кафедра внутренних болезней № 2,
зав. — д. м. н., проф. И. В. Демко; кафедра поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ
с курсом ПО, зав. — д. м. н., проф. М. М. Петрова.

Резюме. В данном обзоре рассматриваются потенциальные механизмы, посредством которых нарушение регуляции инсулина может вызвать или усилить процессы нейровоспаления, а также патологическое старение мозга и тем самым создать нейробиологическую среду, способствующую снижению когнитивных функций и развитию нейродегенерации.

Ключевые слова: нейровоспаление, инсулинорезистентность, нейродегенерация, болезнь Альцгеймера.

NEUROINFLAMMATION AND INSULIN RESISTANCE IN ALZHEIMER'S DISEASE

Ya. V. Gorina, A. B. Salmina, N. V. Kuvacheva, Yu. K. Komleva, L. V. Fedyukovich,
Yu. A. Uspenskaya, G. A. Morozova, I. V. Demko, M. M. Petrova
Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V. F. Voino-Yasenetsky

Abstract. This review discusses the potential mechanisms by which the dysregulation of insulin can cause or intensify neuroinflammation processes and pathological aging of the brain and thereby create the neurobiological environment that promote the reducing of the cognitive functions and development of neurodegeneration.

Key words: neuroinflammation, insulin resistance, neurodegeneration, Alzheimer's disease.

Болезнь Альцгеймера (БА) является возрастным нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся клинически прогрессирующими когнитивными нарушениями и патологическим появлением старческих бляшек и нейрофибрилярных клубков. Более 35 миллионов человек во всем мире страдают БА, что приводит к смерти в течение 3-9 лет после постановки диагноза. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной формой слабоумия, что составляет от 50 до 56% случаев при вскрытии в клинической практике [48].

Заболевания, связанные с формированием инсулинорезистентности (ИР), такие как диабет и ожирение, достигли достаточно больших масштабов. Распространенность этих хронических заболеваний, в сочетании с быстрым старением населения, может привести к соответствующему увеличению распространенности БА и других когнитивных расстройств.

Основным фактором риска для БА является возраст. Заболеваемость удваивается каждые 5 лет после 65 лет [6]. Стоимость по уходу с увеличением числа людей, страдающих деменцией резко возрастает и, таким образом будет иметь катастрофические последствия для общества в предстоящие 10-20 лет.

Со времени открытия БА было проведено огромное количество исследований патогенеза данного заболевания, в результате чего предложена «амилоидная гипотеза» [22, 45] и тау-гипотеза [26]. Однако этиология и патогенез БА по-прежнему остается до конца невыясненным, особенно молекулярные пути, с помощью которых различные патологические изменения избирательно ухудшают когнитивные функции, связанные с обучением и памятью.

Накопленные за последнее десятилетие данные показывают, что инсулинорезистентность в головном мозге приводит к когнитивной дисфункции и нейродегенерации [2, 9, 52].

Нарушение передачи сигналов инсулина в головном мозге инициирует сигнальные каскады реакций, включающих ингибирование фосфатидилинозитид-3 киназы (PI3K), протеинкиназы B (Akt-киназы) и активации 3 β -киназы гликогенсинтазы (GSK-3 β), которая индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка, накопление A β -олигомеров и окислительный стресс, что приводит к митохондриальной дисфункции, апоптозу, секреции провоспалительных цитокинов и нейродегенерации [42].

Таким образом, резистентность к инсулину в ЦНС играет важную роль в патогенезе БА и тем самым подтверждает гипотезу о том, что БА представляет собой нейроэндокринное расстройство, связанное с мозгоспецифическим нарушением инсулин/IGF сигнальных механизмов, то есть «диабет 3 типа» [44].

В связи с этим, уточнение этиологического фактора и последствий, связанных с нарушением передачи инсулина в головном мозге, скорее всего, не только даст ценную информацию для диагностики и стратегии лечения БА, но и позволит решить столь значимую социальную проблему здравоохранения.

Нейровоспаление при болезни Альцгеймера

Молекулярные механизмы развития нейровоспаления при нейродегенерации находятся в фокусе исследований в последние несколько лет, и представления о патогенезе нейровоспаления претерпели значительную эволюцию: нейровоспаление традиционно ассоциировалось с реализацией цитотоксического потенциала клеток микроглии и развитием окислительного стресса, однако в последнее время все больший интерес представляет оценка роли астроглиальной активации в нейровоспалении, механизмов локальной гиперпродукции цитокинов, формирования внутриклеточных мультибелковых комплексов (инфламмасом), изменения экспрессии молекул, определяющих характер межклеточных взаимодействий [1, 40].

Нейровоспаление является сложным процессом, в развитии которого присутствуют как события, характеризующие воспаление — патофизиологический феномен, так и признаки специфичности, обусловленные особым характером течения воспалительных реакций в нервной системе. Нейровоспаление характеризуется резко возрастающей продукцией провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF), индукцией экспрессии молекул адгезии (интегрины, селектины, кадгеринины), активацией ферментов (индуцибельная NO-синтаза, НАД(Ф)Н-оксидаза, миелопероксидаза, циклооксигеназы 1 и 2 типов и др.), генерирующих низкомолекулярные медиаторы воспаления (оксид азота, активные формы кислорода и азота, эйкозаноиды и пр.) и обеспечивающих паракринную и аутокринную регуляцию активности клеток в очаге воспаления.

К числу наименее изученных молекулярных событий при нейровоспалении следует отнести процесс формирования инфламмасом в клетках нейрональной и глиальной природы. Формирование инфламмасом является следствием действия индукторов врожденного и приобретенного иммунного ответа [15]. Молекулы, относящиеся к категории PAMPs (pathogen associated molecular patterns) и DAMPs (damage-associated molecular patterns), в том числе β -амилоид, индуцируют формирование инфламмасом в эффекторных клетках в очаге воспаления в головном мозге [21], причем установлено, что в астроцитах экспрессируются NLRP1,2,3, в нейронах — NLRP1,3, в клетках микроглии — NLRP3 [60]. Особое внимание исследователей

привлекают инфламмасомы NLRP3 в связи с особенностями их индукции и постулируемой ролью в поддержании хронического воспаления [15].

