

Экспрессия MAPK и инфламмасом в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера

Я.В. Горина¹, О.Л. Лопатина¹, Ю.К. Комлева¹, А.И. Черных², А.Б. Салмина¹

¹ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого»

Минздрава России, Красноярск, Россия;

²КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона», Красноярск, Россия

Введение. Болезнь Альцгеймера (БА) является хроническим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к нейропсихиатрическим расстройствам и угнетению познавательной деятельности. Ряд исследований демонстрируют важную роль митоген-активированного протеинкиназного (MAPK)-пути и инфламмасом NLRP3 в нарушении метаболизма β -амилоида и резистентности к инсулину при БА.

Цель исследования – изучение экспрессии NLRP3 на клетках нейрональной и глиальной природы, а также MAPK на нейронах в миндалине головного мозга у животных с экспериментальной БА.

Материалы и методы. Объекты исследования: 1) мыши линии CD1 (самцы, возраст 4 мес), из которых сформировали две группы – опытную (интрагиппокампальное введение β -амилоида) и контрольную (ложнооперированные животные); 2) мыши с генетической моделью болезни Альцгеймера – животные линии B6SLJ Tg (APP^{SweF1Lon}, PSEN1^{M146L*L286V}) 6799Vas (самцы, возраст 12 мес) и контрольная по отношению к ним группа – мыши линии C57BL/6xSJL (самцы, возраст 12 мес). Методом иммуногистохимии на свободноплавающих срезах изучали экспрессию NLRP3 и MAPK в клетках миндалины головного мозга.

Результаты. У животных с генетической моделью БА выявлено статистически значимое ($p=0,043$) повышение клеток NeuN/NLRP3+ в миндалине головного мозга ($29,05\pm 2,67$) по сравнению с животными контрольной группы ($17,10\pm 1,95$). При моделировании нейродегенерации наблюдалась аналогичная картина при $p=0,021$. Интрагиппокампальное введение β -амилоида у животных вызывало статистически значимое снижение экспрессии MAPK в нейронах миндалины ($5,97\pm 0,66$) по сравнению с ложнооперированными животными ($13,25\pm 2,65$) ($p=0,018$). Сходная ситуация отмечалась у животных с генетической моделью БА при $p=0,031$.

Заключение. У животных с экспериментальной БА наблюдалось повышение экспрессии инфламмасом NLRP3 на нейронах, но не астроцитах, на фоне снижения экспрессии MAPK на нейронах в миндалине, что свидетельствует о сопряжении воспалительного процесса и нарушений инсулин-сигнальных механизмов в мозге при нейродегенерации.

Ключевые слова: MAPK, NLRP3, нейровоспаление, инсулинорезистентность, болезнь Альцгеймера.

Для цитирования: Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К. и др. Экспрессия MAPK и инфламмасом в клетках головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2017; 11(4): 45–51.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.5

Expression of MAPK and inflammasomes in cells of the brain in experimental Alzheimer's disease

Yana V. Gorina¹, Olga L. Lopatina¹, Yuliya K. Komleva¹, Anatoliy I. Chernykh², Alla B. Salmina¹

¹Voyno-Yasensky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;

²Krasnoyarsk City Hospital № 20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia

Introduction. Alzheimer's disease is a chronic neurodegenerative disease that leads to neuropsychiatric disorders and decrease in cognitive activity. A number of studies demonstrate the important role of the mitogen-activated protein kinase (MAPK) pathway and inflammasome NLRP3 in disturbing the metabolism of β -amyloid and insulin resistance in Alzheimer's disease.

Objective. To study the expression of NLRP3 on cells of neuronal and glial nature, as well as MAPK on neurons in the amygdala of animals with experimental Alzheimer's disease.

Material and methods. Subjects of the study were: 1) CD1 mice (males, 4 months old) divided in 2 groups, the experimental group (intra-hippocampal injection of β -amyloid) and the control group (sham-operated animals); mice with a genetic model of Alzheimer's disease, the B6SLJ-line Tg (APP^{SweF1Lon}, PSEN1^{M146L*L286V}) 6799Vas (males, 12 months old) and the corresponding control group, C57BL/6xSJL mice (males, 12 months old). Immunohistochemistry on free-floating sections was used to study the expression of NLRP3 and MAPK in the brain amygdala.

Results. It was found that NeuN/NLRP3-positive cells were increased in animals with a genetic model of Alzheimer's disease in the amygdala (29.05 ± 2.67) compared with the control animals (17.10 ± 1.95) ($p=0.043$). A similar picture was observed in β -amyloid-induced neurodegeneration ($p=0.021$). Intra-hippocampal injection of β -amyloid caused the decrease of MAPK expression in the amygdala neurons (5.97 ± 0.66) compared with sham-operated animals (13.25 ± 2.65) ($p=0.018$). A similar situation was observed in animals with a genetic model of Alzheimer's disease ($p=0.031$).

Conclusion. Increase of expression of inflammasomes NLRP3 was observed on neurons, but not astrocytes, in animals with experimental Alzheimer's disease. We found a decrease of the expression of MAPK on neurons in the amygdala. This indicates coupling of the inflammatory process and the disturbances of insulin-signaling mechanisms in the brain in neurodegeneration.

Keywords: MAPK, NLRP3, neuroinflammation, insulin resistance, Alzheimer's disease.

