

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ ВЫСОКОЧАСТОТНЫХ ГАММА-ОСЦИЛЛЯЦИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

И.А. Помыткин^{1,2,*}, Н.Н. Каркищенко²

¹ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)
119991, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

² ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства России»
143442, Российская Федерация, Московская обл., Красногорский р-н, п. Светлые горы, владение 1

Высокочастотная электрическая активность в диапазоне 30–100 Гц, известная как гамма-ритмы, наблюдается во многих областях мозга, где она обеспечивает синхронизацию активности нейронных сетей, которые обрабатывают, передают, хранят и получают информацию. Гамма-ритмы играют ключевую роль в процессах высшей нервной деятельности, таких как внимание, сенсорное восприятие и формирование памяти, а их нарушение является общим симптомом заболеваний, связанных с нарушениями когнитивной функции, в т. ч. болезни Альцгеймера, эпилепсии и шизофрении. Исследования последних лет показали, что особая популяция ингибирующих ГАМКергических нейронов, а именно парвалбумин-положительных (PV+) интернейронов, является источником высокочастотных осцилляций. Поддержание гамма-ритмов является чрезвычайно энергозатратным процессом, который опирается на высокую скорость окислительного фосфорилирования в митохондриях нейронов и лимитируется наличием глюкозы. Инсулин, возможно, участвует в метаболическом контроле гамма-осцилляций, т. к. PV+ интернейроны селективно экспрессируют инсулин-зависимый транспортер глюкозы GLUT4, который может обеспечить дополнительный приток глюкозы в условиях функционирования, близких к предельным, как это происходит в периоды высокочастотных гамма-осцилляций. Настоящий обзор суммирует имеющиеся в научной литературе данные о связи метаболизма и высокочастотной электрической активности мозга, с упором на возможный вклад центральной инсулиновой резистентности в нарушения гамма-ритмов мозга.

Ключевые слова: гамма-осцилляции, гамма-ритм, гиппокамп, метаболизм глюкозы, инсулин, митохондрия, болезнь Альцгеймера

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Помыткин И.А., Каркищенко Н.Н. Метаболический контроль высокочастотных гамма-осцилляций в головном мозге. *Биомедицина*. 2019;15(2):43–53. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-2-43-53>

Поступила 27.05.2019

Принята после доработки 27.05.2019

Опубликована 10.06.2019

METABOLIC CONTROL OF HIGH-FREQUENCY GAMMA OSCILLATIONS IN THE BRAIN

Igor A. Pomytkin^{1,2,*}, Nikolay N. Karkischenko²

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University
119991, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya str., 8/2

² Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia
143442, Russian Federation, Moscow region, Krasnogorsk district, Settlement Svetlye Gory, building 1

A high-frequency electrical activity across the range of 30–100 Hz, known as gamma rhythms, is observed in many regions of the brain. This phenomenon serves to synchronize the activity of various neural networks intended to process, transmit, store and receive information. Gamma rhythms play a key role in such processes of higher nervous activity as attention, sensory perception and memory formation. Impairment of gamma rhythms is a common symptom of diseases associated with cognitive impairment, including Alzheimer's disease, epilepsy and schizophrenia. Recent studies have shown that a particular population of GABAergic-inhibiting neurons, i.e. parvalbumin-positive (PV+) interneurons, is the source of high-frequency oscillations. Maintenance of gamma rhythms is an extremely energy-intensive process that relies on a high rate of oxidative phosphorylation in the mitochondria of neurons and is limited by the presence of glucose. Insulin may be involved in the metabolic control of gamma oscillations, since PV+ interneurons selectively express the insulin-dependent glucose transporter GLUT4, which can provide an additional glucose influx under near-limit functioning conditions as in the case of high-frequency gamma oscillations. This review generalized available literature data on the relationship between metabolism and a high-frequency electrical brain activity, with an emphasis on the possible contribution of central insulin resistance to disturbances of gamma rhythms in the brain.

Keywords: gamma oscillations, gamma rhythm, hippocampus, glucose metabolism, insulin, mitochondria, Alzheimer's disease

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Pomytkin I.A., Karkischenko N.N. Metabolic Control of High-Frequency Gamma Oscillations in the Brain. *Journal Biomed.* 2019;15(2):43–53. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-15-2-43-53>

Submitted 27.05.2019

Revised 27.05.2019

Published 10.06.2019

Введение

Высокочастотная электрическая активность мозга в диапазоне 30–100 Гц, известная как гамма-осцилляции, или гамма-ритм, наблюдается во многих областях мозга, включая гиппокамп [1, 2], неокортекс [3], энторинальную кору [4], миндалины [5], стриатум [2, 5], мозжечок [6] и таламус [7]. Высокочастотные осцилляции обеспечивают синхронизацию активности локальных нейронных сетей, которые обрабатывают, передают, хранят и получают информацию в гиппокампе и коре головного мозга. Соответственно, существует связь гамма-ритмов и процессов высшей нервной деятельности, таких как внимание [8], сенсорное восприятие [3, 6, 9] и формирование памяти [10–12]. Ключевую роль в генерации гамма-осцилляций, как полагают, играет циклическое торможение, опосредуемое рецепторами γ -аминоасляной кислоты (ГАМК-А) [13]. С учетом временных

констант ГАМК-А рецепторов, межнейронная сеть, состоящая из возбуждающих пирамидальных нейронов и быстродействующих ингибирующих ГАМКергических интернейронов, может производить ритмические флуктуации мембранного потенциала 5–10 мВ [14–17]. В этой модели быстрое возбуждение и ингибирование чередуются, поддерживая циклическое поведение в виде гамма-осцилляций, с точно синхронизированной частотой возбуждающих и ингибирующих постсинаптических токов [13]. После ввода сенсорной информации гамма-ритм возникает на временах порядка 100 мс [1, 18] и может длиться минуты [19, 20]. Поддержание высокочастотных осцилляций является чрезвычайно энергозатратным процессом, который опирается на высокую скорость окислительного фосфорилирования в митохондриях и может лимитироваться наличием субстратов, преимущественно глюкозы [21, 22].