Инфламмасомы реализуют каспаза-1-опосредованный внутриклеточный процессинг и секрецию провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-18, IL-33), а также высвобождение во внеклеточное пространство HMGB1 (high mobility group box-1) белков путем пироптоза [34], последние в центральной нервной системе также рассматриваются в качестве провоспалительных цитокинов. Интерлейкины и HMGB1, действуя в гиппокампе, способствуют формированию синаптической и когнитивной дисфункции [10], кроме того, высвобождение HMGB1 может замыкать «порочный круг» в патогенезе нейровоспаления, коль скоро эти белки, будучи высвобожденными из клеток-эффекторов воспаления, сами выступают в качестве лигандов RAGE и TLR-рецепторов, способствуя экспрессии инфламмасом в клетках-мишенях.

Примечательно, что появились экспериментальные данные о важной роли инфламмасом, в частности, NLRP3, в развитии инсулинорезистентности, и хотя пока эти находки не распространяются на центральную нервную систему, достаточно привлекательной является гипотеза о возможной связи процессов формирования инфламмасом в клетках головного мозга и развития локальной инсулинорезистентности при нейровоспалении и нейродегенерации.

Роль инсулина и инсулиноподобного фактора роста (IGF) в головном мозге

Результаты исследований, проведенных за последние несколько лет, показывают, что инсулин и IGF регулируют основные процессы в центральной нервной системе (ЦНС), такие как энергетический гомеостаз, рост и выживание нейронов, синаптическую пластичность, а также обучение и память [38].

В головном мозге инсулин и IGF быстро связываются с тирозинкиназными рецепторами, IGF-рецепторами (IGF-R) и рецепторами инсулина (IR) за счет высокой степени идентичности в их структуре [53].

Инсулиновые рецепторы локализируются в определенных отделах головного мозга, а именно в обонятельной луковице, коре головного мозга, гиппокампе, гипоталамусе, миндалинах и полосатом теле [58]. Такое избирательное распределение инсулиновых рецепторов показывает, что инсулин, связываясь с IR, инициирует передачу сигналов нейронов в различных областях мозга [57].

Связывание инсулина с субстратом IR приводит к его аутофосфорилированию, что инициирует активацию фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K). PI3-киназа стимулирует выработку протеинкиназы B (Akt) [35] и ингибирование киназы гликогенсинтазы β (GSK-3 β) [29]. Положительная стимуляция PI3K/Akt пути способствует митохондриальной целостности мембраны за счет ингибирования продукции свободных радикалов, вызывающих повреждение митохондриальной ДНК и апоптоз, что может привести к митохондриальной дисфункции [30].

Таким образом, нарушение инсулин/IGF-сигналикации приводит к окислительному стрессу, активации провоспалительных цитокинов, потери синаптической пластичности и митохондриальной дисфункции, что способствует снижению когнитивных функций и развитию нейродегенерации [41].

*Роль инсулин/IGF-резистентности
в развитии болезни Альцгеймера*

Многочисленные исследования зарубежных ученых все больше доказывают взаимосвязь иммунорезистентности (ИР) в развитии нейродегенеративных заболеваний, особенно БА [11].

Установлено, что у пациентов с БА уменьшалось количество нейрональной тирозинкиназы по сравнению с контрольной группой [47]. Кроме того, экспрессия IGF-R снижалась в зависимости от прогрессирования заболевания. Так, в головном мозге уровень IGF-R мРНК уменьшился на последней стадии заболевания, тогда как в сыворотке крови экспрессия IGF-1 увеличилась на ранних стадиях деменции, что свидетельствует о важной роли IGF в патогенезе БА. Экспрессия белка IRS-1/2, участвующего в регуляции инсулин/IGF сигнализации, также снижалась, что способствовало накоплению нейрофибриллярных клубков и амилоидных бляшек в гиппокампе у пациентов с БА.

Это свидетельствует о том, что инсулин и IGF оказывают прямое воздействие на патологические процессы при БА, регулируя обмен веществ, уровни фосфорилированного тау-белка и накопление нейротоксичного бета-амилоида [52].

*Инсулин/IGF-резистентность
и нарушение структуры тау-белка*

Инсулин и IGF-1 регулируют функционирование белков цитоскелета нейронов за счет фосфорилирования, что необходимо для его сборки и стабилизации. Нарушение инсулин/IGF-1 сигнализации может привести к гиперфосфорилированию тау-белка за счет ингибирования PI3K/Akt и активации GSK-3 β [18, 23]. Кроме того, ингибирование инсулин/IGF-1 сигнализации блокирует Wnt путь, который регулирует активность GSK-3 β через PI3K/Akt-зависимый механизм [29]. Таким образом, PI3K/Akt- и Wnt-путь взаимосвязаны с ключевыми молекулярными нарушениями, коррелирующими с развитием деменции [25].

Нити гиперфосфорилированного тау-белка начинают объединяться между собой, образуя в итоге нейрофибриллярные клубки внутри нервных клеток. Это вызывает дезинтеграцию микротрубочек и коллапс транспортной системы внутри нейрона, приводя сначала к нарушению биохимической передачи сигналов между клетками, а затем к апоптозу, митохондриальной дисфункции и некрозу самих клеток [27].

Инсулин/IGF-резистентность и β -амилоид

Исследования, проведенные за последние несколько лет, свидетельствуют о важной роли инсулин / IGF-резистентности в повышении экспрессии белка предшественника β -амилоида (A β PP) и последующем аккумуляции A β PP-A β нерастворимых олигомерных фибрилл (бляшек), проявляющих нейротоксичность [12].

Так, установлено, что инсулин стимулирует транспорт A β PP-A β из аппарата Гольджи в плазматическую мембрану, а также активирует секрецию внеклеточного A β PP-A β и ингибирует его внутриклеточное накопление за счет действия инсулинразрушающего фермента [16].

Нарушение инсулин/IGF-сигналикации приводит к снижению метаболизма глюкозы, активации GSK-3 β , что способствует агрегации нейротоксичного β -амилоида [23] в результате протеолитического расщепления белка предшественника β -амилоида (A β PP) APP γ – секретазой [14].

Показано, что β -амилоид может связываться с нейрональными и глиальными рецепторами, в том числе и рецепторами инсулина [54]. Вероятно, β -амилоид конкурирует с инсулином за связывание с инсулиновыми рецепторами нейронов, вследствие пониженной сигнализации рецептора инсулина [59].

