New Day in Medicine
Новый День в Медицине
NDM

TIBBIYOTDA YANGI KUN

Ilmiy referativ, marifiy-ma'naviy jurnal

AVICENNA-MED.UZ

ISSN 2181-712X.
EiSSN 2181-2187

2 (76) 2025

Сопредседатели редакционной коллегии:

Ш. Ж. ТЕШАЕВ,
А. Ш. РЕВИШВИЛИ

Ред. коллегия:
М.И. АБДУЛЛАЕВ
А.А. АБДУМАЖИДОВ
Р.Б. АБДУЛЛАЕВ
Л.М. АБДУЛЛАЕВА
А.Ш. АБДУМАЖИДОВ
М.А. АБДУЛЛАЕВА
Х.А. АБДУМАДЖИДОВ
Б.З. АБДУСАМАТОВ
М.М. АКБАРОВ
Х.А. АКИЛОВ
М.М. АЛИЕВ
С.Ж. АМИНОВ
Ш.Э. АМОНОВ
Ш.М. АХМЕДОВ
Ю.М. АХМЕДОВ
С.М. АХМЕДОВА
Т.А. АСКАРОВ
М.А. АРТИКОВА
Ж.Б. БЕКНАЗАРОВ (главный редактор)
Е.А. БЕРДИЕВ
Б.Т. БУЗРУКОВ
Р.К. ДАДАБАЕВА
М.Н. ДАМИНОВА
К.А. ДЕХКОНОВ
Э.С. ДЖУМАБАЕВ
А.А. ДЖАЛИЛОВ
Н.Н. ЗОЛОТОВА
А.Ш. ИНОЯТОВ
С. ИНДАМИНОВ
А.И. ИСКАНДАРОВ
А.С. ИЛЬЯСОВ
Э.Э. КОБИЛОВ
А.М. МАННАНОВ
Д.М. МУСАЕВА
Т.С. МУСАЕВ
М.Р. МИРЗОЕВА
Ф.Г. НАЗИРОВ
Н.А. НУРАЛИЕВА
Ф.С. ОРИПОВ
Б.Т. РАХИМОВ
Х.А. РАСУЛОВ
Ш.И. РУЗИЕВ
С.А. РУЗИБОЕВ
С.А.ГАФФОРОВ
С.Т. ШАТМАНОВ (Кыргызстан)
Ж.Б. САТТАРОВ
Б.Б. САФОЕВ (отв. редактор)
И.А. САТИВАЛДИЕВА
Ш.Т. САЛИМОВ
Д.И. ТУКСАНОВА
М.М. ТАДЖИЕВ
А.Ж. ХАМРАЕВ
Д.А. ХАСАНОВА
А.М. ШАМСИЕВ
А.К. ШАДМАНОВ
Н.Ж. ЭРМАТОВ
Б.Б. ЕРГАШЕВ
Н.Ш. ЕРГАШЕВ
И.Р. ЮЛДАШЕВ
Д.Х. ЮЛДАШЕВА
А.С. ЮСУПОВ
Ш.Ш. ЯРИКУЛОВ
М.Ш. ХАКИМОВ
Д.О. ИВАНОВ (Россия)
К.А. ЕГЕЗАРЯН (Россия)
DONG JINCHENG (Китай)
КУЗАКОВ В.Е. (Россия)
Я. МЕЙЕРНИК (Словакия)
В.А. МИТИШ (Россия)
В И. ПРИМАКОВ (Беларусь)
О.В. ПЕШИКОВ (Россия)
А.А. ПОТАПОВ (Россия)
А.А. ТЕПЛОВ (Россия)
Т.Ш. ШАРМАНОВ (Казахстан)
А.А. ЩЕГОЛОВ (Россия)
С.Н ГУСЕЙНОВА (Азарбайджан)
Prof. Dr. KURBANHAN MUSLUMOV(Azerbaijan)
Prof. Dr. DENIZ UYAK (Germany)

ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН
НОВЫЙ ДЕНЬ В МЕДИЦИНЕ
NEW DAY IN MEDICINE

Илмий-рефератив, маънавий-маърифий журнал
Научно-реферативный,
духовно-просветительский журнал

УЧРЕДИТЕЛИ:

БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ
ООО «ТИББИЁТДА ЯНГИ КУН»

Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского является генеральным научно-практическим консультантом редакции

Журнал был включен в список журнальных изданий, рецензируемых Высшей Аттестационной Комиссией Республики Узбекистан (Протокол № 201/03 от 30.12.2013 г.)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