Открытие метаболического контроля гамма-осцилляций по-новому раскрывает связь энергетического метаболизма и высокочастотной электрической активности мозга и открывает перспективу метаболической терапии заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), для которых нарушение гамма-ритма является общим симптомом. Неполный список таких заболеваний включает болезнь Альцгеймера, эпилепсию и шизофрению. Настоящий обзор суммирует имеющиеся в научной литературе данные о связи метаболизма и высокочастотной электрической активности мозга с упором на возможный вклад центральной инсулиновой резистентности в нарушения гамма-ритмов мозга.

Парвальбумин-положительные интернейроны и генерация гамма-осцилляций

Одна треть всех синапсов в ЦНС соединяется через ГАМКергические интернейроны, до 40% которых составляют парвальбумин-положительные (PV+) интернейроны [23]. Парвальбумин (PV) представляет собой кальций-связывающий белок, экспрессия которого в ЦНС ограничена преимущественно ГАМКергическими интернейронами [24, 25]. Концентрация PV в этих клетках достигает 150 мкМ [26]. PV+ интернейроны характеризуются низкой входной резистентностью и высокоамплитудной быстрой следовой гиперполяризацией, что позволяет запускать быстрые последовательности потенциалов действия, в отличие от глутаматергических пирамидальных нейронов гиппокампа, генерирующих потенциалы действия с частотой не выше 3 Гц [27, 28]. Из-за этих функциональных особенностей именно PV+ интернейроны имеют ключевое значение в генерации гамма-осцилляций при активации глутаматергических и холинергических рецепторов в гиппокампе [29–31]. Ингибирование PV+ интернейронов подавляет,

а возбуждение PV+ интернейронов, напротив, вызывает гамма-осцилляции в мозге [30]. Морфологически PV+ интернейроны подразделяют на корзинчатые (“basket cells”) и люстрообразные PV+ интернейроны (“chandelier cells”). Первые связываются с сомой и дендритами, а вторые — с начальными сегментами аксонов почти всех близлежащих пирамидальных нейронов, что обеспечивает возможность как прямого торможения возбуждающих нейронов (feedforward inhibition), так и ингибирования возбуждающих нейронов по механизму обратной связи (feedback inhibition) [23, 32, 33]. Как полагают, парвальбумин вносит вклад в контроль высокочастотной осцилляторной активности, действуя как буфер колебаний внутриклеточного кальция с особой замедленной кинетикой связывания Ca^{2+} и биэкспоненциальной кинетикой высвобождения Ca^{2+} [34].

Гипотеза энергообеспеченности PV+ интернейронов

Учитывая центральную роль PV+ интернейронов в генерации гамма-осцилляций, синхронизирующих обработку, передачу, хранение и получение информации, Канн и соавт. сформулировали гипотезу о том, что ограничение энергообеспеченности PV+ интернейронов может иметь решающее значение для снижения когнитивных способностей (“interneuron energy hypothesis”) [21]. Эта гипотеза указывает на возможность обнаружения новых терапевтических мишеней в лечении заболеваний ЦНС, для которых нарушения гамма-ритмов являются общим симптомом, включая инсульт, сосудистую деменцию, эпилепсию, шизофрению и болезнь Альцгеймера [28].

Связь гамма-осцилляций и энергетического метаболизма в нейронах

Связь между энергетическим метаболизмом и высокочастотными гамма-осцилля-

циями была показана в основном в работах Канна и соавт., которые установили в опытах *in vitro*, что генерация гамма-осцилляций в срезах гиппокампа — это чрезвычайно энергозатратный процесс, требующий производительной работы митохондрий в режимах, близких к предельным [35]. Высокочастотные осцилляции исключительно чувствительны к метаболическому стрессу, вызываемому снижением доступа к кислороду и энергетическим субстратам (глюкоза), а также к снижению функции респираторной цепи митохондрий [36, 37]. Поглощение кислорода областью CA3 гиппокампа во время гамма-осцилляций увеличивается по сравнению с периодами спонтанной активности и покоя в два и пять раз соответственно [38]. Комплекс I митохондрий, принимающий восстановительные эквиваленты от никотинамид-адениндинуклеотида (NADH) и обеспечивающий до 90% общего потребления кислорода митохондриями при нормоксии [39], участвует в поддержании гамма-осцилляций, а ингибирование или снижение экспрессии комплекса I ведет к подавлению гамма-ритма [35]. Как следствие, факторы, влияющие на производительность митохондрий, могут подавлять высокочастотные осцилляции или снижать их амплитуду в мозге.