Кроме того, внутриклеточный A β PP-A β блокирует активацию киназы PI3K и Akt, стимулируя выработку GSK-3 β , что усиливает фосфорилирование тау-протеина, обеспечивающего стабильность микротрубочек нейронов. Гиперфосфорилированный тау-протеин теряет свои свойства, микротрубочки разрушаются и в нейронах на базе аномально сдвоенных филаментов измененного тау-протеина образуются нейрофибриллярные сплетения (нейрофибриллярные клубки) [23].

Поскольку в норме инсулин и IGF проявляют нейропротективные свойства, подавляя активность GSK-3 β , что снижает нейротоксическое действие A β PP-A β , это может быть использовано в терапевтических целях [4].

Инсулин/IGF-резистентность и нейровоспаление

В последние годы внимание ученых сосредоточено на двух ключевых патогенетических факторах развития БА – это нейровоспаление и резистентность к инсулину. Поскольку оба фактора играют важную роль в развитии синаптической дисфункции и нейродегенерации, то их можно рассматривать в качестве потенциальных мишеней для терапевтического вмешательства с целью препятствия прогрессирования заболевания [46].

Установлено, что резистентность мозга к инсулину повышается за счет β -амилоид ассоциированных эксайтотоксичности и нейровоспаления. В ходе исследования была выявлена высокая концентрация провоспалительного цитокина интерлейкина (IL)-6 и продукта окислительного стресса E2 изопростана в спинномозговой жидкости пациентов с БА [20]. Кроме того, исследования на животных [36] и *in vitro* [35] показали, что воспаление коррелирует с образованием и накоплением β -амилоида. Это поддерживает теорию о том, что мономерный и олигомерный β -амилоид вызывает активацию микроглии и астроцитов, которые в свою очередь запускают процесс высвобождения провоспалительных цитокинов [17], ингибирующих IR за счет увеличения фосфорилирования серина IRS-1 (insulin substrate-1) и Akt, что приводит к снижению экспрессии IR в головном мозге, тем самым способствуя развитию нейродегенерации [19].

Вместе с тем, показано, что инсулин неоднозначно влияет на воспалительный процесс в периферических

тканях. Так, низкие концентрации инсулина оказывают противовоспалительное действие, тогда как хроническая гиперинсулинемия может инициировать каскад патологических воспалительных реакций [32].

Инсулин может активировать воспаление в ЦНС опосредованно через действие на β -амилоид [49]. *In vitro* установлено, что растворимые олигомеры β -амилоида увеличивают уровень интерлейкина- 1β (IL- 1β) и фактора некроза опухоли α (TNF- α) [50].

Кроме того, при совместном введении инсулина и липополисахарида увеличивается концентрация провоспалительных цитокинов IL-1, IL-6, TNF- α в плазме крови человека [51]. TNF- α может проявлять как нейротоксический, так и нейропротекторный эффект, что опосредованно двумя подтипами рецепторов TNF-R1 и TNF-R2, соответственно. TNF-R1 инициирует апоптоз, тогда как TNF-R2 повышает выживаемость клетки. Так, в мозге больных БА выявлено увеличение уровня TNF-R1 и снижение TNF-R2 [37], что свидетельствует о вовлечении TNF- α в патогенез БА.

Исследования зарубежных ученых показывают, что сигнальные пути TNF- α и IGF-I функционально взаимосвязаны. Установлено, что у пациентов с БА, по сравнению с контрольной группой, повышен уровень TNF- α и значительно снижен уровень IGF-I в сыворотке крови, а также выявлена отрицательная корреляция между значениями TNF- α и свободного IGF-I. Полученные данные свидетельствуют, что увеличение уровня TNF- α может противодействовать нейротрофической активности IGF-I при БА [5].

Таким образом, воспалительный процесс в ЦНС вызывает дисфункцию нейронов, способствует образованию нейротоксичного β -амилоида, что приводит к развитию БА. Развитие инсулинорезистентности во многом способствует прогрессированию этого патологического состояния, что имеет своим результатом формирование «порочного круга патогенеза»: нейровоспаление как ответный механизм на присутствие повреждающих факторов приводит к нарушению локальных эффектов инсулина, а формирующаяся инсулинорезистентность потенцирует механизмы нейровоспаления, опосредованные микроглией и астроглией.

Результаты последних исследований демонстрируют целесообразность оценки маркеров инсулинорезистентности, нейропластичности, глиальной функции и окислительного стресса в сочетании с определением A β PP-Ар и тау-белка в спинно-мозговой жидкости в качестве многостороннего подхода для получения большей информации о прогрессировании нейродегенерации на различных стадиях развития БА [33].

Ряд зарубежных ученых предложили гипотезу, согласно которой нарушение церебрального метаболизма глюкозы, связанное с инсулинорезистентностью и изменением метаболизма тиамина, может запустить каскад патологических реакций, а именно, митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс, эксайтотоксичность, апоптоз, активацию провоспалительных цитокинов, и, следовательно, способствовать накоплению β -амилоида и гиперфосфорилирование тау-белка, тем самым вызывая

когнитивную дисфункцию и развитие нейродегенерации. Основываясь на этой гипотезе, патофизиологическое изменение метаболизма глюкозы в головном мозге, в частности, нарушение метаболизма тиамина, может служить ранним биомаркером для диагностики БА [7].

Таким образом, инсулинорезистентность, β -амилоид / тау патология, нейровоспаление и нарушение регуляции гомеостаза центральной нервной системы представляют собой взаимосвязанные процессы, лежащие в основе развития БА [46].

Инсулин/IGF-сигнализация в нейрогенезе и болезнь Альцгеймера

Ряд исследований убедительно свидетельствуют о важной роли инсулин/IGF сигнальной трансдукции в развитии центральной нервной системы. В эксперименте *in vivo* выявлено, что экспрессия IGF-1 в мозге мыши начинается при эмбриональном развитии, максимум наблюдается в постнатальном периоде, а затем постепенно снижается в течение жизни [44]. Экспрессия IGF-1 мРНК преимущественно наблюдается в нейронах и астроцитах и, в меньшей степени, в олигодендроцитах и их предшественниках [39]. Кроме того, IGF-1 мРНК обнаружена в субвентрикулярной зоне гиппокампа в период раннего развития, что может свидетельствовать об экспрессии IGF-1 мРНК в нервных стволовых клетках и глиальных прогениторных клетках [24].

