

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ МОЗГА К ИНСУЛИНУ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ РАЗЛИЧНОГО ГЕНЕЗА: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

© 2024 г. И. И. Зорина¹, *, А. О. Шпаков¹

¹ФГБУН Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова Российской академии наук, Санкт-Петербург, Россия

*E-mail: zorina.inna.spb@gmail.com

Поступила в редакцию 26.06.2024 г.

После доработки 09.07.2024 г.

Принята к публикации 10.07.2024 г.

В настоящее время термин “инсулиновая резистентность” (ИР) расширился и включает не только периферическую, но и центральную ИР. Однако лежащие в ее основе механизмы и физиологические проявления в ЦНС отличаются от таковых на периферии, и в настоящее время концепция центральной ИР претерпела значительные изменения. Имеются многочисленные доказательства развития ослабленного ответа нервной ткани на инсулин, что прямо или косвенно опосредует этиологию и патогенез множества неврологических нарушений. Расшифрованы некоторые молекулярные механизмы, лежащие в основе снижения чувствительности нейронов и глиальных клеток к инсулину, поступающему из кровотока в ЦНС. Настоящий обзор посвящен анализу механизмов возникновения ИР мозга при психических расстройствах, ишемических и травматических повреждениях мозга, наркозе и послеоперационном стрессе, а также при когнитивном дефиците, в том числе, ассоциированном с болезнью Альцгеймера. Также обсуждаются подходы к диагностике и лечению патологических состояний мозга, вызванных центральной ИР.

Ключевые слова: центральная инсулиновая резистентность, сахарный диабет, неврологические нарушения, интраназально вводимый инсулин

DOI: 10.31857/S1027813324030011, EDN: EQXSIY

Список сокращений:

IGF-1 – инсулиноподобный фактор роста-1
INSR – рецептор инсулина
IRS – белки-субстраты рецептора инсулина
JNK1 – c-Jun N-концевая киназа-1
MAPK – митоген-активируемые протеинкиназы
PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа
RTP1B – протеинфосфотирозинфосфатаза 1B
БА – болезнь Альцгеймера
ИВИ – интраназально вводимый инсулин
МРС – магнитно-резонансная спектроскопия
МЭГ – магнитоэнцефалография
ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография
СД – сахарный диабет
фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ВВЕДЕНИЕ

Нарушение активности гормональных сигнальных систем в мозге может иметь много причин, среди которых снижение уровня гормонов и нейромедиаторов, нарушение их транспорта и сигналинга в клетках нервной системы, изменение экспрессии и активности белков, ответственных за функционирование сигнальных систем мозга. Возникающие в одном сигнальном каскаде нарушения через какое-то время охватывают всю интегративную сеть сигнальных систем мозга. Это приводит к изменениям центральной регуляции периферических функций, эндокринного и гормонального статуса на периферии, результатом чего является развитие множественных патологических процессов в мозге и на периферии. Это усугубляет первоначально возникшие нарушения в отдельном сигнальном каскаде в ЦНС, делая их более выраженными и необратимыми [1, 2]. Все вышесказанное в полной мере относится к инсулиновой системе мозга, ослабление активности

которой характеризуют как центральную инсулиновую резистентность (ИР).

Основы концепции феномена ИР были заложены более 80 лет назад [3]. В дальнейшем были выявлены причины, вызывающие снижение ответа тканей на действие инсулина, среди которых снижение активности инсулина в мозге, уменьшение числа функционально активных инсулиновых рецепторов (INSR) в нейронах и глиальных клетках, нарушение работы пострецепторного аппарата инсулиновой системы, ухудшение связывания INSR с гормоном, снижение транспорта инсулина через ГЭБ. Перечень патологий, при которых возникает центральная ИР, расширился и включает не только ожирение и сахарный диабет (СД), но также различные неврологические и психические заболевания, включая травматические и ишемические повреждения мозга, нейродегенеративные заболевания, депрессию, шизофрению [4].

Основным источником инсулина во взрослом организме у человека и других млекопитающих являются β -клетки поджелудочной железы. Секретция инсулина происходит не только в ответ на поступление пищи, но и подвержена циркадным ритмам [5]. Поступающий в кровоток инсулин транспортируется во все ткани организма, в том числе в ЦНС, куда он проникает посредством высокоспециализированной транспортной системы через ГЭБ. Практически все ткани и типы клеток содержат компоненты инсулиновой системы. Так в мозге INSR экспрессируются в нейронах и других типах клеток [6]. В инсулин-чувствительных тканях (печень, мышцы, жировая ткань) инсулин выступает в качестве анаболического гормона и регулирует обмен глюкозы, липидов и белков, как напрямую, воздействуя на INSR в этих тканях, так и опосредованно через гипоталамические структуры, отвечающие за пищевое поведение и метаболизм [7, 8]. Широко изучаются и другие центральные эффекты инсулина – нейротрофические, нейромодуляторные, нейропротекторные. Регуляция функциональной активности нервных и глиальных клеток напрямую зависит от инсулина, и, как следствие, снижение их чувствительности к инсулину является первопричиной многих эндокринных и неврологических расстройств [4, 8, 9].

Среди молекулярных механизмов, лежащих в основе развития ИР мозга, выделяют окислительный стресс (ОС), липотоксичность и нейровоспаление [10–12]. Эти патологические процессы приводят к снижению связывания инсулина и его функционального гомолога инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) с INSR и родственными им рецепторами IGF-1, к усилению активности негативных регуляторов инсулинового сигналинга (тирозиновые фосфатазы), к повышению активности инсулин-деградирующего фермента, что снижает уровень инсулина в мозге [13]. Результатом

является нарушение взаимодействия инсулиновой системы с лептиновой, меланокортиновой, дофаминовой и другими системами мозга, что приводит к дисбалансу во всей интегративной сети сигнальных систем в ЦНС. Центральная ИР чаще всего развивается длительно, но сейчас отсутствуют надежные прямые методы ее лабораторной диагностики. Тем не менее, некоторые имеющиеся подходы для коррекции периферической ИР могут быть применимы и для снижения ИР мозга. В обзоре подробно рассмотрены эффекты инсулина в ЦНС, свидетельства развития ИР мозга при некоторых неврологических нарушениях и терапевтические подходы для ее коррекции.

ИНСУЛИН В ЦНС (СИГНАЛИНГ, ЦЕНТРАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ)

Ранее считали, что инсулин воздействует на периферические ткани и почти не влияет на ЦНС. Но в дальнейшем было доказано, что инсулин в мозге имеет определяющее значение для нормального функционирования организма и играет важную роль в регуляции фундаментальных клеточных процессов в нейронах, а через центральные механизмы контролирует метаболические и ростовые процессы на периферии [6, 14].

Транспорт инсулина в мозг осуществляется как с участием INSR с помощью рецептор-опосредованного эндоцитоза [15], так и путем пассивного проникновения через фенестрированные капилляры и эпендимные клетки срединного возвышения гипоталамуса или посредством транспорта из спинномозговой жидкости с участием таницитов [16]. При повышении уровня инсулина на периферии сначала наблюдается увеличение его концентрации в мозге, а затем в спинномозговой жидкости [17]. Инсулинотранспортная система в различных отделах мозга функционирует различным образом. В гипоталамусе, продолговатом мозге, варолиевом мосту концентрация инсулина может достигать высоких значений, в то время как в затылочной коре и таламусе она низка. Это, по-видимому, обусловлено различной ролью инсулина в регуляции этих отделов мозга и различной проницаемостью ГЭБ для гормона [17]. Изменение транспорта инсулина через ГЭБ отмечено при различных физиологических и патологических состояниях – в условиях голодания, переедания, а также при ожирении, старении, у пациентов с СД 2 типа и болезнью Альцгеймера (БА), для которых характерна центральная ИР [18–21].

Имеются данные о синтезе инсулина в мозге [22], о чем свидетельствует обнаружение мРНК для инсулина в гипоталамусе, гиппокампе, а также при культивировании нейронов *in vitro*. мРНК инсулина обнаруживается в ЦНС эмбрионов грызунов и других новорожденных животных, а также

в ранний постнатальный период, задолго до начала его синтеза поджелудочной железой, и это связывают с эволюционно детерминированной ролью инсулина в регуляции нейрогенеза и нейродифференцировки. Существуют данные о синтезе инсулина и С-пептида проинсулина в нервной ткани взрослых млекопитающих и человека, где он действует как аутокринный или паракринный регулятор, оказывая влияние на нейротрофические процессы и когнитивные функции и регулируя пищевое поведение и энергетический обмен [22].

Инсулиновый сигнальный путь является одним из наиболее эволюционно древних [23]. Инсулин, связываясь с INSR или гетерокомплексами INSR и рецептора IGF-1, активирует множество сигнальных путей, общих для клеток нервной ткани и инсулин-чувствительных органов на периферии. Ключевым событием является активация 3-фосфоинозитидного пути и ее эффекторного звена — серин/треониновой АКТ-киназы. Компоненты инсулиновой системы присутствуют во всех типах клеток нервной ткани [6]. На рис. 1 представлены основные сигнальные пути, активируемые инсулином, и его центральные и периферические эффекты.

Существуют различия в компонентах инсулиновой сигнальной системы в ЦНС и на периферии. Для ЦНС характерно присутствие INSR А типа, который характеризуется более низкой скоростью десенситизации, что повышает устойчивость мозга к развитию ИР, и с этим, по-видимому, связано наличие множества нейроспецифических функций у инсулина мозга [7].