Роль глюкозы и субстратов цикла трикарбоновых кислот в поддержании гамма-осцилляций

Глюкоза в интервале физиологических концентраций 5–10 мМ поддерживает высокоамплитудные гамма-осцилляции в образцах гиппокампа *in vitro* в течение длительного времени [22, 40]. Снижение уровня глюкозы до 2,5 мМ (гипогликемия) ведет к значительному уменьшению амплитуды осцилляций [22]. При полном отсутствии глюкозы расщепление гликогена позволяет поддерживать высокоамплитудный гамма-ритм в течение примерно 30 мин, что указывает на гликоген как на резервный

источник глюкозы для поддержания высокочастотных осцилляций в периоды гипогликемии. Следует отметить, что основным сайтом производства и хранения гликогена в мозге являются астроциты [41, 42], а нейроны в норме содержат гликоген только в малых количествах [43]. Глюкоза обеспечивает синтез аденозинтрифосфата (АТФ) как в процессе гликолиза, приводящем к образованию пирувата, так и в процессе окислительного фосфорилирования в митохондриях после входа полученного пирувата в цикл трикарбоновых кислот (TCA) (рис. 1). Утилизация пирувата в реакциях TCA ведет к восстановлению NAD^+ и образованию NADH, субстрата комплекса I, и образованию сукцината, субстрата комплекса II. Окисление этих субстратов в респираторной цепи митохондрий (ETC) сопряжено с получением пула АТФ, основного энергетического субстрата для поддержания гамма-осцилляций.

Роль лактата и пирувата не столь значительна, как роль глюкозы [22]. Низкие концентрации лактата и пирувата 2,5 мМ сами по себе не способны поддерживать гамма-ритм, при этом добавление 2 мМ лактата в дополнение к глюкозе сдвигает пик осцилляций на ~4 Гц в более высокочастотную область [40]. Высокие концентрации лактата и пирувата (20 мМ) способны поддерживать только низкоамплитудные гамма-осцилляции. Таким образом, лактат и пируват играют вспомогательную роль, тогда как глюкоза является главным субстратом в периоды высокочастотных осцилляций. Эти данные являются до некоторой степени неожиданными, учитывая современные представления о ведущей роли лактата, а не глюкозы, в поддержании нейрональной активности и формировании долговременной памяти [44, 42]. Кроме того, эти данные противоречат заявленной ключевой роли окислительного фосфорилирования в генерации гамма-ритма, если учитывать, что пируват как субстрат

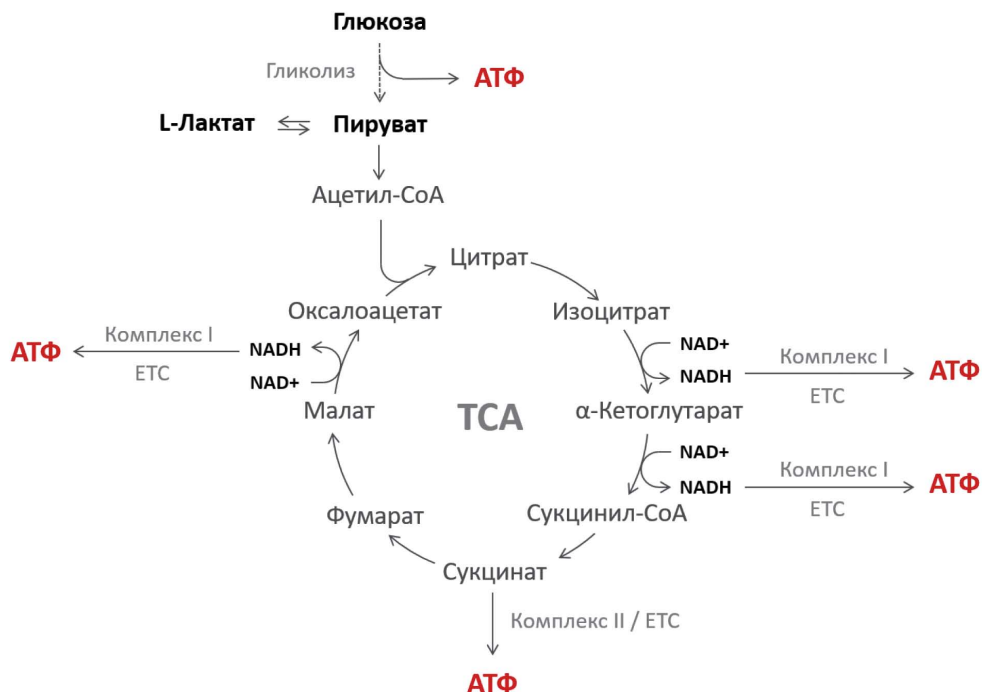


Рис. 1. Метаболизм глюкозы, приводящий к образованию АТФ, основного высокоэнергетического субстрата для поддержания гамма-осцилляций. ТСА — цикл трикарбоновых кислот; ETC — респираторная цепь митохондрий.
Fig. 1. Glucose metabolism leading to the formation of ATP, the main high-energy substrate for maintaining gamma oscillations. TCA — tricarboxylic acid cycle; ETC — mitochondrial respiratory chain.

обеспечивает наивысшие значения скорости дыхания и дыхательного контроля (>11) в митохондриях синапсов мозга [45]. Эти противоречия, возможно, снимаются при сравнении предельных скоростей транспорта субстратов. Транспорт глюкозы в нейронах GLUT3 обладает наивысшей аффинностью среди всех транспортеров глюкозы [46]. Кинетика транспорта 2-дезоксиглюкозы через GLUT3, экспрессированный в ооцитах из *Xenopus laevis*, описывается значениями $K_m = 1,4$ мМ и V_{max} примерно $500 \text{ пМ} \times \text{мин}^{-1} \times \text{клетка}^{-1}$ [47]. Кинетика транспорта лактата через нейрональный монокарбоксилат-транспортёр MCT2, экспрессированный в ооцитах из *Xenopus laevis*, описывается значениями $K_m = 0,7$ мМ и $V_{max} = 20 \text{ пМ} \times \text{мин}^{-1} \times \text{клетка}^{-1}$ [48]. Сравнение вышеуказанных кинетических характеристик, даже с учетом

возможного различия в экспрессии GLUT3 и MCT2 в ооцитах, показывает, что максимальные значения скорости поглощения глюкозы могут на порядок превышать максимальные значения скорости поглощения лактата. Поэтому при потреблении субстратов в режимах, близких к предельным, более высокая скорость транспорта глюкозы может делать ее предпочтительным субстратом для поддержания гамма-осцилляций, тогда как в режимах покоя и спонтанной активности меньшие значения K_m (MCT2) для лактата и пирувата, напротив, делают их предпочтительными субстратами для поддержания функций нейронов. Еще одно возможное объяснение состоит в том, что, наряду с GLUT3, PV+ интернейроны экспрессируют дополнительный транспортер глюкозы GLUT4, который может обеспечить дополнительный поток

глюкозы в нейрон в условиях повышенного энергопотребления.