В эксперименте *in vitro* установлено, что IGF-1 стимулирует пролиферацию нейронных клеток-предшественников, индуцирует дифференцировку олигодендроцитов, повышает выживаемость нейронов и олигодендроцитов, регулирует синаптическую пластичность, а также ингибирует апоптоз нейронов [3].

Кроме того, исследования на грызунах показали, что IGF-1 стимулирует нейрогенез в зубчатой извилине гиппокампа [13]. Гиппокамп, являющийся важной частью лимбической системы головного мозга, участвует в механизмах формирования эмоций и консолидации памяти. Исследования гиппокампа выявили несколько видов структурной пластичности, а именно нейрогенез в зубчатой извилине, ремоделирование дендритов и формирование синапсов. Таким образом, его функциональная целостность имеет решающее значение для нормальной функции памяти, что является уязвимым звеном в процессе старения [31].

Когнитивные нарушения напрямую связаны с дисфункцией гиппокампа, что на клеточном уровне проявляется снижением нейрогенеза в зубчатой извилине, нарушением синаптических контактов между нейронами, а также синаптической пластичности [28].

Экспериментальные данные показывают, что IGF-1 играет важную роль в развитии БА [56], о чем свидетельствует высокий уровень β -амилоида и фосфорилированного тау-белка, вызывающий образование нейрофибрилярных клубков и старческих бляшек в мозге мутантных мышей с низкой циркуляцией IGF-1 [8].

Принимая во внимание представленные данные, можно заключить, что когнитивные нарушения связаны с дисбалансом между нейрогенезом и апоптозом нейронов

в гиппокампе. При этом IGF-1 призван выполнять не только нейротрофическую роль, способствуя интенсификации нейрогенеза в гиппокампе, но и ингибировать гибель нейронов.

Фундаментальные исследования в области нейронаук, проведенные за последнее десятилетие, сделали большие успехи в понимании молекулярного патогенеза БА. При этом немаловажную роль играет участие инсулина и инсулиноподобного фактора роста -I (IGF - I), которые выступают в качестве мощных нейропротективных факторов, регулирующих нейрогенез, уровень β -амилоида и фосфорилированного тау-белка, являющихся основным компонентом амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков, найденных в мозге с БА. Становится ясно, что БА связана с нарушением инсулин / IGF сигнализации, приводящей к развитию и прогрессированию структурных, молекулярных и биохимических повреждений, коррелирующих с деменцией.

Литература

1. Кувачева Н. В., Моргун А. В., Хилажева Е. Д., Малиновская Н. А., Горина Я. В., Пожиленкова Е. А., Фролова О. В., Труфанова Л. В., Мартынова Г. П., Салмина А. Б. Формирование инфламмосом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 5. – С. 3-10.
2. Салмина А. Б., Язуина Н. А., Кувачева Н. В., Петрова М. М., Таранушенко Т. Е., Малиновская Н. А., Лопатина О. Л., Моргун А. В., Пожиленкова Е. А., Окунева О. С., Морозова Г. А., Прокопенко С. В. Инсулин и инсулинорезистентность: новые молекулы-маркеры и молекулы-мишени для диагностики и терапии заболеваний центральной нервной системы // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 5. – С. 104-118.
3. Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis // *Endocr Dev.* – 2010. – Vol. 17. – P. 63-76.
4. Aberg N.D., Brywe K.G., Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain // *Scientific World Journal.* – 2006. – Vol. 18. – P. 53-80.
5. Alvarez A., Cacabelos R., Sanpedro C., Garcia-Fantini M., Alexandre M. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease // *Neurobiology of Aging.* – 2007. – Vol. 28. – P. 533–536.
6. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Michael Arrighi H. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* – 2007. – Vol. 3. – P. 186-191.
7. Chen Z., Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies // *Prog. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 21-43.
8. Cheng C. M., Tseng V., Wang J., Wang D., Matyakhina L., Bondy C. A. Tau Is Hyperphosphorylated in the Insulin-Like Growth Factor-I Null Brain // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146. – P. 5086-5091.
9. Cholerton B., Baker L. D., Craft S. Insulin resistance and pathological brain ageing // *Diabetic Medicine.* – 2011. – Vol. 28. – P. 1463-1475.
10. Costello D. A., Watson M. B., Cowley T., Niamh Murphy R., Royal C. M., Garlanda C., Lynch M. A. Interleukin-1 α and HMGB1 Mediate Hippocampal Dysfunction in SIGIRR-Deficient Mice // *The Journal of Neuroscience.* – 2011. – Vol. 31. – P. 3871-3879.
11. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment // *Cur. Alzheimer Res.* – 2007. – Vol. 4. – P. 147-152.
12. De Felice F.G., Vieira M. N., Bomfim T. R., Decker H., Velasco P. T., Lambert M. P., Viola K. L., Zhao W. Q., Ferreira S. T., Klein W. L. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2009. – Vol. 106. – P. 1971-1976.
13. Ding Q., Vaynman S., Akhavan M., Ying Z., Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 140. – P. 823-833.
14. Dovey H. F., John V., Anderson J. P., Chen L. Z., Saint Andrieu de P., Fang L. Y., Freedman S. B., Folmer B., Goldbach E., Holsztynska E. J., Hu K. L., Johnson-Wood K. L., Kennedy S. L., Kholodenko D., Knops J. E., Latimer L. H., Lee M., Liao Z., Lieberburg I. M., Motter R. N., Mutter L. C., Nietz J., Quinn K. P., Sacchi K. L., Seubert P. A., Shopp G. M., Thorsett E. D., Tung J. S., Wu J., Yang S., Yin C. T., Schenk D. B. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain // *Journal of Neurochemistry.* – 2001. – Vol. 76. – P. 173-181.
15. Eisenbarth S. C., Flavell R. A. Innate instruction of adaptive immunity revisited: the inflammasome // *EMBO Molecular Medicine.* – 2009. – Vol. 1. – P. 92-98.
16. Farris W., Mansourian S., Chang Y., Lindsley L., Eckman E. A., Frosch M. P., Eckman C. B., Tanzi R. E., Selkoe D. J., Guenette S. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2003. – Vol. 100. – P. 4162-4167.
17. Floden, A.M., Li S., Combs C. K. Beta-Amyloid-stimulated microglia induce neuron death via synergistic stimulation of tumor necrosis factor alpha and NMDA receptors // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2566-2575.
18. Gozes I. Tau pathology and future therapeutics // *Cur. Alzheimer Res.* – 2010. – Vol. 7. – P. 685-696.
19. Griffin R.J., Moloney A., Kelliher M., Johnston J. A., Ravid R., Dockery P., O'Connor R., O'Neill C. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 93. – P. 105-117.
20. Griffin S. Neuroinflammatory Cytokine Signaling and Alzheimer's Disease // *The New England Journal of Medicine.* – 2013. – Vol. 368. – P. 770-771.

