

Инсулиновый рецептор в мозге: новая мишень в лечении центральной инсулиновой резистентности

И.А. Помыткин¹, И.А. Красильникова², В.Г. Пинелис²,
Н.Н. Каркищенко³

¹ – ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² – ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России, Москва

³ – ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий ФМБА России», Московская область

Контактная информация: к.х.н. Помыткин Игорь Анатольевич, ipomytkin@gmail.ru

Настоящий обзор посвящен сигнальной системе инсулинового рецептора в мозге, которая имеет ряд существенных отличий от периферической системы. В клетках мозга преобладает, а в нейронах – экспрессируется исключительно высокоафинная короткая изоформа А рецептора (IR-A), которая способна связывать не только инсулин, но и инсулиноподобный фактор 2 (IGF-2). IR-A участвует в регуляции синаптической пластичности, росте дендритов и аксонов, в регуляции взрослого нейрогенеза. Инсулиновая система в мозге играет роль в процессах формирования памяти и регуляции пищевого поведения. Нарушения инсулиновой сигнализации приводят к развитию центральной инсулиновой резистентности, наиболее известным проявлением которой является болезнь Альцгеймера. Разработка средств лечения центральной инсулиновой резистентности с учетом специфики инсулиновой сигнализации в мозге является новым многообещающим подходом в терапии заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: инсулин, инсулиновый рецептор, центральная нервная система, мозг.

Введение

С открытия глюкозопонижающего действия в 1916 г. инсулин рассматривается как основной гормональный регулятор метаболизма глюкозы в периферических тканях [55]. При этом мозг долгое время считался нечувствительным к инсулину органом. Это мнение было пересмотрено после открытия инсулина и рецепторов инсулина в головном мозге в 1978 г. [34]. Последующие 40 лет исследований показали, что инсулин играет огромную роль в центральной нервной системе (ЦНС). Снижение биологического ответа на инсулин в ЦНС, или центральная инсу-

линовая резистентность, имеет другие проявления в периферических тканях и вносит, например, вклад в нарушения памяти, тревожность, снижение настроения. Недостаточная активация инсулинового рецептора в мозге в ответ на инсулин является фактором центральной инсулиновой резистентности – например, при болезни Альцгеймера.

Цель настоящего обзора – обобщение основных фактов о структуре, свойствах и функциях инсулиновых рецепторов в ЦНС, а также анализ перспектив в лечении центральной инсулиновой резистентности.

Инсулиновый рецептор в ЦНС

Инсулиновый рецептор (IR) – это трансмембранный протеин, относящийся к семейству рецепторных тирозинкиназ. IR состоит из двух белковых α - и двух β -субъединиц, связанных дисульфидными связями [81]. Внеклеточные α -субъединицы имеют сайты связывания инсулина. Цитоплазматическая часть β -субъединиц обладает тирозинкиназной активностью. Рецепторы к инсулину найдены во всех отделах мозга, с наивысшей плотностью в обонятельных луковицах, гипоталамусе, гиппокампе, коре головного мозга, и мозжечке [1, 34, 76]. Инсулиновый рецептор представлен двумя изоформами. Во взрослых периферических тканях (мышцы, печень, почки и жир) низкоафинная изоформа В (IR-B) является основной [57]. В ЦНС преобладает короткая высокоафинная изоформа А (IR-A), которая получается альтернативным сплайсингом экзона 11 и у которой отсутствуют 12 аминокислот, прилегающих к карбоксильному концу α -субъединицы рецептора [54]. Нейроны экспрессируют исключительно высокоафинную изоформу IR-A [27, 28, 35]. Рецепторы обнаруживаются как в соме, так и в периферических участках нейрона, но с наивысшей плотностью – в постсинаптическом пространстве дендритных шипиков, что указывает на важную роль инсулиновой сигнализации в функционировании синапсов [1]. Астроциты экспрессируют обе изоформы, с преобладанием изоформы А [36, 28]. IR-A имеет двукратно повышенную афинность к инсулину и не имеет отрицательной кооперативности при связывании инсулина по сравнению с изоформой В [54, 84]. Это делает

IR-A более эффективным рецептором к инсулину, чем IR-B. Помимо инсулина, IR-A способна связывать инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2) с физиологической релевантной афинностью [21, 84, 85]. Однако роль IGF2 в активации сигнализации IR-A в ЦНС почти не изучена и доказана только для специфического процесса активации взрослого нейрогенеза в субвентрикулярной зоне мозга. В подавляющем большинстве исследований эффекты IR-A в ЦНС интерпретируются как эффекты инсулина.

Транспорт инсулина в ЦНС

Инсулин поджелудочной железы считается основным источником инсулина в ЦНС. Инсулин поступает в мозг через гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) при помощи специализированной транспортной системы [5]. На транспорт могут влиять многие факторы, в т.ч. диета и метаболический статус. Потребление пищи с высоким содержанием насыщенных жиров уменьшает эффективность транспорта и приводит к аномально низкому содержанию инсулина в мозге крыс [30, 39]. Диета с низким содержанием жиров или голодание в течение 48 ч, напротив, улучшают транспорт инсулина через ГЭБ [8, 77]. Ожирение также уменьшает эффективность транспорта инсулина. Это было показано на модели генетического ожирения у крыс Zucker [7]. У людей с висцеральным ожирением также был обнаружен аномально низкий уровень инсулина в церебро-спинальной жидкости [41]. Таким образом, относительный дефицит инсулина в мозге может наблюдаться при метаболическом синдроме и несбалансированной диете «западного» типа.

Синтез инсулина в ЦНС

Мозг сам способен производить инсулин. В ранних работах было показано, что инсулин и С-пептид совместно локализируются в нервных клетках в концентрациях, превышающих соответствующие уровни в крови [22], причем на субклеточном уровне иммунореактивность инсулина и С-пептида ограничиваются клеточной сомой и проксимальными дендритами [23]. Позднее способность клеток мозга производить инсулин в значимых количествах была подвергнута сомнению [3]. Однако результаты самых последних исследований показали, что относительный вклад мозга в производство инсулина может быть даже сравним с вкладом поджелудочной железы. Так, прогениторные нейрональные клетки гиппокампа и обонятельных луковиц производят инсулин на уровне, достаточном, чтобы обеспечить достоверное снижение уровней инсулина и глюкозы в крови после трансплантации этих клеток в

поджелудочную железу диабетическим крысам [45]. Инсулин в ЦНС производят как астроциты, так и нейроны [59, 72], причем секреция инсулина нейронами происходит в ответ на деполяризацию [17, 80]. Продукция инсулина в мозге падает с возрастом и при спорадической болезни Альцгеймера (БА) [26]. Особенно значительное снижение уровней экспрессии и содержания инсулина при БА было обнаружено в гиппокампе, фронтальной коре и гипоталамусе [67].

Эффекты инсулина в мозге

Обычное для периферии влияние инсулина на утилизацию глюкозы и транслокацию транспортера GLUT4 в ЦНС было доказано только для гиппокампа [56, 57]. Инсулин в мозге выполняет множество других функций, неизвестных для периферических тканей (рис.).

В гипоталамусе инсулин участвует в уменьшении выработки глюкозы печенью [60] и является центральным регулятором энергетического гомеостаза [75]. В гиппокампе и коре мозга инсулин

Префронтальная кора:

- Интеграция сенсорной информации
- Когнитивная функция
- Контроль потребления пищи

Гиппокамп:

- Формирование памяти
- Взрослый нейрогенез



Обонятельные луковицы:

- Регуляция чувствительности к пищевым запахам
- Регуляция аппетита и сигнал насыщения

Гипоталамус:

- Контроль продукции глюкозы печенью
- Контроль потребления пищи
- Регуляция энергетического гомеостаза

Рис. Функции инсулинового рецептора в мозге.

является регулятором процессов формирования памяти. В обонятельной системе инсулин выполняет роль сигнала насыщения, подавляя чувствительность к пищевым запахам. Инсулин участвует в регуляции синаптической пластичности [14, 15] и способствует выживанию нейронов [52, 71]. IGF2 также может активировать изоформу А инсулинового рецептора при физиологически релевантных концентрациях [21, 84, 85]. Однако к настоящему времени известен лишь единственный пример такого рода, опосредуемый IGF2/IR-A сигнализацией, а именно – активация деления нейрональных стволовых клеток в субвентрикулярной зоне мозга [88, 89]. Наибольшее число исследований в области центральных эффектов инсулина посвящено регуляции пищевого поведения и процессов формирования памяти.