For citation: Gorina Y.V., Lopatina O.L., Komleva Y.K. et al. [Expression of MAPK and inflammasomes in cells of brain in experimental Alzheimer's disease]. Annals of Clinical and Experimental Neurology. 2017; 11(4): 45–51.

DOI: 10.18454/ACEN.2017.4.5

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) является прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, приводящим к угнетению познавательной деятельности, нейропсихиатрическим расстройствам, инвалидности и в конечном итоге к преждевременной смерти [1]. Отличительными нейropатологическими чертами БА, выявленными как на моделях на животных (мыши), так и постмортально в головном мозге пациентов с БА, являются диффузные амилоидные бляшки, которые часто окружены внутриклеточными нейрофибрилярными клубками, образованными гиперфосфорилированным тау-белком [2, 3]. Кроме того, в части случаев БА обнаружены доминантные мутации гена белка предшественника β -амилоида (APP) и гена пресенилина 1 и 2 (PSEN1 и PSEN2), которые кодируют компоненты гамма-секретазы, приводящие к раннему развитию БА [4].

На сегодняшний день не существует лекарственных препаратов, позволяющих воздействовать на механизмы нейродегенеративного процесса при БА. В дополнение к этому дифференциальная диагностика нейродегенеративных заболеваний в настоящее время также затруднена, особенно на доклинических стадиях. Поэтому целенаправленный поиск биомаркеров, которые играют важную роль в диагностике БА и оценке тяжести заболевания [5], даст возможность разработать более эффективную стратегию лечения уже на ранней стадии развития заболевания.

Как известно, инсулин выполняет уникальные неметаболические функции в головном мозге, в частности, связанные с эндотелиальными клетками и гематоэнцефалическим барьером, а также с поведенческими эффектами и когнитивной сферой [6]. Известно, что неметаболическое, пролиферативное и митогенное действие инсулина опосредуется в основном митоген-активированной протеинкиназой (МАРК) [7]. Многочисленные работы показали важную роль инсулин-сигнальной трансдукции и эффектов инсулина в прогрессировании БА [8, 9].

Ряд исследований демонстрирует важную роль МАРК-пути в нарушении метаболизма β -амилоида (А β), тау-фосфорилировании, регулировании воспалительных реакций и резистентности к инсулину при БА [6, 8]. Так, при введении в культуру клеток (нейронов) сублетальной концентрации А β происходит ингибирование МАРК/ERK и PI3K/Акт-путей, что приводит к митохондриальной дисфункции, секреции провоспалительных цитокинов и гибели нейронов [10].

На данный момент собрано большое количество экспериментальных данных, доказывающих развитие опосредованного воспаления при расстройствах ЦНС. Так, было показано, что инфламасомы NLRP3 играют важную патогенную роль в развитии нейровоспалительных заболева-

ний, в частности, БА [11]. Активация инфламасом вызывает повышение экспрессии цитокинов (интерлейкин-1 β и интерлейкин 18), которые ингибируют инсулиновые рецепторы (IR), участвующие в регуляции инсулин/IGF сигнализации в головном мозге, что приводит к снижению чувствительности клеток к инсулину и, как следствие, развитию церебральной инсулинорезистентности [12].

В связи с вышесказанным целью настоящей работы явилось изучение экспрессии NLRP3 на клетках нейрональной и глиальной природы, а также МАРК на нейронах в миндалине головного мозга у животных с экспериментальными моделями БА.

Материалы и методы

1. Моделирование А β -индуцированной нейродегенерации

Исследования проводились на мышах линии CD1 (самцы, возраст 4 мес), из которых были сформированы 2 группы: опытная группа (введение А β 1-42 в зону гиппокампа CA1) и контрольная группа (ложнооперированные животные – введение фосфатно-солевого буфера как растворителя для А β). Животных содержали в клетках в стандартных условиях – регулярное световое освещение, беспрепятственный доступ к воде и корму, постоянная температура 21 \pm 1 $^{\circ}$ C. Исследования на животных проводили в соответствии с соблюдением принципов гуманности, изложенных в Директиве Европейского сообщества (2010/63/EC).

Эксперименты проводили после одобрения локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого».

Моделирование нейродегенерации с последующим исследованием признаков БА проводили в соответствии с методикой, которая была представлена нами ранее [13].

2. Генетическая модель БА

В качестве генетической модели БА исследовались мыши линии B6SLJ Tg (APP^{SwFlon}, PSEN1^{*M146L}*L286V) 6799Vas, самцы в возрасте 12 мес (n=10). Контрольная группа для этой серии экспериментов – мыши линии C57BL/6 x SJL, самцы в возрасте 12 мес (n=10). Данные линии мышей получены из The Jackson Laboratory.

3. Иммуногистохимическое исследование

Исследование экспрессии маркеров проводили методом непрямой иммуногистохимии для свободно плавающих срезов [14] согласно методике, представленной нами ранее [13]. В качестве первичных антител использовали МАРК (Sigma-Aldrich, M5670, rabbit) 1:1000, NLRP3 (Abcam, ab51952, goat) 1:1000, NeuN (Abcam, ab90, guinea pig polyclonal) 1:1000, GFAP (Santa cruz, sc-58766, mouse

monoclonal) 1:1000 с 3% BSA в PBS и 0,2% Triton X-100, вторичных антител – Alexa Conjugated antibody в разведении 1:1000. Изображения срезов головного мозга получали с использованием конфокального микроскопа Olympus FV 10i. Подсчет клеток, экспрессирующих MAPK и NLRP3 на клетках нейрональной и астроглиальной природы, проводили в миндалине, оценивая пять полей зрения.