Активация тирозинкиназного домена INSR приводит к его аутофосфорилированию. Фосфорилированная по остатку тирозина β -субъединица INSR специфично взаимодействует с белками, субстратами INSR (IRS-белками), тирозинное фосфорилирование которых является триггером для активации множества регуляторных и адаптерных белков, содержащих фосфотирозинсвязывающие участки. Это приводит к запуску внутриклеточных каскадов и опосредует регуляцию транскрипции зависимых от инсулина генов [24]. Описано 6 изоформ IRS-белков, ключевую роль из которых играют IRS-1 и IRS-2, обнаруживаемые во всех типах клеток и тканей. IRS-2 в большей мере ответственен за центральные эффекты инсулина, тогда как на периферии основную роль играет IRS-1. Активация IRS-2 связана с активацией роста и дифференцировкой нервных клеток, регуляцией пищевого поведения, когнитивных функций, а также контролем обмена глюкозы, липидов и белков [24]. Как отмечалось выше, тирозинное фосфорилирование IRS-1 и IRS-2 приводит к активации эффекторных белков, содержащих SH2-домены, обеспечивающие их связывание с фосфотирозинсодержащими сайтами

IRS-белков, ключевым среди них является фосфатидилинозитол-3-киназа (PI3K) [24]. Результатом активации SH2-доменсодержащих белков является запуск нижележащих сигнальных каскадов, которые ответственны за регуляцию зависимых от инсулина транскрипционных факторов, вовлеченных в контроль роста, дифференцировки, апоптоза и других клеточных процессов.

Основной мишенью IRS-белков являются гетеродимерные изоформы PI3K, катализирующие синтез фосфатидилинозитол-3,4,5-трифосфата [25]. Его образование индуцирует транслокацию 3-фосфатидилинозитол-зависимых протеинкиназ 1 и 2 типов (PDK1/2), белка SIN1, компонента комплекса mTORC2 и АКТ-киназы к плазматической мембране [25]. Активация АКТ является одним из ключевых событий в трансдукции инсулинового сигнала. Этот фермент представлен тремя изоформами: АКТ1, АКТ2 и АКТ3, экспрессия которых в ЦНС зависит от области мозга и специфична для определенного типа нейронов и глиальных клеток. АКТ1 и АКТ3 представлены в основном в гиппокампе, АКТ2 — в астроцитах [26]. АКТ играет важную роль в контроле жизнедеятельности клеток, участвуя в регуляции экспрессии генов, ответственных за рост и метаболические процессы, клеточную выживаемость, ангиогенез, дифференцировку. Одним из ключевых инсулин-опосредуемых эффектов АКТ является транслокация в плазматическую мембрану транспортера глюкозы GLUT4, что обеспечивает захват глюкозы клетками [27]. Большая часть глюкозных транспортеров в ЦНС представлена нечувствительными к инсулину формами — GLUT1, GLUT2 и GLUT3 [27]. GLUT2, выявляемый в основном в аркуатных и паравентрикулярных ядрах и в латеральной области гипоталамуса, локализован совместно с глюкокиназой и рецептором 1 типа сульфонилмочевины SUR1, которые выполняют функции сенсоров глюкозы. Транспортер GLUT4 экспрессируется в ЦНС грызунов, но на сравнительно низком уровне. Он идентифицирован в двигательных ядрах спинного мозга, ядрах продолговатого мозга, мозжечке, базальных ганглиях, неокортексе, обонятельной луковице, гипоталамусе, гиппокампе [27]. GLUT4 в основном экспрессируется в нейронах, где он часто колокализован с GLUT3. Предполагают, что GLUT4 в головном мозге участвует в транспорте глюкозы при повышенной в ней потребности нейронов, в инсулинозависимой регуляции активных нейронных цепей и в центральной нервной регуляции гомеостаза глюкозы во всем организме. Повышенная потребность нейронов в энергии удовлетворяется за счет усиления синтеза АТФ. Потребность двигательных нейронов в энергии резко возрастает во время физической нагрузки, тогда как потребность нейронов гиппокампа в энергии возрастает в ответ на интеллектуальные задачи или

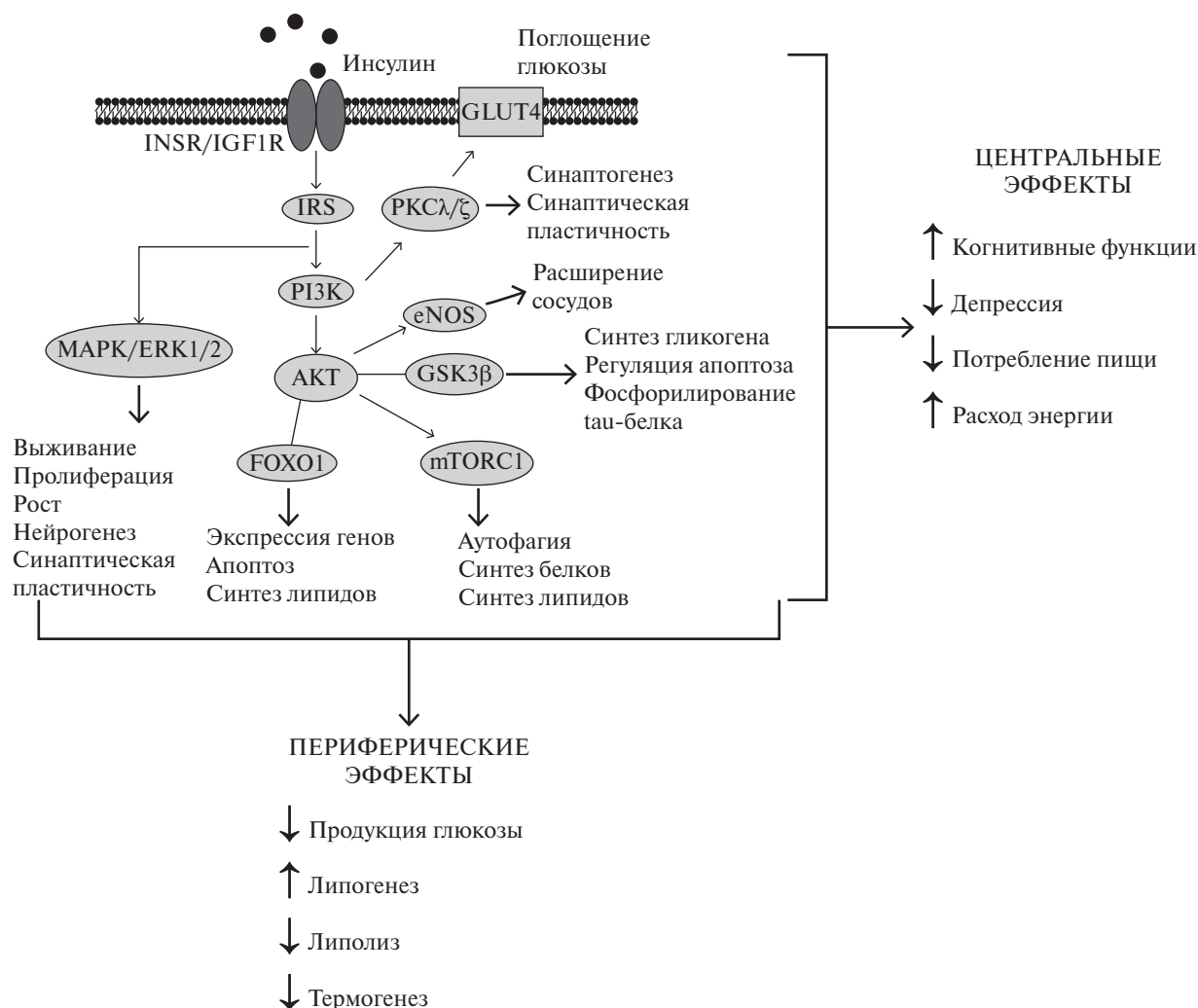


Рис. 1. Общая схема сигнальных путей, активируемых инсулином, и некоторые эффекты инсулина в ЦНС и на периферии.

Сокращения: INSR/IGF1R – рецептор инсулина и IGF-1; IRS – инсулин-рецепторный субстрат; PI3K – фосфатидилинозитол-3-киназа; AKT – серин/треонин-специфическая протеинкиназа B (AKT); mTORC1 – комплекс мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin complex) 1; GLUT4 – транспортер глюкозы 4-го типа; GSK3β – киназа-3β гликоген синтазы; FOXO1 – транскрипционный фактор FOX (forkhead box) семейства; PKC λ/ζ – протеинкиназа C λ/ζ-типов; eNOS – эндотелиальная изоформа NO-синтазы; MAPK/ERK1/2 – сигнальный путь митоген-активируемый протеинкиназ.

эмоциональный стресс, и эти процессы находятся под контролем инсулина [28]. В нейронах гиппокампа выявлены инсулин-чувствительные транспортеры GLUT8. Они активируются в условиях нарушенного метаболизма глюкозы, при гипергликемии и инсулиновом дефиците, что характерно для СД 1 типа [29].

Другой важной мишенью инсулина является каскад митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), включающий в качестве конечного эффекторного компонента киназы семейства ERK. Путь MAPK/ERK1/2 опосредует регуляцию активности множества транскрипционных факторов и эффекторных

белков [24]. Способность инсулина активировать MAPK/ERK1/2 путь обеспечивает взаимодействие инсулиновой системы с другими путями, включающими другие эффекторные компоненты каскада MAPK.

Имеется несколько механизмов негативной регуляции 3-фосфоинозитидного пути, что, с одной стороны, обеспечивает эффективный контроль реализуемых через него регуляторных эффектов инсулина и, с другой, может стать причиной ИР [30]. IRS-белки содержат сайты для фосфорилирования по остаткам серина и треонина, фосфорилирование которых с-Jun N-концевой киназой-1 (JNK1)

и другими протеинкиназами приводит к ингибированию IRS-белков и выключает их из передачи сигнала, что может приводить к ИР. Еще одним негативным регулятором инсулинового сигнала является протеинфосфотирозинфосфатаза 1B (PTP1B), которая дефосфорилирует INSR и IRS-белки, переводя их в неактивное состояние и препятствуя ответу клетки на инсулин [31]. Функции негативного регулятора 3-фосфоинозитидного пути может выполнять SH2-доменсодержащая инозитол-5'-фосфатаза 2 типа (SHIP2), которая экспрессируется в различных отделах мозга [32]. Повышение ее экспрессии обнаружено при эндокринных нарушениях и при старении, что указывает на ее роль в развитии центральной ИР при метаболических расстройствах и в пожилом возрасте.

Остановимся подробнее на центральных эффектах действия инсулина.