Инсулин как регулятор пищевого поведения

Постпрандиальный инсулин играет роль анорексигенного сигнала, или сигнала насыщения. Этот эффект реализуется в двух зонах мозга, обонятельной системе и гипоталамусе. Среди всех структур мозга обонятельные луковицы имеют наивысшую плотность инсулиновых рецепторов, наивысшую активность рецепторной тирозинкиназы, а также наибольшие скорости транспорта и деградации инсулина [4, 6, 37]. Повышение концентрации инсулина после приема пищи играет роль сигнала насыщения и снижает чувствительность к запахам, особенно к пищевым, у здоровых людей [13, 42] и здоровых крыс [1, 38]. Инсулин быстро и обратимо снижает амплитуду ответа на запах на электроофлактограмме [46]. Этот эффект является сложным. Инсулиновый рецептор

IR-A фосфорилирует и, так, снижает активность потенциал-зависимых калиевых каналов Kv1.3 в митральных клетках обонятельных луковиц [25]. Помимо этого, инсулин модулирует ГАМК-эргическую и глутаматэргическую активность в этих клетках [44]. Метаболические нарушения – такие, как хроническое повышение уровня инсулина и ожирение – изменяют восприятие запахов на уровне регуляции Kv1.3 каналов [24]. Ожирение вызывает инсулиновую резистентность и снижает фосфорилирование Kv1.3 в ответ на инсулин [50]. Как результат, крысы Zucker fa/fa с ожирением и выраженной инсулиновой резистентностью имеют более высокую чувствительность к запахам, чем «худые» крысы той же линии [2]. Уровень экспрессии рецепторов IR-A увеличивается при голодании [46] и снижается в условиях потребления пищи с высоким содержанием жиров [47].

Инсулиновые рецепторы экспрессируются в гипоталамусе – как в анорексигенных пропiomеланокортиновых нейронах (POMC) [53, 83], так и в орексигенных нейронах, выделяющих нейропептид Y (NPY) и агути-подобный белок AgPR [12, 66]. Инсулин вызывает гиперполяризацию и ингибирование NPY/AgPR секретирующих нейронов путем активации КАТР-каналов, деполяризуя и возбуждая в то же время POMC-нейроны через активацию канонических каналов TRPC5 (canonical transient receptor potential channel 5) [63, 64]. Таким образом, инсулин подавляет аппетит, действуя согласованно на анорексигенные и орексигенные нейроны гипоталамуса. Нарушения инсулиновой сигнализации наблюдаются при ожирении. Центральное введение инсулина

крысам Zucker fa/fa с ожирением не подавляло секрецию орексигенного пептида NPY, в отличие от «худых» крыс этой линии [66]. В целом, инсулин является сигналом насыщения как в обонятельной системе, так и в гипоталамусе, и его действие направлено на снижение аппетита и уменьшение потребления пищи.

Следует отметить, что ответ на инсулин существенно различается для мужчин и женщин. Введение инсулина назально за 1-2 ч до еды снижало потребление пищи в условиях свободного доступа у мужчин с нормальным весом тела [11]. У женщин инсулин усиливал насыщение и уменьшал потребление пищи только в постпрандиальном состоянии, когда вводился через 30 мин после начала приема пищи [33].

Инсулин как регулятор процессов формирования памяти

Инсулин участвует в регуляции синаптической пластичности коры и гиппокампа, влияя таким образом на память и обучение [51]. Эффекты инсулина на процессы долгосрочной потенциации (LTP) и долгосрочной депрессии (LDP) осуществляются через модуляцию рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA) и гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) [51, 78]. Введение инсулина интраназально здоровым добровольцам вызывало немедленный эффект повышения декларативной памяти у женщин, но не у мужчин [11, 43]. Ежедневное интраназальное введение инсулина в суммарной дозе 160 МЕ/день (4x40 МЕ) в течение 8-ми недель здоровым людям достоверно улучшало некоторые виды памяти как у мужчин, так и у женщин [9, 10]. Введение инсулина интраназально мужчинам с ожирением в течение 8-ми недель в суммарной

дозе 160 МЕ/день достоверно улучшило декларативную память, уменьшило тревожность, снизило уровни АКТГ и кортизола в крови, но не влияло на массу тела и массу жировой ткани [32]. Таким образом, инсулиновая сигнализация играет важную роль в формировании памяти.

Система инсулиновой сигнализации в ЦНС

Система инсулиновой сигнализации в ЦНС включает инсулиновый рецептор, субстраты инсулинового рецептора (IRS) и сигнальные пути, опосредующие ответы клетки на действие инсулина. В ЦНС реализуются как классические сигнальные пути – IR/IRS-1/PI3K/mTOR и IR/IRS-1/Grb2/Raf/Mek/Erk, так и специфические, характерные только для ЦНС. Например, в постсинаптической плотности дендритных шипиков инсулиновый рецептор фосфорилирует необычный субстрат – белок-адаптор IRSp53 [1, 87], который взаимодействует с множеством партнеров, участвующих в регуляции нейрональной функции синапсов, включая F-актин, мембрану, Kank1, Rac1, Cdc42, BAI1, Cypin, DRPLA/Atrophia1, Dynamin, Rps8, Espin, Shank1, Shank3, Spin90, Synaptopodin, Tiam1, PSD-93, PSD-95, Wave-1/2, VASP [40]. Нокаут IRSp53 ведет к снижению плотности дендритных шипиков, а повышение экспрессии IRSp53, напротив, увеличивает плотность и размер шипиков [16]. Нокаутные мыши IRSp53^{-/-} имеют измененный электрофизиологический и поведенческий фенотип, характеризующийся гиперактивностью NMDA-рецепторов, нарушением социального взаимодействия, поведенческой гиперактивностью, а также нарушением когнитивной функ-

ции, выявляемым в лабиринте Морриса и тесте распознавания новых объектов [40]. В целом, вклад сигнального пути инсулин/IR/IRSp53 в синаптогенез и регуляцию когнитивной функции требует дополнительного изучения. Это тем более важно, что точный молекулярный механизм участия инсулина в стабилизации синапсов и формировании памяти до сих пор не известен, хотя его роль в этих процессах хорошо известна. Нарушения инсулиновой сигнализации в ЦНС являются главной причиной центральной инсулиновой резистентности.

Центральная инсулиновая резистентность

Термин «центральная инсулиновая резистентность» определяется как нарушенный биологический ответ на эндогенный или экзогенный инсулин в ЦНС. Этому типу инсулиновой резистентности посвящено множество исследований – в основном, на экспериментальных моделях, но первое прямое доказательство существования этого явления у человека было опубликовано только в 2012 г. [74]. В постмортальных *ex vivo / in vitro* исследованиях, выполненных на срезах мозга, пораженного БА, было показано, что одна и та же доза инсулина вызывает достоверно меньший ответ в пораженном мозге, чем в здоровом мозге примерно того же возраста и при той же плотности инсулиновых рецепторов. Снижение ответа выражалось в снижении концентрации активных фосфорилированных компонентов инсулиновой сигнальной системы. Автофосфорилирование рецепторов было снижено на 29-34%, фосфорилирование IRS-1, субстрата IR-A, было снижено на 90%, активация Акт (pS) была снижена на 89%, и активация mTOR(pS) была снижена на

74% [73, 74]. Таким образом, центральная инсулиновая резистентность при БА выражалась в снижении способности к активации инсулинового рецептора и нижележащих сигнальных путей, приводящих к биологическим ответам инсулина в ЦНС. Сниженная активация IR-A является самым первым нарушением и потенциальной терапевтической мишенью для лечения центральной инсулиновой резистентности.

Активация инсулинового рецептора в нейронах

Инсулиновый рецептор принадлежит семейству рецепторных тирозинкиназ. Связывание инсулина (или IGF2) с внеклеточной частью рецептора приводит к автофосфорилированию трех остатков тирозина в активационной петле рецептора, после чего активность тирозинкиназы увеличивается на два порядка и начинается фосфорилирование субстратов инсулинового рецептора, приводящее к запуску сигнальных путей, опосредующих ответы клетки на инсулин [82]. Наличие инсулина (или IGF2) является абсолютным требованием для активации IR-A, однако недавние исследования показали наличие дополнительных механизмов, контролирующих активацию инсулинового рецептора в ЦНС.

Митохондрия контролирует активацию инсулинового рецептора в ЦНС

В 2007 г. было впервые показано, что стимуляция нейронов инсулином приводит к немедленному выбросу митохондриальной перекиси водорода (H_2O_2) [69]. Выброс H_2O_2 достигает максимума в первые 5 с и предшествует автофосфорилированию (активации) инсулинового рецептора [58, 61].