4. Статистический анализ

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statplus Professional, сборка 5.9.8.5/Core v.5.9.33 методами непараметрической статистики. Для сравнения показателей в независимых выборках применяли критерий Манна–Уитни, сравнение зависимых выборок осуществляли с помощью критерия Уилкоксона. Различия принимали значимыми при $p \leq 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M – среднее значение, m – ошибка среднего, p – уровень значимости.

Результаты

В ходе исследования экспрессии инфламмасом на клетках нейрональной и глиальной природы в норме и при экспериментальной БА в миндалине головного мозга было

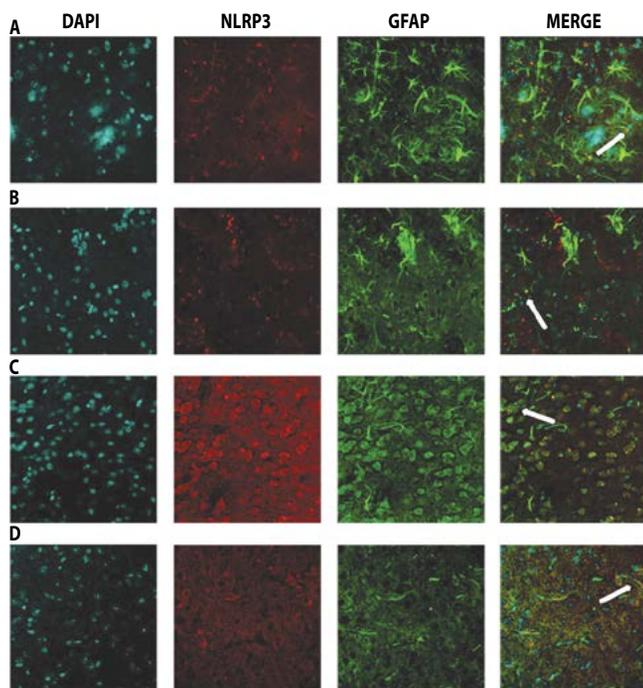


Рис. 1. Экспрессия NLRP3 на астроцитах в миндалине головного мозга животных разных экспериментальных групп

Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание: экспрессия NLRP3+ клеток (красный), GFAP+клеток (зеленый), DAPI-ядра (голубой). Стрелки показывают ко-локализацию NLRP3 с GFAP (желтый) в миндалине в экспериментальных группах: А – животные с генетической моделью болезни Альцгеймера (линия Tg 6799); В – контрольная группа (линия C57BL/6); С – животные с интрагиппокампулярным введением β -амилоида; D – ложноперооперированные животные. Увеличение $\times 10$

Fig. 1. Expression of NLRP3 on astrocytes in the amygdala of the brain of animals from different experimental groups

Double fluorescence immunohistochemistry: expression of NLRP3 (red), GFAP (green), DAPI (blue). The co-localization of NLRP3 with GFAP (yellow) in the amygdala in different experimental groups is shown with arrows: A – genetic model of Alzheimer's disease (line Tg 6799); B – control group (line C57BL/6); C – animals after intrahippocampal introduction of β -amyloid; D – sham-operated animals. Magnification $\times 10$

определено количество GFAP-иммунопозитивных астроцитов, экспрессирующих инфламмасомы NLRP3. Так, у животных с генетической моделью БА количество GFAP/NLRP3+ клеток составило $13,55 \pm 2,01$, что статистически достоверно не отличалось от показателей животных контрольной группы – $10,25 \pm 1,75$ ($p=0,731$) (рис. 1). При этом экспрессия GFAP+ клеток также статистически значимо не изменялась у животных с генетической моделью БА ($18,20 \pm 3,25$) по сравнению с животными контрольной группы ($14,50 \pm 1,78$) ($p=0,172$).

Не было выявлено различий в экспрессии GFAP/NLRP3+ клеток при проведении ложной операции $5,2 \pm 0,82$ и при моделировании $A\beta$ -индуцированной БА $6,56 \pm 1,33$ ($p=0,645$). Одновременно с этим, моделирование БА не оказывало значимого влияния ($p=0,438$) на экспрессию GFAP+ клеток ($11,63 \pm 1,97$) по сравнению с ложноперооперированными животными ($9,55 \pm 1,07$) ($p=0,616$) (рис. 1).

Иная картина наблюдалась при исследовании экспрессии инфламмасом NLRP3 на зрелых гранулярных нейронах. У животных с генетической моделью БА выявлено статистически значимое ($p=0,043$) повышение NeuN/NLRP3+ клеток в миндалине головного мозга ($29,05 \pm 2,67$) по срав-