Роль инсулин-зависимого метаболизма глюкозы в поддержании гамма-осцилляций

GLUT4 является основным инсулин-зависимым транспортером глюкозы в периферических тканях с кинетическими характеристиками $K_m = 4,3 \text{ mM}$ и $V_{max} = 700 \text{ pM} \times \text{мин}^{-1} \times \text{клетка}^{-1}$, полученными при исследовании транспорта 3-О-метилглюкозы в ооцитах из *Xenopus laevis*, экспрессирующих GLUT4 [49]. GLUT4 был обнаружен в мозге, в регионах, где локализуется повышенная плотность инсулиновых рецепторов [50]. Этот транспортер экспрессируется исключительно нейронами [51]. В гиппокампе GLUT4 анатомически локализован в пирамидальном слое CA1–CA3 области [51], там, где располагаются пирамидальные нейроны и PV+ интернейроны и происходит генерация гамма-осцилляций [35]. GLUT4 экспрессируют не все нейроны, а только некоторые популяции, в т. ч. селективно PV+ интернейроны в коре, гиппокампе и мозжечке, а также холинергические нейроны базального переднего мозга [51]. Участие GLUT4 в инсулин-зависимой утилизации глюкозы мозгом было показано совсем недавно [52, 53]. Было установлено, что инсулин может стимулировать поглощение глюкозы в периоды высокой нейрональной активности, связанной с гиппокамп-зависимым обучением [53], причем инсулин-индуцированная транслокация GLUT4 в клеточную плазматическую мембрану является механизмом, посредством которого нейроны гиппокампа могут быстро увеличить потребление глюкозы [52, 53]. Хотя в литературе отсутствуют прямые доказательства функциональной роли инсулина и GLUT4 в повышенном потреблении глюкозы PV+ интернейронами, наличие GLUT4 в PV+ интернейронах, локализованных в пирамидальном слое CA3 области, указывает на возможность допол-

нительного потребления глюкозы именно этими клетками в условиях повышенного расхода энергии при генерации гамма-осцилляций. Интересно, что инсулин-зависимый транспортер глюкозы GLUT4 также экспрессируется холинергическими нейронами базального переднего мозга. Ацетилхолин является одним из известных индукторов гамма-осцилляций [35]. Базальный передний мозг является основным местом производства ацетилхолина, который затем распределяется по аксональным проекциям в разные области коры головного мозга, где может вносить вклад в генерацию гамма-осцилляций через активацию M1-мускариновых рецепторов [54]. В целом эти данные указывают на возможную роль инсулина как селективного активатора метаболизма глюкозы в группах нейронов, которые участвуют в генерации высокочастотных осцилляций.

В литературе имеются весьма ограниченные данные о влиянии инсулина на гамма-осцилляции в мозге. Все они получены в опытах *in vitro*. Инсулин вызывал генерацию осцилляций на частоте 64 Гц (гамма-ритм) в дозозависимой манере, хотя ингибировал спонтанные осцилляции на частоте 20 Гц в срезах гиппокампа [55]. Инсулин предотвращал вызванную бета-амилоидом деградацию гамма-осцилляций в пирамидальных нейронах и PV+ интернейронах [56]. Эти данные, несмотря на ограниченность, тем не менее, указывают на возможное участие инсулина в поддержании высокочастотной электрической активности мозга, а также на возможную роль инсулиновой резистентности в нарушениях высокочастотных гамма-осцилляций при болезни Альцгеймера.

Нарушение гамма-ритма мозга при болезни Альцгеймера

Следует отметить, что практически все данные о связи метаболизма и гамма-осцилляций получены в опытах *in vitro*,

в основном, на срезах гиппокампа, и нуждаются в подтверждении в исследованиях *in vivo*. Классическим состоянием, при котором нарушен церебральный метаболизм глюкозы, является болезнь Альцгеймера (БА). Накопление олигомеров бета-амилоида, как полагают, является основной характерной патогенетической особенностью этой болезни. При этом БА характеризуется значительным снижением утилизации глюкозы за счет массивной потери транспортеров глюкозы GLUT1 и GLUT3 в гиппокампе и коре головного мозга [57], а также из-за нарушений в транслокации инсулин-зависимого транспортера GLUT4, вызванных токсическими эффектами олигомеров бета-амилоида [58, 59]. БА сопровождается выраженной центральной инсулиновой резистентностью. Было показано, что активация инсулинового рецептора и его субстрата (IRS-1) в мозге пациентов с БА в ответ на одну и ту же концентрацию инсулина меньше на 29–34 и 90% соответственно по сравнению с контролем [60]. Вместе эти данные свидетельствуют о нарушении как инсулин-независимого, так и инсулин-зависимого метаболизма глюкозы в мозге у больных БА.