Было показано, что сигнальная H_2O_2 играет роль разрешающего сигнала в активации IR-A [58]. Если магнитуа H_2O_2 -сигнала превышает определенное пороговое значение, то рецептор активируется инсулином. Если величина H_2O_2 -сигнала не достигает этого порогового значения, то IR-A не активируется даже наивысшей дозой инсулина. Такой тип регуляции часто называют «всё или ничего» и интерпретируют как принятие клеткой «судьбоносных» решений (fate cell decision). Биологический смысл такой регуляции в нейронах, по-видимому, связан с ролью инсулина и митохондрий в образовании и функционировании синапсов. Известно, что максимальная плотность инсулиновых рецепторов в нейронах концентрируется в постсинаптической плотности дендритных шипиков [1], и инсулин выбрасывается нейронами в ответ на деполяризацию, связанную с активностью нейронов [17, 80]. Эта же нейрональная активность рекрутирует митохондрии в область шипиков, которые в отсутствие активности бедны митохондриями (менее 10% шипиков имеют митохондрии) [48]. Таким образом, механизм митохондриального контроля активации IR-A может являться фактором, позволяющим локализовать активацию IR-A в пределах только активных синапсов, которые рекрутируют митохондрии, и запрещать активацию в неактивных синапсах.

Наличие механизма митохондриального контроля выявляет особую роль митохондрий в развитии центральной инсулиновой резистентности. Дисфункция митохондрий прямо ведет к потере способности рецепторов активироваться в ответ на инсулин. Ингибиторы ком-

плексов респираторной цепи, разобщители (FCCP), или агенты, снижающие потенциал внутренней мембраны митохондрий, прямо запрещают активацию IR-A в нейронах, снижая выброс сигнальной H_2O_2 в ответ на инсулин [58, 69]. Таким образом, наличие функционально полноценных митохондрий является необходимым условием для активации IR-A в ЦНС.

Сенситизация нейронального инсулинового рецептора

Открытие вышеуказанного механизма открывает перспективы в разработке средств лечения центральной инсулиновой резистентности. Митохондриальный субстрат – сукцинат участвует в генерации сигнальной перекиси водорода в ответ на инсулин [58, 69], поэтому соли янтарной кислоты являются классом соединений, потенциально способных улучшить активацию IR-A. Основная проблема создания эффективных средств на основе сукцинатов связана с их малой биодоступностью и отсутствием механизмов эффективного транспорта через ГЭБ. Тем не менее, одна из янтарнокислых солей (дихолинсукцинат) была идентифицирована по результатам скрининга как соединение, достоверно улучшающее активацию инсулиновых рецепторов в нейронах в ответ на низкие субоптимальные дозы инсулина [58, 69]. Это первая полезная молекула в этом классе, имеющая высокую биодоступность и способная прямо улучшать автофосфорилирование (активацию) инсулинового рецептора в нейронах в ответ на инсулин. Эффективность дихолинсукцината была показана в доклинических исследованиях на экспериментальных моделях БА, сосудистой деменции, че-

репно-мозговой травмы, ишемического инсульта, моделях тревожности и депрессии [18, 19, 20, 62, 68, 70].

Перспективы лечения центральной инсулиновой резистентности

Центральная инсулиновая резистентность необязательно является следствием периферической инсулиновой резистентности, но может иметь место и в отсутствие последней, как это было показано для БА [74]. Тем не менее, коммерчески доступные периферические инсулин-сенситайзеры рассматриваются в числе возможных кандидатов для лечения заболеваний ЦНС. Недавний мета-анализ ($n=544093$) показал, что в целом инсулин-сенситайзеры снижают совокупный относительный риск заболеваемости деменцией у диабетиков на 22% ($p=0,015$) [86], причем, метформин – на 21% ($p=0,064$) и тиазолидиндионы – на 25% ($p=0,05$) [86]. Однако их эффективность в лечении когнитивных нарушений невелика. Метформин в наивысшей дозе 2000 мг в день в течение 12-ти мес. достоверно улучшал вербальную память у лиц с мягкими когнитивными нарушениями ($n=80$) по сравнению с контролем, но только 10% пациентов переносили эту высокую дозу [49]. Тиазолидиндион розиглитазон не дал никаких доказательств эффективности в фазе трех клинических испытаний [31] после обнадеживающих результатов в небольшом исследовании вторичной профилактики когнитивного спада у лиц с ранней БА в отсутствии диабета [79]. Также было показано, что тиазолидиндион пиоглитазон демонстрирует когнитивные и функциональные улучшения и стабилизацию заболевания только у диабетиков с БА [65], но

не оказывает существенного влияния на пациентов с БА без диабета [29]. В целом клинические испытания коммерчески доступных периферических инсулин-сенситайзеров показали их эффективность для снижения риска деменций и лечения нарушений памяти у лиц с диабетом, но не показали какого-либо эффекта у пациентов без диабета.

Лечение центральной инсулиновой резистентности, по-видимому, требует разработки препаратов с учетом специфики инсулиновой сигнализации в ЦНС, в т.ч. с учетом механизма митохондриального контроля активации рецептора. Такие центральные инсулин-сенситайзеры могут быть направлены на улучшение функциональных характеристик митохондрий, участвующих в активации IR-A, или улучшение транспортных функций митохондрий. Эффективность такого типа сенситайзеров уже была показана в экспериментальных исследованиях дихолинсукцината – средства, улучшающего автофосфорилирование (активацию) IR-A в нейронах путем воздействия на вышеуказанный механизм митохондриального контроля.

Синаптическая инсулиновая резистентность является малоизученным, но важным критерием центральной инсулиновой резистентности. Дальнейшее изучение роли необычных сигнальных каскадов (инсулин/IRSp53) в процессах синаптогенеза может стать основой для прогресса в области создания средств лечения заболеваний ЦНС, связанных с нарушениями когнитивной функции, в т.ч. БА.

Работа выполнена при поддержке РФФИ: Грант РФФИ № 15-04-07885. Грант РНФ № 17-15-01487.

Список литературы

1. **Abbott M.A., Wells D.G., Fallon J.R.** The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses // *J. Neurosci.* 1999. V. 19. Pp. 7300-7308.
2. **Aime P., Hegoburu C., Jaillard T., Degletagne C., Garcia S., Messaoudi B., Thevenet M., Lorsignol A., Duchamp C., Mouly A.M., Julliard A.K.** A physiological increase of insulin in the olfactory bulb decreases detection of a learned aversive odor and abolishes food odor-induced sniffing behavior in rats // *PLoS One.* 2012. V. 7. P. e51227.
3. **Aimé P., Palouzier-Paulignan B., Salem R., Al Koborssy D., Garcia S., Duchamp C., Romestaing C., Julliard A.K.** Modulation of olfactory sensitivity and glucose-sensing by the feeding state in obese Zucker rats // *Front. Behav. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 326.
4. **Banks W.A.** The source of cerebral insulin // *Eur. J. Pharmacol.* 2004. V. 490. No. 1-3. Pp. 5-12.
5. **Banks W.A., Kastin A.J., Pan W.** Uptake and degradation of blood-borne insulin by the olfactory bulb // *Peptides.* 1999. V. 20. Pp. 373-378.
6. **Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A.** Insulin in the brain: there and back again // *Pharmacol. Ther.* 2012. V. 136. Pp. 82-93.
7. **Baskin D.G., Porte D.Jr., Guest K., Dorsa D.M.** Regional concentrations of insulin in the rat brain // *Endocrinology.* 1983. V. 112. Pp. 898-903.
8. **Baskin D.G., Stein L.J., Ikeda H., Woods S.C., Figlewicz D.P., Porte D.Jr., Greenwood M.R., Dorsa D.M.** Genetically obese Zucker rats have abnormally low brain insulin content // *Life. Sci.* 1985. V. 36. No. 7. Pp. 627-633.
9. **Begg D.P., Mul J.D., Liu M., Reedy B.M., D'Alessio D.A., Seeley R.J., Woods S.C.** Reversal of diet-induced obesity increases insulin transport into cerebrospinal fluid and restores sensitivity to the anorexic action of central insulin in male rats // *Endocrinology.* 2013. V. 154. No. 3. Pp. 1047-1054.
10. **Benedict C., Hallschmid M., Hatke A., Schultes B., Fehm H.L., Born J., Kern W.** Intranasal insulin improves memory in humans // *Psychoneuroendocrinology.* 2004. V. 29. Pp. 1326-1334.
11. **Benedict C., Hallschmid M., Schmitz K., Schultes B., Ratter F., Fehm H.L., Born J., Kern W.** Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart // *Neuropsychopharmacology.* 2007. V. 32. No. 1. Pp. 239-243.
12. **Benedict C., Kern W., Schultes B., Born J., Hallschmid M.** Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. No. 4. Pp. 1339-1344.
13. **Benoit S.C., Air E.L., Coolen L.M., Strauss R., Jackman A., Clegg D.J., Seeley R.J., Woods S.C.** The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins // *J. Neurosci.* 2002. V. 22. Pp. 9048-52.
14. **Brunner Y.F., Benedict C., Freiherr J.** Intranasal insulin reduces olfactory sensitivity in normosmic humans // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 98. Pp. E1626-30.
15. **Cheng C.M., Mervis R.F., Niu S.L., Salem N. Jr., Witters L.A., Tseng V., Reinhardt R., Bondy C.A.** Insulin-like growth factor 1 is essential for normal dendritic growth // *J. Neurosci. Res.* 2003. V. 73. No. 1. Pp. 1-9.
16. **Chiu S.L., Cline H.T.** Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function // *Neural. Dev.* 2010. No. 5. P. 7.
17. **Choi J., Ko J., Racz B., Burette A., Lee J.R., Kim S., Na M., Lee H.W., Kim K., Weinberg R.J., Kim E.** Regulation of dendritic spine morphogenesis by insulin receptor substrate 53, a downstream effector of Rac1 and Cdc42 small GTPases // *J. Neurosci.* 2005. V. 25. Pp. 869-879.
18. **Clarke D.W., Mudd L., Boyd F.T.Jr., Fields M., Raizada M.K.** Insulin is released from rat brain neuronal cells in culture // *J. Neurochem.* 1986. V. 47. Pp. 831-836.
19. **Cline B.H., Costa-Nunes J.P., Cespuglio R., Markova N., Santos A.I., Bukhman Y.V., Kubatiev A., Steinbusch H.W., Lesch K.P., Strekalova T.** Dicholine succinate, the neuronal insulin sensitizer, normalizes behavior, REM sleep, hippocampal pGSK3 beta and mRNAs of NMDA receptor subunits in mouse models of depression // *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 37.
20. **Cline B.H., Steinbusch H.W., Malin D., Revishchin A.V., Pavlova G.V., Cespuglio R., Strekalova T.** The neuronal insulin sensitizer dicholine succinate reduces stress-induced depressive traits and memory deficit: possible role of insulin-like growth factor 2 // *BMC Neurosci.* 2012. V. 13. P. 110.
21. **Costa-Nunes J.P., Cline B.H., Araújo-Correia M., Valença A., Markova N., Dolgov O.,**