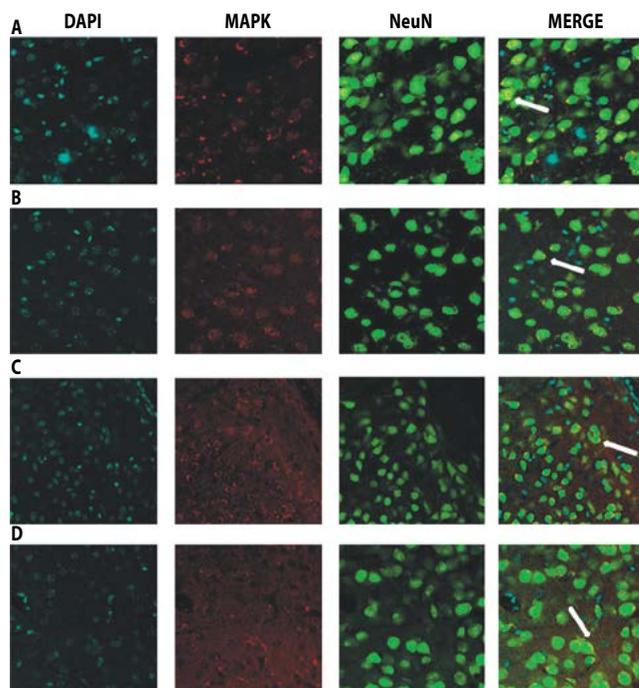


Рис. 2. Экспрессия NLRP3 на нейронах в миндалине головного мозга животных разных экспериментальных групп

Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание: экспрессия NLRP3+ клеток (красный), NeuN+ клеток (зеленый), DAPI-ядра (голубой). Стрелки показывают ко-локализацию NLRP3 с NeuN (желтый) в миндалине головного мозга в экспериментальных группах: А – животные с генетической моделью болезни Альцгеймера (линия Tg 6799); В – контрольная группа (линия C57BL/6); С – животные с интрагиппокампулярным введением β -амилоида; D – ложноперооперированные животные. Увеличение $\times 10$

Fig. 2. Expression of NLRP3 on neurons in the amygdala of the brain of animals from different experimental groups

Double fluorescence immunohistochemistry: expression of NLRP3 (red), NeuN (green), DAPI (blue). The co-localization of NLRP3 with NeuN (yellow) in the amygdala of animals from different experimental groups is shown with arrows: A – genetic model of Alzheimer's disease (line Tg 6799); B – control group (line C57BL/6); C – animals after intrahippocampal introduction β -amyloid; D – sham-operated animals. Magnification $\times 10$

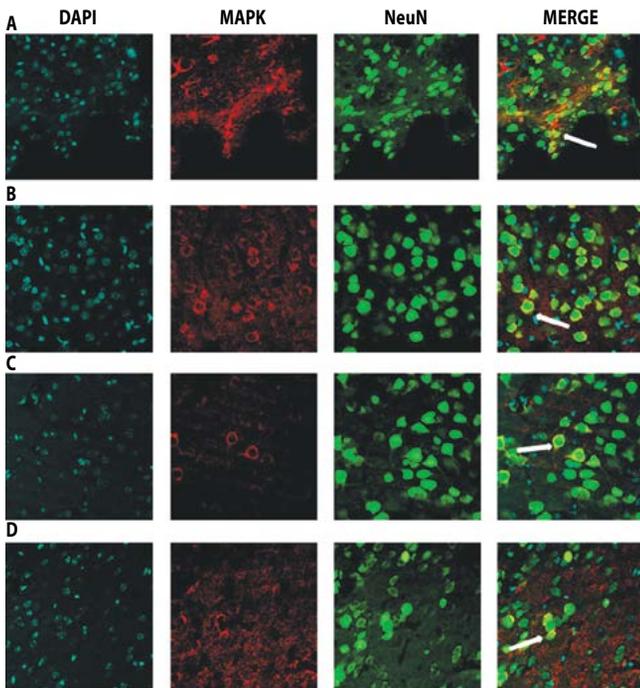


Рис. 3. Экспрессия MAPK на нейронах в миндалине головного мозга животных разных экспериментальных групп
Двойное иммунофлуоресцентное окрашивание: экспрессия MAPK+ клеток (красный), NeuN+клеток (зеленый), DAPI-ядра (голубой). Стрелки показывают ко-локализацию MAPK с NeuN (желтый) в миндалине головного мозга в экспериментальных группах: А – животные с генетической моделью болезни Альцгеймера (линия Tg 6799); В – контрольная группа (линия C57BL/6); С – животные с интрагиппокампальным введением β-амилоида; D – ложно-оперированные животные. Увеличение ×10

Fig. 3. Expression of MAPK on neurons in the amygdala of the brain of animals from different experimental groups
Double fluorescence immunohistochemistry: expression of MAPK (red), NeuN (green), DAPI (blue). The co-localization of MAPK with NeuN (yellow) in the amygdala of animals from different experimental groups is shown with arrows. А – genetic model of Alzheimer's disease (line Tg 6799); В – control group (line C57BL/6); С – animals after intrahippocampal introduction β-amyloid; D – sham-operated animals. Magnification ×10

нению с животными контрольной группы ($17,10 \pm 1,95$) (рис. 2). Моделирование нейродегенерации путем интрагиппокампального введения Аβ вызвало статистически значимое увеличение количества NeuN+/NLRP1+ клеток в миндалине ($34,90 \pm 4,03$) по сравнению с ложнооперированными животными ($19,09 \pm 2,01$) ($p=0,021$) (рис. 2).