Снижение амплитуды гамма-осцилляций наблюдалось у трансгенных животных, продуцирующих человеческий белок — предшественник амилоида (hAPP) [61]. Нарушения гамма-ритмов у пациентов с БА имеют более сложный характер, что, как полагают, связано с большей сложностью мозга человека [62]. «Гамма-ответом» называют гамма-осцилляции, вызываемые внешними сенсорными или когнитивными стимулами [63, 64]. Было установлено, что у пациентов с БА когнитивный гамма-ответ происходит с задержкой (более чем на 100 мс) по сравнению с здоровыми волонтерами, что отражает задержку передачи нейронных сигналов в когнитивных нейронных сетях. Кроме того, пациенты с БА имели сниженный сенсорный гамма-ответ на визуальный сти-

мул [65]. Эти данные поддерживают идею о возможности метаболического контроля гамма-осцилляций в мозге, если учесть, что пациенты с БА имеют выраженный гипометаболизм глюкозы в мозге.

Метаболический контроль гамма-осцилляций

Схема, показанная на рис. 2, суммирует имеющиеся в литературе данные о роли церебрального метаболизма глюкозы в поддержании высокочастотных гамма-осцилляций, с учетом их неполноты и того обстоятельства, что эти данные были получены преимущественно в опытах *in vitro*. Область СА3, как было показано, является основным источником гамма-осцилляций в гиппокампе. Нейронные сигналы от энторинальной коры (EC) и, далее, гранулярных клеток зубчатой извилины (GNC) гиппокампа приходят в СА3 область, где генерируют потенциалы действия в возбуждающих пирамидальных нейронах (PN) и PV+ интернейронах (PV+). Индукция ингибиторных потенциалов действия PV+ интернейронами в пирамидальных нейронах по механизмам прямой (feedforward, FF) или обратной связи (feedback, FB) вызывает генерацию высокочастотных гамма-осцилляций в диапазоне 30–100 Гц. Последующее поступление нейронных сигналов в область СА1 гиппокампа и, далее, в кору головного мозга (CCTX) обеспечивает синхронную активацию локальных нейронных сетей, необходимую для процессов получения, обработки и хранения информации. Генерация высокочастотных осцилляций PV+ интернейронами является чрезвычайно энергозатратным процессом и зависит от наличия глюкозы. Снижение уровня глюкозы (гипогликемия) или нарушение процессов утилизации глюкозы (потеря транспортеров глюкозы GLUT3 и GLUT4) отрицательно влияют на гамма-ритмы мозга. Селективная экспрессия PV+ интернейронами инсулин-зависимых транспортеров глюкозы GLUT4 указывает

на возможную функциональную роль инсулина в регуляции высокочастотных осцилляций в мозге, а также на возможный вклад селективной инсулиновой резистентности PV+ интернейронов в прогресс заболеваний ЦНС, сопровождающихся когнитивными нарушениями.

Перспективы

Исследование высокочастотных осцилляций в мозге имеет важное значение, т. к. их нарушение сопровождается ряд заболеваний ЦНС, неполный список которых включает БА, сосудистую деменцию, эпилепсию, шизофрению и депрессию. Открытая недавно связь между гамма-осцилляциями и метаболизмом глюкозы в мозге (метаболический контроль), а также выявленная ключевая роль PV+ интернейронов в этих взаимоотно-

шениях открывают возможность разработки новых подходов к лечению этих заболеваний. Следует отметить, что имеющиеся в литературе данные получены в основном в опытах *in vitro* и требуют подтверждения в исследованиях *in vivo*. Возможная роль инсулина в поддержании гамма-осцилляций выглядит особенно интригующей, но требует прямых подтверждений в опытах *in vivo*. В целом имеющиеся в литературе данные указывают на то, что нарушение высшей нервной деятельности, опосредуемое высокочастотными осцилляциями ансамблей нейронов и нейронных сетей, является отчасти специфическим метаболическим расстройством, одним из подходов к лечению которого может быть восстановление чувствительности к инсулину в парвальбумин-положительных ГАМКергических интернейронах.

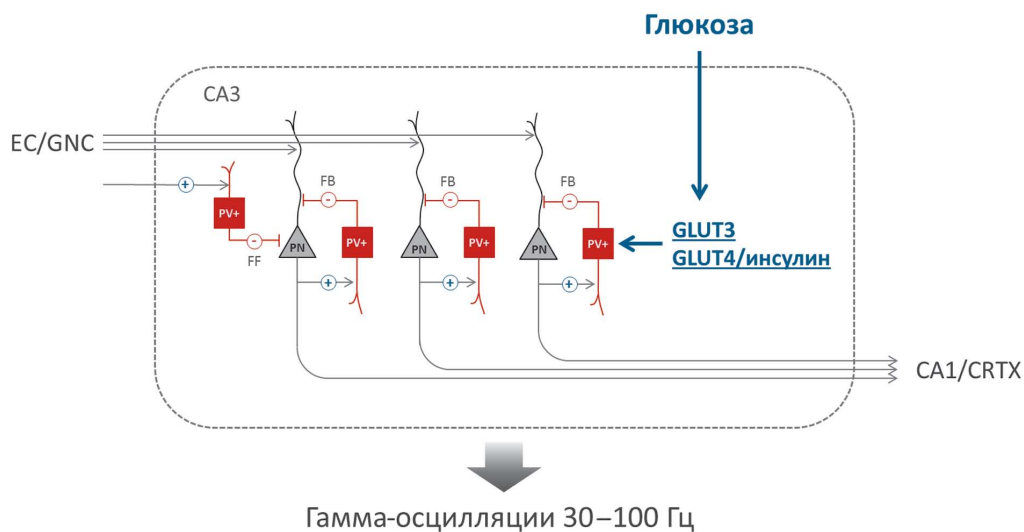


Рис. 2. Метаболический контроль гамма-осцилляций в CA3 области гиппокампа. EC/GNC — энторинальная кора и гранулярные клетки зубчатой извилины; CA1/CRTX — область гиппокампа CA1 и кора головного мозга; PV+ — парвальбумин-положительные ингибиторные ГАМКергические интернейроны; PN — возбуждающие пирамидальные нейроны; FF — прямая отрицательная связь (feedforward); FB — обратная отрицательная связь (feedback); GLUT3 — основной нейрональный транспортер глюкозы; GLUT4 — инсулин-зависимый транспортер глюкозы.