- Kubatiev A., Yeritsyan N., Steinbusch H.W., Strekalova T.* Animal models of depression and drug delivery with food as an effective dosing method: evidences from studies with celecoxib and dicholine succinate // *Biomed. res. int.* 2015. V. 2015. P. 596126.
22. *Denley A., Bonython E.R., Booker G.W., Cosgrove L.J., Forbes B.E., Ward C.W., Wallace J.C.* Structural determinants for high-affinity binding of insulin-like growth factor II to insulin receptor (IR)-A, the exon 11 minus isoform of the IR // *Mol. Endocrinol.* 2004. V. 18. Pp. 2502-2512.
23. *Dorn A., Bernstein H.G., Rinne A., Ziegler M., Hahn H.J., Ansorge S.* Insulin- and glucagonlike peptides in the brain // *Anat. Rec.* 1983. V. 207. No. 1. Pp. 69-77.
24. *Dorn A., Rinne A., Bernstein H.G., Hahn H.J., Ziegler M.* Insulin and C-peptide in human brain neurons (insulin / C-peptide / brain peptides / immunohistochemistry / radioimmunoassay) // *J. Hirnforsch.* 1983. V. 24. No. 5. Pp. 495-499.
25. *Fadool D.A., Tucker K., Pedarzani P.* Mitral cells of the olfactory bulb perform metabolic sensing and are disrupted by obesity at the level of the Kv1.3 ion channel // *PLoS One.* 2011. V. 6. No. 9. P. e24921.
26. *Fadool D.A., Tucker K., Phillips J.J., Simmen J.A.* Brain insulin receptor causes activity-dependent current suppression in the olfactory bulb through multiple phosphorylation of Kv1.3 // *J. Neurophysiol.* 2000. V. 83. Pp. 2332-2348.
27. *Frölich L., Blum-Degen D., Bernstein H.G., Engelsberger S., Humrich J., Laufer S., Muschner D., Thalheimer A., Türk A., Hoyer S., Zöchling R., Boissl K.W., Jellinger K., Riederer P.* Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease // *J. Neural. Transm.* 1998. V. 105. No. 4-5. Pp. 423-438.
28. *Gammeltoft S., Fehlmann M., Van Obberghen E.* Insulin receptors in the mammalian central nervous system: binding characteristics and subunit structure // *Biochimie.* 1985. V. 67. No. 10-11. Pp. 1147-1153.
29. *Garwood C.J., Ratcliffe L.E., Morgan S.V., Simpson J.E., Owens H., Vazquez-Villaseñor I., Heath P.R., Romero I.A., Ince P.G., Wharton S.B.* Insulin and IGF1 signalling pathways in human astrocytes in vitro and in vivo; characterisation, subcellular localisation and modulation of the receptors // *Mol. Brain.* 2015. No. 8. P. 51.
30. *Geldmacher D.S., Fritsch T., McClendon M.J., Landreth G.* A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease // *Arch. Neurol.* 2011. V. 68. No. 1. Pp. 45-50.
31. *Gerozissis K., Rouch C., Lemierre S., Nicolaidis S., Orosco M.* A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding. A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2001. V. 21. No. 4. Pp. 389-401.
32. *Gold M., Alderton C., Zvartau-Hind M., Egginton S., Saunders A.M., Irizarry M., Craft S., Landreth G., Linnamagi U., Sawchak S.* Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate alzheimer's disease: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2010. V. 30. Pp. 131-146.
33. *Hallschmid M., Benedict C., Schultes B., Born J., Kern W.* Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling // *Int. J. Obes.* 2008. V. 32. No. 2. Pp. 275-282.
34. *Hallschmid M., Higgs S., Thienel M., Ott V., Lehnert H.* Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women // *Diabetes.* 2012. V. 61. Pp. 782-789.
35. *Havrankova J., Roth J., Brownstein M.* Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat // *Nature.* 1978. V. 272. Pp. 827-829.
36. *Heidenreich K.A., Zahniser N.R., Berhanu P., Brandenburg D., Olefsky J.M.* Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues // *J. Biol. Chem.* 1983. V. 258. No. 14. Pp. 8527-8530.
37. *Heni M., Hennige A.M., Peter A., Siegel-Axel D., Ordeltzheide A.M., Krebs N., et al.* Insulin promotes glycogen storage and cell proliferation in primary human astrocytes // *PLoS One.* 2011. V. 6. No. 6. P. e21594.
38. *Hill J.M., Lesniak M.A., Pert C.B., Roth J.* Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas // *Neuroscience.* 1986. V. 17. No. 4. Pp. 1127-1138.
39. *Julliard A.K., Chaput M.A., Apelbaum A., Aime P., Mahfouz M., Duchamp-Viret P.* Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation // *Behav. Brain. Res.* 2007. V. 183. Pp. 123-129.

40. **Kaiyala K.J., Prigeon R.L., Kahn S.E., Woods S.C., Schwartz M.W.** Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs // *Diabetes*. 2000. V. 49. No. 9. Pp. 1525-1533.
41. **Kang J., Park H., Kim E.** IRSp53/BAIAP2 in dendritic spine development, NMDA receptor regulation, and psychiatric disorders // *Neuropharmacology*. 2016. V. 100. Pp. 27-39.
42. **Kern W., Benedict C., Schultes B., Plohr F., Moser A., Born J., Fehm H.L., Hallschmid M.** Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans // *Diabetologia*. 2006. V. 49. No. 11. Pp. 2790-2792.
43. **Ketterer C., Heni M., Thamer C., Herzberg-Schafer S.A., Haring H.U., Fritsche A.** Acute, short-term hyperinsulinemia increases olfactory threshold in healthy subjects // *Int. J. Obes*. 2011. V. 35. Pp. 1135-1138.
44. **Krug R., Benedict C., Born J., Hallschmid M.** Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010. V. 95. No. 12. Pp. E468-472.
45. **Kuczewski N., Fourcaud-Trocmé N., Savigner A., Thevenet M., Aimé P., Garcia S., Duchamp-Viret P., Palouzier-Paulignan B.** Insulin modulates network activity in olfactory bulb slices: impact on odour processing // *J. Physiol*. 2014. V. 592. No. 13. Pp. 2751-69.
46. **Kuwabara T., Kagalwala M.N., Onuma Y., et al.** Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb // *EMBO Mol. Med*. 2011. V. 3. Pp. 742-754.
47. **Lacroix M.C., Badonnel K., Meunier N., Tan F., Schlegel-Le Poupon C., Durieux D., Monnerie R., Baly C., Congar P., Salesse R., Caillol M.** Expression of insulin system in the olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation // *J. Neuroendocrinol*. 2008. V. 20. No. 10. Pp. 1176-1190.
48. **Lacroix M.C., Caillol M., Durieux D., Monnerie R., Grebert D., Pellerin L., Repond C., Tolle V., Zizzari P., Baly C.** Long-lasting metabolic imbalance related to obesity alters olfactory tissue homeostasis and impairs olfactory-driven behaviors // *Chem. Senses*. 2015. V. 40. No. 8. Pp. 537-556.
49. **Li Z., Okamoto K., Hayashi Y., Sheng M.** The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses // *Cell*. 2004. V. 119. Pp. 873-887.
50. **Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G., Ichise M., Manly J., Devanand D.P., Bagiella E.** Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial // *J. Alzheimers. Dis*. 2016. V. 51. No. 2. Pp. 501-514.
51. **Marks D.R., Tucker K., Cavallin M.A., Mast T.G., Fadool D.A.** Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors // *J. Neurosci*. 2009. V. 29. No. 20. Pp. 6734-6751.
52. **McNay E.C., Recknagel A.K.** Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes // *Neurobiol. Learn. Mem*. 2011. V. 96. No. 3. Pp. 432-442.
53. **Mielke J.G., Taghibiglou C., Wang Y.T.** Endogenous insulin signaling protects cultured neurons from oxygen-glucose deprivation-induced cell death // *Neuroscience*. 2006. V. 143. No. 1. Pp. 165-173.
54. **Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W.** Central nervous system control of food intake and body weight // *Nature*. 2006. V. 443. Pp. 289-295.
55. **Mosthaf L., Grako K., Dull T.J., Coussens L., Ullrich A., McClain D.A.** Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing // *EMBO J*. 1990. V. 9. No. 8. Pp. 2409-2413.
56. **Paulesco N.C.** Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive // *Archives Internationales de Physiologie*. 1921. V. 17. Pp. 85-103.
57. **Pearson-Leary J., Jahagirdar V., Sage J., McNay E.C.** Insulin modulates hippocampally-mediated spatial working memory via glucose transporter-4 // *Behav. Brain. Res*. 2018. V. 338. Pp. 32-39.
58. **Pearson-Leary J., McNay E.C.** Novel roles for the insulin-regulated glucose transporter-4 in hippocampally dependent memory // *J. Neurosci*. 2016. V. 36. No. 47. Pp. 11851-64.
59. **Persiyantseva N.A., Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Gorbacheva L.R., Pinelis V.G., Pomytkin I.A.** Mitochondrial H₂O₂ as an enable signal for triggering autophosphorylation of insulin receptor in neurons // *J. Mol. Signal*. 2013. V. 8. No. 1. P. 11.