21. Halle A., Hornung V., Petzold G. C., Stewart C. R., Monks B. G., Reinheckel T., Fitzgerald K. A., Latz E., Moore K. J., Golenbock D. T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β // *Nature immunology*. – 2008. – Vol. 9. – P. 857-865.
22. Hardy J., Selkoe D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science*. – 2002. – Vol. 297. – P. 353-356.
23. Hernández F., Gomez de Barreda E., Fuster-Matanzo A., Lucas J. J., Avila J. GSK3: A possible link between beta amyloid peptide and tau protein // *Experimental Neurology*. – 2010. – Vol. 223. – P. 322-325.
24. Hurtado-Chong A., Yusta-Boyo M. J., Vergano-Vera E., Bulfone A., de Pablo F., Vicario-Abejón C. IGF-I promotes neuronal migration and positioning in the olfactory bulb and the exit of neuroblasts from the subventricular zone // *European Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 30. – P. 742-755.
25. Inestrosa N.C., Toledo E. M. The role of Wnt signaling in neuronal dysfunction in Alzheimer's Disease // *Mol. Neurodegener.* – 2008. – Vol. 3. – P. 1326-1333.
26. Iqbal K., Alonso A., Chen S., Chohan M. O., El-Akkad E., Gong C. X., Khatoon S., Li B., Liu F., Rahman A., Tanimukai H., Grundke-Iqbal I. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2005. – Vol. 1739. – P. 198-210.
27. Ittner L. M., Götz J. Amyloid- β and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2011. – Vol. 12. – P. 67-72.
28. Jessberger S., Nakashima K., Clemenson G. D., Mejia E., Mathews E., Ure K., Ogawa S., Sinton C. M., Gage F. H., Hsieh J. Epigenetic Modulation of Seizure-Induced Neurogenesis and Cognitive Decline // *The Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27. – P. 5967-5975.
29. Jope R. S., Yuskaitis C. J., Beurel E. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3): Inflammation, Diseases, and Therapeutics // *Journal of Neurochemistry*. – 2007. – Vol. 32. – P. 577-595.
30. Kaifu K., Kiyomoto H., Hitomi H., Ihara G., Fujita Y., Sugasawa N., Nagata D., Nishiyama A., Kohno M. Insulin attenuates apoptosis induced by high glucose via the PI3-kinase/Akt pathway in rat peritoneal mesothelial cells // *Nephrol. Dial. Transplant*. – 2009. – Vol. 24. – P. 809-815.
31. Klempin F., Kempermann G. Adult hippocampal neurogenesis and aging // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2007. – Vol. 257. – P. 271-280.
32. Krogh-Madsen R., Plomgaard P., Keller P., Keller C., Pedersen B. K. Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha gene expression in human subcutaneous adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab*. – 2004. – Vol. 86. – P. 234-238.
33. Lee S., Tong M., Hang S., Deochand C., de la Monte S. CSF and Brain Indices of Insulin Resistance, Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Early versus Late Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism*. – 2013. – Vol. 3. – P. 2161-2172.
34. Li W., Li J., Sama A. E., Wang H. Carbenoxolone Blocks Endotoxin-Induced Protein Kinase R (PKR) Activation and High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Release // *Molecular Medicine*. – 2013. – Vol. 19. – P. 203-211.
35. Liu Y., Liu F., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Gong C. X. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes // *The Journal of Pathology* – 2011. – Vol. 225. – P. 54-62.
36. Lu J., Wu D. M., Zheng, Y. L. Sun D. X., Hu B., Shan Q., Zhang Z. F., Fan S. H. Trace amounts of copper exacerbate beta amyloid-induced neurotoxicity in the cholesterol-fed mice through TNF-mediated inflammatory pathway // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2009. – Vol. 23. – P. 193-203.
37. McCoy M. K., Tansey M. G. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease // *Journal of Neuroinflammation*. – 2008. – Vol. 5. – P. 1-13.
38. Messier C., Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease // *Neural Plast*. – 2005. – Vol. 12. – P. 311-328.
39. Mewar R., McMorris F. A. Expression of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein Messenger RNAs in Developing Rat Oligodendrocytes and Astrocytes // *Journal of Neuroscience Research*. – 1997. – Vol. 50. – P. 721-728.
40. Minkiewicz J., Vaccari J. P. R., Keane R. W. Human Astrocytes Express a Novel NLRP2 Inflammasome // *Glia*. – 2013. – Vol. 61. – P. 1113-1121.
41. Moloney A. M., Graffin R. J., Timmons S., O'Connor R., Ravid R., O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling // *Neurobiology of Aging*. – 2010. – Vol. 31. – P. 224-243.
42. Monte S. M. Insulin resistance and Alzheimer's disease // *BMB reports*. – 2009. – Vol. 42. – P. 475-481.
43. Monte S. M., Wands J. R. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed // *Journal of Diabetes Science and Technology*. – 2008. – Vol. 2. – P. 1101-1113.
44. Monte S. M., 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. – P. 45-61.
45. Mudher A., Lovestone S. Alzheimer's disease—do taoists and baptists finally shake hands? // *Trends Neurosci*. – 2002. – Vol. 25. – P. 22-26.
46. Najem D., Bamji-Mirza M., Changet N., Liu Q. Y., Zhang W. Insulin Resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease // *Rev. Neurosci*. – 2014. – Vol. 37. – P. 64-69.
47. Plum L., Schubert M., Bruning J. C. The role of insulin receptor signaling in the brain // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. – 2005. – Vol. 16. – P. 59-65.
48. Querfurth H. W., LaFerla F. M. Alzheimer's Disease // *N. Engl. J. Med*. – 2010. – Vol. 362. – P. 329-344.
49. Shaftel S.S., Griffin W. S., O'Banion M. K. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective // *Journal of Neuroinflammation*. – 2008. – Vol. 5. – P. 1-12.
50. Sondag C. M., Dhawan G., Combs C. K. Beta amyloid oligomers and fibrils stimulate differential activation of primary microglia // *Journal of Neuroinflammation*. – 2009. – Vol. 6. – P. 1-13.