При изучении уровня экспрессии MAPK после моделирования А-индуцированной нейродегенерации выявлено статистически значимое снижение экспрессии MAPK в зрелых гранулярных нейронах в миндалине головного мозга ($5,97 \pm 0,66$) по сравнению с ложнооперированными животными ($13,25 \pm 2,65$) ($p=0,018$) (рис. 3). У животных с генетической моделью БА также отмечалось статистически значимое снижение экспрессии MAPK в зрелых гранулярных нейронах в миндалине ($5,05 \pm 0,90$) по сравнению с контрольной группой ($12,25 \pm 1,13$) ($p=0,031$) (рис. 3).

Обсуждение

Хроническое осаждение Аβ стимулирует активацию клеток микроглии и провоспалительных цитокинов, что наблюдается при развитии БА [15]. Одними из главных медиаторов

воспаления, которые вносят свой вклад в развитие широкого спектра сосудистых, метаболических и неврологических заболеваний, являются некоторые цитокины – интерлейкины ИЛ-1α, ИЛ-1β и ИЛ-18 [16]. Секретия провоспалительных цитокинов регулируется каспазой-1, активность которой в свою очередь контролируется инфламмасомами NLRP3 [17].

Ранее у NLRP3- и каспаза-1-нокаутных мышей с генетическими мутациями, связанными с развитием семейной формы БА, было выявлено отсутствие нарушений пространственной памяти и других осложнений, наблюдаемых при БА, а также показано сокращение активности каспазы-1 и интерлейкина-1β на фоне снижения отложения Аβ [18].

Нейроны экспрессируют инфламмасы *in vivo* и *in vitro* в ответ на острую травму, травму мозга, стресс и в моделях нейровоспаления и нейродегенеративных заболеваний на животных. Так, показано, что при БА наблюдалось 25–30-кратное увеличение экспрессии иммунопозитивных нейронов, экспрессирующих инфламмасы NLRP1 [19]. В дополнении к этому увеличению NLRP1/NeuN+ клеток наблюдается и у трансгенных мышей APP^{swe}/PS1^{dE9} [20]. Кроме того, введение в культуру клеток (нейронов) β-амилоида индуцирует NLRP1-опосредованный пироптоз (вид программируемой некротической гибели клетки, при котором в результате активации каспазы-1 происходит нарушение целостности плазматической мембраны и быстрое высвобождение наружу содержимого клетки) [21].

Астроциты также способны экспрессировать ИЛ-1β, NLRP1, NLRP3, NLRP4 *in vivo* и *in vitro*, что может способствовать развитию воспалительного при нейродегенеративных заболеваниях [22, 23]. У пациентов со спорадической формой БА наблюдалось значительное повышение уровня экспрессии NLRP4 в астроцитах, что в свою очередь способствует развитию воспаления, окислительного стресса, апоптоза и, как следствие, прогрессированию заболевания. Кроме того, пальмитат (насыщенная жирная кислота, являющаяся главным компонентом диеты с высоким содержанием жиров) индуцирует активацию NLRP4 и экспрессию ИЛ-1β в культуре астроцитов [24].

Астроциты играют важную роль в защите от окислительного стресса в головном мозге, что напрямую связано с активацией инфламмасом. Так, нарушение расщепления белка 2, который регулирует производство активных форм кислорода, приводит к запуску воспалительного процесса через активацию инфламмасы NLRP3 на фоне увеличения астроцитов [25].

В связи с вышесказанным наблюдаемое нами у животных с экспериментальной БА повышение экспрессии инфламмасы NLRP3 на зрелых гранулярных нейронах, но не на астроцитах, свидетельствует об активации воспалительного процесса, инициация которого знаменуется вовлечением в патологический процесс преимущественно нейронов. Тем самым провоцируется запуск каскада патологических реакций, приводящих к окислительному стрессу, митохондриальной дисфункции, гибели нейронов и, как следствие, прогрессированию заболевания.

Резистентность к инсулину характеризуется хронической гиперинсулинемией на периферии, снижением уровня инсулина в головном мозге, а также патологическими изме-

нениями активности инсулина. Как известно, инсулин модулирует не только периферический метаболизм глюкозы, но и нормальное функционирование головного мозга, поэтому дисрегуляция инсулина, наблюдаемая при ожирении и сахарном диабете, оказывает негативное воздействие на функции мозга [26]. Согласно последним исследованиям, резистентность к инсулину повышает риск развития дефицита памяти и БА [27, 28].

Потенциальные механизмы, связывающие резистентность мозга к инсулину с патогенезом БА, включают деструктивные изменения в обработке белка-предшественника β-амилоида, нарушения инсулин-сигнальной трансдукции, приводящих в конечном итоге к дисфункции нейронов, синапсов и клеточной токсичности, а также окислительному стрессу и воспалению [29].

Механизм инсулин-сигнальной трансдукции через инсулиновые рецепторы реализуется по двум сигнальным путям, а именно: фосфатидилинозитол 3-киназный путь (PI3K/Акт-путь) и митоген-активируемый протеинкиназный путь (МАРК-путь). При этом, МАРК-путь в первую очередь регулирует неметаболические эффекты инсулина, такие как рост клеток, их пролиферацию, дифференциацию и выживание [30]. Кроме того, МАРК имеет ключевое значение в обучении и памяти [31]. Установлено, что инъекционное введение рутина животным с экспериментальной БА приводит к активации МАРК-пути,

ингибированию оксидативного стресса и увеличению антиоксидантной активности, тем самым подавляя нейротоксический эффект Аβ, что находит свое отражение в улучшении памяти у животных [32].