60. Pitt J., Wilcox K.C., Tortelli V., Diniz L.P., Oliveira M.S., Dobbins C., Yu X.W., Nandamuri S., Gomes F.C.A., DiNunno N., Viola K.L., De Felice F.G., Ferreira S.T., Klein W.L. Neuroprotective astrocyte-derived insulin/IGF-1 stimulate endocytic processing and extracellular release of neuron-bound A β oligomers // *Mol. Biol. Cell.* 2017. pii: mbc. E17-06-0416.
61. Plum L., Schubert M., Bruning J.C. The role of insulin receptor signaling in the brain // *Trends. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 16. Pp. 59-65.
62. Pomytkin I.A. H₂O₂ signalling pathway: A possible bridge between insulin receptor and mitochondria // *Curr. Neuropharmacol.* 2012. V. 10. No. 4. Pp. 311-320.
63. Pomytkin I.A., Semenova N.A. Study of the effect of preconditioning with succinic acid salt of choline (1:2) on the disturbances of energy metabolism in the brain during ischemia by ³¹P NMR in vivo // *Dokl. Biochem. Biophys.* 2005. V. 403. Pp. 289-292.
64. Qiu J., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J. Insulin and leptin excite anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of TRPC5 channels // *J. Neuroendocrinol.* 2018. V. 30. No. 2.
65. Qiu J., Zhang C., Borgquist A., Nestor C.C., Smith A.W., Bosch M.A., Ku S., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J. Insulin excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of canonical transient receptor potential channels // *Cell. Metab.* 2014. V. 19. Pp. 682-693.
66. Sato T., Hanyu H., Hirao K., Kanetaka H., Sakurai H., Iwamoto T. Efficacy of ppar-gamma agonist pioglitazone in mild alzheimer disease // *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. Pp. 1626-1633.
67. Schwartz M.W., Marks J.L., Sipols A.J., Baskin D.G., Woods S.C., Kahn S.E., Porte D. Jr. Central insulin administration reduces neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus of food-deprived lean (Fa/Fa) but not obese (fa/fa) Zucker rats // *Endocrinology.* 1991. V. 128. Pp. 2645-47.
68. Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., et al. Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – Is this type 3 diabetes? // *J. Alzheimers. Dis.* 2005. V. 7. Pp. 63-80.
69. Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V., Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Semenova N.A., Zakharova E.I., Pomytkin I.A. Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia // *BMC Pharmacol.* 2008. V. 8. P. 1.
70. Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Pomytkin I.A. Mitochondrial respiratory chain is involved in insulin-stimulated hydrogen peroxide production and plays an integral role in insulin receptor autophosphorylation in neurons // *BMC Neurosci.* 2007. V. 8. P. 84.
71. Strekalova T., Costa-Nunes J.P., Veniaminova E., Kubatiev A., Lesch K.P., Chekhonin V.P., Evans M.C., Steinbusch H.W. Insulin receptor sensitizer, dicholine succinate, prevents both Toll-like receptor 4 (TLR4) upregulation and affective changes induced by a high-cholesterol diet in mice // *J. Affect. Disord.* 2016. V. 196. Pp. 109-116.
72. Sun X., Yao H., Douglas R.M., Gu X.Q., Wang J., Haddad G.G. Insulin/PI3K signaling protects dentate neurons from oxygen-glucose deprivation in organotypic slice cultures // *J. Neurochem.* 2010. V. 112. No. 2. Pp. 377-388.
73. Takano K., Koarashi K., Kawabe K., Itakura M., Nakajima H., Moriyama M., Nakamura Y. Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid β // *Neurochem. Int.* 2017. pii: S0197-0186(17)30253-X.
74. Talbot K., Wang H.Y. The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease // *Alzheimers. Dement.* 2014. V.10 (1 Suppl). Pp. S12-25.
75. Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., Han L.Y., Bakshi K.P., Stucky A., Fuino R.L., Kawaguchi K.R., Samoyedny A.J., Wilson R.S., Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wolf B.A., Bennett D.A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline // *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. No. 4. Pp. 1316-38.
76. Timper K., Brüning J.C. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity // *Dis. Model. Mech.* 2017. V. 10. No. 6. Pp. 679-689.
77. Unger J., McNeill T.H., Moxley R.T. 3rd, White M., Moss A., Livingston J.N. Distribution

- of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain // *Neuroscience*. 1989. V. 31. No. 1. Pp. 143-157.
78. **Urayama A., Banks W.A.** Starvation and triglycerides reverse the obesity-induced impairment of insulin transport at the blood-brain barrier // *Endocrinology*. 2008. V. 149. No.7. Pp. 3592-3597.
79. **van der Heide L.P., Ramakers G.M., Smidt M.P.** Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive // *Prog. Neurobiol.* 2006. V. 79. Pp. 205-221.
80. **Watson G.S., Cholerton B.A., Reger M.A., Baker L.D., Plymate S.R., Asthana S., Fishel M.A., Kulstad J.J., Green P.S., Cook D.G., Kahn S.E., Keeling M.L., Craft S.** Preserved cognition in patients with early alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: A preliminary study // *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2005. V. 13. Pp. 950-958.
81. **Wei L.T., Matsumoto H., Rhoads D.E.** Release of immunoreactive insulin from rat brain synaptosomes under depolarizing conditions // *J. Neurochem*. 1990. V. 54. Pp. 1661-65.
82. **White M.F., Kahn C.R.** The insulin signaling system // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. No. 1. Pp. 1-4.
83. **Wilden P.A., Kahn C.R., Siddle K., White M.F.** Insulin receptor kinase domain autophosphorylation regulates receptor enzymatic function // *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. No. 23. Pp. 16660-68.
84. **Xu A.W., Kaelin C.B., Takeda K., Akira S., Schwartz M.W., Barsh G.S.** PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons // *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. Pp. 951-958.
85. **Yamaguchi Y., Flier J.S., Yokota A., Benecke H., Backer J.M., Moller D.E.** Functional properties of two naturally occurring isoforms of the human insulin receptor in Chinese hamster ovary cells // *Endocrinology*. 1991. V. 129. Pp. 2058-66.
86. **Yamaguchi Y., Flier J.S., Benecke H., Ransil B.J., Moller D.E.** Ligand-binding properties of the two isoforms of the human insulin receptor // *Endocrinology*. 1993. V. 132. Pp. 1132-38.
87. **Ye F., Luo Y.J., Xiao J., Yu N.W., Yi G.** Impact of insulin sensitizers on the incidence of dementia: A meta-analysis // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2016. V. 41. No. 5-6. Pp. 251-260.
88. **Yeh T.C., Ogawa W., Danielsen A.G., Roth R.A.** Characterization and cloning of a 58/53-kDa substrate of the insulin receptor tyrosine kinase // *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. Pp. 2921-28.
89. **Ziegler A.N., Chidambaram S., Forbes B.E., Wood T.L., Levison S.W.** Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF-II analogs with enhanced insulin receptor-a binding affinity promote neural stem cell expansion // *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. Pp. 4626-33.
90. **Ziegler A.N., et al.** IGF-II promotes stemness of neural restricted precursors // *Stem. Cells*. 2012. V. 30. Pp. 1265-76.

References

1. **Abbott M.A., Wells D.G., Fallon J.R.** The insulin receptor tyrosine kinase substrate p58/53 and the insulin receptor are components of CNS synapses. *J. Neurosci.* 1999. V. 19. Pp. 7300-7308.
2. **Aime P., Hegoburu C., Jaillard T., Degletagne C., Garcia S., Messaoudi B., Thevenet M., Lorsignol A., Duchamp C., Mouly A.M., Julliard A.K.** A physiological increase of insulin in the olfactory bulb decreases detection of a learned aversive odor and abolishes food odor-induced sniffing behavior in rats. *PLoS One*. 2012. V. 7. P. e51227.
3. **Aimé P., Palouzier-Paulignan B., Salem R., Al Koborssy D., Garcia S., Duchamp C., Romestaing C., Julliard A.K.** Modulation of olfactory sensitivity and glucose-sensing by the feeding state in obese Zucker rats. *Front. Behav. Neurosci.* 2014. V. 8. P. 326.
4. **Banks W.A.** The source of cerebral insulin. *Eur. J. Pharmacol.* 2004. V. 490. No. 1-3. Pp. 5-12.
5. **Banks W.A., Kastin A.J., Pan W.** Uptake and degradation of blood-borne insulin by the olfactory bulb. *Peptides*. 1999. V. 20. Pp. 373-378.
6. **Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A.** Insulin in the brain: there and back again. *Pharmacol. Ther.* 2012. V. 136. Pp. 82-93.
7. **Baskin D.G., Porte D.Jr., Guest K., Dorsa D.M.** Regional concentrations of insulin in the rat brain. *Endocrinology*. 1983. V. 112. Pp. 898-903.
8. **Baskin D.G., Stein L.J., Ikeda H., Woods S.C., Figlewicz D.P., Porte D.Jr., Greenwood M.R., Dorsa D.M.** Genetically obese Zucker rats have abnormally low brain insulin content. *Life. Sci.* 1985. V. 36. No. 7. Pp. 627-633.
9. **Begg D.P., Mul J.D., Liu M., Reedy B.M., D'Alessio D.A., Seeley R.J., Woods S.C.** Reversal of diet-induced obesity increases insulin transport into cerebrospinal fluid and

- restores sensitivity to the anorexic action of central insulin in male rats. *Endocrinology*. 2013. V. 154. No. 3. Pp. 1047-1054.
10. **Benedict C., Hallschmid M., Hatke A., Schultes B., Fehm H.L., Born J., Kern W.** Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004. V. 29. Pp. 1326-1334.
 11. **Benedict C., Hallschmid M., Schmitz K., Schultes B., Ratter F., Fehm H.L., Born J., Kern W.** Intranasal insulin improves memory in humans: superiority of insulin aspart. *Neuropsychopharmacology*. 2007. V. 32. No. 1. Pp. 239-243.
 12. **Benedict C., Kern W., Schultes B., Born J., Hallschmid M.** Differential sensitivity of men and women to anorexigenic and memory-improving effects of intranasal insulin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. V. 93. No. 4. Pp. 1339-1344.
 13. **Benoit S.C., Air E.L., Coolen L.M., Strauss R., Jackman A., Clegg D.J., Seeley R.J., Woods S.C.** The catabolic action of insulin in the brain is mediated by melanocortins. *J. Neurosci.* 2002. V. 22. Pp. 9048-52.
 14. **Brunner Y.F., Benedict C., Freiherr J.** Intranasal insulin reduces olfactory sensitivity in normosmic humans. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2013. V. 98. Pp. E1626-30.
 15. **Cheng C.M., Mervis R.F., Niu S.L., Salem N. Jr., Witters L.A., Tseng V., Reinhardt R., Bondy C.A.** Insulin-like growth factor 1 is essential for normal dendritic growth. *J. Neurosci. Res.* 2003. V. 73. No. 1. Pp. 1-9.
 16. **Chiu S.L., Cline H.T.** Insulin receptor signaling in the development of neuronal structure and function. *Neural. Dev.* 2010. No. 5. P. 7.
 17. **Choi J., Ko J., Racz B., Burette A., Lee J.R., Kim S., Na M., Lee H.W., Kim K., Weinberg R.J., Kim E.** Regulation of dendritic spine morphogenesis by insulin receptor substrate 53, a downstream effector of Rac1 and Cdc42 small GTPases. *J. Neurosci.* 2005. V. 25. Pp. 869-879.
 18. **Clarke D.W., Mudd L., Boyd F.T.Jr., Fields M., Raizada M.K.** Insulin is released from rat brain neuronal cells in culture. *J. Neurochem.* 1986. V. 47. Pp. 831-836.
 19. **Cline B.H., Costa-Nunes J.P., Cespuglio R., Markova N., Santos A.I., Bukhman Y.V., Kubatiev A., Steinbusch H.W., Lesch K.P., Strekalova T.** Dicholine succinate, the neuronal insulin sensitizer, normalizes behavior, REM sleep, hippocampal pGSK3 beta and mRNAs of NMDA receptor subunits in mouse models of depression. *Front. Behav. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 37.
 20. **Cline B.H., Steinbusch H.W., Malin D., Revishchin A.V., Pavlova G.V., Cespuglio R., Strekalova T.** The neuronal insulin sensitizer dicholine succinate reduces stress-induced depressive traits and memory deficit: possible role of insulin-like growth factor 2. *BMC Neurosci.* 2012. V. 13. P. 110.
 21. **Costa-Nunes J.P., Cline B.H., Araújo-Correia M., Valença A., Markova N., Dolgov O., Kubatiev A., Yeritsyan N., Steinbusch H.W., Strekalova T.** Animal models of depression and drug delivery with food as an effective dosing method: evidences from studies with celecoxib and dicholine succinate. *Biomed. res. int.* 2015. V. 2015. P. 596126.
 22. **Denley A., Bonython E.R., Booker G.W., Cosgrove L.J., Forbes B.E., Ward C.W., Wallace J.C.** Structural determinants for high-affinity binding of insulin-like growth factor II to insulin receptor (IR)-A, the exon 11 minus isoform of the IR. *Mol. Endocrinol.* 2004. V. 18. Pp. 2502-2512.
 23. **Dorn A., Bernstein H.G., Rinne A., Ziegler M., Hahn H.J., Ansorge S.** Insulin- and glucagonlike peptides in the brain. *Anat. Rec.* 1983. V. 207. No. 1. Pp. 69-77.
 24. **Dorn A., Rinne A., Bernstein H.G., Hahn H.J., Ziegler M.** Insulin and C-peptide in human brain neurons (insulin / C-peptide / brain peptides / immunohistochemistry / radioimmunoassay). *J. Hirnforsch.* 1983. V. 24. No. 5. Pp. 495-499.
 25. **Fadool D.A., Tucker K., Pedarzani P.** Mitral cells of the olfactory bulb perform metabolic sensing and are disrupted by obesity at the level of the Kv1.3 ion channel. *PLoS One.* 2011. V. 6. No. 9. P. e24921.
 26. **Fadool D.A., Tucker K., Phillips J.J., Simmen J.A.** Brain insulin receptor causes activity-dependent current suppression in the olfactory bulb through multiple phosphorylation of Kv1.3. *J. Neurophysiol.* 2000. V. 83. Pp. 2332-2348.
 27. **Frölich L., Blum-Degen D., Bernstein H.G., Engelsberger S., Humrich J., Laufer S., Muschner D., Thalheimer A., Türk A., Hoyer S., Zöchling R., Boissl K.W., Jellinger K., Riederer P.** Brain insulin and insulin receptors in aging and sporadic Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm.* 1998. V. 105. No. 4-5. Pp. 423-438.

28. *Gammeltoft S., Fehlmann M., Van Obberghen E.* Insulin receptors in the mammalian central nervous system: binding characteristics and subunit structure. *Biochimie*. 1985. V. 67. No. 10-11. Pp. 1147-1153.
29. *Garwood C.J., Ratcliffe L.E., Morgan S.V., Simpson J.E., Owens H., Vazquez-Villaseñor I., Heath P.R., Romero I.A., Ince P.G., Wharton S.B.* Insulin and IGF1 signalling pathways in human astrocytes in vitro and in vivo; characterisation, subcellular localisation and modulation of the receptors. *Mol. Brain*. 2015. No. 8. P. 51.
30. *Geldmacher D.S., Fritsch T., McClendon M.J., Landreth G.* A randomized pilot clinical trial of the safety of pioglitazone in treatment of patients with Alzheimer disease. *Arch. Neurol*. 2011. V. 68. No. 1. Pp. 45-50.
31. *Gerozissis K., Rouch C., Lemierre S., Nicolaidis S., Orosco M.* A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding. A potential role of central insulin in learning and memory related to feeding. *Cell. Mol. Neurobiol*. 2001. V. 21. No. 4. Pp. 389-401.
32. *Gold M., Alderton C., Zvartau-Hind M., Egginton S., Saunders A.M., Irizarry M., Craft S., Landreth G., Linnamagi U., Sawchak S.* Rosiglitazone monotherapy in mild-to-moderate alzheimer's disease: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2010. V. 30. Pp. 131-146.
33. *Hallschmid M., Benedict C., Schultes B., Born J., Kern W.* Obese men respond to cognitive but not to catabolic brain insulin signaling. *Int. J. Obes*. 2008. V. 32. No. 2. Pp. 275-282.
34. *Hallschmid M., Higgs S., Thienel M., Ott V., Lehnert H.* Postprandial administration of intranasal insulin intensifies satiety and reduces intake of palatable snacks in women. *Diabetes*. 2012. V. 61. Pp. 782-789.
35. *Havrankova J., Roth J., Brownstein M.* Insulin receptors are widely distributed in the central nervous system of the rat. *Nature*. 1978. V. 272. Pp. 827-829.
36. *Heidenreich K.A., Zahniser N.R., Berhanu P., Brandenburg D., Olefsky J.M.* Structural differences between insulin receptors in the brain and peripheral target tissues. *J. Biol. Chem*. 1983. V. 258. No. 14. Pp. 8527-8530.
37. *Heni M., Hennige A.M., Peter A., Siegel-Axel D., Ordeltshede A.M., Krebs N., et al.* Insulin promotes glycogen storage and cell proliferation in primary human astrocytes. *PLoS One*. 2011. V. 6. No. 6. P. e21594.
38. *Hill J.M., Lesniak M.A., Pert C.B., Roth J.* Autoradiographic localization of insulin receptors in rat brain: prominence in olfactory and limbic areas. *Neuroscience*. 1986. V. 17. No. 4. Pp. 1127-1138.
39. *Julliard A.K., Chaput M.A., Apelbaum A., Aime P., Mahfouz M., Duchamp-Viret P.* Changes in rat olfactory detection performance induced by orexin and leptin mimicking fasting and satiation. *Behav. Brain. Res*. 2007. V. 183. Pp. 123-129.
40. *Kaiyala K.J., Prigeon R.L., Kahn S.E., Woods S.C., Schwartz M.W.* Obesity induced by a high-fat diet is associated with reduced brain insulin transport in dogs. *Diabetes*. 2000. V. 49. No. 9. Pp. 1525-1533.
41. *Kang J., Park H., Kim E.* IRSp53/BAIAP2 in dendritic spine development, NMDA receptor regulation, and psychiatric disorders. *Neuropharmacology*. 2016. V. 100. Pp. 27-39.
42. *Kern W., Benedict C., Schultes B., Plohr F., Moser A., Born J., Fehm H.L., Hallschmid M.* Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia*. 2006. V. 49. No. 11. Pp. 2790-2792.
43. *Ketterer C., Heni M., Thamer C., Herzberg-Schafer S.A., Haring H.U., Frutische A.* Acute, short-term hyperinsulinemia increases olfactory threshold in healthy subjects. *Int. J. Obes*. 2011. V. 35. Pp. 1135-1138.
44. *Krug R., Benedict C., Born J., Hallschmid M.* Comparable sensitivity of postmenopausal and young women to the effects of intranasal insulin on food intake and working memory. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2010. V. 95. No. 12. Pp. E468-472.
45. *Kuczewski N., Fourcaud-Trocmé N., Savigner A., Thevenet M., Aimé P., Garcia S., Duchamp-Viret P., Palouzier-Paulignan B.* Insulin modulates network activity in olfactory bulb slices: impact on odour processing. *J. Physiol*. 2014. V. 592. No. 13. Pp. 2751-69.
46. *Kuwabara T., Kagabwala M.N., Onuma Y., et al.* Insulin biosynthesis in neuronal progenitors derived from adult hippocampus and the olfactory bulb. *EMBO Mol. Med*. 2011. V. 3. Pp. 742-754.
47. *Lacroix M.C., Badonnel K., Meunier N., Tan F., Schlegel-Le Poupon C., Durieux D., Monnerie R., Baly C., Congar P., Salesse R., Caillol M.* Expression of insulin system in the

- olfactory epithelium: first approaches to its role and regulation. *J. Neuroendocrinol.* 2008. V. 20. No. 10. Pp. 1176-1190.
48. **Lacroix M.C., Caillol M., Durieux D., Monnerie R., Grebert D., Pellerin L., Repond C., Tolle V., Zizzari P., Baly C.** Long-lasting metabolic imbalance related to obesity alters olfactory tissue homeostasis and impairs olfactory-driven behaviors. *Chem. Senses.* 2015. V. 40. No. 8. Pp. 537-556.
 49. **Li Z., Okamoto K., Hayashi Y., Sheng M.** The importance of dendritic mitochondria in the morphogenesis and plasticity of spines and synapses. *Cell.* 2004. V. 119. Pp. 873-887.
 50. **Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G., Ichise M., Manly J., Devanand D.P., Bagiella E.** Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J. Alzheimers. Dis.* 2016. V. 51. No. 2. Pp. 501-514.
 51. **Marks D.R., Tucker K., Cavallin M.A., Mast T.G., Fadool D.A.** Awake intranasal insulin delivery modifies protein complexes and alters memory, anxiety, and olfactory behaviors. *J. Neurosci.* 2009. V. 29. No. 20. Pp. 6734-6751.
 52. **McNay E.C., Recknagel A.K.** Brain insulin signaling: a key component of cognitive processes and a potential basis for cognitive impairment in type 2 diabetes. *Neurobiol. Learn. Mem.* 2011. V. 96. No. 3. Pp. 432-442.
 53. **Mielke J.G., Taghibiglou C., Wang Y.T.** Endogenous insulin signaling protects cultured neurons from oxygen-glucose deprivation-induced cell death. *Neuroscience.* 2006. V. 143. No. 1. Pp. 165-173.
 54. **Morton G.J., Cummings D.E., Baskin D.G., Barsh G.S., Schwartz M.W.** Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006. V. 443. Pp. 289-295.
 55. **Mosthaf L., Grako K., Dull T.J., Coussens L., Ullrich A., McClain D.A.** Functionally distinct insulin receptors generated by tissue-specific alternative splicing. *EMBO J.* 1990. V. 9. No. 8. Pp. 2409-2413.
 56. **Paulesco N.C.** Recherche sur le rôle du pancréas dans l'assimilation nutritive. *Archives Internationales de Physiologie.* 1921. V. 17. Pp. 85-103.
 57. **Pearson-Leary J., Jahagirdar V., Sage J., McNay E.C.** Insulin modulates hippocampally-mediated spatial working memory via glucose transporter-4. *Behav. Brain. Res.* 2018. V. 338. Pp. 32-39.
 58. **Pearson-Leary J., McNay E.C.** Novel roles for the insulin-regulated glucose transporter-4 in hippocampally dependent memory. *J. Neurosci.* 2016. V. 36. No. 47. Pp. 11851-64.
 59. **Persiyantseva N.A., Storozhevyykh T.P., Senilova Y.E., Gorbacheva L.R., Pinelis V.G., Pomytkin I.A.** Mitochondrial H₂O₂ as an enable signal for triggering autophosphorylation of insulin receptor in neurons. *J. Mol. Signal.* 2013. V. 8. No. 1. P. 11.
 60. **Pitt J., Wilcox K.C., Tortelli V., Diniz L.P., Oliveira M.S., Dobbins C., Yu X.W., Nandamuri S., Gomes F.C.A., DiNunno N., Viola K.L., De Felice F.G., Ferreira S.T., Klein W.L.** Neuroprotective astrocyte-derived insulin/IGF-1 stimulate endocytic processing and extracellular release of neuron-bound A β oligomers. *Mol. Biol. Cell.* 2017. pii: mbc. E17-06-0416.
 61. **Plum L., Schubert M., Bruning J.C.** The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends. Endocrinol. Metab.* 2005. V. 16. Pp. 59-65.
 62. **Pomytkin I.A.** H₂O₂ signalling pathway: A possible bridge between insulin receptor and mitochondria. *Curr. Neuropharmacol.* 2012. V. 10. No. 4. Pp. 311-320.
 63. **Pomytkin I.A., Semenova N.A.** Study of the effect of preconditioning with succinic acid salt of choline (1:2) on the disturbances of energy metabolism in the brain during ischemia by 31P NMR in vivo. *Dokl. Biochem. Biophys.* 2005. V. 403. Pp. 289-292.
 64. **Qiu J., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J.** Insulin and leptin excite anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of TRPC5 channels. *J. Neuroendocrinol.* 2018. V. 30. No. 2.
 65. **Qiu J., Zhang C., Borgquist A., Nestor C.C., Smith A.W., Bosch M.A., Ku S., Wagner E.J., Ronnekleiv O.K., Kelly M.J.** Insulin excites anorexigenic proopiomelanocortin neurons via activation of canonical transient receptor potential channels. *Cell. Metab.* 2014. V. 19. Pp. 682-693.
 66. **Sato T., Hanyu H., Hirao K., Kanetaka H., Sakurai H., Iwamoto T.** Efficacy of ppar-gamma agonist pioglitazone in mild alzheimer disease. *Neurobiol. Aging.* 2011. V. 32. Pp. 1626-1633.
 67. **Schwartz M.W., Marks J.L., Sipols A.J., Baskin D.G., Woods S.C., Kahn S.E., Porte D.Jr.** Central insulin administration reduces neuropeptide Y mRNA expression in the arcuate nucleus of food-deprived lean (Fa/Fa) but not