51. Soop M., Duxbury H., Agwunobi A. O., Gibson J. M., Hopkins S. J., Childs C., Cooper R. G., Maycock P., Little R. A., Carlson G. L. Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2002. – Vol. 282. – P. 1276-1285.

52. Talbot K., Wang H. Y., Kazi H., Han L. Y., Bakshi K. P., Stucky A., Fuino R. L., Kawaguchi K. R., Samoyedny A. J., Wilson R. S., Arvanitakis Z., Schneider J. A., Wolf B. A., Bennett D. A., Trojanowski J. Q., Arnold S. E. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline // *The Journal of Clinical Investigation.* – 2012. – Vol. 122. – P. 1316-1338.

53. Taniguchi C. M., Emanuelli B., Kahn C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* – 2006. – Vol. 7. – P. 85-96.

54. Verdier Y., Penke B. Binding sites of amyloid beta-peptide in cell plasma membrane and implications for Alzheimer's disease // *Cur. Protein Pept. Sci.* – 2004. – Vol. 5. – P. 19-31.

55. White J. A., Manelli A. M., Holmberg K. H., Van Eldik L. J., Ladu M. J. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid- β 1–42 on astrocyte-mediated inflammation // *Neurobiology of Disease.* – 2005. – Vol. 18. – P. 459-465.

56. Zemva J., Schubert M. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia // *Cur. Diabetes Rev.* – 2011. – Vol. 7. – P. 356-66.

57. Zhao W. Q., Chen H., Quon M. J., Alkon D. L. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory // *European Journal of Pharmacology.* – 2004. – Vol. 490. – P. 71-81.

58. Zhao W. Q., Chen H., Xu H., Moore E., Meiri N., Quon M. J., Alkon D. L. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats // *Journal of Biological Chemistry.* – 1999. – Vol. 274. – P. 34893-34902.

59. Zhao W. Q., De Felice F. G., Fernandez S., Chen H., Lambert M. P., Quon M. J., Krafft G. A., Klein W. L. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors // *The FASEB Journal.* – 2008. – Vol. 22. – P. 246-260.

60. Zou J., Crews F. T. Inflammation-IL-1 β Signaling Mediates Ethanol Inhibition of Hippocampal Neurogenesis // *Front Neurosci.* – 2012. – № 6. – P. 77-85.

References

1. Kuvacheva N. V., Morgun A. V., Hilazheva E. D., Malinovskaya N. A., Gorina Ya. V., Pozhilenkova E. A., Frolova O. V., Trufanova L. B., Martynova G. P., Salmina A. B. Formation of inflammasoms: new mechanisms of regulation the intercellular interactions and secretory activity of the cells // *Siberian Medical Review.* – 2013. – № 5. – P. 3-10.

2. Salmina A. B., Yauzina N. A., Kuvacheva N. V., Petrova M. M., Taranushenko T. E., Malinovskaya N. A., Lopatina O. L., Morgun A. V., Pozhilenkova E. A., Okuneva O. S., Morozova G. A. Insulin and insulin resistance: new molecules-markers and molecules-targets for the diagnosis and treatment of the central nervous system diseases // *Bulletin of Siberian Medicine.* – 2013. – Vol. 12, № 5. – P. 104-118.

3. Aberg D. Role of the growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis in neurogenesis // *Endocr Dev.* – 2010. – Vol. 17. – P. 63-76.

4. Aberg N. D., Brywe K. G., Isgaard J. Aspects of growth hormone and insulin-like growth factor-I related to neuroprotection, regeneration, and functional plasticity in the adult brain // *Scientific World Journal.* – 2006. – Vol. 18. – P. 53-80.

5. Alvarez A., Cacabelos R., Sanpedro C., Garcia-Fantini M., Aleixandre M. Serum TNF-alpha levels are increased and correlate negatively with free IGF-I in Alzheimer disease // *Neurobiology of Aging.* – 2007. – Vol. 28. – P. 533-536.

6. Brookmeyer R., Johnson E., Ziegler-Graham K., Michael Arrighi H. Forecasting the global burden of Alzheimer's disease // *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association.* – 2007. – Vol. 3. – P. 186-191.

7. Chen Z., Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies // *Prog. Neurobiol.* – 2013. – Vol. 108. – P. 21-43.

8. Cheng C. M., Tseng V., Wang J., Wang D., Matyakhina L., Bondy C. A. Tau Is Hyperphosphorylated in the Insulin-Like Growth Factor-I Null Brain // *Endocrinology.* – 2005. – Vol. 146. – P. 5086-5091.

9. Cholerton B., Baker L. D., Craft S. Insulin resistance and pathological brain ageing // *Diabetic Medicine.* – 2011. – Vol. 28. – P. 1463-1475.

10. Costello D. A., Watson M. B., Cowley T., Niamh Murphy R., Royal C. M., Garlanda C., Lynch M. A. Interleukin-1 α and HMGB1 Mediate Hippocampal Dysfunction in SIGIRR-Deficient Mice // *The Journal of Neuroscience.* – 2011. – Vol. 31. – P. 3871-3879.

11. Craft S. Insulin resistance and Alzheimer's disease pathogenesis: potential mechanisms and implications for treatment // *Cur. Alzheimer Res.* – 2007. – Vol. 4. – P. 147-152.

12. De Felice F. G., Vieira M. N., Bomfim T. R., Decker H., Velasco P. T., Lambert M. P., Viola K. L., Zhao W. Q., Ferreira S. T., Klein W. L. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of A β oligomers // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2009. – Vol. 106. – P. 1971-1976.

13. Ding Q., Vaynman S., Akhavan M., Ying Z., Gomez-Pinilla F. Insulin-like growth factor I interfaces with brain-derived neurotrophic factor-mediated synaptic plasticity to modulate aspects of exercise-induced cognitive function // *Neuroscience.* – 2006. – Vol. 140. – P. 823-833.