М.М. АБДУРАХМАНОВ (Бухара)
Г.Ж. ЖАРЫЛКАСЫНОВА (Бухара)
А.Ш. ИНОЯТОВ (Ташкент)
Г.А. ИХТИЁРОВА (Бухара)
Ш.И. КАРИМОВ (Ташкент)
У.К. КАЮМОВ (Тошкент)
Ш.И. НАВРУЗОВА (Бухара)
А.А. НОСИРОВ (Ташкент)
А.Р. ОБЛОКУЛОВ (Бухара)
Б.Т. ОДИЛОВА (Ташкент)
Ш.Т. УРАКОВ (Бухара)

2 (76)

2025

февраль

www.bsmi.uz
https://newdaymedicine.com E:
ndmuz@mail.ru
Тел: +99890 8061882

Received: 20.01.2025, Accepted: 03.02.2025, Published: 10.02.2025

УДК 616.83/.85:616.92

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПОВЕДЕНЧЕСКИЕ РАССТРОЙСТВА *(Обзор литературы)*

Облокулова О.А. https://orcid.org/0009-0003-6062-813
Email: obloqulova.olima@bsmi.uz

Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино, Узбекистан, г. Бухара, ул. А. Навои. 1 Тел: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Резюме***

В этом обзоре рассматриваются возможные механизмы, с помощью которых происходит нарушение регуляции инсулин может вызывать или усиливать нейровоспалительные процессы и патологическое старение головного мозга и, таким образом, большинство из них создают нейробиологическую среду, которая способствует снижению когнитивных функций и развитию нейродегенерации.

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

MIYANING INSULIN QARSHILIGI VA XATTI-HARAKATLARNING BUZILISHI

(Adabiyotlar sharhi)

Obloqulova Olima Abdurashidovna https://orcid.org/0009-0003-6062-813
Email: obloqulova.olima@bsmi.uz

Abu Ali ibn Sino nomidagi Buxoro davlat tibbiyot instituti, O‘zbekiston, Buxoro sh. A. Navoiy kochasi 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Rezyume***

Ushbu sharh regulyatsiya sodir bo'lishining mumkin insulin neyroinflamatuar jarayonlarni va miyaning patologik qarishini keltirib chiqarishi yoki kuchaytirishi mumkin bo'lgan mexanizmlarini ko'rib chiqadi va shu bilan ko'pchilik kognitiv pasayish va neyrodegeneratsiyaning rivojlanishiga yordam beradigan neyrobiologik muhitni yaratadi.

Kalit so'zlar: neyroinflamatsiya, insulin qarshiligi, neyrodegeneratsiya, Altsgeymer kasalligi.

INSULIN RESISTANCE OF THE BRAIN AND BEHAVIORAL DISORDERS

(Literature review)

Oblokulova Olima Abdurashidovna https://orcid.org/0009-0003-6062-813
Email: obloqulova.olima@bsmi.uz

Bukhara State Medical Institute named after Abu Ali ibn Sina, Uzbekistan, Bukhara, st. A. Navoi. 1 Tel: +998 (65) 223-00-50 e-mail: info@bsmi.uz

✓ ***Resume***

This review examines the possible mechanisms by which dysregulation of insulin can cause or enhance neuroinflammatory processes and pathological aging of the brain, and thus, most of them create a neurobiological environment that promotes cognitive decline and the development of neurodegeneration.

Keywords: neuroinflammation, insulin resistance, neurodegeneration, Alzheimer’s disease.

Актуальность

Болезнь Альцгеймера (БА) является возрастным нейродегенеративным заболеванием, характеризующимся клинически прогрессивными когнитивными нарушениями и патологическим появлением старческих бляшек и нейрофибриллярных 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 [18].

Нейроось «микробиота–кишечник–мозг» представляет собой динамическую матрицу тканей и органов, включая желудочно–кишечную микробиоту, иммунные клетки, ткани кишечника, железы, вегетативную нервную систему и головной мозг, которые взаимодействуют сложным разнонаправленным образом через ряд анатомически и физиологически различных систем. Долгосрочные возмущения этой гомеостатической среды могут способствовать прогрессированию ряда нарушений путем изменения физиологических процессов, включая активацию гипоталамо–гипофизарно–надпочечниковой оси, нейромедиаторных систем, иммунной функции и воспалительной реакции [1]. Современные инструменты и методики эпигенетической, диетической и биомикробиотической защиты здорового старения — это междисциплинарные, межвузовские и межведомственные направления, которые фокусируются на изучении нервной системы и влияния мозга на поведение и мыслительную способность людей [1–2].