Fig. 2. Metabolic control of gamma oscillations in the CA3 region of the hippocampus. EC/GNC — entorhinal cortex and granular neuron cells of the dentate gyrus; CA1/CRTX — CA1 hippocampal region and cerebral cortex; PV+ — parvalbumin-positive inhibitory GABAergic interneurons; PN — excitatory pyramidal neurons; FF — direct negative relationship (feedforward); FB — negative feedback (feedback); GLUT3 — the main neuronal glucose transporter; GLUT4 — an insulin-dependent glucose transporter.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Bragin A., Jandó G., Nádasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 1995;15(1 Pt 1):47–60.
2. Tort A.B., Kramer M.A., Thorn C., Gibson D.J., Kubota Y., Graybiel A.M., et al. Dynamic cross-frequency couplings of local field potential oscillations in rat striatum and hippocampus during performance of a T-maze task. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2008;105(51):20517–22. DOI: 10.1073/pnas.0810524105.
3. Gray C.M., Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1989;86(5):1698–1702.
4. Chrobak J.J., Buzsáki G. Gamma oscillations in the entorhinal cortex of the freely behaving rat. *J. Neurosci.* 1998;18(1):388–398.
5. Popescu A.T., Popa D., Paré D. Coherent gamma oscillations couple the amygdala and striatum during learning. *Nat. Neurosci.* 2009;12(6):801–807. DOI: 10.1038/nn.2305.
6. Popa D., Spolidoro M., Proville R.D., Guyon N., Bellevue L., Léna C. Functional role of the cerebellum in gamma-band synchronization of the sensory and motor cortices. *J. Neurosci.* 2013;33(15):6552–56. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5521-12.2013.
7. Pinault D., Deschênes M. Voltage-dependent 40-Hz oscillations in rat reticular thalamic neurons in vivo. *Neuroscience.* 1992;51(2):245–258.
8. Fries P., Reynolds J.H., Rorie A.E., Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science.* 2001;4:1259–64.
9. Zhang Z.G., Hu L., Hung Y.S., Mouraux A., Iannetti G.D. Gamma-band oscillations in the primary somatosensory cortex — a direct and obligatory correlate of subjective pain intensity. *J. Neurosci.* 2012;32(22):7429–38. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5877-11.2012.
10. Lisman J.E., Idiart M.A. Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science.* 1995;267(5203):1512–15.
11. de Almeida L., Idiart M., Lisman J.E. Memory retrieval time and memory capacity of the CA3 network: role of gamma frequency oscillations. *Learn Mem.* 2007;14(11):795–806.
12. Jensen O., Kaiser J., Lachaux J.P. Human gamma-frequency oscillations associated with attention and memory. *Trends Neurosci.* 2007;30(7):317–324.
13. Buzsáki G., Wang X.J. Mechanisms of gamma oscillations. *Annu. Rev. Neurosci.* 2012;35:203–225.
14. Wilson H.R., Cowan J.D. Excitatory and inhibitory interactions in localized populations of model neurons. *Biophys. J.* 1972;12(1):1–24.
15. Leung L.S. Nonlinear feedback model of neuronal populations in hippocampal CA1 region. *J. Neurophysiol.* 1982;47(5):845–868.
16. Whittington M.A., Traub R.D., Jefferys J.G. Synchronized oscillations in interneuron networks driven by metabotropic glutamate receptor activation. *Nature.* 1995;373(6515):612–615.
17. Salkoff D.B., Zagha E., Yüzgeç Ö., McCormick D.A. Synaptic Mechanisms of Tight Spike Synchrony at Gamma Frequency in Cerebral Cortex. *J. Neurosci.* 2015;35(28):10236–51.
18. Pantev C., Makeig S., Hoke M., Galambos R., Hampson S., Gallen C. Human auditory evoked gamma-band magnetic fields. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 1991;88(20):8996–9000.
19. Lehmann D., Faber P.L., Achermann P., Jeanmonod D., Gianotti L.R., Pizzagalli D. Brain sources of EEG gamma frequency during volitionally meditation-induced, altered states of consciousness, and experience of the self. *Psychiatry Res.* 2001;108(2):111–121.
20. Lutz A., Greischar L.L., Rawlings N.B., Ricard M., Davidson R.J. Long-term meditators self-induce high-amplitude gamma synchrony during mental practice. *Proc. Natl Acad. Sci. USA.* 2004;101(46):16369–73.
21. Kann O., Papageorgiou I.E., Draguhn A. Highly energized inhibitory interneurons are a central element for information processing in cortical networks. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014;34(8):1270–82. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.104.
22. Galow L.V., Schneider J., Lewen A., Ta T.T., Papageorgiou I.E., Kann O. Energy substrates that fuel fast neuronal network oscillations. *Front Neurosci.* 2014;8:398. DOI: 10.3389/fnins.2014.00398.
23. Tremblay R., Lee S., Rudy B. GABAergic Interneurons in the Neocortex: From Cellular Properties to Circuits. *Neuron.* 2016;91(2):260–292. DOI: 10.1016/j.neuron.2016.06.033.
24. Celio M.R., Heizmann C.W. Calcium-binding protein parvalbumin as a neuronal marker. *Nature.* 1981;293(5830):300–302.
25. Celio M.R. Parvalbumin in most gamma-aminobutyric acid-containing neurons of the rat cerebral cortex. *Science.* 1986;231(4741):995–997.
26. Collin T., Chat M., Lucas M.G., Moreno H., Racay P., Schwaller B., et al. Developmental changes in parvalbumin regulate presynaptic Ca²⁺ signaling. *J. Neurosci.* 2005;25(1):96–107.
27. Kawaguchi Y., Kubota Y. GABAergic cell subtypes and their synaptic connections in rat frontal cortex. *Cereb. Cortex.* 1997;7(6):476–486.
28. Kann O. The interneuron energy hypothesis: Implications for brain disease. *Neurobiol. Dis.* 2016;90:75–85. DOI: 10.1016/j.nbd.2015.08.005.
29. Bartos M., Vida I., Jonas P. Synaptic mechanisms of synchronized gamma oscillations in inhibitory interneuron networks. *Nat. Rev. Neurosci.* 2007;8(1):45–56.
30. Sohal V.S., Zhang F., Yizhar O., Deisseroth K. Parvalbumin neurons and gamma rhythms enhance cortical