Нейропротекторное действие инсулина. Нейропротекторный эффект инсулина реализуется в основном через каскад PI3K/AKT/mTOR/p70-S6K-киназа. Следствием его активации является вызываемые инсулином ингибирование нейронального апоптоза, подавление β -амилоидной нейротоксичности и предотвращение накопления β -амилоидных фибрилл, а также снижение ОС и стресса эндоплазматического ретикулума [24]. Активируя 3-фосфоинозитидный путь, инсулин способен снижать аутофагическую гибель клеток, в том числе при патологических процессах, в частности при ишемии головного мозга [33, 34].

Инсулин мозга снижает негативное влияние ОС на нейроны, предотвращая в них митохондриальные дисфункции и восстанавливая окислительно-восстановительный баланс [35]. В условиях ОС в нейронах нарушается процессинг белков, ослабевают сигнальные каскады и нарушается транспорт нейромедиаторов и нутриентов, в том числе глюкозы. Стимулируя захват глюкозы и синтез пирувата, инсулин восстанавливает образование внутриклеточного пула АТФ, и это позволяет снабжать энергией ферменты антиоксидантной защиты и транспортеры [36]. Инсулин также снижает концентрацию внеклеточного глутамата, предотвращая эксайтотоксичность, которая является пусковым механизмом для нейродегенерации [37]. Инсулин подавляет апоптоз путем повышения содержания антиапоптотического белка Bcl-2 и снижения активности каспазы-3 [35].

Нейротрофическое действие инсулина. Инсулин является необходимым ростовым фактором в развивающемся мозге. Еще 40 лет назад было показано, что системное введение инсулина новорожденным крысам повышает интенсивность ростовых процессов в мозге [38]. В дальнейшем было обнаружено, что IRS2 опосредует многие эффекты инсулина на рост и дифференцировку нейронов, на разрастание, созревание и регенерацию

аксонов [39, 40]. Через посредство активации пути IRS/PI3K/mTOR в нейронах инсулин повышает экспрессию белка PSD-95, ответственного за синаптогенез и структурную реорганизацию нейронов [41]. Другим механизмом, через который инсулин реализует свое влияние на рост нейритов и формирование синапсов, является стимуляция экспрессии Tau-белка, который тесно ассоциирован с микротрубочками нейрональных клеток и вовлечен в процессы роста нейритов [42].

Нейромодуляторное действие инсулина. Способность инсулина взаимодействовать с большим числом нейромедиаторных систем мозга и влиять на их активность лежит в основе его нейромодуляторного действия. Показаны регуляторные эффекты инсулина на функциональную активность множества нейромедиаторных систем [43]: глутаматергические NMDA и AMPA-рецепторы [44], ионотропные GABA-рецепторы [6, 45], рецепторы катехоламинов и других биогенных аминов [46, 47]. Инсулин через посредство активации 3-фосфоинозитидного пути контролирует высвобождение нейрорепептидов и моноаминов, влияет на их транспорт и обратный захват в синаптической щели, регулирует функциональную активность рецепторов, специфичных для различных классов нейромедиаторов, контролирует активность ионных каналов [41].

Инсулин играет важную роль в регуляции расхода энергии, а также в контроле пищевого поведения и системы вознаграждения [7, 12]. Показана высокая плотность INSR в гиппокампе, гипоталамусе и мозжечке [24]. Инсулин стимулирует гипоталамическую анорексигенную сигнализацию, которая снижает поисковое поведение, в то время как ингибирование эффектов инсулина способствует анорексигенным эффектам, способствуя увеличению массы тела и усилению потребления пищи [21]. В мозжечке инсулин стимулирует GABA-ергическую ингибирующую активность, которая, как полагают, также участвует в регуляции пищевого поведения [48]. В связи с этим, ИР в центральных регуляторных отделах мозга приводит к ожирению и развитию депрессии, связанной с нарушениями системы вознаграждения. Следует отметить, что гиппокамп и мозжечок являются основными структурами мозга, где нарушается передача сигналов инсулина при БА, что указывает на потенциальную связь между центральной ИР, нейродегенерацией и когнитивным дефицитом [49].

Все вышесказанное свидетельствует о том, что инсулиновая система занимает одно из центральных мест в интегративной сети сигнальных систем мозга и играет исключительно важную роль в контроле нейрогенеза, синаптической пластичности, выживаемости нейронов. Вследствие этого нарушения в инсулиновой системе мозга самым неблагоприятным образом сказываются на

функционировании всей ЦНС и нарушают центральную регуляцию биохимических и физиологических процессов на периферии.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ КАК ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ

Широко обсуждается эволюционное значение возникновения феномена центральной ИР, поскольку ИР мозга описана при естественных физиологических процессах [50]. Сформулирована теория, согласно которой ИР мозга представляет собой транзитное состояние, которое возникло в ходе эволюции как физиологическая адаптация мозга для поддержания нормогликемии при воздействии экстремальных физических нагрузок, холода [51], инфекций [52, 53], при ограничении пищевого рациона и при голодании [51]. Так голодание приводит к запуску глюконеогенеза в печени, липолизу в белом и буром жире, усилению термогенеза, что позволяет в наиболее экономном режиме переждать дефицит пищевых ресурсов [51, 54]. Повышение уровня провоспалительных цитокинов при инфекционных заболеваниях на время ослабляет инсулиновую сигнализацию в нервных клетках, что также вносит вклад в развитие ИР. Воздействие неблагоприятных факторов окружающей среды и инфекционные заболевания не приводят к системной ИР, и это свидетельствует о том, что ИР мозга не обязательно вызывает системную ИР [8]. С наступлением благоприятного периода происходит восстановление чувствительности тканей мозга к инсулину, и это не приводит к нарушению метаболизма. Однако в настоящее время это эволюционное преимущество вносит негативный вклад в развитие ИР мозга и ассоциированных с ней патологий.

ЦЕНТРАЛЬНАЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ПРИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЯХ – СВИДЕТЕЛЬСТВА И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

Нарушение инсулинового сигнального пути в мозге до недавнего времени связывали в основном с СД 1 типа, с характерным для него острым дефицитом инсулина, в том числе в ЦНС. В меньшей степени были изучены нарушения инсулинового сигналинга при СД 2 типа. Было принято считать, что нарушения в инсулиновых каскадах при ожирении и СД 2 типа происходят в основном в периферических тканях, в то время как в ЦНС чувствительность нейронов к инсулину сохраняется или претерпевает небольшие изменения [1, 4, 8, 24].

В дальнейшем было обнаружено, что центральная ИР выявляется как в условиях метаболического синдрома и СД 2 типа, так и при нейродегенеративных заболеваниях, причем по этиологии, молекулярным механизмам и клиническим последствиям она отличается от периферической ИР [9]. Более того БА часто рассматривают как СД 3 типа. У пациентов с поздними стадиями БА отмечают выраженные признаки нарушений инсулинового сигналинга в ЦНС, в большинстве случаев не связанные или слабо связанные с изменениями периферического метаболизма, характерными для СД 2 типа. На протяжении длительного времени центральная ИР, более характерная для СД 3 типа, и периферическая ИР, типичная для СД 2 типа, могут развиваться и существовать независимо друг от друга [9, 49]. В то же время снижение инсулиновой чувствительности в мозге быстро приводит к нарушению центральной регуляции периферического метаболизма и вызывает дисфункцию панкреатических β -клеток, результатом чего могут стать СД 2 типа и метаболический синдром. Другими словами, СД 2 типа является фактором риска для развития СД 3 типа (БА), и наоборот [1].

Важную роль в развитии ИР в мозге играют нарушения в инсулиновых сигнальных каскадах, вызванные изменениями активности INSR, IRS-белков и компонентов 3-фосфоинозитидного пути [2, 25, 26]. Создание и изучение линии мышей, нокаутных по INSR A-типа в нейрональных клетках (NIRKO), пролило свет на центральные механизмы функционирования инсулинового пути. У этих грызунов наблюдается гиперфагия и развивается зависимое от диеты предиабетическое состояние, для которого характерны повышенные массы тела, системная ИР, слабо выраженная гипергликемия, повышение концентрации инсулина, лептина и триглицеридов в крови [55, 56]. NIRKO-мыши демонстрируют тревожное поведение с изменением обмена дофамина, что свидетельствует об участии инсулинового сигналинга в регуляции дофаминергических нейронов [57]. У мышей, нокаутных по рецептору IGF-1 в гиппокампе и амигдале, повышается тревожность, нарушается системный гомеостаз глюкозы, а нокаут обоих рецепторов (INSR, рецептор IGF-1) в гиппокампе приводит к нарушению пространственной памяти [58]. Нарушение пространственной памяти и долговременной потенциации отмечено и при внедрении в гиппокамп лентивирусной конструкции, экспрессирующей антисмысловую последовательность, которая снижает экспрессию INSR, что свидетельствует о развитии ИР гиппокампа при дефиците INSR [59].

Ослабление активности инсулинового пути способствует нейродегенерации. В мозге NIRKO-мышей нарушена активность PI3K, и это приводит к снижению фосфорилирования АКТ-киназы,

результатом чего является усиление гиперфосфорилирования ассоциированного с микротрубочками Тау-белка, ответственного за развитие нейродегенерации, в том числе при БА [56, 60]. Другим свидетельством вклада ослабления инсулинового сигналинга в развитие нейродегенерации является то, что в гиппокампе *irs2*-дефицитных мышей повышалась плотность нейрофибриллярных клубков, содержащих гиперфосфорилированный Тау-белок [39]. Имеются клинические данные о снижении экспрессии и фосфорилирования INSR и ослаблении инсулиновых каскадов в мозге пациентов с СД 2 типа и БА [21, 26, 40]. Снижение экспрессии и активности IRS-белков, в том числе IRS-1, обнаружено у пациентов с БА, что приводит к ослаблению PI3K-каскада и нарушению экспрессии генов, ответственных за нейрогенез, нейропротекцию и нейродифференцировку [61].