Таким образом, выявленное нами снижение интенсивности экспрессии МАРК в клетках нейрональной природы в миндалине головного мозга у животных с экспериментальной БА может быть следствием нарушения инсулин-сигнальных механизмов в головном мозге, которые реализуются по МАРК-пути [33]. Это приводит к нарушению пролиферации, дифференцировки и выживания нейронов с последующим развитием нейровоспаления, что отражается в ярко выраженных деструктивных изменениях процессов обучения и запоминания.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.
 The authors declare there is no conflict of interest.*

Источник финансирования

Работа выполнена при поддержке гранта Президента РФ для государственной поддержки ведущих научных школ РФ (НШ-10241.2016.7).

Financial support

The study was funded by the grant of the President of the Russian Federation given to Russian Leading Research Teams (НШ-10241.2016.7).

Список литературы

- Pierce A.L., Bullain S.S., Kawas C.H. Late-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin.* 2017; 35: 283–293. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.01.006. PMID: 28410660.
- Fessel J. Amyloid is essential but insufficient for Alzheimer causation: addition of subcellular cofactors is required for dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/gps.4730. PMID: 28509380.
- Gao Y., Tan L., Yu J.T., Tan L. Tau in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res.* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1567205014666170417111859. PMID: 28413986.
- Giri M., Zhang M., Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 665–681. DOI: 10.2147/CIA.S105769. PMID: 27274215.
- Waite L.M. Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed? *Aust Prescr.* 2015; 38: 60–63. PMID: 26648618.
- Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther.* 2012; 136: 82–93. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.07.006. PMID: 22820012.
- King G.L., Park K., Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes.* 2016; 65: 1462–1471. DOI: 10.2337/db16-0152. PMID: 27222390.
- Chen Y., Deng Y., Zhang B., Gong C.X. Deregulation of brain insulin signaling in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014; 30: 282–294. DOI:10.1007/s12264-013-1408-x. PMID: 24652456.
- Ghasemi R., Dargahi L., Haeri A. et al. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol.* 2013; 47: 1045–1065. DOI:10.1007/s12035-013-8404-z. PMID: 23335160.
- Tong L., Balazs R., Thornton P.L., Cotman C.W. Beta-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons. *Journal of Neuroscience.* 2004; 24: 6799–6809. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5463-03.2004. PMID: 15282285.
- Tan M.S., Yu J.T., Jiang T. et al. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2013; 48: 875–882. DOI: 10.1007/s12035-013-8475-x. PMID: 23686772.
- Wen H., Gris D., Lei Y. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011; 12: 408–415. DOI: 10.1038/ni.2022. PMID: 21478880.
- Комлева Ю.А., Малиновская Н.А., Горина Я.В. и др. Экспрессия молекул CD38 и CD157 в олифакторных луковицах головного мозга при экспериментальной болезни Альцгеймера. *Сибирское медицинское обозрение.* 2015; 5: 45–49.
- Encinas J.M., Enikolopov G. Identifying and Quantitating Neural Stem and Progenitor Cells in the Adult Brain. *Methods Cell Biol.* 2008; 85: 243–272. DOI: 10.1016/s0091-679x(08)85011-x. PMID: 18155466.

References

- Pierce A.L., Bullain S.S., Kawas C.H. Late-Onset Alzheimer Disease. *Neurol Clin.* 2017; 35: 283–293. DOI: 10.1016/j.ncl.2017.01.006. PMID: 28410660.
- Fessel J. Amyloid is essential but insufficient for Alzheimer causation: addition of subcellular cofactors is required for dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1002/gps.4730. PMID: 28509380.
- Gao Y., Tan L., Yu J.T., Tan L. Tau in Alzheimer's disease: Mechanisms and therapeutic strategies. *Curr Alzheimer Res.* 2017. [Epub ahead of print]. DOI: 10.2174/1567205014666170417111859. PMID: 28413986.
- Giri M., Zhang M., Lü Y. Genes associated with Alzheimer's disease: an overview and current status. *Clin Interv Aging.* 2016; 11: 665–681. DOI: 10.2147/CIA.S105769. PMID: 27274215.
- Waite L.M. Treatment for Alzheimer's disease: has anything changed? *Aust Prescr.* 2015; 38: 60–63. PMID: 26648618.
- Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol Ther.* 2012; 136: 82–93. DOI:10.1016/j.pharmthera.2012.07.006. PMID: 22820012.
- King G.L., Park K., Li Q. Selective Insulin Resistance and the Development of Cardiovascular Diseases in Diabetes: The 2015 Edwin Bierman Award Lecture. *Diabetes.* 2016; 65: 1462–1471. DOI: 10.2337/db16-0152. PMID: 27222390.
- Chen Y., Deng Y., Zhang B., Gong C.X. Deregulation of brain insulin signaling in Alzheimer's disease. *Neurosci Bull.* 2014; 30: 282–294. DOI: 10.1007/s12264-013-1408-x. PMID: 24652456.
- Ghasemi R., Dargahi L., Haeri A. et al. Brain insulin dysregulation: implication for neurological and neuropsychiatric disorders. *Mol Neurobiol.* 2013; 47: 1045–1065. DOI:10.1007/s12035-013-8404-z. PMID: 23335160.
- Tong L., Balazs R., Thornton P.L., Cotman C.W. Beta-amyloid peptide at sublethal concentrations downregulates brain-derived neurotrophic factor functions in cultured cortical neurons. *Journal of Neuroscience.* 2004; 24: 6799–6809. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5463-03.2004. PMID: 15282285.
- Tan M.S., Yu J.T., Jiang T. et al. The NLRP3 inflammasome in Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol.* 2013; 48: 875–882. DOI: 10.1007/s12035-013-8475-x. PMID: 23686772.
- Wen H., Gris D., Lei Y. et al. Fatty acid-induced NLRP3-ASC inflammasome activation interferes with insulin signaling. *Nat Immunol.* 2011; 12: 408–415. DOI: 10.1038/ni.2022. PMID: 21478880.
- Komleva Yu.A., Malinovskaya N.A., Gorina Ya.V. et al. [Expression of CD38 and CD157 molecules in olfactory bulbs of the brain in experimental Alzheimer's disease]. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie.* 2015; 5: 45–49. (In Russ.)
- Encinas J.M., Enikolopov G. Identifying and Quantitating Neural Stem and Progenitor Cells in the Adult Brain. *Methods Cell Biol.* 2008; 85: 243–272. DOI: 10.1016/s0091-679x(08)85011-x. PMID: 18155466.