- circuit performance. *Nature*. 2009;459(7247):698–702. DOI: 10.1038/nature07991.
31. Gulyás A.I., Szabó G.G., Ulbert I., Holderith N., Monyer H., Erdélyi F., et al. Parvalbumin-containing fast-spiking basket cells generate the field potential oscillations induced by cholinergic receptor activation in the hippocampus. *J. Neurosci.* 2010;30(45):15134–45. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4104-10.2010.
32. Packer A.M., Yuste R. Dense, unspecific connectivity of neocortical parvalbumin-positive interneurons: a canonical microcircuit for inhibition? *J. Neurosci.* 2011;31(37):13260–71. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.13131-11.2011.
33. Hu H., Gan J., Jonas P. Interneurons. Fast-spiking, parvalbumin+ GABAergic interneurons: from cellular design to microcircuit function. *Science*. 2014;345(6196):1255263. DOI: 10.1126/science.1255263.
34. Schwaller B. Cytosolic Ca^{2+} buffers. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2010;2(11):a004051. DOI: 10.1101/cshperspect.a004051.
35. Kann O., Huchzermeyer C., Kovács R., Wirtz S., Schuelke M. Gamma oscillations in the hippocampus require high complex I gene expression and strong functional performance of mitochondria. *Brain*. 2011;134(Pt 2):345–358. DOI: 10.1093/brain/awq333.
36. Huchzermeyer C., Albus K., Gabriel H.J., Otáhal J., Taubenberger N., Heinemann U., et al. Gamma oscillations and spontaneous network activity in the hippocampus are highly sensitive to decreases in pO_2 and concomitant changes in mitochondrial redox state. *J. Neurosci.* 2008;28(5):1153–62. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4105-07.2008.
37. Kann O., Hollnagel J.O., Elzoheiry S., Schneider J. Energy and Potassium Ion Homeostasis during Gamma Oscillations. *Front. Mol. Neurosci.* 2016;9:47. DOI: 10.3389/fnmol.2016.00047.
38. Huchzermeyer C., Berndt N., Holzhütter H.G., Kann O. Oxygen consumption rates during three different neuronal activity states in the hippocampal CA3 network. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013;33(2):263–271. DOI: 10.1038/jcbfm.2012.165.
39. Lukyanova L.D., Kirova Y.I. Mitochondria-controlled signaling mechanisms of brain protection in hypoxia. *Front. Neurosci.* 2015;9:320. DOI: 10.3389/fnins.2015.00320.
40. Schneider J., Lewen A., Ta T.T., Galow L.V., Isola R., Papageorgiou I.E., et al. A reliable model for gamma oscillations in hippocampal tissue. *J. Neurosci. Res.* 2015;93(7):1067–78. DOI: 10.1002/jnr.23590.
41. Cataldo A.M., Broadwell R.D. Cytochemical identification of cerebral glycogen and glucose-6-phosphatase activity under normal and experimental conditions. II. Choroid plexus and ependymal epithelia, endothelia and pericytes. *J. Neurocytol.* 1986;15(4):511–524.
42. Cali C., Tauffenberger A., Magistretti P. The Strategic Location of Glycogen and Lactate: From Body Energy Reserve to Brain Plasticity. *Front. Cell Neurosci.* 2019;13:82. DOI: 10.3389/fncel.2019.00082.
43. Saez I., Duran J., Sinadinos C., Beltran A., Yanes O., Tevy M.F., et al. Neurons have an active glycogen metabolism that contributes to tolerance to hypoxia. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2014;34(6):945–955. DOI: 10.1038/jcbfm.2014.33.
44. Suzuki A., Stern S.A., Bozdagi O., Huntley G.W., Walker R.H., Magistretti P.J., et al. Astrocyte-neuron lactate transport is required for long-term memory formation. *Cell*. 2011;144(5):810–823. DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.018.
45. Lai J.C., Walsh J.M., Dennis S.C., Clark J.B. Synaptic and non-synaptic mitochondria from rat brain: isolation and characterization. *J. Neurochem.* 1977;28(3):625–631.
46. Simpson I.A., Dwyer D., Malide D., Moley K.H., Travis A., Vannucci S.J. The facilitative glucose transporter GLUT3: 20 years of distinction. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;295(2):E242–E253. DOI: 10.1152/ajpendo.90388.2008.
47. Colville C.A., Seatter M.J., Jess T.J., Gould G.W., Thomas H.M. Kinetic analysis of the liver-type (GLUT2) and brain-type (GLUT3) glucose transporters in *Xenopus* oocytes: substrate specificities and effects of transport inhibitors. *Biochem. J.* 1993;290(Pt 3):701–706.
48. Bröer S., Bröer A., Schneider H.P., Stegen C., Halstrap A.P., Deitmer J.W. Characterization of the high-affinity monocarboxylate transporter MCT2 in *Xenopus laevis* oocytes. *Biochem. J.* 1999;341(Pt 3):529–535.
49. Nishimura H., Pallardo F.V., Seidner G.A., Vannucci S., Simpson I.A., Birnbaum M.J. Kinetics of GLUT1 and GLUT4 glucose transporters expressed in *Xenopus* oocytes. *J. Biol. Chem.* 1993;268(12):8514–20.
50. El Messari S., Leloup C., Quignon M., Brisorgueil M.J., Penicaud L., Arluison M. Immunocytochemical localization of the insulin-responsive glucose transporter 4 (Glut4) in the rat central nervous system. *J. Comp. Neurol.* 1998;399(4):492–512.
51. Apelt J., Mehlhorn G., Schliebs R. Insulin-sensitive GLUT4 glucose transporters are colocalized with GLUT3-expressing cells and demonstrate a chemically distinct neuron-specific localization in rat brain. *J. Neurosci. Res.* 1999;57(5):693–705.
52. Grillo C.A., Piroli G.G., Hendry R.M., Reagan L.P. Insulin-stimulated translocation of GLUT4 to the plasma membrane in rat hippocampus is PI3-kinase dependent. *Brain Res.* 2009;1296:35–45. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.08.005.
53. 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;338:32–39. DOI: 10.1016/j.bbr.2017.09.033.
54. Tikhonova T.B., Miyamae T., Gulchina Y., Lewis D.A., Gonzalez-Burgos G. Cell Type- and Layer-Specific Muscarinic Potentiation of Excitatory Synaptic Drive onto Parvalbumin Neurons in Mouse Prefrontal Cortex. *eNeuro*. 2018;5(5). pii: ENEURO.0208-18.2018. DOI: 10.1523/ENEURO.0208-18.2018.