14. Dovey H. F., John V., Anderson J. P., Chen L. Z., Saint Andrieu de P., Fang L. Y., Freedman S. B., Folmer B., Goldbach E., Holsztyńska E. J., Hu K. L., Johnson-Wood K. L., Kennedy S. L., Kholodenko D., Knops J. E., Latimer L. H., Lee M., Liao Z., Lieberburg I. M., Motter R. N., Mutter L. C., Nietz J., Quinn K. P., Sacchi K. L., Seubert P. A., Shopp G. M., Thorsett E. D., Tung J. S., Wu J., Yang S., Yin C. T., Schenk D. B. Functional gamma-secretase inhibitors reduce beta-amyloid peptide levels in brain // *Journal of Neurochemistry.* – 2001. – Vol. 76. – P. 173-181.

15. Eisenbarth S. C., Flavell R. A. Innate instruction of adaptive immunity revisited: the inflammasome // *EMBO Molecular Medicine*. – 2009. – Vol. 1. – P. 92-98.
16. Farris W., Mansourian S., Chang Y., Lindsley L., Eckman E. A., Frosch M. P., Eckman C. B., Tanzi R. E., Selkoe D. J., Guenette S. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* – 2003. – Vol. 100. – P. 4162-4167.
17. Floden, A.M., Li S., Combs C. K. Beta-Amyloid-stimulated microglia induce neuron death via synergistic stimulation of tumor necrosis factor alpha and NMDA receptors // *J. Neurosci.* – 2005. – Vol. 25. – P. 2566-2575.
18. Gozes I. Tau pathology and future therapeutics // *Cur. Alzheimer Res.* – 2010. – Vol. 7. – P. 685-696.
19. Griffin R.J., Moloney A., Kelliher M., Johnston J. A., Ravid R., Dockery P., O'Connor R., O'Neill C. Activation of Akt/PKB, increased phosphorylation of Akt substrates and loss and altered distribution of Akt and PTEN are features of Alzheimer's disease pathology // *J. Neurochem.* – 2005. – Vol. 93. – P. 105-117.
20. Griffin S. Neuroinflammatory Cytokine Signaling and Alzheimer's Disease // *The New England Journal of Medicine*. – 2013. – Vol. 368. – P. 770-771.
21. Halle A., Hornung V., Petzold G. C., Stewart C. R., Monks B. G., Reinheckel T., Fitzgerald K. A., Latz E., Moore K. J., Golenbock D. T. The NALP3 inflammasome is involved in the innate immune response to amyloid- β // *Nature immunology*. – 2008. – Vol. 9. – P. 857-865.
22. Hardy J., Selkoe D. J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics // *Science*. – 2002. – Vol. 297. – P. 353-356.
23. Hernández F., Gomez de Barreda E., Fuster-Matanzo A., Lucas J. J., Avila J. GSK3: A possible link between beta amyloid peptide and tau protein // *Experimental Neurology*. – 2010. – Vol. 223. – P. 322-325.
24. Hurtado-Chong A., Yusta-Boyo M. J., Vergano-Vera E., Bulfone A., de Pablo F., Vicario-Abejón C. IGF-I promotes neuronal migration and positioning in the olfactory bulb and the exit of neuroblasts from the subventricular zone // *European Journal of Neuroscience*. – 2009. – Vol. 30. – P. 742-755.
25. Inestrosa N.C., Toledo E. M. The role of Wnt signaling in neuronal dysfunction in Alzheimer's Disease // *Mol. Neurodegener.* – 2008. – Vol. 3. – P. 1326-1333.
26. Iqbal K., Alonso A., Chen S., Chohan M. O., El-Akkad E., Gong C. X., Khatoon S., Li B., Liu F., Rahman A., Tanimukai H., Grundke-Iqbal I. Tau pathology in Alzheimer disease and other tauopathies // *Biochim. Biophys. Acta*. – 2005. – Vol. 1739. – P. 198-210.
27. Ittner L. M., Götz J. Amyloid- β and tau – a toxic pas de deux in Alzheimer's disease // *Nature Reviews Neuroscience*. – 2011. – Vol. 12. – P. 67-72.
28. Jessberger S., Nakashima K., Clemenson G. D., Mejia E., Mathews E., Ure K., Ogawa S., Sinton C. M., Gage F. H., Hsieh J. Epigenetic Modulation of Seizure-Induced Neurogenesis and Cognitive Decline // *The Journal of Neuroscience*. – 2007. – Vol. 27. – P. 5967-5975.
29. Jope R. S., Yuskaitis C. J., Beurel E. Glycogen Synthase Kinase-3 (GSK3): Inflammation, Diseases, and Therapeutics // *Journal of Neurochemistry*. – 2007. – Vol. 32. – P. 577-595.
30. Kaifu K., Kiyomoto H., Hitomi H., Ihara G., Fujita Y., Sugawara N., Nagata D., Nishiyama A., Kohno M. Insulin attenuates apoptosis induced by high glucose via the PI3-kinase/Akt pathway in rat peritoneal mesothelial cells // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 2009. – Vol. 24. – P. 809-815.
31. Klempin F., Kempermann G. Adult hippocampal neurogenesis and aging // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2007. – Vol. 257. – P. 271-280.
32. Krogh-Madsen R., Plomgaard P., Keller P., Keller C., Pedersen B. K. Insulin stimulates interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha gene expression in human subcutaneous adipose tissue // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 86. – P. 234-238.
33. Lee S., Tong M., Hang S., Deochand C., de la Monte S. CSF and Brain Indices of Insulin Resistance, Oxidative Stress and Neuro-Inflammation in Early versus Late Alzheimer's Disease // *J. Alzheimers Dis. Parkinsonism*. – 2013. – Vol. 3. – P. 2161-2172.
34. Li W., Li J., Sama A. E., Wang H. Carbenoxolone Blocks Endotoxin-Induced Protein Kinase R (PKR) Activation and High Mobility Group Box 1 (HMGB1) Release // *Molecular Medicine*. – 2013. – Vol. 19. – P. 203-211.
35. Liu Y., Liu F., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Gong C. X. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes // *The Journal of Pathology* – 2011. – Vol. 225. – P. 54-62.
36. Lu J., Wu D. M., Zheng, Y. L. Sun D. X., Hu B., Shan Q., Zhang Z. F., Fan S. H. Trace amounts of copper exacerbate beta amyloid-induced neurotoxicity in the cholesterol-fed mice through TNF-mediated inflammatory pathway // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2009. – Vol. 23. – P. 193-203.
37. McCoy M. K., Tansey M. G. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease // *Journal of Neuroinflammation*. – 2008. – Vol. 5. – P. 1-13.
38. Messier C., Teutenberg K. The role of insulin, insulin growth factor, and insulin-degrading enzyme in brain aging and Alzheimer's disease // *Neural. Plast.* – 2005. – Vol. 12. – P. 311-328.
39. Mewar R., McMorris F. A. Expression of Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein Messenger RNAs in Developing Rat Oligodendrocytes and Astrocytes // *Journal of Neuroscience Research*. – 1997. – Vol. 50. – P. 721-728.
40. Minkiewicz J., Vaccari J. P. R., Keane R. W. Human Astrocytes Express a Novel NLRP2 Inflammasome // *Glia*. – 2013. – Vol. 61. – P. 1113-1121.
41. Moloney A. M., Graffin R. J., Timmons S., O'Connor R., Ravid R., O'Neill C. Defects in IGF-1 receptor, insulin receptor and IRS-1/2 in Alzheimer's disease indicate possible resistance to IGF-1 and insulin signaling // *Neurobiology of Aging*. – 2010. – Vol. 31. – P. 224-243.
42. Monte S. M. Insulin resistance and Alzheimer's disease // *BMB reports*. – 2009. – Vol. 42. – P. 475-481.