15. Prinz M., Priller J., Sisodia S.S., Ransohoff R.M. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nature Neurosci.* 2011; 14: 1227–1235. DOI: 10.1038/nn.2923. PMID: 21952260.
16. Brough D., Denes A. Interleukin-1alpha and brain inflammation. *IUBMB Life* 2015; 67: 323–330. DOI: 10.1002/iub.1377. PMID: 25906979.
17. Dinarello C.A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 447S–455S. PMID: 16470011.
18. Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013; 493: 674–678. DOI: 10.1038/nature11729. PMID: 23254930.
19. Kaushal V., Dye R., Pakavathkumar P. et al. Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1-beta production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation. *Cell Death Differ.* 2015; 22: 1676–1686. DOI:10.1038/cdd.2015.16. PMID: 25744023.
20. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 99–109.
21. Tan M.S., Tan L., Jiang T. et al. Amyloid- β induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1382. DOI: 10.1038/nrmicro2070. PMID: 19148178.
22. Johann S., Heitzer M., Kanagaratnam M. et al. NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients. *Glia.* 2015; 63: 2260–2273. DOI: 10.1002/glia.22891. PMID: 26200799.
23. Lau L.T., Yu A.C. Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma* 2001; 18: 351–359. DOI: 10.1089/08977150151071035. PMID: 11284554.
24. Liu L., Chan C. IPAF inflammasome is involved in interleukin-1beta production from astrocytes, induced by palmitate; implications for Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 309–321. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.016. PMID: 24054992.
25. Hass D.T., Barnstable C.J. Uncoupling protein 2 in the glial response to stress: implications for neuroprotection. *Neural Regen Res.* 2016; 11: 1197–1200. DOI: 10.4103/1673-5374.189159. PMID: 27651753.
26. Kothari V., Luo Y., Tornabene T. et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863: 499–508. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.10.006. PMID: 27771511.
27. Schrijvers E.M., Witteman J.C., Sijbrands E.J. et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology.* 2010; 75: 1982–1987. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4f6. PMID: 21115952.
28. Macesic M., Lalic N.M., Kostic V.S. et al. Impaired Insulin Sensitivity And Secretion In Patients With Alzheimer's Disease: The Relationship With Other Atherosclerosis Risk Factors. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017; 15: 158–166. DOI: 10.2174/1570161114666160905170644. PMID: 27599805.
29. Kandimalla R., Thirumala V., Reddy P.H. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863: 1078–1089. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.08.018. PMID: 27567931.
30. Cusi K., Maezono K., Osman A. et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000; 105:311–320. PMID: 10675357.
31. Gyurkó M.D., Steták A., Söti C., Csermely P. Multitarget network strategies to influence memory and forgetting: the Ras/MAPK pathway as a novel option. *Mini Rev Med Chem.* 2015; 15: 696–704. PMID: 25694072.
32. Moghbelinejad S., Nassiri-Asl M., Farivar T.N. et al. Rutin activates the MAPK pathway and BDNF gene expression on beta-amyloid induced neurotoxicity in rats. *Toxicol Lett.* 2014; 224: 108–113. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.10.010. PMID: 24148604.
33. Zeng Y., Zhang L., Hu Z. Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis. *Neurol Sci.* 2016; 37: 9–16. DOI:10.1007/s10072-015-2386-8. PMID: 26442674.
15. Prinz M., Priller J., Sisodia S.S., Ransohoff R.M. Heterogeneity of CNS myeloid cells and their roles in neurodegeneration. *Nature Neurosci.* 2011; 14: 1227–1235. DOI: 10.1038/nn.2923. PMID: 21952260.
16. Brough D., Denes A. Interleukin-1alpha and brain inflammation. *IUBMB Life* 2015; 67: 323–330. DOI: 10.1002/iub.1377. PMID: 25906979.
17. Dinarello C.A. Interleukin 1 and interleukin 18 as mediators of inflammation and the aging process. *Am J Clin Nutr* 2006; 83: 447S–455S. PMID: 16470011.
18. Heneka M.T., Kummer M.P., Stutz A. et al. NLRP3 is activated in Alzheimer's disease and contributes to pathology in APP/PS1 mice. *Nature.* 2013; 493: 674–678. DOI: 10.1038/nature11729. PMID: 23254930.
19. Kaushal V., Dye R., Pakavathkumar P. et al. Neuronal NLRP1 inflammasome activation of Caspase-1 coordinately regulates inflammatory interleukin-1-beta production and axonal degeneration-associated Caspase-6 activation. *Cell Death Differ.* 2015; 22: 1676–1686. DOI:10.1038/cdd.2015.16. PMID: 25744023.