55. Palovcik R.A., Phillips M.I., Kappy M.S., Raizada M.K. Insulin inhibits pyramidal neurons in hippocampal slices. *Brain Res.* 1984;309(1):187–191.
56. Kurudenkandy F.R., Zilberter M., Biverstål H., Presto J., Honcharenko D., Strömberg R., et al. Amyloid- β -induced action potential desynchronization and degradation of hippocampal gamma oscillations is prevented by interference with peptide conformation change and aggregation. *J. Neurosci.* 2014;34(34):11416–25. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1195-14.2014.
57. Simpson I.A., Chundu K.R., Davies-Hill T., Honer W.G., Davies P. Decreased concentrations of GLUT1 and GLUT3 glucose transporters in the brains of patients with Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1994;35(5):546–551.
58. Pearson-Leary J., McNay E.C. Intrahippocampal administration of amyloid- β (1–42) oligomers acutely impairs spatial working memory, insulin signaling, and hippocampal metabolism. *J. Alzheimers Dis.* 2012;30(2):413–422. DOI: 10.3233/JAD-2012-112192.
59. Oliveira L.T., Leon G.V.O., Provance D.W. Jr, de Mello F.G., Sorenson M.M., Salerno V.P. Exogenous β -amyloid peptide interferes with GLUT4 localization in neurons. *Brain Res.* 2015;1615:42–50. DOI: 10.1016/j.brainres.2015.04.026.
60. Talbot K., Wang H.Y., Kazi H., Han L.Y., Bakshi K.P., Stucky A., et al. Demonstrated brain insulin resistance in Alzheimer's disease patients is associated with IGF1 resistance, IRS-1 dysregulation, and cognitive decline. *J. Clin. Invest.* 2012;122(4):1316–38. DOI: 10.1172/JCI59903.
61. Verret L., Mann E.O., Hang G.B., Barth A.M., Cobos I., Ho K., et al. Inhibitory interneuron deficit links altered network activity and cognitive dysfunction in Alzheimer model. *Cell.* 2012;149(3):708–721. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.046.
62. Başar E., Femir B., Emek-Savaş D.D., Güntekin B., Yener G.G. Increased long distance event-related gamma band connectivity in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2017;14:580–590. DOI: 10.1016/j.nicl.2017.02.021.
63. Başar E., Ozesmi C. The hippocampal EEG-activity and a systems analytical interpretation of averaged evoked potentials of the brain. *Kybernetik.* 1972;12(1):45–54.
64. Başar E. A review of gamma oscillations in healthy subjects and in cognitive impairment. *Int. J. Psychophysiol.* 2013;90(2):99–117. DOI: 10.1016/j.ijpsycho.2013.07.005.
65. Başar E., Emek-Savaş D.D., Güntekin B., Yener G.G. Delay of cognitive gamma responses in Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 2016;11:106–115. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.01.015.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Помыткин Игорь Анатольевич*, к.х.н., ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет); ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Каркищенко Николай Николаевич, д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, акад. РАРАН, ФГБУН «Научный центр биомедицинских технологий Федерального медико-биологического агентства России»;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

Igor A. Pomytkin*, Cand. Sci. (Chem.), I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: ipomytkin@mail.ru

Nikolay N. Karkischenko, Dr. Sci. (Med.), Prof., Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Academician of the Russian Academy of Rocket and Artillery Sciences, Scientific Center of Biomedical Technologies of the Federal Medical and Biological Agency of Russia;
e-mail: niknik2808@yandex.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author