В пользу взаимосвязи между нарушениями в PI3K-пути и центральной ИР свидетельствуют данные, полученные при изучении мелатониновой сигнализации в мозге. Регуляция мелатонином углеводного гомеостаза включает его связывание с мелатониновыми рецепторами супрахиазматического ядра гипоталамуса, регулирующего циркадные ритмы, ведущее к активации IRS-1 и нижележащих компонентов 3-фосфоинозитидного пути [62]. Подавление мелатонинового сигналинга с помощью антагонистов мелатониновых рецепторов и интрацеребральное введение ингибитора PI3K ослабляло ингибирующее влияние мелатонина на глюконеогенез в печени, следствием чего было усиление ИР мозга и ИР на периферии [63]. Снижение уровня мелатонина отмечено у пациентов с предиабетическими состояниями, метаболическим синдромом и СД 2 типа [64]. Эти данные указывают на тесную взаимосвязь между нарушениями циркадного ритма и развитием центральной ИР, в основе чего лежит ослабление мелатониновых путей в гипоталамусе, регулирующих активность PI3K и зависимых от нее транскрипционных факторов, контролируемых инсулином мозга [64].

Важную роль в развитии ИР в ЦНС играет усиление провоспалительных процессов в мозге, являющееся следствием ОС, гиперинсулинемии, гипергликемии, дислипидемии, аутоиммунных процессов, инфекционных заболеваний, ишемических и травматических повреждений [10, 11, 37]. Ряд авторов рассматривают нейровоспаление, как основную причину центральной ИР и возникающих вследствие этого нейрональных дисфункций [65, 66]. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов изменяет синаптическую пластичность нейронов гиппокампа и нарушает пространственную память и обучение [66]. Провоспалительные цитокины запускают сигнальные каскады, подавляющие активность инсулиновой системы. Это обусловлено активацией ими JNK-киназ, которые

фосфорилируют IRS-белки по ингибирующим сайтам [67]. Наряду с цитокинами, JNK-киназы могут активироваться свободными жирными кислотами и факторами стресса эндоплазматического ретикулума [65].

Другим механизмом влияния провоспалительных цитокинов на инсулиновую чувствительность является активация ими негативных регуляторов инсулинового сигналинга — белков SOCS-семейства, которые дефосфорилируют IRS-1 и IRS-2 и вызывают их деградацию в протеосомах [24, 30]. Определенный вклад в развитие центральной ИР вносит индуцибельная изоформа NO-синтазы (iNOS), активируемая провоспалительными цитокинами и бактериальными липополисахаридами [68, 69]. iNOS опосредует S-нитрозилирование сигнальных молекул, в частности INSR и АКТ в гипоталамусе, и тем самым ослабляет проведение сигнала инсулина и способствует развитию ожирения [69]. Нокаут гена, кодирующего iNOS, предотвращает развитие ИР [68]. Таким образом, активация белков SOCS-семейства и iNOS может вносить существенный вклад в центральную ИР, индуцируемую провоспалительными факторами.

Активные формы кислорода, при избытке которых развивается ОС, в норме участвуют в регуляции активности большого числа сигнальных путей, в том числе инсулиновых [70]. Мозг особенно чувствителен к окислительному повреждению из-за высокой скорости утилизации нервными клетками кислорода и относительно низкой антиоксидантной активности по сравнению с другими тканями, поэтому ОС пагубно сказывается на функциональном состоянии нервной ткани [71]. ОС сопровождает множество заболеваний, поскольку его возникновение связано с изменением фундаментальных клеточных процессов, и вносит вклад в развитие ИР мозга. В ряде работ показана индукция церебральной ИР при усилении ОС и изменении экспрессии генов и активности антиоксидантов, а также при повышении уровня продуктов окисления белков, липидов и ДНК [71, 72]. Нарушение работы митохондрий в гипоталамусе путем нокаута гена шаперона Hsp60 достаточно, чтобы вызвать дисфункцию митохондрий, усиление окислительного стресса и центральную ИР [73].

В настоящее время центральная ИР показана как при эндокринных нарушениях и БА, так и при различных неврологических патологиях и процессах, и этот список продолжает увеличиваться. В таблице 1 суммированы механизмы, лежащие в основе возникновения центральной ИР, при некоторых неврологических заболеваниях и психических расстройствах.

Неврологические нарушения (биполярные расстройства, депрессия, шизофрения). Нарушение передачи инсулинового сигнала вовлечено в патофизиологию биполярных расстройств (БР) [74, 75].

Табл. 1. Основные механизмы возникновения центральной инсулиновой резистентности при психических и неврологических расстройствах

Патология	Основные механизмы
Психические расстройства (депрессия, биполярные расстройства, шизофрения)	Патологическое состояние сигнальной сети мозга, нарушение метаболизма, развитие инсулинорезистентности мозга.
Наркоз и послеоперационный период	Угнетение работы мозга, гипергликемия при индукции наркоза, острое воспаление, окислительный стресс, центральная инсулинорезистентность как физиологическая адаптация к голоданию.
Травматические и ишемические повреждения мозга	Нейровоспаление, митохондриальная дисфункция, окислительный стресс.
Когнитивный дефицит и болезнь Альцгеймера	Дисфункция функциональной активности IRS-1 вследствие β -амилоид-зависимого нейровоспаления. Наличие метаболических нарушений, увеличивающее риск возникновения инсулинорезистентности.

Кроме того, метаболические нарушения, СД 2 типа и ожирение, широко распространены при БР, а у лиц с БР вероятность развития СД 2 типа в два раза выше [74]. Применение интраназально вводимого инсулина (ИВИ) и сенситизаторов инсулинового сигналинга, пиоглитазона и лираглутида, при лечении БР, привело к различным результатам [76–78]. Так ИВИ улучшал когнитивные функции у пациентов с БР [76], в то время как пиоглитазон при биполярной депрессии продемонстрировал недостаточную активность в качестве антидепрессанта [78]. Следует, однако, отметить, что существенным ограничением этого направления исследований является измерение только периферической, а не центральной чувствительности к инсулину, тогда как по имеющимся данным между ними нельзя ставить знак равенства.

Инсулин модулирует дофаминергические мезолимбические пути, отвечающие за мотивацию и вознаграждение. Нарушение этого механизма снижает эффективность дофаминовой сигнальной трансдукции, обмен и обратный захват дофамина [79]. В дофаминергических нейронах вентрального стриатума ослабление инсулинового сигналинга было ассоциировано с симптомами депрессии, в то время как ИР в амигдале вызывает повышенное стремление к вознаграждению [80, 81]. Наличие ИР мозга у людей с диагностированной депрессией приводит к более высокому уровню ангедонии, что проявляется в активации поискового поведения и в увеличении количества потребляемой пищи, в отличие от пациентов с депрессией, но без ИР мозга [82].

При шизофрении, как и при БР, и депрессии, часто наблюдается симптомокомплекс, характерный для метаболических нарушений. Хотя обычно это связывают с побочными эффектами

психотических препаратов, но нарушения периферического метаболизма у первично диагностированных лиц, не принимающих лекарственные препараты, также широко распространены [83]. В патогенез шизофрении вовлечены следующие механизмы: нарушение функций дофаминергической и глутаматергической нейромедиаторных систем [84], системные и центральные провоспалительные процессы [85], нарушение энергетического метаболизма и обмена глюкозы [86]. Ослабление активности инсулиновой системы мозга вследствие центральной ИР может вносить значимый вклад в развитие шизофрении [43]. По данным анализа *post mortem*, у пациентов с шизофренией описано снижение экспрессии INSR и нижележащих компонентов инсулинового сигналинга во фронтальной коре [87, 88]. У лиц с шизофренией снижена визуально-пространственная память, что коррелирует с нарушением потребления глюкозы тканями мозга и появлением маркеров ИР во внеклеточных везикулах нейронального происхождения [89].

Когнитивные расстройства вследствие наркоза. Когнитивные расстройства и послеоперационный делирий являются одними из наиболее распространенных послеоперационных осложнений, и они связаны, как с хирургическим вмешательством, так и с длительным наркозом. Патофизиология этих процессов изучена недостаточно, но считается, что их основными механизмами являются нарушение нейроэндокринной регуляции, нейровоспаление, нарушение связности нейронных сетей, а также ишемическое повреждение, вызванное снижением мозгового кровотока [90]. В литературе описано не только возникновение центральной ИР вследствие индукции наркоза, но и усугубление текущей ИР в послеоперационный период [91]. Известно, что

наркоз приводит к гипергликемии, вследствие чего снижается ответ мозга на инсулин, и это сопровождается ростом уровня провоспалительных цитокинов и нейровоспалением [91].

Появление транзиторной ИР может быть обусловлено длительным голоданием перед операционным вмешательством. Предоперационная углеводная нагрузка становится все более частой хирургической практикой, поскольку может предотвратить состояние ИР, возникающее из-за стресса и голодания [92]. Об участии инсулиновой системы нейронов в патогенезе когнитивных нарушений в послеоперационный период свидетельствуют исследования эффектов ИВИ при длительном наркозе [2]. Положительное действие ИВИ на когнитивные функции показано не только у грызунов [93–96], но и в клинических испытаниях [97]. Механизмы действия ИВИ при длительном наркозе связаны с уменьшением гиперфосфорилирования Тау-белка [93–95], восстановлением экспрессии нейротрофического фактора мозга BDNF и ряда других синаптических белков [95, 96], а также с противовоспалительным эффектом ИВИ [97].

Травматические и ишемические повреждения ЦНС. Травмы мозга и церебральная ишемия, различающиеся по этиологии, имеют сходный патогенез и приводят к когнитивному дефициту [98]. Нейровоспаление, митохондриальная дисфункция и ОС в этом случае приводят к развитию ИР мозга, однако, эти процессы еще требуют дальнейшего исследования.

Активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатической вегетативной нервной системы вследствие травмы головного мозга является причиной гипергликемии. Это обусловлено тем, что повышение продукции кортикостероидов, катехоламинов и глюкагона способствует увеличению выработки глюкозы и снижению секреции инсулина поджелудочной железой [99–101]. У животных с экспериментальной травмой мозга было обнаружено снижение чувствительности мозга к инсулину, что может быть следствием эксайтотоксичности глутамата, вызванной травматическим воздействием и активацией провоспалительных процессов в головном мозге [100, 102, 103]. При однократном травматическом воздействии снижение чувствительности мозга к инсулину наблюдается в течение 7 дней, а при повторной травме — в сроки до 28 дней [102, 104]. Даже через 4 месяца после травматического воздействия поглощение глюкозы в зонах мозга, ответственных за когнитивные функции, снижается, что указывает на отставленные эффекты травмы головного мозга на глюкозный гомеостаз в ЦНС [105]. При этом наблюдается региональная специфичность развития ИР при травматических повреждениях мозга, о чем свидетельствует разная степень снижения

поглощения глюкозы в стриатуме и в гиппокампе, которая положительно коррелирует с ухудшением пространственной памяти [105]. Сопутствующие эндокринные патологии, а также системная и центральная ИР ухудшают последствия травмы головного мозга и снижают восстановительный потенциал нервной ткани. Повреждение мозга у мышей с ожирением сопровождается ослаблением стимулирующего воздействия инсулина на АКТ-зависимый путь, выраженным нейровоспалением, значительным ухудшением способности к обучению, резким ухудшением памяти и тяжелым тревожно-депрессивным состоянием [102].

В контексте исследования ишемического повреждения мозга основное внимание исследователей сосредоточено на изучении влияния периферической ИР, имеющейся у пациента в момент инсульта, поскольку она является фактором риска инсульта. Наличие ИР повышает риск повторного инсульта, ухудшает его исход и увеличивает смертность [106]. По данным множества клинических исследований сделаны следующие выводы. ИР тесно связана с возникновением ишемического инсульта, коррелирует с ранним ухудшением неврологического статуса у пациентов, перенесших инсульт, постинсультной депрессией и заболеванием мелких сосудов головного мозга [106].

Клинические исследования центральной ИР при инсульте отсутствуют. Однако результаты экспериментальных исследований показывают, что ухудшение передачи инсулинового сигнала и снижение активации АКТ-киназы вследствие ИР ухудшает исход инсульта, не позволяя реализовать нейропротекторный механизм АКТ-зависимого пути. У мышей с нейрон-специфичным нокаутом INSR отмечено снижение активации АКТ и повышение фосфорилирования Тау-белка, что, тем не менее, не приводит к дефициту памяти и образованию амилоидных бляшек [39]. В то же время при диета-индуцированной ИР у мышей обнаруживается корреляция между ослаблением АКТ-сигналинга и увеличением образования амилоидных бляшек, что сопровождается ухудшением пространственной памяти [107]. У диабетических мышей BKS-db/db и у ob/ob мышей, генетически предрасположенных к ожирению, продемонстрировано увеличение зоны инфаркта и повышение когнитивного дефицита по сравнению с недиабетическими животными, и это связывают с центральной ИР [108].

По данным экспериментов на клеточных культурах при моделировании ИР в нейронах коры головного мозга, длительное воздействие инсулина усиливает активацию АКТ-киназы, но значительно ослабляет ответ клеток на последующую кратковременную обработку инсулином, что приводит к снижению нейропротекторного эффекта гормона. Тем самым, центральная ИР усугубляет

ишемическое повреждение головного мозга, ослабляя фосфорилирование АКТ-киназы [109].

Одним из следствий ИР является ухудшение работы микрососудистого русла и повышение вероятности тромбоза [110]. Наличие ИР в эндотелиоцитах препятствует реализации инсулин-зависимой активации NO-синтазы и ухудшает вазодилатацию сосудов. Более того, в этих клетках показана активация MAPK-сигнального пути и повышение вследствие этого продукции эндотелина-1, мощного вазоконстриктора, что ухудшает способность к увеличению мозгового кровотока при возникающей ишемии головного мозга [110].

Ослабление инсулиновой сигнализации при церебральной ишемии может возникать вследствие развития митохондриальной дисфункции, ОС и нейровоспаления [111]. И эти факторы могут как усиливать предшествующую инсульту ИР мозга, так и заложить основы для развития ИР нервной ткани *de novo*.

СИМПТОМЫ ИР МОЗГА, ДИАГНОСТИКА И ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

Для описания симптомов ИР мозга можно обратиться к данным пациентов с СД 2 типа, БА и данным экспериментов на животных с нейрон-специфичным нокаутом гена INSR. Среди симптомов можно выделить нарушение баланса пищевого поведения в сторону переедания, нестабильный эмоциональный фон, депрессивное состояние, ухудшение когнитивных функций, в том числе пространственной памяти, нарушение терморегуляции [2, 4, 9, 40].

На данный момент не существует прямых лабораторных методов диагностики центральной ИР, а также не определены диагностические маркеры для ее характеристики. В экспериментах используют широкий спектр диагностических подходов от физических методов до биохимических, например, исследование уровней глюкозы и инсулина в крови в ответ на ИВИ, потребление пищи,

Табл. 2. Современные подходы для фармакологической коррекции центральной инсулиновой резистентности при эндокринных и неврологических расстройствах

Подход/механизм	Препарат	Применение
Восстановление уровня инсулина в ЦНС	Интраназально вводимый инсулин	Доклинические и клинические испытания
	Аналоги инсулина быстрого действия	Применяются
Применение ингибиторов инсулиндеградирующего фермента	Низкомолекулярные агенты	Доклинические испытания
Ингибирование работы негативных регуляторов сигналинга инсулина	Ингибиторы РТР1В-фосфатазы (тродусквемин, кларамин)	Клинические испытания
Регуляция работы периферической нервной системы (вероятный механизм)	Ингибиторы натрий-зависимого переносчика глюкозы 2 типа (эмпаглифлозин, дапаглифлозин)	Применяются
Повышение чувствительности к эндогенному инсулину, модуляция работы инсулиновой сигнальной системы	Метформин	Применяется
	Производные тиазолидиндионов	Применяются
	Бромокриптин	Применяется
	Мелатонин	Клинические испытания
	Аналоги глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы дипептидил пептидазы-4	Применяются
	Аналоги амилина (прамлинтид)	Применяются
	Аналоги лептина (метрелептин)	Применяются
Иммуносупрессивная терапия	Инфликсимаб, адалимумаб	Клинические испытания

оценка содержания инсулина в СМЖ [14, 112]. Интенсивно разрабатываются тест-системы для исследования наличия компонентов инсулиновой сигнальной системы в крови на основе внеклеточных экзосом нейронального происхождения.

В исследованиях на людях широко применяются современные методы нейровизуализации, функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), магнитоэнцефалография (МЭГ). Основным методом исследования центральной ИР на данный момент является фМРТ, которая имеет высокую разрешающую способность и позволяет исследовать не только кортикальные структуры, но и подкорковые. С помощью фМРТ описано региональное действие инсулина [113], в том числе на структуры мозга, регулирующие систему вознаграждения, пищевое поведение и когнитивные функции, нарушения которых связывают с развитием центральной ИР [113, 114]. С помощью МЭГ были изучены эффекты инсулина на активность нейронов, исследованы корреляции между действием инсулина и массой тела, метаболическими и генетическими факторами и развитием ИР в ЦНС [115, 116]. ПЭТ используют для оценки потребления мозгом глюкозы при действии инсулина [117], поскольку наличие центральной ИР снижает потребление глюкозы клетками нервной ткани.

Следует отметить, что концепция центральной ИР и ее вовлеченности в патогенез эндокринных и неврологических нарушений пересматривается, и на данный момент нарабатывается экспериментальная и клиническая база для коррекции ИР мозга и ассоциированных с ней расстройств. В качестве методов коррекции патологического состояния инсулиновой системы в ЦНС могут быть применены подходы, реализуемые для лечения периферической ИР. Среди них выделяют контроль рациона, увеличение физической нагрузки, снижение психоэмоционального стресса и соблюдения режима работы-отдыха, отказ от вредных привычек, а также медикаментозную терапию препаратами с изученным центральным действием.

Основные подходы к медикаментозной терапии объединены в таблице 2 [2, 8, 118]. Среди них можно выделить восстановление уровня инсулина в ЦНС с помощью периферического или центрального введения инсулина или при применении ингибиторов инсулиндеградирующего фермента; ингибирование работы негативных регуляторов сигналинга инсулина; регуляцию работы периферической нервной системы, направленную на повышение чувствительности нисходящих сигналов инсулина из регуляторных отделов мозга; повышение чувствительности INSR к эндогенному инсулину; модуляцию работы инсулиновой сигнальной системы путем изменения функционирования

других нейромедиаторных и нейрогормональных систем (в том числе лептиновой и меланокортиновой систем мозга); иммуносупрессивную терапию для снятия нейровоспаления.

Остановимся более подробно на применении ИВИ при коррекции ИР ЦНС, которое на протяжении вот уже полутора десятков лет интенсивно изучается в нашей лаборатории молекулярной эндокринологии и нейрохимии ИЭФБ РАН [2].

ПРИМЕНЕНИЕ ИНТРАНАЗАЛЬНО ВВОДИМОГО ИНСУЛИНА ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ИР

Сходство патологических механизмов, лежащих в основе острых и хронических повреждений головного мозга, предполагает, что лекарственное средство с комплексным воздействием, предотвращающее развитие этих процессов, может быть эффективным универсальным препаратом для терапии различных поражений мозговой ткани и предотвращения возможных осложнений [2, 119]. В этом отношении применение ИВИ может быть весьма эффективным для восстановления уровня инсулина в ЦНС и чувствительности нервной ткани к инсулину.

За последние десятилетия интраназальный способ введения приобретает особую актуальность для доставки лекарственных веществ в ЦНС. Более 30 лет назад William H. Frey II впервые предложил использование интраназального введения различных веществ, гормонов, белков и ростовых факторов, и в том числе инсулина, для лечения БА и других заболеваний ЦНС [120]. К настоящему моменту описаны и проанализированы более 50 клинических испытаний ИВИ при различных патологиях ЦНС (<https://clinicaltrials.gov/>). Из полученных результатов можно сделать вывод, что применение ИВИ не вызывает опасений в отношении кратких и долгосрочных побочных эффектов [2, 14, 119].