20. Bergsbaken T., Fink S.L., Cookson B.T. Pyroptosis: host cell death and inflammation. *Nat Rev Microbiol.* 2009; 7: 99–109.
21. Tan M.S., Tan L., Jiang T. et al. Amyloid- β induces NLRP1-dependent neuronal pyroptosis in models of Alzheimer's disease. *Cell Death Dis.* 2014; 5: e1382. DOI: 10.1038/nrmicro2070. PMID: 19148178.
22. Johann S., Heitzer M., Kanagaratnam M. et al. NLRP3 inflammasome is expressed by astrocytes in the SOD1 mouse model of ALS and in human sporadic ALS patients. *Glia.* 2015; 63: 2260–2273. DOI: 10.1002/glia.22891. PMID: 26200799.
23. Lau L.T., Yu A.C. Astrocytes produce and release interleukin-1, interleukin-6, tumor necrosis factor alpha and interferon-gamma following traumatic and metabolic injury. *J Neurotrauma* 2001; 18: 351–359. DOI: 10.1089/08977150151071035. PMID: 11284554.
24. Liu L., Chan C. IPAF inflammasome is involved in interleukin-1beta production from astrocytes, induced by palmitate; implications for Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 309–321. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2013.08.016. PMID: 24054992.
25. Hass D.T., Barnstable C.J. Uncoupling protein 2 in the glial response to stress: implications for neuroprotection. *Neural Regen Res.* 2016; 11: 1197–1200. DOI: 10.4103/1673-5374.189159. PMID: 27651753.
26. Kothari V., Luo Y., Tornabene T. et al. High fat diet induces brain insulin resistance and cognitive impairment in mice. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863: 499–508. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.10.006. PMID: 27771511.
27. Schrijvers E.M., Witteman J.C., Sijbrands E.J. et al. Insulin metabolism and the risk of Alzheimer disease: the Rotterdam Study. *Neurology.* 2010; 75: 1982–1987. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181ffe4f6. PMID: 21115952.
28. Macesic M., Lalic N.M., Kostic V.S. et al. Impaired Insulin Sensitivity And Secretion In Patients With Alzheimer's Disease: The Relationship With Other Atherosclerosis Risk Factors. *Curr Vasc Pharmacol.* 2017; 15: 158–166. DOI: 10.2174/1570161114666160905170644. PMID: 27599805.
29. Kandimalla R., Thirumala V., Reddy P.H. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal. *Biochim Biophys Acta.* 2017; 1863: 1078–1089. DOI: 10.1016/j.bbdis.2016.08.018. PMID: 27567931.
30. Cusi K., Maezono K., Osman A. et al. Insulin resistance differentially affects the PI 3-kinase- and MAP kinase-mediated signaling in human muscle. *J Clin Invest.* 2000; 105: 311–320. PMID: 10675357.
31. Gyurkó M.D., Steták A., Söti C., Csermely P. Multitarget network strategies to influence memory and forgetting: the Ras/MAPK pathway as a novel option. *Mini Rev Med Chem.* 2015; 15: 696–704. PMID: 25694072.
32. Moghbelinejad S., Nassiri-Asl M., Farivar T.N. et al. Rutin activates the MAPK pathway and BDNF gene expression on beta-amyloid induced neurotoxicity in rats. *Toxicol Lett.* 2014; 224: 108–113. DOI: 10.1016/j.toxlet.2013.10.010. PMID: 24148604.
33. Zeng Y., Zhang L., Hu Z. Cerebral insulin, insulin signaling pathway, and brain angiogenesis. *Neurol Sci.* 2016; 37: 9–16. DOI:10.1007/s10072-015-2386-8. PMID: 26442674.

Информация об авторах: Горина Яна Валерьевна – к.фарм.н., доц. каф. биологической химии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия. 660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; e-mail: yana_20@bk.ru;
Лопатина О.Л. – к.б.н., доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Комлева Ю.К. – к.м.н., доц. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия;
Черных А.И. – врач, Красноярская межрайонная клиническая больница № 20 им. И.С. Берзона, Красноярск, Россия;
Салмина А.Б. – д.м.н., проф., зав. каф. биохимии с курсами медицинской, фармацевтической и токсикологической химии, руководитель НИИ молекулярной медицины и патобиохимии КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия.

Information about the authors: Yana V. Gorina, PhD, Associate Professor, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia. 660022, Russia, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zheleznyaka, d. 1. e-mail: yana_20@bk.ru;
Ol'ga L. Lopatina, PhD, Associate Professor, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
Yuliya K. Komleva, PhD, Associate Professor, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia;
Anatoliy I. Chernykh, Physician, Krasnoyarsk City Hospital №20 named after I.S. Berzon, Krasnoyarsk, Russia;
Alla B. Salmina, D.Sci.(Med.), prof., Head of the Department of biochemistry with courses of medical, pharmacological and toxicological chemistry, Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia.