

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ПЛАСТИЧНОСТЬ РАЗВИВАЮЩЕГОСЯ И СТАРЕЮЩЕГО ГОЛОВНОГО МОЗГА

© 2023 г. А. Б. Салмина^{1, 2, *}

¹ Научный центр неврологии, Москва, Россия

² Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

Поступила в редакцию 10.02.2023 г.

После доработки 27.02.2023 г.

Принята к публикации 28.02.2023 г.

Нейропластичность – фундаментальное свойство головного мозга, в основе которого лежат различные виды межклеточных взаимодействий (синаптическая активность, нейритогенез, синаптогенез и элиминация синапсов, нейрон-глиальные взаимодействия), развитие, дифференцировка, миграция и гибель клеток (нейрогенез/глиогенез и гибель клеток нейрональной и глиальной природы, ангиогенез и регрессия микрососудов), адаптация метаболизма к меняющимся условиям внешней среды. В обзоре на основе данных литературы и результатов собственных исследований обсуждаются вопросы регуляции некоторых видов энергетического метаболизма (гликолиз, митохондриальное дыхание) в клетках нейрональной, глиальной, эндотелиальной природы, сигнальные функции метаболитов в нервной ткани, механизмы формирования церебральной инсулинорезистентности, псевдогипоксии и связанного с ними нейровоспаления при патологии головного мозга, а также перспективы поиска молекул-маркеров патобиохимических процессов, ассоциированных с нарушениями метаболической пластичности в развивающемся и стареющем головном мозге.

Ключевые слова: головной мозг, метаболизм, энергопродукция, развитие мозга, старение мозга, нейродегенерация, псевдогипоксия

DOI: 10.31857/S1027813323030159, EDN: YVEKVG

Список сокращений:

АДФ – аденозиндифосфат
АТФ – аденозинтрифосфат
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота
ИЛ – интерлейкин
НАД+(Н) – никотинамидадениндинуклеотид (восстановленный)
НВЕ – нейроваскулярная единица
НСК – нейральная стволовая клетка
НПК – нейральная прогениторная клетка
Аβ – бета-амилоид (amyloid-beta)
APP – белок-предшественник амилоида (amyloid precursor protein)
BACE-1 – бета-секретеза 1 (betasecretase 1)
CAT – транспортер аминокислот (cationic aminoacid transporter)

CD – кластер дифференцировки (cluster of differentiation)

Cx – коннексин (connexin)

Fe65 – адапторный белок

GFAP – глиальный фибриллярный кислый белок (glial fibrillary acid protein)

GLUT – транспортер глюкозы (glucose transporter)

GPR81 – рецептор лактата (G protein-coupled receptor 81)

GSK3β – киназа гликогенсинтазы 3-бета (glycogen synthase kinase 3-beta)

H2AX – гистон H2 (H2A histone family member X)

HIF-1 – гипоксия-индуцибельный транскрипционный фактор (hypoxia-inducible factor-1)

IRAP – инсулин-регулируемая аминопептидаза (insulin-regulated aminopeptidase)

IRS1 – субстрат рецептора инсулина (insulin receptor substrate-1)

MAPK – митоген-активируемая протеинкиназа (mitogen-activated protein kinase)

* Адресат для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, 80, e-mail: allasalmina@mail.ru.

MCT – монокарбоксилатный транспортер (monocarboxylate transporter)

NLRP – инфламасома (Nucleotide-binding oligomerization domain, Leucine rich Repeat and Pyrin domain containing)

PKC – протеинкиназа C (protein kinase C)

RAGE – рецепторы конечных продуктов гликирования (receptor for advanced glycation end-products)

SIRT – сиртуин (sirtuin)

VEGFR – рецептор сосудисто-эндотелиального фактора роста (vascular endothelial growth factor receptor)

Нейропластичность – фундаментальное свойство головного мозга, в основе которого лежат различные виды межклеточных взаимодействий (синаптическая активность, нейритогенез, синаптогенез и элиминация синапсов, нейрон-глиальные взаимодействия), развитие, дифференцировка, миграция и гибель клеток (нейрогенез/глиогенез и гибель клеток нейрональной и глиальной природы, ангиогенез и регрессия микрососудов), адаптация метаболизма к меняющимся условиям внешней среды (изменение доминирующего процесса генерации АТФ в клетках). Несмотря на то, что традиционно нейропластичность ассоциируется с синаптической коммуникацией и процессами нейрогенеза, накапливается все больше данных о том, что не меньший вклад в этот механизм вносит метаболическая пластичность [1, 2]. Клетки головного мозга – нейроны, астроциты, микроглия, олигодендроциты и их предшественники, клетки эндотелия церебральных микрососудов, стволовые и прогениторные клетки, нейробласты – отличаются друг от друга преимущественным использованием того или иного вида метаболических процессов для энергопродукции, функциональной активности и восстановления [3], причем метаболический профиль этих клеток значимо меняется в зависимости от этапа развития организма, действия внешних стимулов, характера питания, состояния микроциркуляции, суточных ритмов и многих других факторов [4–7].

УТИЛИЗАЦИЯ ГЛЮКОЗЫ И ПЛАСТИЧНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Известно, что в силу высокой потребности в энергии (до четверти от энергозатрат всего организма) головной мозг нуждается в постоянно протекающих реакциях гликолиза (доминирует в астроцитах, стволовых и прогениторных клетках нейрогенных ниш, реактивной микроглии, зрелых олигодендроцитах), окислительного фосфорилирования (преобладает в зрелых нейронах, покоящейся микроглии, клетках церебрального эндотелия, клетках-предшественниках олигодендроглии) [3]. Межклеточные взаимодействия существен-

ным образом “корректируют” метаболические запросы и возможности клеток. В литературе на протяжении последних двух десятилетий активно обсуждается вопрос вклада нейрон-астроглиального метаболического сопряжения, опосредованного лактат-продуцирующей активностью астроглии, в контроль возбудимости нейронов: с одной стороны, транспорт лактата из астроцитов и его конверсия в пирuvat в активированных нейронах актуальны для поддержания механизмов пластичности, ответственных за запоминание и обучение [8], с другой стороны, роль этого механизма в суммарную метаболическую пластичность ткани головного мозга может быть переоценена [9]. Развивающийся головной мозг в меньшей степени зависит от глюкозы как от энергетического субстрата, но по мере развития и индукции механизмов пластичности потребление глюкозы возрастает. Вместе с тем, известно, что потребление глюкозы клетками головного мозга, оцениваемое по кислород-глюкозному индексу, адекватно маркирует разные стадии развития мозга или его активности: в раннем возрасте этот показатель составляет 4.1 вследствие высокой активности гликолитических процессов и преимущественного использования лактата в качестве энергетического субстрата, во взрослом мозге в состоянии покоя этот параметр возрастает до 5.5 вследствие доминирования окислительного фосфорилирования, но на фоне активации падает до 5.0 из-за возрастания вклада гликолитической продукции лактата в энергообеспечение мозга [10–12].

В этом контексте следует акцентировать внимание на нескольких важных аспектах проблемы: а) способность клеток головного мозга эффективно утилизировать глюкозу или альтернативные источники энергии (например, кетонные тела) в развивающемся мозге, по мере старения и при прогрессировании нейродегенерации; б) сигнальные функции метаболитов, высвобождающихся во внеклеточное пространство; в) молекулы-маркеры патобиохимических процессов, ассоциированных с нарушениями метаболической пластичности в развивающемся и стареющем головном мозге.

Общепризнанным фактом является то, что клетки головного мозга гетерогенны по своим метаболическим потребностям и по мере развития головного мозга они существенным образом меняются [13, 14]. Мы показали, что перинатальная гипоксия/ишемия экспериментальных животных приводит к изменению количества клеток, экспрессирующих транспортер глюкозы (GLUT4) и монокарбоксилатные транспортеры MCT1 и MCT4, участвующие в переносе лактата в клетки и во внеклеточное пространство. Нейроны гиппокампа, коры и миндалевидного тела после перенесенной перинатальной гипоксии имеют редуцированную экспрессию GLUT4, тогда как астроциты в этих ре-

гионах увеличивают экспрессию МСТ1, что, вероятно, носит приспособительный характер и обеспечивает дополнительные возможности для утилизации глюкозы астроцитами и поставки образующегося лактата к нейронам развивающегося мозга. Примечательно, что эти события сопровождаются увеличением экспрессии транспортеров глюкозы на клетках церебрального эндотелия микрососудов соответствующего региона головного мозга, интенсификации репаративного неоангиогенеза, изменением метаболизма НАД⁺ за счет aberrантной экспрессии НАД⁺-гликогидролазы/CD38, а также прогрессирующим восстановлением когнитивных функций на фоне сохраняющейся повышенной тревожности. Подобные изменения механизмов утилизации глюкозы и транспорта лактата были подтверждены и в моделях нейроваскулярной единицы/гематоэнцефалического барьера *in vitro* [15–19].

Существенный вклад в обеспечение биодоступности энергетических субстратов вносит гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), клетки которого (эндотелиоциты, перициты, периваскулярная астроглия) экипированы широким спектром транспортеров аминокислот, глюкозы, лактата [20, 21]. Само развитие ГЭБ (барьерогенез) во-многом контролируется метаболизмом клеток церебрального эндотелия, перицитов и периваскулярной астроглии, в том числе интенсивностью гликолиза в этих клетках и особенностями транспорта лактата в пределах нейроваскулярной единицы (НВЕ) [22]. Участие клеток эндотелия и эндотелиальных прогениторных клеток в ангиогенезе/барьерогенезе подразумевает перестройку процессов гликолитической продукции АТФ и окислительного фосфорилирования к этим клеткам, отличающихся относительно высоким содержанием митохондрий [23]. В развивающемся головном мозге экспрессионный профиль клеток ГЭБ имеет некоторые особенности, например, транспортер глюкозы GLUT1 в клетках церебрального эндотелия важен для процессов ангиогенеза в раннем постнатальном периоде развития [24], тогда как в стареющем головном мозге или на фоне прогрессирования нейродегенерации альцгеймеровского типа его экспрессия уменьшается [25]. Транспортер аминокислот CAT1, участвующий в переносе молекулы аргинина, на клетках эндотелия церебральных микрососудов максимально активен в развивающемся (первые 14 суток постнатального развития крыс) головном мозге, а затем его экспрессия прогрессивно снижается [26]. Экспрессия монокарбоксилатного транспорта МСТ1, переносящего лактат или пируват в клетки и из клеток, в эндотелии микрососудов также максимальна в развивающемся головном мозге экспериментальных животных и снижается по мере созревания (по окончании периода вскармливания животных) [27]. Мы установили, что экспрессия в клетках церебрального эндотелия рецепторов лактата GPR81 и транспортеров лак-

тата МСТ1, обеспечивающих захват лактата из внеклеточной среды, уменьшается при развитии нейровоспаления вирусного генеза *in vitro*, что может быть ответственным за прогрессирование митохондриальной дисфункции и повышение проницаемости ГЭБ [28, 29]. Интересно, что похожие изменения зарегистрированы в клетках церебрального эндотелия при токсическом действии бета-амилоида *in vitro*: снижение активности митохондрий вследствие блокады МСТ, что предотвращается активацией GPR81 рецепторов лактата [30]. Таким образом, логично предположить, что повреждение клеток церебрального эндотелия при нейровоспалении, сопровождающем развитие нейроинфекций или хронической нейродегенерации, связано с недостаточной активностью GPR81 рецепторов и подавлением механизмов поступления молочной кислоты в клетки. Кроме того, лактат-опосредованные механизмы важны для барьерогенеза: стимуляция лактатом GPR81 рецепторов и транспорт лактата монокарбоксилатными транспортерами МСТ1 на клетках церебрального эндотелия в HIF-1-зависимой манере способствует поддержанию целостности формирующегося ГЭБ в развивающемся головном мозге, причем длительная стимуляция GPR81 рецепторов *in vitro* в дозозависимой манере приводит к интенсификации митохондриального биогенеза на фоне подавления экспрессии монокарбоксилатных транспортеров МСТ1 и функционально сопряженного с ними белка CD147 в церебральных эндотелиоцитах [31]. Подавление экспрессии HIF-1 в нейрональных и астроглиальных клетках в составе НВЕ развивающегося головного мозга изменяет транспорт лактата, митохондриальную активность и пролиферацию, но активность эндотелиоцитов в такой модели частично стабилизирует пролиферативный потенциал нейронов и астроцитов [32].

Важно отметить, что лактат может выступать в качестве глиотрансмиттера, регулирующего активность нейронов [33], проницаемость ГЭБ [34], микроциркуляцию в активных регионах мозга [35]. Продукция лактата в гиппокампе поддерживает процессы пластичности при обучении и запоминании [36], а синаптическая активность нейронов сопровождается HIF-1-зависимой интенсификацией гликолиза и увеличением продукции лактата, важного для нейритогенеза [37]. Таким образом, синаптическая активность нейронов головного мозга, ангиогенез и барьерогенез ассоциированы с изменением экспрессии молекул, маркирующих эффективность астроцит-эндотелиального и нейрон-астроглиального метаболического сопряжения, опосредованного лактатом, что нарушается после перенесенного перинатального повреждения. Нами было продемонстрировано, что период восстановления неврологического дефицита у экспериментальных животных при перинатальной гипоксии головного мозга или после перене-

сенного стресса раннего периода жизни (в модели сепарации новорожденных от матери) соответствует появлению клеточных и молекулярных маркеров нейровоспаления, репаративного ангиогенеза, изменению характера экспрессии про- и антиангиогенных молекул астроглиальной природы, изменению экспрессии транспортеров лактата и глюкозы в клетках эндотелия и периваскулярных астроцитах, обратимым изменениям проницаемости ГЭБ в коре и гиппокампе [17, 38, 39].

Известно, что в ткани головного мозга на протяжении всего онтогенеза сохраняются клетки, имеющие метаболические особенности, приближенные к таковым у клеток в эмбриональном периоде развития. Это нейральные стволовые и прогениторные клетки (НСК/НПК) нейрогенных ниш, ответственные за механизмы постнатального нейрогенеза, которые демонстрируют зависимость от биодоступности лактата в качестве ключевого энергетического субстрата. Действительно, НСК/НПК обычно используют гликолиз и окисление жирных кислот для поддержания своей популяции, но будучи стимулированными к пролиферации и дифференцировке, начинают генерировать энергию преимущественно за счет окислительного фосфорилирования в митохондриях, что сопровождается интенсификацией продукции активных форм кислорода [3, 40]. Расположенные в нишах зрелые астроциты и клетки церебрального эндотелия, с одной стороны, являются “поставщиками” необходимых энергетических субстратов для НСК/НПК, с другой стороны, могут выступать в качестве “сенсоров” локального микроокружения, влияющего на метаболизм в нише. В модели нейрогенной ниши гиппокампа *in vitro* с использованием гиппокампальных нейросфер, полученных от мышей возрастом 10–14 суток, мы ранее показали, что оптогенетическая стимуляция GFAP-экспрессирующих клеток приводит к значимому снижению экспрессии MCT1 на присутствующих в нише Nestin-иммунопозитивных, но не GFAP-иммунопозитивных НСК/НПК, что сопровождалось увеличением внеклеточной концентрации лактата [41]. Вероятно, подавление экспрессии транспортеров MCT1, которые могут переносить лактат в обоих направлениях через цитоплазматическую мембрану, на Nestin⁺GFAP⁻ клетках, принадлежащих к более зрелым прогениторам (в гиппокампальной нейрогенной нише GFAP-иммунопозитивные клетки соответствуют зрелым астроцитам и покоящимся или медленно делящимся НСК, а Nestin-иммунопозитивные клетки – клеткам радиальной глии и амплифицирующимся НПК) [42–44], необходимо для снижения поступления лактата в клетки при их рекрутинге и вступлении в нейрогенез, сопровождающемся, как было упомянуто выше, подавлением гликолиза и активизацией митохондриального дыхания. Более того, интактные гиппокампальные нейросферы,

имеющие сохранный уровень экспрессии MCT1, подавляют неоангиогенез *in vitro* с участием клеток эндотелия церебральных микрососудов [45], что весьма логично объясняется их MCT1-опосредованным захватом лактата из внеклеточной среды и соответствующим сокращением биодоступности молочной кислоты для рядом расположенных пролиферирующих клеток эндотелиальной природы. Действительно, при оптогенетической стимуляции GFAP⁺ клеток в уже упомянутой *in vitro* модели нейрогенной ниши мы зарегистрировали усиленную мобилизацию клеток с высоким пролиферативным потенциалом, частичное восстановление нейрогенного потенциала НСК/НПК, подвергшихся токсическому действию бета-амилоида (A β), а при имплантации клеток нейрогенной ниши после фотоактивации в органотипическую культуру гиппокампа *in vitro* – увеличение экспрессии в GFAP⁺ и Nestin⁺ клетках коннексина 43 (Cx43), транспортирующего из клеток лактат и/или НАД⁺ [46], и снижение экспрессии CD38, выступающего в качестве НАД⁺-конвертирующего фермента – НАД⁺-гликогидролазы [41, 42], что соответствует описанной выше стратегии: снижение внутриклеточной концентрации лактата (и, вероятно, повышение уровня НАД⁺) важно для активизации митохондриального дыхания и пролиферации рекрутированных НСК/НПК.

ПСЕВДОГИПОКСИЯ В ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА КАК РЕЗУЛЬТАТ НАРУШЕНИЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ПЛАСТИЧНОСТИ КЛЕТОК НВЕ

Известно, что увеличение продукции лактата клетками может быть связано со стабилизацией и активацией в клетках гипоксия-индуцибельного транскрипционного фактора HIF-1, контролирующего экспрессию белков-транспортеров глюкозы, ферментов утилизации глюкозы в реакциях гликолиза, транспортеров лактата [47], что, в частности, критически важно для нейрон-астроглиального метаболического сопряжения, церебрального ангиогенеза и барьерогенеза [48]. Гипоксия любого генеза приводит к HIF-1-зависимой активации использования глюкозы клетками головного мозга и подавлению дыхания в митохондриях [49]. Похожий механизм препятствует реализации нейротоксического эффекта A β [50], хотя собственно гипоксия и HIF-1-опосредованные механизмы могут вносить вклад в прогрессирование нейродегенерации альцгеймеровского типа [51], а увеличенная концентрация лактата вызывает гиперэкспрессию АМФ-активируемой протеинкиназы (АМРК) и способствует аккумуляции альфа-синуклеина (α -syn) в ткани при другом виде нейродегенерации – экспериментальной болезни Паркинсона [52].

Уместно упомянуть о том, что несмотря на высокий уровень окислительных процессов в ткани головного мозга, напряжение кислорода в ней не слишком высоко: от 15 мм рт. ст. в мозолистом теле до 32 мм рт. ст. в таламусе экспериментальных животных (кора и гиппокамп занимают промежуточное положение), причем в эмбриональном периоде этот параметр еще ниже (до 8 мм рт. ст.), а в нейрогенных нишах уровень кислорода флуктуирует в соответствии с активностью микрососудов, богато представленных в этих микрорегионах мозга, достигая 6–8 мм рт. ст. в субгранулярной зоне гиппокампа и 42–48 мм рт. ст. в субвентрикулярной зоне [53]. Интересно, что умеренная гипоксия *in vitro* (15–38 мм рт. ст.) способствует пролиферации и дифференцировке НСК, аналогичные эффекты регистрируются и при моделировании гипоксического повреждения головного мозга у животных *in vivo* [54, 55]. Эффекты HIF-1, активируемого при гипоксии, отчасти ответственные за индукцию пролиферации и дифференцировки, а также апоптоза клеток нейрогенных ниш [56]. Однако в неклассических нейрогенных нишах, например, в среднем мозге, гипоксия может вызывать противоположный эффект и тормозить пролиферацию и дифференцировку клеток *in vivo* [57]. Весьма вероятно, что такие различия в поведении клеток нейрогенных ниш *in vivo* могут быть вызваны применением разных протоколов индукции гипоксии.

Еще один важный механизм регуляции уровня утилизации глюкозы и продукции лактата в тканях опосредован действием инсулина. В контексте метаболизма глюкозы, основной эффект инсулина в чувствительных к нему тканях связан с увеличением экспрессии глюкозного транспортера GLUT4, повышением транспорта глюкозы в клетки, интенсификацией ее метаболизма в реакциях гликолиза и последующей утилизацией пирувата (цикл трикарбоновых кислот и дыхательная цепь митохондрий) [58]. Традиционная точка зрения о том, что головной мозг относится к категории инсулин-независимых тканей в настоящее время уступила место концепции инсулин-опосредованных механизмов регуляции пластичности мозга при обучении, запоминании, принятии решений, контроле пищевого поведения, нарушении которых регистрируется при разных видах хронической нейродегенерации [59–62]. Развитие митохондриальной дисфункции в клетках НВЕ, характерное для патогенеза болезни Альцгеймера [63, 64], также может быть напрямую связано с нарушениями инсулин-опосредованных механизмов метаболической пластичности. Мы показали на животных с экспериментальной моделью болезни Альцгеймера, что нейродегенерация альцгеймеровского типа характеризуется увеличением экспрессии гена, кодирующего инсулин, в гиппокампе и миндалевидном теле, что сопро-

вождается увеличением уровня инсулина мозгового происхождения, дисметаболизмом глюкозы и нарастанием уровня лактата, аккумуляцией маркера двуцепочечных разрывов ДНК (H2AX) в нейронах гиппокампа, увеличением экспрессии адаптерного белка Fe65 в клетках эндотелия церебральных микрососудов [65]. Такие события ассоциированы с aberrантной экспрессией белков, участвующих во внутриклеточной сигнальной трансдукции при активации рецепторов инсулина: повышение экспрессии самих инсулиновых рецепторов, а также субстрата инсулинового рецептора-1 (IRS1), митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK), киназы гликогенсинтазы 3-бета (GSK3-beta) и протеинкиназы C (PKC), снижение коэкспрессии инсулин-регулируемой аминопептидазы (IRAP) и транспортера глюкозы 4 (GLUT4) [66–68], свидетельствующей о развитии локальной инсулинорезистентности в ткани головного мозга. В нейронах снижается уровень комплекса IRAP/GLUT4 сопровождается увеличением трансмембранного митохондриального потенциала. Параллельно нарастают признаки нейровоспаления, которое маркируется повышением проницаемости ГЭБ, увеличением экспрессии инфламмасом NLRP3 в клетках глии и продукта их активности – ИЛ-18 [69], усиливаются неоангиогенез и нарушения локальной микроциркуляции [70], увеличивается экспрессия рецепторов конечных продуктов гликирования белков (RAGE) в клетках церебрального эндотелия [71], что способствует формированию эндотелиальной дисфункции и сопровождается прогрессированием церебральной амилоидной ангиопатии. Все указанные механизмы запускаются на фоне проявления характерных для болезни Альцгеймера нарушений когнитивных функций и поведения (повышение уровня тревожности и заторможенности, нарушение социальных контактов и взаимодействий, а также пространственного, социального и ассоциативного обучения и запоминания) [72].

Мы показали, что блокирование активности NLRP3 инфламмасом (у NLRP3–/–мышей) в клетках НВЕ подавляет проявления церебральной инсулинорезистентности [73], что в совокупности с другими экспериментальными и клиническими данными [74, 75] позволяет по-новому взглянуть на патогенез и терапию неврологического дефицита при ускоренном старении головного мозга, характерного для нейродегенерации альцгеймеровского типа [76–78].

Признавая NLRP3 в качестве интегратора метаболической дисфункции (локальной инсулинорезистентности) и воспаления, функционально сопряженного с другими важными сигнальными путями, логично предположить, что этот вид инфламмасом может выступать не только в качестве маркера повреждения клеток при нейродегенерации, но и в качестве молекулы-мишени для

фармакотерапии. Однако, следует учитывать, что некий “базальный” уровень экспрессии NLRP3 в ткани головного мозга может быть важен для пластичности, коль скоро у NLRP3-нокаутных мышей регистрируются тревожность, нарушения процессов запоминания, снижение гиппокампального нейрогенеза, аберрантная возбудимость клеток гиппокампа и миндалевидного тела [79].

Инфламмосомы NLRP3 являются медиаторами эффектов HIF-1 в клетках головного мозга при гипоксии/ишемии, в том числе индукции апоптоза/пироптоза этих клеток [80]. В антиген-презентирующих клетках (макрофагах) гипоксия напрямую увеличивает экспрессию NLRP3 и продукцию ИЛ-1 в инфламмосомах каспаза-зависимым механизмом, на основании чего авторы предположили, что именно NLRP3 инфламмосомы выступают в качестве внутриклеточных “сенсоров” энергетического кризиса, вызванного подавленным гликолизом вследствие гипоксии или депривации глюкозы [81].

По аналогии с этими данными, мы полагаем, что нарушение процессов утилизации глюкозы в ткани головного мозга вследствие прогрессирующей церебральной инсулинорезистентности, а также развивающийся энергетический кризис в клетках НВЕ являются “триггерами” сборки NLRP3 инфламмосом и усиленной продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-18). Эти события можно интерпретировать как развитие псевдогипоксии, которая характерна для некоторых тканей при сахарном диабете/инсулинорезистентности [82].

Одним из важных маркеров псевдогипоксии является нарушение соотношения НАД⁺ и НАДН в клетках, связанное с истощением уровня НАД⁺ и преобладанием восстановленной формы (НАДН) [83]. В этих условиях развивается т.н. редуцированный стресс, что имеет своим результатом подавление гликолиза, цикла Кребса и окислительного фосфорилирования для снижения генерации НАДН. Примечательно, что редуцированный стресс может предшествовать развитию окислительного стресса на пресимптоматической стадии развития болезни Альцгеймера [83, 84], в а экспериментальных моделях нейродегенерации альцгеймеровского типа он вызывает нарушения нейритогенеза, нейрогенеза и аккумуляцию фосфорилированного тау-белка в клетках [85]. Кроме того, значительное снижение уровня НАД⁺ в клетках — одно из характерных проявлений патобиохимических механизмов старения, в частности, снижение уровня НАД⁺ в ядре клеток по мере старения организма вызывает псевдогипоксическое состояние и нарушает процессы окислительного фосфорилирования в митохондриях [86].

Нарушение процессов образования АТФ приводит к стабилизации HIF-1 и активации экспрес-

сии генов, находящихся под его контролем, в том числе бета-секретазы 1 (BACE-1), ответственной за генерацию А β из белка-предшественника амилоида (APP) [87]. Это означает, что в тех случаях болезни Альцгеймера, когда амилоидогенный путь избыточно активен не вследствие активирующих мутаций в генах, кодирующих BACE-1 или пресенилина-1, он может быть индуцирован формированием псевдогипоксии в ткани головного мозга из-за церебральной инсулинорезистентности и сопутствующей активации HIF-1-опосредованных механизмов (гиперактивация BACE-1, усиленная экспрессия NLRP3, интенсификация гликолиза, изменение митохондриальной динамики в клетках).

Вместе с тем, именно эти события в пределах НВЕ могут быть ответственны, например, за повышение проницаемости ГЭБ и нарушение церебрального ангиогенеза [88, 89]. С одной стороны, увеличение экспрессии рецепторов сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGFR) на клетках эндотелия и индукция неоангиогенеза — результат увеличения экспрессии HIF-1 [90], а увеличение локальной концентрации лактата, как описано выше, также стимулирует ангиогенез. С другой стороны, вазодилатация и локальная гиперемия — это закономерная реакция микроциркуляторного русла на гипергликемию и тканевую гипоксию, связанная с увеличением соотношения НАДН/НАД⁺, как это было продемонстрировано в контексте патогенеза псевдогипоксического состояния в тканях при сахарном диабете и его осложнений [91]. Следовательно, описанный в литературе [92] и наблюдаемый в наших экспериментах [70] феномен гиперваскуляризации с формированием аберрантных микрососудов с повышенной проницаемостью ГЭБ при экспериментальной болезни Альцгеймера, а также и при других видах хронической нейродегенерации [93], может иметь своей причиной псевдогипоксию в ткани головного мозга. В отдельных регионах головного мозга, например, в субвентрикулярной области, это может носить адаптивный характер: формирование новых микрососудов с повышенной проницаемостью с несовершенным барьерогенезом и повышенной проницаемостью ГЭБ важно не только для формирования про-нейрогенного микроокружения и рекрутинга НСК/НПК [94], но и для образования новых нейрогенных ниш вдоль стенки желудочка, как это было показано ранее в ишемизированном мозге [95].

НАД⁺/НАДН — ИНТЕГРАЛЬНЫЙ ПОКАЗАТЕЛЬ ПЛАСТИЧНОСТИ ТКАНИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В различных тканях, в том числе в ткани нервной системы, поддержание уровня НАД⁺ является важным компонентом гомеостаза, который обеспе-

чивается работой НАД⁺-синтезирующих ферментов (например, никотинамидфосфорибозилтрансферазы) и НАД⁺-конвертирующих ферментов (например, НАД⁺-гликогидролазы (CD38/CD157), моно(АДФ-рибозил)трансферазы, поли(АДФ-рибозил)полимеразы, гистоновых деацетилаз - сиртуинов), а также сопряженными с ними функционально транспортными системами, например, коннексиновыми и паннексиновыми (полу)каналами [3, 46, 96, 97]. Восстановление молекулы НАД⁺ обеспечивается в реакциях гликолиза, окисления жирных кислот, цикле трикарбоновых кислот, тогда как окисление НАДН – в реакциях окислительного фосфорилирования в митохондриях, в гликолизе при конверсии пирувата в лактат [98]. Уровни НАД⁺ в клетке варьируют от 70 мкМ в цитозоле до 110 мкМ в ядре (митохондрии занимают промежуточное положение – порядка 90 мкМ) [98], однако есть и другие данные о том, что на долю митохондриального пула НАД⁺ может приходиться от 40 до 70% НАД⁺ в клетке, что составляет для митохондрий порядка 400 мкМ в сравнении с ядром и цитоплазмой – до 100 мкМ в каждом, и такие различия во внутриклеточных пулах обусловлены неспособностью НАД⁺ или НАДН проходить через клеточные мембраны [99].

Поддержание баланса окисленных и восстановленных пиридиновых нуклеотидов в клетке обеспечивает участие НАД⁺ и НАДН в регуляции самых разнообразных внутриклеточных событий – продукция АДФ-рибозы, необходимой для посттрансляционной модификации клеточных белков, в том числе гистонов, генерация вторичных посредников (циклическая АДФ-рибоза, О-ацетил-АДФ-рибоза), обеспечение окислительного фосфорилирования в митохондриях, поддержание редокс-гомеостаза и антиоксидантной защиты, участие в работе клеточных дегидрогеназ, регуляция процессов репликации и репарации ДНК, процессинга РНК, экспрессии генов, циркадного цикла, обеспечение митохондриальной активности [96, 98, 100, 101].

Примечателен вклад НАД⁺ и НАДН в регуляцию активности гликолиза, продукты активности которого, как было обсуждено выше, играют важную роль в пластичности головного мозга. Так, продукт каталитической конверсии НАД⁺ – АДФ-рибоза – регулирует за счет реакций АДФ-рибозилирования активность ферментов гликолиза (глицеральдегид 3-фосфатдегидрогеназы), транспорта глюкозы в клетки инсулин-зависимыми мембранными транспортерами (GLUT4), синтеза гликогена (GSK-3 β), а также ряда митохондриальных белков (сукцинат-убихинон-оксидоредуктаза, убихинол-цитохром с-редуктаза, НАДН-убихинон-оксидоредуктаза, АТФ-синтаза) [99, 102]. Установлено, что если потребность клетки в НАД⁺ возрастает в большей степени, чем потребность в АТФ, то это приводит к интенсификации

гликолиза вследствие того, что ресурсов митохондриального дыхания недостаточно для регенерации НАД⁺ [103]. Именно поэтому, например, в пролиферирующих клетках важной задачей является обеспечение условий для (ре)генерации НАД⁺ в процессе гликолиза: высокий запрос на НАД⁺ стимулирует клетки конвертировать пируват в лактат, а высокий запрос на АТФ – утилизировать НАД⁺ в электрон-транспортной цепи митохондрий [103]. Как справедливо сделали вывод авторы этой недавней работы, биодоступность НАД⁺ в клетке, фактически, определяет степень активации гликолиза и продукции лактата, а основной результат подавления гликолиза в клетках – снижение внутриклеточного уровня НАД⁺. Насколько это может быть справедливо по отношению к нейроваскулярной единице головного мозга, клетки которой имеют принципиально отличающиеся параметры энергетического метаболизма и характеризуются разнообразными видами межклеточной коммуникации?

Прежде всего, упомянем о том, что снижение биодоступности внутриклеточного НАД⁺ – характеристика клеток мозга в состоянии нейродегенерации [99, 101, 104]. Это может быть связано как с нарушениями гликолиза, окисления жирных кислот и окислительного фосфорилирования, так и с подавлением реакций синтеза НАД⁺ и избыточной активностью НАД⁺-конвертирующих ферментов: поли(АДФ-рибозил)полимеразы, обеспечивающей репарацию поврежденной ДНК, НАД⁺-гликогидролазы/CD38, участвующей в образовании циклической АДФ-рибозы, необходимой для активации клеток глии [96, 105–107]. Нельзя игнорировать и возможность усугубления состояния псевдогипоксии вследствие потери НАД⁺ из клеток, например, при его высвобождении во внеклеточное пространство через активируемые в клетках при подавлении митохондриального метаболизма коннексиновые полуканалы [108] или вследствие интенсивного гидролиза НАД⁺ в цитозоле при повреждении митохондрий [109].

В некоторых клетках коннексин Сх43 функционально сопряжен с CD38 и обеспечивает транспорт НАД⁺ из клетки к активному сайту этого эктофермента [97, 110]. В нейрогенных нишах головного мозга присутствие НАД⁺ во внеклеточном пространстве может иметь важное значение для контроля процессов пролиферации и дифференцировки НСК/НПК, как это было показано недавно с использованием транскриптомного анализа клеток при экспозиции НАД⁺ [111]. CD38 за счет катализируемой им конверсии НАД⁺ в циклическую АДФ-рибозу вовлечен в процессы развития астроцитов и олигодендроцитов в раннем постнатальном периоде [112], а также в механизм миграции зрелых астроцитов после их активации во взрослом мозге [113]. По мере созревания головного мозга экспрессия CD38 (нейрональная и

глиальная) увеличивается [114]. В специализированных нейронах гипоталамуса и гипофиза этот фермент приобретает функции ключевого регулятора секреции окситоцина [115]. Перинатальная гипоксия/ишемия вызывает значимые изменения экспрессии CD38 и Cx43 в ткани головного мозга в постнатальном периоде, что сопровождается нарушением глутаматергической сигнальной трансдукции [116, 117].

Клетки в составе НВЕ головного мозга взрослых животных отличаются по экспрессии Cx43 и CD38: в неактивных астроцитах присутствует много молекул Cx43, но не CD38, нейроны характеризуются обратным соотношением, в условиях гипоксии многократно увеличивается экспрессия Cx43 и CD38 в астроцитах, снижается экспрессия CD38 в нейронах, тогда как в клетках церебрального эндотелия экспрессия этих молекул не меняется. При экспериментальной болезни Альцгеймера уровень НАД⁺ повышается в ткани гиппокампа у мышей после введения Аβ, при этом концентрация внеклеточного НАД⁺ не меняется, что позволяет предполагать увеличение регенерации внутриклеточного НАД⁺ без его потери во внеклеточное пространство на начальных стадиях развития нейродегенерации, причем в этот период такие события не сопровождаются изменением активности АДФ-рибозилциклазы/CD38 в ткани гиппокампа [118]. При экспериментальной болезни Паркинсона увеличение экспрессии CD38 и Cx43 в клетках глиальной природы в среднем мозге сопровождается увеличением концентрации лактата в ткани [119]. Блокирование коннексинов вызывает подавление экспрессии CD38 в клетках НВЕ и в физиологических условиях, и при гипоксии [110]. Аналогичным образом, астроциты реагируют увеличением экспрессии и проницаемости коннексиновых полуканалов Cx43, а также экспрессии CD38 в ответ на токсическое действие Аβ [120], при котором мы регистрировали начальное увеличение уровня внутриклеточного НАД⁺ [118], возможно, выступающее в качестве “триггера” увеличения экспрессии НАД⁺-транспортирующего канала и активности НАД⁺-конвертирующего фермента. В экспериментах *in vitro* мы зарегистрировали, что подавление гликолиза при действии ингибитора CD38 на клетки астроглии сопровождается интенсификацией регенерации НАД⁺ в митохондриях неактивированных нейронов и астроцитов, и этот процесс нарушается при токсическом действии Аβ. Митохондриальная активность в клетках нейрональной и эндотелиальной природы оказалась подавлена за счет ингибирования активности Cx43 в астроглии, причем в этих условиях астроциты усиливают продукцию лактата, а в присутствии Аβ такой эффект не реализуется (собственные неопубликованные данные). Кроме того, с учетом наших данных о том, что присутствие лактата во внеклеточном про-

странстве снижает активность митохондрий в клетках эндотелия [30], логично предположить, что вне процесса активации синаптической передачи между нейронами в НВЕ существует обратная зависимость интенсивности гликолиза в астроцитах и митохондриальной активности/регенерации НАД⁺ в нейронах и эндотелиоцитах, которая носит CD38/Cx43-зависимый характер. Вероятно, такой механизм конвертируется в нейрон-астроглиальное метаболическое сопряжение при активации синаптической передачи, чтобы обеспечить гиперпродукцию лактата в гликолитически активных астроцитах и его использование нейрональными митохондриями [121]. Оба механизма чувствительны к повреждающему действию Аβ, поэтому развивающееся при нейродегенерации состояние псевдогипоксии/редуктивного стресса в клетках нейрональной и эндотелиальной природы вызывает компенсаторное увеличение активности гликолиза в астроцитах — по аналогии с тем, как это было описано в клетках других тканей (с целью достижения эффективной регенерации НАД⁺) [122]. Подобный феномен должен иметь место и при физиологическом старении, характеризующемся нарастающей митохондриальной дисфункцией и истощением уровня внутриклеточного НАД⁺ в ткани головного мозга из-за подавления процессов синтеза НАД⁺ либо вследствие высокой активности CD38 и поли(АДФ-рибозил)полимеразы [101, 123]. Действительно, высокая активность CD38 в некоторых типах клеток по мере старения организма является одной из причин подавления активности НАД⁺-зависимых сиртуинов SIRT3 и развития митохондриальной дисфункции [104], и, как мы обсуждали выше, — редуктивного стресса, поэтому увеличение регенерации НАД⁺ в реакциях гликолиза (при подавленной активности митохондрий) может обеспечить компенсацию метаболических нарушений и предотвратить необратимое повреждение клеток.

С учетом накопленных данных о роли дисметаболизма НАД⁺ в патогенезе заболеваний головного мозга, представляются обоснованными попытки применения протоколов, увеличивающих биодоступность НАД⁺ в клетках нейрональной, астроглиальной, эндотелиальной природы, для коррекции нарушений развития головного мозга [124], аберрантного церебрального ангиогенеза в раннем постнатальном периоде [125], нейровоспаления при действии бактериальных агентов [126], когнитивного дефицита, вызванного хронической гипоперфузией головного мозга [127] или нейродегенерацией [128, 129], хотя в ряде случаев результаты могут быть неоднозначными [130].

Следует упомянуть и о том, что некоторые новые терапевтические подходы к коррекции неврологической дисфункции, например, трансплантация митохондрий [131], являются по своей сути попыткой добиться нормализации метаболической

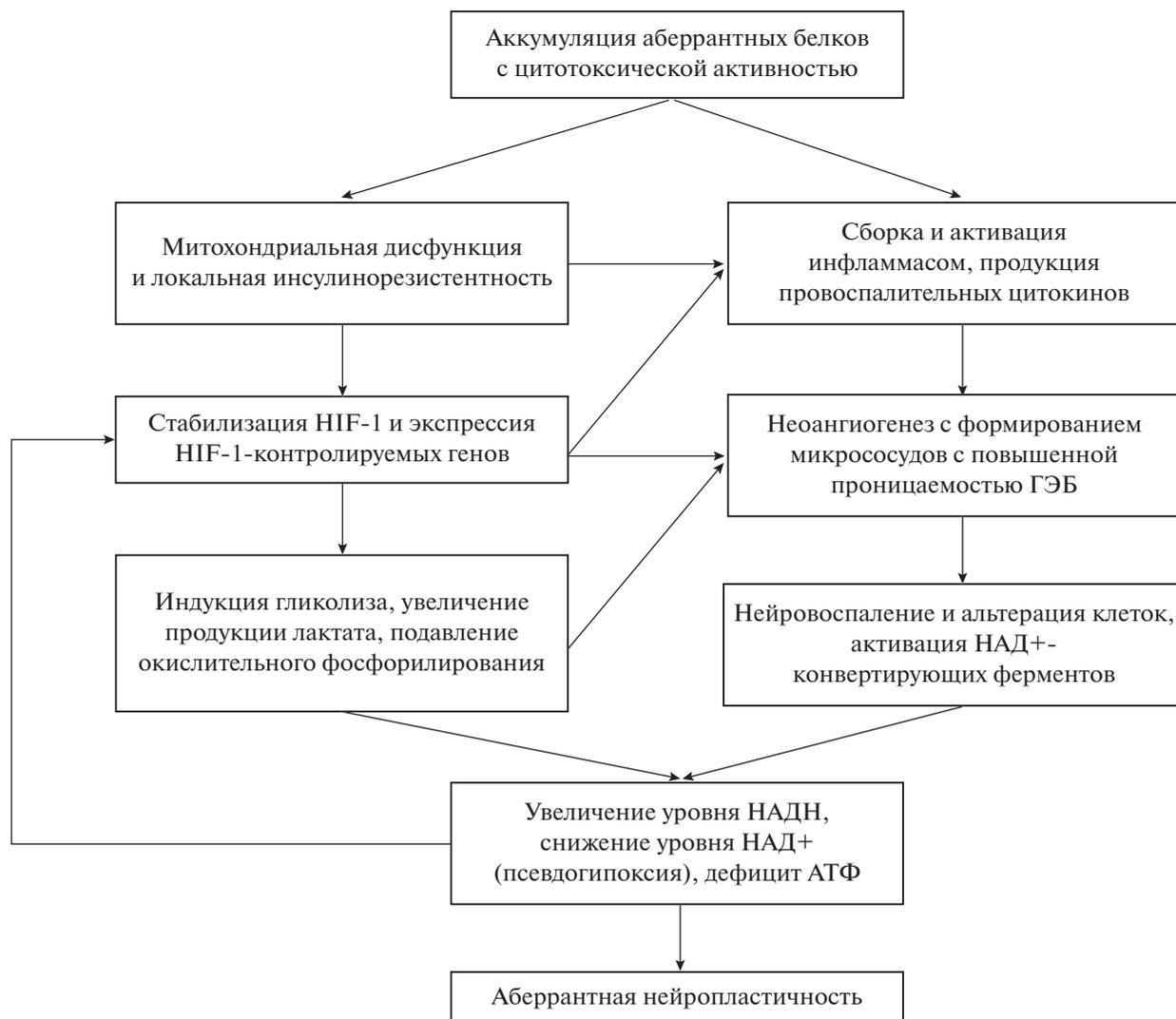


Рис. 1. Нарушения метаболической пластичности ткани головного мозга при хронической нейродегенерации.

пластичности нервной ткани. В этом контексте дополнительно актуализируется роль НАД⁺-гликогидролазы/CD38 в клетках астроглии: этот фермент участвует в реализации их провоспалительного фенотипа [132] и высвобождении во внеклеточное пространство функционально компетентных митохондрий, которые могут быть далее захвачены и использованы рядом расположенными нейронами, например, при ишемии у животных *in vivo* [133]. Оценка уровня митохондрий в диализате головного мозга животных с экспериментальной болезнью Альцгеймера свидетельствует о нарушении их высвобождения во внеклеточное пространство [134], а при подавлении гликолиза в астроцитах *in vitro* их способность высвобождать митохондрии во внеклеточное пространство существенно редуцирована, что соответствует снижению каталитической активности астроцитар-

ной НАД⁺-гликогидролазы/CD38 (собственные неопубликованные данные).

Современные модели ткани головного мозга *in vitro* позволяют изучать многие аспекты метаболической пластичности развивающегося и стареющего головного мозга, в том числе при ускоренном старении, свойственном нейродегенерации [135]. Традиционно такие модели включают в себя разные виды клеток, отличающиеся метаболизмом и функциональной активностью, поэтому принципиально важным является использование маркеров, корректно отражающих особенности метаболизма в мультиклеточных ансамблях. Следует учитывать, что оценка соотношения НАДН/НАД⁺ в клетках *in vitro*, а также определение продукции и утилизации метаболитов, влияющих на межклеточные взаимодействия и выполняющих сигнальные функции (например, лактата), чрезвычайно важны для расшифровки механизмов ин-

теграции метаболизма в пластичном головном мозге.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Динамические изменения метаболизма клеток головного мозга — одно из фундаментальных свойств нейропластичности. Различные виды клеток в составе нейроваскулярной единицы обладают разными механизмами генерации энергии, которые могут “переключаться” при активации, что обеспечивает оптимальное энергообеспечение нейронов, глии, клеток церебрального эндотелия необходимое для синаптической передачи, изменения микроциркуляции в активных регионах головного мозга. Клетки нейрогенных ниш также адаптируют свои метаболические потребности при их рекрутинге и индукции пролиферации/дифференцировки. Развивающийся, зрелый и стареющий головной мозг отличаются по своим “предпочтениям” в использовании энергетических субстратов, способам и механизмам регуляции их утилизации, вкладу отдельных видов клеток в процессы энергообеспечения. Состояние хронической нейродегенерации сопровождается развитием церебральной инсулинорезистентности и псевдогипоксии, что маркируется изменением отношения НАДН/НАД⁺, биодоступности НАД⁺ для работы НАД⁺-конвертирующих ферментов, нарушением процессов неоангиогенеза/барьерогенеза, нейрогенеза и прогрессированием нейровоспаления в ткани головного мозга (рис. 1). Изучение патофизиохимических процессов, лежащих в основе нарушений развития или повреждения головного мозга, позволит разработать принципиально новые подходы к терапии и профилактике неврологической дисфункции, ориентированные на нормализацию метаболической пластичности ткани центральной нервной системы.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Внешнее финансирование отсутствует.

БЛАГОДАРНОСТИ

Развитие исследований в Красноярске в области изучения клеточных и молекулярных механизмов патологии нервной системы было бы невозможно без профессора Валерия Васильевича Иванова (1947–1998) — основателя Красноярской школы патофизиологов. Автор выражает слова благодарности ведущему нейробиологу и нейрофизиологу, профессору Харуширо Хигашида (Япония), а также своим ученикам, чьи экспериментальные исследования в 2000–2022 годах внесли существенный вклад в изучение фундаментальных механизмов пластичности головного мозга в норме и при патологии (д.м.н. Н.А. Малиновская, д.м.н. А.В. Моргун, д.м.н. Ю.К. Комлева, д.б.н. О.Л. Лопатина, к.м.н.

А.Н. Шуваев, к.б.н. Я.В. Горина, к.м.н. Ю.А. Панина, Е.Д. Хилажева, д.б.н. Ю.А. Успенская, к.б.н. Е.А. Тепляшина, А.И. Мосягина, к.фарм.н. Е.В. Харитоновна, к.б.н. А.А. Семенова, Е.В. Лычковская, к.б.н. Е.А. Пожиленкова, к.фарм.н. Н.В. Писарева, к.м.н. А.И. Черных, к.м.н. О.С. Окунева, к.б.н. В.А. Кутяков, к.б.н. Н.С. Шаповал, Е.Б. Бойцова, к.м.н. Н.А. Язуина, О.В. Фролова, к.м.н. А.И. Инжутова и др.).

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ НОРМ

Конфликт интересов. Автор заявляет, что конфликт интересов отсутствует.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Mateos-Aparicio P., Rodríguez-Moreno A.* // *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2019. V. 13. P. 66.
2. *La Rosa C., Parolisi R., Bonfanti L.* // *Frontiers in Neuroscience*. 2020. V. 14. P. 75.
3. *Salmina A.B., Gorina Y.V., Komleva Y.K., Panina Y.A., Malinovskaya N.A., Lopatina O.L.* // *Biomedicines*. 2021. V. 9. № 9. P. 1092.
4. *Klug S., Godbersen G.M., Rischka L., Wadsak W., Pichler V., Klöbl M., Hacker M., Lanzenberger R., Hahn A.* // *Communications Biology*. 2022. V. 5. № 1. P. 428.
5. *Morita M., Ikeshima-Kataoka H., Kreft M., Vardjan N., Zorec R., Noda M.* // *Int. J. Mol. Sci*. 2019. V. 20. № 4.
6. *Düking T., Spieth L., Berghoff S.A., Piepkorn L., Schmidke A.M., Mitkovski M., Kannaiyan N., Hosang L., Scholz P., Shaib A.H., Schneider L.V., Hesse D., Ruhwedel T., Sun T., Linhoff L., Trevisiol A., Köhler S., Pastor A.M., Misgeld T., Sereda M., Hassouna I., Rossner M.J., Odoardi F., Ischebeck T., de Hoş L., Hirrlinger J., Jahn O., Saher G.* // *Science Advances*. 2022. V. 8. № 37. P. eabo7639.
7. *Spinelli M., Fusco S., Grassi C.* // *Frontiers in Neuroscience*. 2019. V. 13. P. 788.
8. *Magistretti P.J., Allaman I.* // *Nat. Rev. Neurosci*. 2018. V. 19. № 4. P. 235–249.
9. *Dienel G.A.* // *J. Cereb. Blood Flow Metab*. 2012. V. 32. № 7. P. 1107–38.
10. *Blazey T., Snyder A.Z., Goyal M.S., Vlassenko A.G., Raichle M.E.* // *PLoS One*. 2018. V. 13. № 9. P. e0204242.
11. *Magistretti P.J.* // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. V. 113. № 26. P. 7015–7016.
12. *Yellen G.* // *Journal of Cell Biology*. 2018. V. 217. № 7. P. 2235–2246.
13. *Camandola S., Mattson M.P.* // *The EMBO Journal*. 2017. V. 36. № 11. P. 1474–1492.
14. *Błaszczczyk J.W.* // *Metabolites*. 2020. V. 10. № 11.
15. *Моргун А., Кувачева Н., Хилажева Е., Пожиленкова Е., Горина Я., Малиновская Н., Комлева Ю., Лопатина О., Панина Ю., Гасымлы Э.* // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2016. Т. 161. № 6. С. 723–727.
16. *Хилажева Е.Д., Кувачева Н.А., Моргун А.В., Бойцова Е.Б., Малиновская Н.А., Пожиленкова Е.А., Сал-*

- мина А.Б. // Экспериментальная и клиническая фармакология. 2016. Т. 79. № 12. С. 7–12.
17. Успенская Ю.А., Малиновская Н.А., Волкова В.В., Панина Ю.А., Рябоконь Р.В., Фролова О.В., Салмина А.Б. // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 5 (95). С. 49–54.
 18. Моргунов А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д., Пожиленкова Е.А., Салмина А.Б. // Сибирское медицинское обозрение. 2015. № 1 (91). С. 28–31.
 19. Salmina A.B., Okuneva O.S., Malinovskaya N.A., Taranushenko T.E., Morgun A.V., Mantorova N.S., Mikhutkina S.V. // Neurochemical Journal. 2008. V. 2. № 3. P. 215–221.
 20. Zaragozá R. // Frontiers in Physiology. 2020. V. 11. P. 973.
 21. Patching S.G. // Mol. Neurobiol. 2017. V. 54. № 2. P. 1046–1077.
 22. Salmina A.B., Kuvacheva N.V., Morgun A.V., Komleva Y.K., Pozhilenkova E.A., Lopatina O.L., Gorina Y.V., Taranushenko T.E., Petrova L.L. // The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2015. V. 64. P. 174–184.
 23. Malinovskaya N.A., Komleva Y.K., Salmin V.V., Morgun A.V., Shuvaev A.N., Panina Y.A., Boitsova E.B., Salmina A.B. // Frontiers in Physiology. 2016. V. 7. P. 599.
 24. Veys K., Fan Z., Ghobrial M., Bouché A., García-Caballero M., Vriens K., Conchinha N.V., Seuwen A., Schlegel F., Gorski T., Crabbé M., Gilardoni P., Ardıcoğlu R., Schaffner J., Casteels C., De Smet G., Smolders I., Van Laere K., Abel E.D., Fendt S.M., Schroeter A., Kalucka J., Cantelmo A.R., Wälchli T., Keller A., Carmeliet P., De Bock K. // Circ. Res. 2020. V. 127. № 4. P. 466–482.
 25. Winkler E.A., Nishida Y., Sagare A.P., Rege S.V., Bell R.D., Perlmutter D., Sengillo J.D., Hillman S., Kong P., Nelson A.R., Sullivan J.S., Zhao Z., Meiselman H.J., Wendy R.B., Soto J., Abel E.D., Makshanoff J., Zuniga E., De Vivo D.C., Zlokovic B.V. // Nat. Neurosci. 2015. V. 18. № 4. P. 521–530.
 26. Tachikawa M., Hirose S., Akanuma S.-I., Matsuyama R., Hosoya K.-I. // Microvascular Research. 2018. V. 117. P. 16–21.
 27. Vannucci S.J., Simpson I.A. // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. V. 285. № 5. P. E1127–34.
 28. Бойцова Е.Б., Моргунов А.В., Осипова Е.Д., Мартынова Г.П., Салмина А.Б. // Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5. № 1. С. 8–14.
 29. Бойцова Е., Моргунов А., Мартынова Г., Тохидпур А., Писарева Н., Рузаева В., Салмина А. // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 5 (101). С. 15–23.
 30. Горина Я.В., Хилажева Е.Д., Мосягина А.И., Харитонова Е.В., Капкаева М.Р., Стельмашук Е.В., Исаяев Н.К., Розанова Н.А., Салмина А.Б. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108. № 6. С. 712–724.
 31. Хилажева Е., Писарева Н., Моргунов А., Бойцова Е., Таранушенко Т., Фролова О., Салмина А.Б. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2017. Т. 11. № 1. С. 34–39.
 32. Кувачева Н., Моргунов А., Хилажева Е., Бойцова Е., Рузаева В., Шуваев А., Малиновская Н., Пожиленкова Е., Салмина А. // Сибирское медицинское обозрение. 2016. № 2 (98). С. 51–56.
 33. Tang F., Lane S., Korsak A., Paton J.F., Gourine A.V., Kasparov S., Teschemacher A.G. // Nat. Commun. 2014. V. 5. P. 3284.
 34. Osipova E.D., Semyachkina-Glushkovskaya O.V., Morgun A.V., Pisareva N.V., Malinovskaya N.A., Boitsova E.B., Pozhilenkova E.A., Belova O.A., Salmin V.V., Taranushenko T.E., Noda M., Salmina A.B. // Reviews in the Neurosciences. 2018. V. 29. № 5. P. 567–591.
 35. Hollyer T.R., Bordoni L., Kousholt B.S., van Luijk J., Ritskes-Hoitinga M., Østergaard L. // J. Neurochem. 2019. V. 148. № 6. P. 712–730.
 36. El Hayek L., Khalifeh M., Zibara V., Abi Assaad R., Emmanuel N., Karnib N., El-Ghandour R., Nasrallah P., Bilen M., Ibrahim P., Younes J., Abou Haidar E., Barmo N., Jabre V., Stephan J.S., Sleiman S.F. // J. Neurosci. 2019. V. 39. № 13. P. 2369–2382.
 37. Segarra-Mondejar M., Casellas-Díaz S., Ramiro-Pareta M., Müller-Sánchez C., Martorell-Riera A., Hermelo I., Reina M., Aragonés J., Martínez-Estrada O.M., Soriano F.X. // The EMBO Journal. 2018. V. 37. № 9. P. e97368.
 38. Салмина А., Комлева Ю., Малиновская Н., Моргунов А., Тепляшина Е., Лопатина О., Горина Я., Харитонова Е., Хилажева Е., Шуваев А. // Биохимия. 2021. Т. 86. № 6. С. 917–932.
 39. Салмина А., Моргунов А., Кувачева Н., Пожиленкова Е., Солончук Ю., Лопатина О., Комлева Ю., Таранушенко Т. // Современные технологии в медицине. 2014. Т. 6. № 4. С. 213–222.
 40. Knobloch M., Pilz G.A., Ghesquière B., Kovacs W.J., Wegleiter T., Moore D.L., Hruzova M., Zamboni N., Carmeliet P., Jessberger S. // Cell Rep. 2017. V. 20. № 9. P. 2144–2155.
 41. Khilazheva E.D., Morgun A.V., Boytsova E.B., Mosiagina A.I., Shuvaev A.N., Malinovskaya N.A., Uspenskaya Y.A., Pozhilenkova E.A., Salmina A.B. // Biomed. Khim. 2021. V. 67. № 1. P. 34–41.
 42. Моргунов А., Осипова Е., Бойцова Е., Шуваев А., Малиновская Н., Мосягина А., Салмина А. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2020. Т. 170. № 12. С. 668–673.
 43. Bernal A., Arranz L. // Cell. Mol. Life Sci. 2018. V. 75. № 12. P. 2177–2195.
 44. Imai Yoshi I., Sakamoto M., Kageyama R. // Frontiers in Neuroscience. 2011. V. 5. P. 64.
 45. Успенская Ю., Малиновская Н., Моргунов А., Осипова Е., Салмина А. // Фундаментальная и клиническая медицина. 2020. Т. 5. № 3. С. 18–23.
 46. Salmina A.B., Morgun A.V., Kuvacheva N.V., Lopatina O.L., Komleva Y.K., Malinovskaya N.A., Pozhilenkova E.A. // Rev. Neurosci. 2014. V. 25. № 1. P. 97–111.
 47. Kierans S.J., Taylor C.T. // The Journal of Physiology. 2021. V. 599. № 1. P. 23–37.
 48. Рузаева В., Моргунов А., Хилажева Е., Кувачева Н., Пожиленкова Е., Бойцова Е., Мартынова Г., Таранушенко Т., Салмина А. // Биомедицинская химия. 2016. Т. 62. № 6. С. 664–669.
 49. Simon M.C. // Cell Metabolism. 2006. V. 3. № 3. P. 150–151.