Заболевания, связанные с формированием инсулинрезистентности (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, 30]. Стоимость по уходу с увеличением числа людей, страдающих деменцией резко возрастет 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, 15] 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, 22]. Нарушение передачи сигналов инсулина в головном мозге инициирует сигнальные каскады реакций, включающих ингибирование фосфатидилинозитид-3 киназы (PI3K), протеинкиназы B (Akt-киназы) и активации 3ù-киназы гликогенсинтазы (GSK-3ù), которая индуцирует гиперфосфорилирование тау-белка, накопление Aù-олигомеров и окислительный стресс, что приводит к митохондриальной дисфункции, апоптозу, секреции провоспалительных цитокинов и нейродегенерации [22].

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» [24]. 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.

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, 6]. 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, кадгерины), 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 ὖ-амилоид, индуцируют формирование инфламмасом в эффекторных клетках в очаге воспаления в головном мозге [9, 16, 21], причем установлено, что в астроцитах экспрессируются NLRP1,2,3, в нейронах – NLRP1,3, в клетках микроглии – NLRP3 [22, 23, 30]. 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 [12], 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.

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 [17]. 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 таубелка и накопление нейротоксичного бета-амилоида [2].

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-3ὺ [18, 23]. Кроме того, ингибирование инсулин/IGF-1 сигнализации блокирует Wnt путь, который регулирует активность GSK-3ὺ 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].

Исследования, проведенные за последние несколько лет, свидетельствуют о важной роли инсулин / IGF- резистентности в повышении экспрессии белка предшественника ù-амилоида (AùPP) и последующем аккумулировании AùPP-Aù нерастворимых олигомерных фибрилл (бляшек), проявляющих нейротоксичность [12, 24]. Так, установлено, что инсулин стимулирует транспорт AùPP-Aù из аппарата Гольджи в плазматическую мембрану, а также активирует секрецию внеклеточного AùPP-Aù и ингибирует его внутриклеточное накопление за счет действия инсулинразрушающего фермента [16]. Нарушение инсулин/IGF-сигнализации приводит к снижению метаболизма глюкозы, активации GSK-3ù, что способствует агрегации нейротоксичного ù-амилоида [23] в результате протеолитического расщепления белка предшественника ù-амилоида (AùPP) APP Û – секретазой [7]. Показано, что ù-амилоид может связываться с нейрональными и глиальными рецепторами, в том числе и рецепторами инсулина [14]. Вероятно, ù-амилоид конкурирует с инсулином за связывание с инсулиновыми рецепторами нейронов, вследствие пониженной сигнализации рецептора инсулина [18, 19]. Кроме того, внутриклеточный AùPP-Aù блокирует активацию киназы PI3K и Akt, стимулируя выработку GSK-3ù, 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 таупротеина образуются нейрофибриллярные сплетения (нейрофибриллярные клубки) [23]. Поскольку в норме инсулин и IGF проявляют нейропротективные свойства, подавляя активность GSK-3ù, что снижает нейротоксическое действие AùPP-Aù, это может быть использовано в терапевтических целях [4].

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 [24]. Экспрессия IGF-1 мРНК преимущественно наблюдается в нейронах и астроцитах и, в меньшей степени, в олигодендроцитах и их предшественниках [19, 26]. 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, 5]. 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 нормального функция памяти, что является уязвимым звеном в процессе старения [11]. 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 [26], о чем свидетельствует высокий уровень ù-амилоида и фосфорилированного тау-белка, вызывающий образование нейрофибриллярных клубков и старческих бляшек в мозге мутантных мышей с низкой циркуляции 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.

Заключение

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 ù-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. Ряд исследований in vivo и in vitro подтверждают тесную связь между СД2 и нейродегенеративными процессами в головном мозге и предполагают потенциальную терапевтическую роль некоторых сахароснижающих препаратов в профилактике и лечении БА. Однако не полная изученность этих вопросов диктует необходимость дальнейших исследований.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

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 инфламмасом: новые механизмы регуляции межклеточных взаимодействий и секреторной активности клеток //Сибирское медицинское обозрение. 2013;5:3-10.
2. Салмина А. Б., Яузина 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;12(5):104-118.
3. Романчук П. И. Возраст и микробиота: эпигенетическая и диетическая защита, эндотелиальная и сосудистая реабилитация, новая управляемая здоровая биомикробиота //Бюллетень науки и практики. 2020;6(2):67-110. https://doi.org/10.33619/2414- 2948/51/07
4. Булгакова С. В., Романчук П. И., Волобуев А. Н. Нейросети: нейроэндокринология и болезнь Альцгеймера //Бюллетень науки и практики. 2019;5(6):112-128. https://doi.org/10.33619/2414-2948/43/16
5. Tumminia A. et al. Type 2 diabetes mellitus and Alzheimer's disease: role of insulin signalling and therapeutic implications //International journal of molecular sciences. 2018;19(11):3306. https://doi.org/10.3390/ijms19113306
6. Chen Z., Zhong C. Decoding Alzheimer's disease from perturbed cerebral glucose metabolism: implications for diagnostic and therapeutic strategies //Prog. Neurobiol. 2013;108:21-43.
7. Волобуев А. Н., Романчук П. И., Булгакова С. В. Нейросеть «мозг-микробиота»: регуляция «висцерального» мозга и накопление когнитивной памяти //Бюллетень науки и практики. 2019;5(2):33-52. https://doi.org/10.33619/2414-2948/39/05
8. Vigneri R., Goldfine I. D., Frittitta L. Insulin, insulin receptors, and cancer //Journal of endocrinological investigation. 2016;39(12):1365-1376. https://doi.org/10.1007/s40618- 016-0508-7
9. Floden A.M., Li S., Combs C. K. Beta-Amyloidstimulated microglia induce neuron death via synergistic stimulation of tumor necrosis factor alpha and NMDA receptors //J. Neurosci. 2005;25:2566-2575.
10. Gozes I. Tau pathology and future therapeutics //Cur. Alzheimer Res. 2010;7:685-696.
11. Griffin S. Neuroinflammatory Cytokine Signaling and Alzheimer's Disease //The New England Journal of Medicine. 2013;368:770-771. 16 Сибирское медицинское обозрение, 2014, 4
12. Hernпndez 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;223:322-325.
13. Pomytkin I. et al. Insulin receptor in the brain: Mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment //CNS neuroscience therapeutics. 2018;24(9):763-774. https://doi.org/10.1111/cns.12866

14. Ittner L. M., Götz J. Amyloid-ù and tau — a toxic pas de deux in Alzheimer's disease //Nature Reviews Neuroscience. 2011;12:67-72.
15. 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;3:2161-2172.
16. 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;19:203-211.
17. 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;225:54-62.
18. 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;23:193-203.
19. McCoy M. K., Tansey M. G. TNF signaling inhibition in the CNS: implications for normal brain function and neurodegenerative disease //Journal of Neuroinflammation. 2008;5:1-13.
20. Minkiewicz J., Vaccari J. P. R., Keane R. W. Human Astrocytes Express a Novel NLRP2 Inflammasome //Glia. 2013;61:1113-1121.
21. 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;31:224-243.
22. Najem D., Bamji-Mirza M., Changet N., Liu Q. Y., Zhang W. Insulin Resistance, neuroinflammation, and Alzheimer's disease //Rev. Neurosci. 2014;37:64-69.
23. Querfurth H. W., LaFerla F. M. Alzheimer's Disease //N. Engl. J. Med. 2010;362:329-344.
24. Zou J., Crews F.T. Inflammasome-IL-1ù Signaling Mediates Ethanol Inhibition of Hippocampal Neurogenesis //Front Neurosci. 2012;6:77-85.
25. Denver P., English A., McClean P. L. Inflammation, insulin signaling and cognitive function in aged APP/PS1 mice // Brain, behavior, and immunity. 2018;70:423-434. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2018.03.032
26. Cho N. H. et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 //Diabetes research and clinical practice. 2018;138:271-281. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023
27. Nisbet R. M. et al. Tau aggregation and its interplay with amyloid-β // Acta neuropathologica. 2015;129(2):207-220. https://doi.org/10.1007/s00401-014-1371-2
28. Mushtaq G. et al. Alzheimer's disease and type 2 diabetes via chronic inflammatory mechanisms //Saudi journal of biological sciences. 2015;22(1):4-13. https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2014.05.003
29. Erickson M. A., Hansen K., Banks W. A. Inflammation-induced dysfunction of the lowdensity lipoprotein receptor-related protein-1 at the blood–brain barrier: protection by the antioxidant N-acetylcysteine //Brain, behavior, and immunity. 2012;26(7):1085-1094. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2012.07.003
30. Matrone C. et al. Inflammatory risk factors and pathologies promoting Alzheimer's disease progression: is RAGE the key //Histology and histopathology. 2015;30(2):125-139.

Поступила 20.01.2024