ИВИ обеспечивает неинвазивную прямую доставку инсулина в головной мозг, минуя ГЭБ, что позволяет избежать потенциальных системных побочных эффектов, связанных со снижением уровня глюкозы в крови. После распыления в носовой полости инсулин проникает в ЦНС с помощью внутриклеточного транспорта посредством связывания с INSR и с помощью внеклеточного транспорта с током межклеточной жидкости. Исследования на животных показали, что поступление ИВИ вызывает активацию INSR и повышает фосфорилирование АКТ по активирующим фермент сайтам, причем действие инсулина является специфичным для определенных отделов мозга, что обусловлено различной плотностью распределения в них INSR [121]. Использование ИВИ приводит к быстрому повышению уровня инсулина в СМЖ без заметных изменений периферического

уровня инсулина, и это позволяет предположить, что инсулин при интраназальном введении в основном остается в ЦНС [121].

ИВИ показал обнадеживающие результаты в клинических испытаниях при терапии БА, приводя к снижению ИР, улучшению когнитивных функций у пациентов [14]. Тем не менее, необходимо учитывать, что длительное и интенсивное введение инсулина в головной мозг может вызвать усиление уже существующей ИР в ЦНС и другие побочные эффекты, поэтому необходимо оптимизировать дозы и схему введения гормона.

В клинических испытаниях ИВИ отмечено его положительное действие на контроль массы тела, пищевое поведение, настроение и когнитивные функции не только у здоровых субъектов, но и при СД 2 типа, БА, мягком когнитивном дефиците [14, 121, 122]. Интересным является улучшение различных видов памяти при терапии ИВИ. Одним из возможных механизмов восстановления памяти может быть воздействие инсулина на функциональные взаимосвязи между обоими полушариями, что было показано у пациентов с СД 2 типа [123]. Улучшение мозгового кровотока и повышение потребления глюкозы нервными клетками может быть другим аспектом положительного влияния ИВИ на память и другие когнитивные процессы [14]. Более того, длительное применение ИВИ у здоровых людей оказывает антидепрессантное действие, что проявляется в повышении уверенности в себе, улучшении психоэмоционального состояния и снижении тревожности [47]. Учитывая, что ИВИ оказывает стимулирующее действие на когнитивные процессы и что когнитивные нарушения признаны основными симптомами депрессии, данный фармакологический подход может представлять собой новую стратегию для комбинированного использования с доступными в настоящее время антидепрессантами.

Весьма перспективным является применение ИВИ при церебральной ишемии. Клинические испытания ИВИ при этой патологии отсутствуют, а экспериментальные данные о механизмах действия и эффективности ИВИ при ишемии головного мозга немногочисленны и ограничены в основном нашими работами [34, 124–126]. По имеющимся данным, ИВИ оказывает выраженное нейропротекторное действие при ишемии, обусловленное активацией PI3K/AKT-сигнального пути. Об этом свидетельствует снижение гибели нервных клеток в гиппокампе и коре головного мозга крыс, перенесших церебральную ишемию-реперфузию [34, 127]. Нами показано, что действие ИВИ направлено на снижение ОС и повышение экспрессии ферментов антиоксидантной защиты [125]. Другими авторами установлено повышение потребления глюкозы мозгом у крыс, получавших ежедневно ИВИ, после перенесенной

травмы мозга, что указывает на стимулирующее влияние инсулина на процесс потребления глюкозы в ЦНС, тем более что травматические повреждения также могут сопровождаться центральной ИР [128]. В модели геморрагического инсульта ИВИ снижает метаболический дистресс у мышей, уменьшая соотношение лактат/пируват и повышая уровень глюкозы в спинномозговой жидкости [124], что указывает на нейропротекторный эффект инсулина мозга при инсульте различной этиологии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, необходимо отметить, что функционирование инсулиновой сигнальной системы в мозге и природа центральной ИР еще до конца не изучены, и это обусловлено целым рядом причин. Во-первых, несмотря на общее структурно-функциональное сходство с инсулиновой системой на периферии, инсулиновая система в нейронах имеет ряд значимых отличий, которые состоят не только в иной преобладающей форме INSR, в преобладании IRS2 над IRS1 и в особенностях паттерна нейрональных внутриклеточных эффекторов, но и в существенно отличающейся от периферических тканей архитектуре сигнальных каскадов мозга, которые взаимодействуют между собой и, тем самым, в значительной степени определяют функциональную активность друг друга. Тем самым, причинами ИР мозга могут быть не изменения в собственно инсулиновом сигнальном каскаде, а изменения во взаимодействии его компонентов (как на рецепторном, так и на пострецепторном уровнях) с компонентами других сигнальных систем. Именно этим предопределяется более широкий спектр регуляторных влияний инсулина в мозге в сравнении с периферией. Во-вторых, концентрация инсулина в мозге существенно выше, чем на периферии, а функции инсулина в мозге не менее критичны для жизнедеятельности организма, и это заставляет природу использовать широкий спектр молекулярных механизмов, направленных на предотвращение развития ИР в ЦНС. Эти механизмы в настоящее время не до конца понятны, а попытки экстраполировать на ЦНС более изученные и, в какой-то степени, более простые механизмы развития периферической ИР не всегда релевантны, а в ряде случаев могут быть и ошибочными. В-третьих, до сих пор не поняты причинно-следственные связи между ИР мозга и развитием неврологических и нейродегенеративных заболеваний. Так, например, БА может приводить к развитию метаболического синдрома и диабетической патологии, в то время как при СД 2 типа с высокой частотой развиваются признаки деменции, и в основе этих переходов лежит развитие центральной ИР, но ее причины в каждом случае совершенно разные. Соответственно и терапия связанных с центральной ИР неврологических

расстройств должна существенно отличаться от таковой для метаболических заболеваний, ассоциированных с периферической ИР, и учитывать этиологию и патогенез конкретного неврологического расстройства. Решение всех этих проблем — прерогатива ближайших десятилетий, и несомненно, что дальнейшее изучение инсулиновой системы мозга и центральной ИР являются ключом к их решению.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Исследование выполнено при поддержке гранта Российского научного фонда (проект № 23-75-01083).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Shpakov A.O., Derkach K.V., Berstein L.M. // *Future Sci. OA*. 2015. V. 1. № 1(3). P. FSO25.
2. Shpakov A.O., Zorina I.I., Derkach K.V. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 4. P. 3278.
3. Lozinski E., Frohlich L.J. // *Edinb. Med. J.* 1942. V. 49. № 2. P. 137.
4. Rhea E.M., Banks W.A., Raber J. // *Biomedicines*. 2022. V. 10. № 7. P. 1582.
5. Chan K., Wong F.S., Pearson J.A. // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022. V. 202213. P. 920261.
6. Chen W., Cai W., Hoover B., Kahn C.R. // *Trends Neurosci.* 2022. V. 45. № 5. P. 384–400.
7. Agrawal R., Reno C.M., Sharma S., Christensen C., Huang Y., Fisher S.J. // *Am. J. Physiol.-Endoc. M.* 2021. V. 321 № 1. P. E156–E163.
8. Scherer T., Sakamoto K., Buettner C. // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2021. V. 17. № 8. P. 468–483.
9. Hölscher C. // *Expert Opin. Investig. Drugs*. 2020. V. 29. № 4. P. 333–348.
10. Bhusal A., Rahman M.H., Suk K. // *Cell. Mol. Life Sci.* 2021. V. 79. № 1. P. 32.
11. Ghowsi M., Qalekhani F., Farzaei M.H., Mahmudii F., Yousofyand N., Joshi T. // *BioMedicine*. 2021. V. 11. P. 13–22.
12. Milstein J.L., Ferris H.A. // *Mol. Metab.* 2021. V. 52. P. 101234.
13. Pomytkin I., Pinelis V. // *Life (Basel)*. 2021. V. 22. № 11(3). P. 262.
14. Hallschmid M. // *J. Neuroendocrinol.* 2021. V. 33. № 4. P. e12934.
15. Rhea E.M., Banks W.A. // *Front. Neurosci.* 2019. V. 13. P. 521.
16. Beddows C.A., Dodd G.T. // *J. Neuroendocrinol.* 2021. V. 33. P. e12947.
17. Gray S.M., Barrett E.J. // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2018. V. 315. № 2. P. C125–C136.
18. Kern W., Benedict C., Schultes B., Plohr F., Moser A., Born J., Fehm H.L., Hallschmid M. // *Diabetologia*. 2006. V. 49. № 11. P. 2790–2792.
19. Heni M., Schöpfer P., Peter A., Sartorius T., Fritsche A., Synofzik M., Häring H.U., Maetzler W., Hennige A.M. // *Acta Diabetol.* 2014. V. 51. № 4. P. 679–681.
20. Sartorius T., Peter A., Heni M., Maetzler W., Fritsche A., Häring H.U., Hennige A.M. // *PLoS One*. 2015. V. 12. № 10(5). P. e0126804.
21. Kullmann S., Valenta V., Wagner R., Tschritter O., Machann J., Häring H.U., Preissl H., Fritsche A., Heni M. // *Nat. Commun.* 2020. V. 15. № 11(1). P. 1841.
22. Dakic T., Jevdjovic T., Lakic I., Ruzicic A., Jasnic N., Djurasevic S., Djordjevic J., Vujovic P. // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. V. 24. № 7. P. 6586.
23. Pertseva M.N., Shpakov A.O. // *J. Evol. Biochem. Physiol.* 2002. V. 38. P. 547–561.
24. White M.F., Kahn C.R. // *Mol. Metab.* 2021. V. 52. P. 101304.
25. Fruman D.A., Chiu H., Hopkins B.D., Bagrodia S., Cantley L.C., Abraham R.T. // *Cell*. 2017. V. 10. № 170(4). P. 605–635.
26. Sharma M., Dey C.S. // *Cell Mol. Life Sci.* 2021. V. 78. № 23. P. 7873–7898.
27. Koepsell H. // *Pflugers Arch.* 2020. V. 472. № 9. P. 1299–1343.
28. Rangaraju V., Calloway N., Ryan T.A. // *Cell*. 2014. V. 156. P. 825–835.
29. Piroli G.G., Grillo C.A., Hoskin E.K., Znamensky V., Katz E.B., Milner T.A., McEwen B.S., Charron M.J., Reagan L.P. // *J. Comp. Neurol.* 2002. V. 452. P. 103–114.
30. Sharma M., Yadav Y., Dey C.S. // *J. Endocrinol.* 2023. V. 260. № 1. P. e230151.
31. Bakke J., Haj F.G. // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2015. V. 37. P. 58–65.
32. Thomas M.P., Erneux C., Potter B.V. // *Chem-biochem*. 2017. V. 18. № 3. P. 233–247.
33. Valencia M., Kim S.R., Jang Y., Lee S.H. // *Biomol. Ther.* 2021. V. 29. № 6. P. 605–614.
34. Zakharova I.O., Bayunova L.V., Avrova D.K., Avrova N.F. // *J. Evol. Biochem. Phys.* 2024. V. 60. P. 57–71.
35. Zakharova I.O., Sokolova T.V., Bayunova L.V., Zorina I.I., Rychkova M.P., Shpakov A.O., Avrova N.F. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. № 15. P. 3702.
36. Duarte A.I., Proença T., Oliveira C.R., Santos M.S., Rego A.C. // *Diabetes*. 2006 V. 55. № 10. P. 2863–2870.