- obese (fa/fa) Zucker rats. *Endocrinology*. 1991. V. 128. Pp. 2645-47.
68. **Steen E., Terry B.M., Rivera E.J., et al.** Impaired insulin and insulin-like growth factor expression and signaling mechanisms in Alzheimer's disease – Is this type 3 diabetes? *J. Alzheimers. Dis.* 2005. V. 7. Pp. 63-80.
 69. **Storozheva Z.I., Proshin A.T., Sherstnev V.V., Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Semenova N.A., Zakharova E.I., Pomytkin I.A.** Dicholine salt of succinic acid, a neuronal insulin sensitizer, ameliorates cognitive deficits in rodent models of normal aging, chronic cerebral hypoperfusion, and beta-amyloid peptide-(25-35)-induced amnesia. *BMC Pharmacol.* 2008. V. 8. P. 1.
 70. **Storozhevykh T.P., Senilova Y.E., Persiyantseva N.A., Pinelis V.G., Pomytkin I.A.** Mitochondrial respiratory chain is involved in insulin-stimulated hydrogen peroxide production and plays an integral role in insulin receptor autophosphorylation in neurons. *BMC Neurosci.* 2007. V. 8. P. 84.
 71. **Strekalova T., Costa-Nunes J.P., Veniaminova E., Kubatiev A., Lesch K.P., Chekhonin V.P., Evans M.C., Steinbusch H.W.** Insulin receptor sensitizer, dicholine succinate, prevents both Toll-like receptor 4 (TLR4) upregulation and affective changes induced by a high-cholesterol diet in mice. *J. Affect. Disord.* 2016. V. 196. Pp. 109-116.
 72. **Sun X., Yao H., Douglas R.M., Gu X.Q., Wang J., Haddad G.G.** Insulin/PI3K signaling protects dentate neurons from oxygen-glucose deprivation in organotypic slice cultures. *J. Neurochem.* 2010. V. 112. No. 2. Pp. 377-388.
 73. **Takano K., Koarashi K., Kawabe K., Itakura M., Nakajima H., Moriyama M., Nakamura Y.** Insulin expression in cultured astrocytes and the decrease by amyloid β . *Neurochem. Int.* 2017. pii: S0197-0186(17)30253-X.
 74. **Talbot K., Wang H.Y.** The nature, significance, and glucagon-like peptide-1 analog treatment of brain insulin resistance in Alzheimer's disease. *Alzheimers. Dement.* 2014. V.10 (1 Suppl). Pp. S12-25.
 75. **Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., Han L.Y., Bakshi K.P., Stucky A., Fuino R.L., Kawaguchi K.R., Samoyedny A.J., Wilson R.S., Arvanitakis Z., Schneider J.A., Wolf B.A., Bennett D.A., Trojanowski J.Q., Arnold S.E.** Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF-1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest.* 2012. V. 122. No. 4. Pp. 1316-38.
 76. **Timper K., Brüning J.C.** Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis. Model. Mech.* 2017. V. 10. No. 6. Pp. 679-689.
 77. **Unger J., McNeill T.H., Moxley R.T. 3rd, White M., Moss A., Livingston J.N.** Distribution of insulin receptor-like immunoreactivity in the rat forebrain. *Neuroscience.* 1989. V. 31. No. 1. Pp. 143-157.
 78. **Urayama A., Banks W.A.** Starvation and triglycerides reverse the obesity-induced impairment of insulin transport at the blood-brain barrier. *Endocrinology.* 2008. V. 149. No.7. Pp. 3592-3597.
 79. **van der Heide L.P., Ramakers G.M., Smidt M.P.** Insulin signaling in the central nervous system: learning to survive. *Prog. Neurobiol.* 2006. V. 79. Pp. 205-221.
 80. **Watson G.S., Cholerton B.A., Reger M.A., Baker L.D., Plymate S.R., Asthana S., Fishel M.A., Kulstad J.J., Green P.S., Cook D.G., Kahn S.E., Keeling M.L., Craft S.** Preserved cognition in patients with early alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment during treatment with rosiglitazone: A preliminary study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2005. V. 13. Pp. 950-958.
 81. **Wei L.T., Matsumoto H., Rhoads D.E.** Release of immunoreactive insulin from rat brain synaptosomes under depolarizing conditions. *J. Neurochem.* 1990. V. 54. Pp. 1661-65.
 82. **White M.F., Kahn C.R.** The insulin signaling system. *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. No. 1. Pp. 1-4.
 83. **Wilden P.A., Kahn C.R., Siddle K., White M.F.** Insulin receptor kinase domain autophosphorylation regulates receptor enzymatic function. *J. Biol. Chem.* 1992. V. 267. No. 23. Pp. 16660-68.
 84. **Xu A.W., Kaelin C.B., Takeda K., Akira S., Schwartz M.W., Barsh G.S.** PI3K integrates the action of insulin and leptin on hypothalamic neurons. *J. Clin. Invest.* 2005. V. 115. Pp. 951-958.
 85. **Yamaguchi Y., Flier J.S., Yokota A., Benecke H., Backer J.M., Moller D.E.** Functional properties of two naturally occurring isoforms of the human insulin receptor in Chinese hamster ovary cells. *Endocrinology.* 1991. V. 129. Pp. 2058-66.

86. Yamaguchi Y., Flier J.S., Benecke H., Ransil B.J., Moller D.E. Ligand-binding properties of the two isoforms of the human insulin receptor. *Endocrinology*. 1993. V. 132. Pp. 1132-38.
87. Ye F., Luo Y.J., Xiao J., Yu N.W., Yi G. Impact of insulin sensitizers on the incidence of dementia: A meta-analysis. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2016. V. 41, No. 5-6. Pp. 251-260.
88. Yeh T.C., Ogawa W., Danielsen A.G., Roth R.A. Characterization and cloning of a 58/53-kDa substrate of the insulin receptor tyrosine kinase. *J. Biol. Chem.* 1996. V. 271. Pp. 2921-28.
89. Ziegler A.N., Chidambaram S., Forbes B.E., Wood T.L., Levison S.W. Insulin-like growth factor-II (IGF-II) and IGF-II analogs with enhanced insulin receptor- α binding affinity promote neural stem cell expansion. *J. Biol. Chem.* 2014. V. 289. Pp. 4626-33.
90. Ziegler A.N., et al. IGF-II promotes stemness of neural restricted precursors. *Stem. Cells*. 2012. V. 30. Pp. 1265-76.

Insulin signaling system in the brain: new target in the treatment of central insulin resistance

I.A. Pomytkin, I.A. Krasil'nikova, V.G. Pinelis, N.N. Karkischenko

This review relates to insulin signaling system in the brain, which differs from those in peripheral tissues. Brain cells express predominantly, and neurons exclusively, the high affinity short isoform A of the insulin receptor (IR-A). IR-A binds insulin and insulin-like growth factor 2 (IGF-2) with physiologically relevant affinity, in contrast to isoform B (IR-B), major isoform in adult peripheral tissues. IR-A is involved in the regulation of synaptic plasticity, the growth of dendrites and axons, and the regulation of adult neurogenesis. The insulin system in the brain plays a role in the processes of memory formation and the regulation of eating behavior. Impairments of insulin signaling in the brain lead to the development of central insulin resistance, the most prominent manifestation of which is Alzheimer's disease. The development of drugs specifically targeting central insulin resistance represents a new promising approach in the treatment of diseases of the central nervous system.

Key words: insulin, insulin receptor, central nervous system, brain.