43. Monte S. M., Wands J. R. Alzheimer's Disease Is Type 3 Diabetes—Evidence Reviewed // *Journal of Diabetes Science and Technology*. — 2008. — Vol. 2. — P. 1101-1113.

44. Monte S. M., 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. — P. 45-61.

45. Mudher A., Lovestone S. Alzheimer's disease—do tauists and baptists finally shake hands? // *Trends Neurosci.* — 2002. — Vol. 25. — P. 22-26.

46. Najem D., Bamji-Mirza M., Changet N., Liu Q. Y., Zhang W. Insulin Resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease // *Rev. Neurosci.* — 2014. — Vol. 37. — P. 64-69.

47. Plum L., Schubert M., Bruning J. C. The role of insulin receptor signaling in the brain // *Trends in Endocrinology and Metabolism*. — 2005. — Vol. 16. — P. 59-65.

48. Querfurth H. W., LaFerla F. M. Alzheimer's Disease // *N. Engl. J. Med.* — 2010. — Vol. 362. — P. 329-344.

49. Shaftel S.S., Griffin W. S., O'Banion M. K. The role of interleukin-1 in neuroinflammation and Alzheimer disease: an evolving perspective // *Journal of Neuroinflammation*. — 2008. — Vol. 5. — P. 1-12.

50. Sondag C. M., Dhawan G., Combs C. K. Beta amyloid oligomers and fibrils stimulate differential activation of primary microglia // *Journal of Neuroinflammation*. — 2009. — Vol. 6. — P. 1-13.

51. Soop M., Duxbury H., Agwunobi A. O., Gibson J. M., Hopkins S. J., Childs C., Cooper R. G., Maycock P., Little R. A., Carlson G. L. Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 282. — P. 1276-1285.

52. Talbot K., Wang H. Y., Kazi H., Han L. Y., Bakshi K. P., Stucky A., Fuino R. L., Kawaguchi K. R., Samoyedny A. J., Wilson R. S., Arvanitakis Z., Schneider J. A., Wolf B. A., Bennett D. A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline // *The Journal of Clinical Investigation*. — 2012. — Vol. 122. — P. 1316-1338.

53. Taniguchi C. M., Emanuelli B., Kahn C. R. Critical nodes in signalling pathways: insights into insulin action // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* — 2006. — Vol. 7. — P. 85-96.

54. Verdier Y., Penke B. Binding sites of amyloid beta-peptide in cell plasma membrane and implications for Alzheimer's disease // *Cur. Protein Pept. Sci.* — 2004. — Vol. 5. — P. 19-31.

55. White J. A., Manelli A. M., Holmberg K. H., Van Eldik L. J., Ladu M. J. Differential effects of oligomeric and fibrillar amyloid- β 1-42 on astrocyte-mediated inflammation // *Neurobiology of Disease*. — 2005. — Vol. 18. — P. 459-465.

56. Zemva J., Schubert M. Central insulin and insulin-like growth factor-1 signaling: implications for diabetes associated dementia // *Cur. Diabetes Rev.* — 2011. — Vol. 7. — P. 356-66.

57. Zhao W. Q., Chen H., Quon M. J., Alkon D. L. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory // *European Journal of Pharmacology*. — 2004. — Vol. 490. — P. 71-81.

58. Zhao W. Q., Chen H., Xu H., Moore E., Meiri N., Quon M. J., Alkon D. L. Brain insulin receptors and spatial memory. Correlated changes in gene expression, tyrosine phosphorylation, and signaling molecules in the hippocampus of water maze trained rats // *Journal of Biological Chemistry*. — 1999. — Vol. 274. — P. 34893-34902.

59. Zhao W. Q., De Felice F. G., Fernandez S., Chen H., Lambert M. P., Quon M. J., Krafft G. A., Klein W. L. Amyloid beta oligomers induce impairment of neuronal insulin receptors // *The FASEB Journal*. — 2008. — Vol. 22. — P. 246-260.

60. Zou J., Crews F.T. Inflammation-IL-1 β Signaling Mediates Ethanol Inhibition of Hippocampal Neurogenesis // *Front Neurosci.* — 2012. — № 6. — P. 77-85.

Сведения об авторах

Горина Яна Валерьевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yana_20@bk.ru.

Салмина Алла Борисовна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: allasalmina@mail.ru.

Кувачева Наталья Валерьевна — кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: natalya.kuvacheva@gmail.com.

Комлева Юлия Константиновна — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: yuliakomleva@mail.ru.

Федюкович Людмила Васильевна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: ludfed47@mail.ru.

Успенская Юлия Александровна — доктор биологических наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: uspenskaya@akadem.ru.

Морозова Галина Александровна — кандидат медицинских наук, научный сотрудник НИИ молекулярной медицины и патобиохимии, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: galechka_inbox.ru.

Демко Ирина Владимировна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: demko64@mail.ru

Петрова Марина Михайловна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и ЗОЖ с курсом ПО, ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Адрес: 660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, д. 1; тел. 8(391) 2280769; e-mail: stk99@yandex.ru.