37. Lioutas V.A., Alfaro-Martinez F., Bedoya F., Chung C.C., Pimentel D.A., Novak V. // Transl. Stroke Res. 2015. V. 6. № 4. P. 264–275.
38. Roger L.J., Fellows R.E. // Endocrinol. 1980. V. 106. № 2. P. 619–625.
39. Schubert M., Brazil D.P., Burks D.J., Kushner J.A., Ye J., Flint C.L., Farhang-Fallah J., Dikkes P., Warot X.M., Rio C., Corfas G., White M.F. // J. Neurosci. 2003. V. 6. № 23(18). P. 7084–7092.
40. Réthelyi J.M., Vincze K., Schall D., Glennon J., Berkel S. // Neurosci. Biobehav. Rev. 2023. V. 153. P. 105330.
41. Lee C.C., Huang C.C., Hsu K.S. // Neuropharmacol. 2011. V. 61. P. 867–879.
42. Nemoto T., Yanagita T., Satoh S., Maruta T., Kanai T., Murakami M., Wada A. // Neurochem. Int. 2011. V. 59. P. 880–888.
43. de Bartolomeis A., De Simone G., De Prisco M., Barone A., Napoli R., Beguinot F., Billeci M., Fornaro M. // Mol. Psych. 2023. V. 28. № 7. P. 2811–2825.
44. Adzovic L., Domenici L. // J. Neurochem. 2014. V. 131. № 5. P. 582–587.
45. Trujeque-Ramos S., Castillo-Rolón D., Galarraga E., Tapia D., Arenas-López G., Mihailescu S., Hernández-López S. // Front. Neurosci. 2018. V. 12. P. 345.
46. Fiory F., Perruolo G., Cimmino I., Cabaro S., Pignatola F.C., Miele C., Beguinot F., Formisano P., Oriente F. // Front. Neurosci. 2019. V. 13. P. 868.
47. Martin H., Bullich S., Guiard B.P., Fioramonti X. // J. Neuroendocrinol. 2021. V. 33. № 4. P. e12928.
48. Kovacs P., Hajnal A. // Neuropeptides. 2009. V. 43. № 4. P. 283–293.
49. 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. // J. Clin. Invest. 2012. V. 122. № 4. P. 1316–1338.
50. Colagiuri S., Miller J. // Eur. J. Clin. Nutr. 2002. V. 56 (Suppl 1). P. S30–S35.
51. Torsoni M.A., Carvalheira J.B., Pereira-Da-Silva M., de Carvalho-Filho M.A., Saad M.J., Velloso L.A. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. V. 285. № 1. P. E216–E323.
52. Rifkin R.F., Potgieter M., Ramond J.B., Cowan D.A. // Evol. Appl. 2017. V. 10. P. 949–964.
53. Romanatto T., Cesquini M., Amaral M.E., Roman E.A., Moraes J.C., Torsoni M.A., Cruz-Neto A.P., Velloso L.A. // Peptides. 2007. V. 28. № 5. P. 1050–1058.
54. van der Crabben S.N., Allick G., Ackermans M.T., Endert E., Romijn J.A., Sauerwein H.P. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. V. 93. № 2. P. 638–641.
55. Brüning J.C., Gautam D., Burks D.J., Gillette J., Schubert M., Orban P.C., Klein R., Krone W., Müller-Wieland D., Kahn C.R. // Science. V. 289. № 5487. P. 2122–2125.
56. Koch L., Wunderlich F.T., Seibler J., Könnner A.C., Hampel B., Irlenbusch S., Brabant G., Kahn C.R., Schwenk F., Brüning J.C. // J. Clin. Invest. 2008. V. 118. P. 2132–2147.
57. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R. // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. 2015. V. 17. № 112(11). P. 3463–3468.
58. Soto M., Cai W., Konishi M., Kahn C.R. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2019. V. 116. № 13. P. 6379–6384.
59. Grillo C.A., Piroli G.G., Lawrence R.C., Wrihten S.A., Green A.J., Wilson S.P., Sakai R.R., Kelly S.J., Wilson M.A., Mott D.D., Reagan L.P. // Diabetes. 2015. V. 64. № 11. P. 3927–3936.
60. Schubert M., Gautam D., Surjo D., Ueki K., Baudler S., Schubert D., Kondo T., Alber J., Galldiks N., Küstermann E., Arndt S., Jacobs A.H., Krone W., Kahn C.R., Brüning J.C. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 2004. V. 2. № 101(9). P. 3100–3105.
61. Liu Y., Liu F., Grundke-Iqbal I., Iqbal K., Gong C.X. // J. Pathol. 2011. V. 225. P. 54–62.
62. Anhê G.F., Caperuto L.C., Pereira-Da-Silva M., Souza L.C., Hirata A.E., Velloso L.A., Cipolla-Neto J., Carvalho C.R. // J. Neurochem. 2004. V. 90. P. 559–566.
63. Faria J.A., Kinote A., Ignacio-Souza L.M., de Araújo T.M., Razolli D.S., Doneda D.L., Paschoal L.B., Lellis-Santos C., Bertolini G.L., Velloso L.A., Bordin S., Anhê G.F. // Am. J. Physiol. 2013. V. 305. P. 230–242.
64. Shen S., Liao Q., Wong Y.K., Chen X., Yang C., Xu C., Sun J., Wang J. // Int. J. Biol. Sci. 2022. V. 1. № 18(3). P. 983–994.
65. Verdile G., Keane K.N., Cruzat V.F., Medic S., Sabale M., Rowles J., Wijesekara N., Martins R.N., Fraser P.E., Newsholme P. // Mediators Inflamm. 2015. V. 2015. P. 105828.
66. Vinuesa A., Pomilio C., Gregosa A., Bentivegna M., Presa J., Bellotto M., Saravia F., Beauquis J. // Front. Neurosci. 2021. V. 23. № 15. P. 653651.
67. Schell M., Chudoba C., Leboucher A., Alfine E., Flore T., Ritter K., Weiper K., Wernitz A., Henkel J., Kleinridders A. // Nutrients. 2020. V. 23. № 12(5). P. 1518.
68. Perreault M., Marette A. // Nat. Med. 2001. V. 7. P. 1138–1143.
69. Katashima C.K., Silva V.R.R., Lenhare L., Marin R.M., Carvalheira J.B.C. // Sci. Rep. 2017. V. 23. № 7(1). P. 9265.
70. Lennicke C., Cochemé H.M. // Redox Biol. 2021. V. 42. P. 101964.
71. Maciejczyk M., Żebrowska E., Chabowski A. // Int. J. Mol. Sci. 2019. V. 18. № 20(4). P. 874.

72. Maciejczyk M., Żebrowska E., Zalewska A., Chabowski A. // *Oxid. Med. Cell Longev.* 2018. V. 2018. P. 6940515.
73. Kleinridders A., Lauritzen H.P., Ussar S., Christensen J.H., Mori M.A., Bross P., Kahn C.R. // *J. Clin. Invest.* 2013. V. 123. № 11. P. 4667–4680.
74. Vancampfort D., Stubbs B., Mitchell A.J., De Hert M., Wampers M., Ward P.B., Rosenbaum S., Correll C.U. // *World psychiatry.* 2015. V. 14. № 3. P. 339–347.
75. Mansur R.B., Delgado-Peraza F., Subramaniapillai M., Lee Y., Iacobucci M., Nasri F., Rodrigues N., Rosenblatt J.D., Brietzke E., Cosgrove V.E., Kramer N.E., Suppes T., Raison C.L., Fagiolini A., Rasgon N., Chawla S., Nogueiras-Ortiz C., Kapogiannis D., McIntyre R.S. // *J. Psychiatr. Res.* 2021. V. 133. P. 82–92.
76. McIntyre R.S., Soczynska J.K., Woldeyohannes H.O., Miranda A., Vaccarino A., Macqueen G., Lewis G.F., Kennedy S.H. // *Bipolar Disord.* 2012. V. 14. № 7. P. 697–706.
77. Mansur R.B., Ahmed J., Cha D.S., Woldeyohannes H.O., Subramaniapillai M., Lovshin J., Lee J.G., Lee J.H., Brietzke E., Reininghaus E.Z., Sim K., Vinberg M., Rasgon N., Hajek T., McIntyre R.S. // *J. Affect. Disord.* 2017. V. 207. P. 114–120.
78. Aftab A., Kemp D.E., Ganocy S.J., Schinagle M., Conroy C., Brownrigg B., D'Arcangelo N., Goto T., Woods N., Serrano M.B., Han H., Calabrese J.R., Gao K. // *J. Affect. Disord.* 2019. V. 245. P. 957–964.
79. Gruber J., Hanssen R., Qubad M., Bouzouina A., Schack V., Sochor H., Schiweck C., Aichholzer M., Matura S., Slattery D.A., Zopf Y., Borgland S.L., Reif A., Thanarajah S.E. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2023. V. 149. P. 105179.
80. Areias M.F., Prada P.O. // *Behav. Brain Res.* 2015. V. 282. P. 209–217.
81. Kullmann S., Heni M., Hallschmid M., Fritsche A., Preissl H., Häring H.U. // *Physiol. Rev.* 2016. V. 96. № 4. P. 1169–1209.
82. Singh M.K., Leslie S.M., Packer M.M., Zaiko Y.V., Phillips O.R., Weisman E.F., Wall D.M., Jo B., Rasgon N. // *Horm. Behav.* 2019. V. 108. P. 73–83.
83. Yang W., Zheng L., Zheng B., Zeng S., Li J., Liang B., Zhu J., Zhang M. // *Psychiatr. Danub.* 2020. V. 32. P. 46–54.
84. Thomas E.H.X., Bozaoglu K., Rossell S.L., Gurvich C. // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2017. V. 77. P. 369–387.
85. Müller N. // *Schizophr. Bull.* 2018. V. 44. № 5. P. 973–982.
86. Boksha I.S., Prokhorova T.A., Savushkina O.K., Tereshkina E.B., Vorobyeva E.A., Burbaeva G.Sh. // *Neurochem. J.* 2023. V. 17. P. 676–690.
87. Zhao Z., Ksiezak-Reding H., Riggio S., Haroutunian V., Pasinetti G.M. // *Schizophr. Res.* 2006. V. 84. P. 1–14.
88. Chadha R., Meador-Woodruff J. // *Schizophr. Bull.* 2018. V. 44. P. S400.
89. Wijtenburg S.A., Kapogiannis D., Korenic S.A., Mullins R.J., Tran J., Gaston F.E., Chen S., Mustapic M., Hong L.E., Rowland L.M. // *Schizophr. Res.* 2019. V. 208. P. 324–330.
90. Maldonado J.R. // *Int. J. Geriatr. Psychiatry.* 2018. V. 33. P. 1428–1457.
91. Duggan E.W., Carlson K., Umpierrez G.E. // *Anesthesiology.* 2017. V. 126. № 3. P. 547–560. Erratum in: *Anesthesiology.* 2018. V. 129. № 5. P. 1053.
92. Svanfeldt M., Thorell A., Hausel J., Soop M., Nygren J., Ljungqvist O. // *Clin. Nutr.* 2005. V. 24. P. 815–821.
93. Chen Y., Run X., Liang Z., Zhao Y., Dai C.L., Iqbal K., Liu F., Gong C.X. // *Front. Aging Neurosci.* 2014. V. 6. P. 100.
94. Zhang Y., Dai C.L., Chen Y., Iqbal K., Liu F., Gong C.X. // *Sci. Rep.* 2016. V. 6. P. 21186.
95. Li X., Run X., Wei Z., Zeng K., Liang Z., Huang F., Ke D., Wang Q., Wang J.Z., Liu R., Zhang B., Wang X. // *Curr. Alzheimer Res.* 2019. V. 16. P. 8–18.
96. Yu Q., Dai C.L., Zhang Y., Chen Y., Wu Z., Iqbal K., Liu F., Gong C.X. // *J. Alzheimers Dis.* 2019. V. 70. P. 925–936.
97. Huang Q., Li Q., Qin F., Yuan L., Lu Z., Nie H., Gong G. // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2021. V. 29. P. 1202–1211.
98. Bramlett H.M., Dietrich W.D. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2004. V. 24. P. 133–150.
99. Llompart-Pou J.A., Raurich J.M., Pérez-Bárcena J., Barceló A., Ibáñez J., Ayestarán J.I. // *Neurocrit. Care.* 2008. V. 9. P. 230–236.
100. Shaughness M., Acs D., Brabazon F., Hockenbury N., Byrnes K.R. // *Front. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 547175.
101. Arora P., Singh K., Kumari M., Trivedi R. // *Metabolomics.* 2022. V. 18. P. 28.
102. Karelina K., Sarac B., Freeman L.M., Gaier K.R., Weil Z.M. // *Eur. J. Neurosci.* 2016. V. 43. P. 1034–1043.
103. Franklin W., Krishnan B., Taglialatela G. // *Sci. Rep.* 2019. V. 9. P. 8228.
104. Freeman L.M., Gaier K.R., Weil Z.M. // *Eur. J. Neurosci.* 2016. V. 43. P. 1034–1043.
105. Yasmin A., Jokivarsi K., Poutiainen P., Pitkänen A., Gröhn O., Immonen R. // *Brain Res.* 2022. V. 1788. P. 147934.
106. Zhou X., Kang C., Hu Y., Wang X. // *Front. Public Health.* 2023. V. 11. P. 1021378.
107. Ho L., Qin W., Pompl P.N., Xiang Z., Wang J., Zhao Z., Peng Y., Cambareri G., Rocher A., Mobbs C.V., Hof P.R. // *FASEB J.* 2004. V. 18. P. 902–904.
108. Vannucci S.J., Willing L.B., Goto S., Alkayed N.J., Brucklacher R.M., Wood T.L., Towfighi J., Hurn P.D., Simpson I.A. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2001. V. 21. P. 52–60.

109. Kim B., Sullivan K.A., Backus C., Feldman E.L. // *Antioxid. Redox Signal.* 2011. V. 14. P. 1829–1839.
110. Muniyappa R., Chen H., Montagnani M., Sherman A., Quon M.J. // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2020. V. 319. № 3. P. E629–E646.
111. Sojitra M.H., Garg V.S., Shah K., Joshi S., Vadnagara H., Gandhi S.K., Patel P. // *Cureus.* 2023. V. 15. № 10. P. e48034.
112. Nijssen K.M.R., Mensink R.P., Joris P.J. // *Neuroendocrinol.* 2023. V. 113. № 1. P. 1–13.
113. Kullmann S., Heni M., Fritsche A., Preissl H. // *J. Neuroendocrinol.* 2015. V. 27. № 6. P. 419–423.
114. Weinstein A.M. // *Front. Behav. Neurosci.* 2023. V. 17. P. 1123733.
115. Tschrötter O., Preissl H., Hennige A.M., Stumvoll M., Porubská K., Frost R., Marx H., Klösel B., Lutzenberger W., Birbaumer N., Häring H.U., Fritsche A. // *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2006. V. 103. № 32. P. 12103–12108.
116. Tschrötter O., Preissl H., Yokoyama Y., Machicao F., Häring H.U., Fritsche A. // *Diabetologia.* 2007. V. 50. № 12. P. 2602–2603.
117. Rebelos E., Rinne J.O., Nuutila P., Ekblad L.L. // *J. Clin. Med.* 2021. V. 10. № 7. P. 1532.
118. Heni M. // *Diabetologia.* 2024. V. 67. P. 1181–1191.
119. Zorina I.I., Avrova N.F., Zakharova I.O., Shpakov A.O. // *Biochem. (Mosc).* 2023. V. 88. P. 374–391.
120. Frey W.H. II // US Patent 6,313,093 B1 filed 1999 and issued November 6, 2001.
121. Schmid V., Kullmann S., Gfrörer W., Hund V., Hallschmid M., Lipp H.P., Häring H.U., Preissl H., Fritsche A., Heni M. // *Diabetes Obes. Metab.* 2018. V. 20. № 7. P. 1563–1577.
122. Novak V., Mantzoros C.S., Novak P., McGlinchey R., Dai W., Lioutas V., Buss S., Fortier C.B., Khan F., Aponte-Becerra L., Ngo L.H. // *J. Neurol.* 2022. V. 269. P. 4817–4835.
123. Zhang H., Hao Y., Manor B., Novak P., Milberg W., Zhang J., Fang J., Novak V. // *Diabetes.* 2015. V. 64. № 3. P. 1025–1034.
124. Xu L.B., Huang H.D., Zhao M., Zhu G.C., Xu Z. // *Neurocrit. Care.* 2021. V. 34. P. 154–166.
125. Zakharova I.O., Bayunova L.V., Zorina I.I., Sokolova T.V., Shpakov A.O., Avrova N.F. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. P. 11768.
126. Smith C.J., Sims S-K., Nguyen S., Williams A., McLeod T., Sims-Robinson C. // *J. Neurosci. Res.* 2023. V. 101. P. 1757–1769.
127. Sanderson T.H., Kumar R., Murariu-Dobrin A.C., Page A.B., Krause G.S., Sullivan J.M. // *Neurol. Res.* 2009. V. 31. P. 947–958.
128. Brabazon F., Wilson C.M., Jaiswal S., Reed J., Frey W.H. Nd., Byrnes K.R. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2017. V. 37. P. 3203–3218.

Brain Insulin Resistance in Neurological Disorders of Various Genesis: Current State and Treatment Approaches

I. I. Zorina¹ and A. O. Shpakov¹

¹*Sechenov Institute of Evolutionary Physiology and Biochemistry of the Russian Academy of Sciences,
Saint Petersburg, Russia*

Nowadays, the phenomenon insulin resistance (IR) has expanded and include not only peripheral, but also central IR. However, the underlying mechanisms and physiological manifestations in the central nervous system differ from those on the periphery, and currently the concept of central IR has undergone significant changes. There are abundant evidences of the development of the nervous tissue weakened response to insulin, which directly or indirectly mediates the etiology and pathogenesis of many neurological disorders. Some molecular mechanisms underlying the decrease in the sensitivity of neurons and glial cells to insulin entering from the bloodstream to the central nervous system have been deciphered. This review is devoted to the analysis of the brain IR mechanisms in mental disorders, ischemic and traumatic brain injuries, anesthesia and postoperative stress, as well as cognitive deficits, including those associated with Alzheimer's disease. Approaches to the diagnosis and treatment of pathological brain conditions caused by central IR are also discussed.

Keywords: central insulin resistance, diabetes mellitus, neurological disorders, intranasally administered insulin