50. Soucek T., Cumming R., Dargusch R., Maher P., Schubert D. // *Neuron*. 2003. V. 39. № 1. P. 43–56.
51. Correia S.C., Moreira P.I. // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2022. V. 42. № 1. P. 3–21.
52. Jiang P., Gan M., Ebrahim A.S., Castanedes-Casey M., Dickson D.W., Yen S.H. // *Neurobiol. Aging*. 2013. V. 34. № 5. P. 1504–1515.
53. Zhang K., Zhu L., Fan M. // *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2011. V. 4. P. 5.
54. Zhao T., Zhang C.-P., Liu Z.-H., Wu L.-Y., Huang X., Wu H.-T., Xiong L., Wang X., Wang X.-M., Zhu L.-L., Fan M. // *The FEBS Journal*. 2008. V. 275. № 8. P. 1824–1834.
55. Zhu L.-L., Zhao T., Li H.-S., Zhao H., Wu L.-Y., Ding A.-S., Fan W.-H., Fan M. // *Brain Research*. 2005. V. 1055. № 1. P. 1–6.
56. Zhu L.L., Wu L.Y., Yew D.T., Fan M. // *Mol Neurobiol.* 2005. V. 31. № 1–3. P. 231–42.
57. Wagenführ L., Meyer A.K., Marrone L., Storch A. // *Stem Cells Dev*. 2016. V. 25. № 3. P. 227–38.
58. Krycer J.R., Yugi K., Hirayama A., Fazakerley D.J., Quek L.-E., Scalzo R., Ohno S., Hodson M.P., Ikeda S., Shoji F., Suzuki K., Domanova W., Parker B.L., Nelson M.E., Humphrey S.J., Turner N., Hoehn K.L., Cooney G.J., Soga T., Kuroda S., James D.E. // *Cell Reports*. 2017. V. 21. № 12. P. 3536–3547.
59. Салмина А.Б., Язуина Н.А., Кувачева Н.В., Петрова М.М., Таранушенко Т.Е., Малиновская Н.А., Лопатина О.Л., Моргунов А.В., Пожиленкова Е.А., Окунева О.С. // Бюллетень сибирской медицины. 2013. Т. 12. № 5. С. 104–118.
60. Blázquez E., Velázquez E., Hurtado-Carneiro V., Ruiz-Albusac J.M. // *Frontiers in Endocrinology*. 2014. V. 5. P. 161.
61. Cetinkalp S., Simsir I.Y., Ertek S. // *Curr. Vasc. Pharmacol.* 2014. V. 12. № 4. P. 553–64.
62. Milstein J.L., Ferris H.A. // *Mol. Metab.* 2021. V. 52. P. 101234.
63. Стефанова Н.А., Колосова Н.Г. // Вестник Московского университета. Серия 16. Биология. 2016. № 1. С. 6–13.
64. Стефанова Н., Корболина Е., Еришов Н., Погаев Е., Колосова Н. // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2015. Т. 19. № 4. С. 445–454.
65. Горина Я., Хилажева Е., Комлева Ю., Лопатина О., Салмина А. // Фундаментальная и клиническая медицина. 2021. Т. 6. № 4. С. 8–21.
66. Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. // Бюллетень сибирской медицины. 2017. Т. 16. № 4. С. 106–115.
67. Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Черных А.И., Салмина А.Б. // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2019. T. 13. № 4. P. 28–37.
68. Горина Я.В., Лопатина О.Л., Комлева Ю.К., Черных А.И., Салмина А.Б. // *Annals of Clinical and Experimental Neurology*. 2017. T. 11. № 4. P. 45–51.
69. Горина Я.В., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Волкова В.В., Герцог Г.Е., Попова Н.Н., Салмина А.Б. // Проблемы эндокринологии. 2015. Т. 61. № 4. С. 43–49.
70. Горина Я.В., Осипова Е.Д., Моргунов А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К., Лопатина О.Л., Салмина А.Б. // Бюллетень сибирской медицины. 2020. Т. 19. № 4. С. 46–52.
71. Горина Я., Осипова Е., Моргунов А., Бойцова Е., Лопатина О., Салмина А. // *Cytology*. 2021. T. 63. № 2. P. 176–183.
72. Горина Я., Комлева Ю., Лопатина О., Черных А., Салмина А. // *Biomedicine*. 2017. № 3. P. 47–59.
73. Komleva Y.K., Potapenko I.V., Lopatina O.L., Gorina Y.V., Chernykh A., Khilazheva E.D., Salmina A.B., Shuvaev A.N. // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. V. 22. № 21. P. 11588.
74. Хилажева Е.Д., Белозор О.С., Панина Ю.А., Горина Я.В., Мосягина А.И., Васильев А.В., Малиновская Н.А., Комлева Ю.К. // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. 2022. Т. 108. № 9. С. 1200–1221.
75. De Felice F.G. // *The Journal of Clinical Investigation*. 2013. V. 123. № 2. P. 531–539.
76. Komleva Y., Chernykh A., Lopatina O., Gorina Y., Lokteva I., Salmina A., Gollasch M. // *Frontiers in Neuroscience*. 2021. V. 14. P. 618395.
77. Горина Я.В., Салмина А.Б., Кувачева Н.В., Комлева Ю.К., Федюкович Л.В., Успенская Ю.А., Морозова Г.А., Демко И.В., Петрова М.М. // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 4 (88). С. 11–19.
78. Stefanova N., Kozhevnikova O., Vitovtov A., Maksimova K., Logvinov S., Rudnitskaya E., Korbolina E., Muraleva N., Kolosova N. // *Cell Cycle*. 2014. V. 13. № 6. P. 898–909.
79. Komleva Y.K., Lopatina O.L., Gorina I.V., Shuvaev A.N., Chernykh A., Potapenko I.V., Salmina A.B. // *Brain Res.* 2021. V. 1752. P. 147220.
80. Jiang Q., Geng X., Warren J., Eugene Paul Cosky E., Kaura S., Stone C., Li F., Ding Y. // *Neuroscience*. 2020. V. 448. P. 126–139.
81. Watanabe S., Usui-Kawanishi F., Karasawa T., Kimura H., Kamata R., Komada T., Inoue Y., Mise N., Kasahara T., Takahashi M. // *J. Cell. Physiol.* 2020. V. 235. № 10. P. 7554–7566.
82. Балаболкин М., Креминская В., Клебанова Е. // Проблемы эндокринологии. 2005. Т. 51. № 3. С. 22–32.
83. Song J., Yang X., Yan L.J. // *Hypoxia (Auckl)*. 2019. V. 7. P. 33–40.
84. Lloret A., Fuchsberger T., Giraldo E., Vina J. // *Current Alzheimer Research*. 2016. V. 13. № 2. P. 206–211.
85. KK S.N., Devarajan A., Karan G., Sundaram S., Wang Q., van Groen T., Monte F.D., Rajasekaran N.S. // *Redox Biol.* 2020. V. 37. P. 101739.
86. Gomes A.P., Price N.L., Ling A.J., Moslehi J.J., Montgomery M.K., Rajman L., White J.P., Teodoro J.S., Wrann C.D., Hubbard B.P. // *Cell*. 2013. V. 155. № 7. P. 1624–1638.
87. Zhang X., Zhou K., Wang R., Cui J., Lipton S.A., Liao F.F., Xu H., Zhang Y.W. // *J. Biol. Chem.* 2007. V. 282. № 15. P. 10873–80.

88. *Mentor S., Fisher D.* // Current Neurovascular Research. 2017. V. 14. № 1. P. 71–81.
89. *Fisher D., Mentor S.* // Neural regeneration research. 2017. V. 12. № 5. P. 743–744.
90. *Rattner A., Williams J., Nathans J.* // J. Clin. Invest. 2019. V. 129. № 9. P. 3807–3820.
91. *Williamson J.R., Chang K., Frangos M., Hasan K.S., Ido Y., Kawamura T., Nyengaard J.R., van den Enden M., Kilo C., Tilton R.G.* // Diabetes. 1993. V. 42. № 6. P. 801–813.
92. *Biron K.E., Dickstein D.L., Gopaul R., Jefferies W.A.* // PLoS One. 2011. V. 6. № 8. P. e23789.
93. *Успенская Ю., Моргу́н А., Осипова Е., Пожиленкова Е., Салмина А.* // Успехи физиологических наук. 2021. Т. 52. № 2. С. 39–50.
94. *Matta R., Feng Y., Sansing L.H., Gonzalez A.L.* // Stem Cell Res. 2021. V. 53. P. 102318.
95. *Lin R., Cai J., Nathan C., Wei X., Schleidt S., Rosenwasser R., Iacovitti L.* // Neurobiol. Dis. 2015. V. 74. P. 229–239.
96. *Салмина А.Б., Инжутова А.И., Моргу́н А.В., Окунева О.С., Малиновская Н.А., Лопатина О.Л., Петрова М.М., Таранушенко Т.Е., Фурсов А.А., Кувачева Н.В.* // Вестник Российской академии медицинских наук. 2012. Т. 67. № 10. С. 29–37.
97. *Салмина А., Малиновская Н., Кувачева Н., Моргу́н А., Хилажева Е., Горина Я., Пожиленкова Е., Фролова О.* // Нейрохимия. 2014. Т. 31. № 2. С. 122.
98. *Xie N., Zhang L., Gao W., Huang C., Huber P.E., Zhou X., Li C., Shen G., Zou B.* // Signal Transduction and Targeted Therapy. 2020. V. 5. № 1. P. 227.
99. *Hopp A.K., Grüter P., Hottiger M.O.* // Cells. 2019. V. 8. № 8. P. 890.
100. *Young G.S., Choleris E., Lund F.E., Kirkland J.B.* // Biochemical and Biophysical Research Communications. 2006. V. 346. № 1. P. 188–192.
101. *Lautrup S., Sinclair D.A., Mattson M.P., Fang E.F.* // Cell Metab. 2019. V. 30. № 4. P. 630–655.
102. *Grimaldi G., Corda D.* // Biochemical Society Transactions. 2019. V. 47. № 1. P. 357–370.
103. *Luengo A., Li Z., Gui D.Y., Sullivan L.B., Zogorulya M., Do B.T., Ferreira R., Naamati A., Ali A., Lewis C.A., Thomas C.J., Spranger S., Matheson N.J., Vander Heiden M.G.* // Mol. Cell. 2021. V. 81. № 4. P. 691–707.e6.
104. *Catacho-Pereira J., Tarragó M.G., Chini C.C.S., Nin V., Escande C., Warner G.M., Puranik A.S., Schoon R.A., Reid J.M., Galina A., Chini E.N.* // Cell Metab. 2016. V. 23. № 6. P. 1127–1139.
105. *van der Velpen V., Rosenberg N., Maillard V., Teav T., Chatton J.-Y., Gallart-Ayala H., Ivanisevic J.* // Journal of Neurochemistry. 2021. V. 159. № 2. P. 378–388.
106. *Zeidler J.D., Hogan K.A., Agorrody G., Peclat T.R., Kashyap S., Kanamori K.S., Gomez L.S., Mazdeh D.Z., Warner G.M., Thompson K.L., Chini C.C.S., Chini E.N.* // American Journal of Physiology—Cell Physiology. 2022. V. 322. № 3. P. C521–C545.
107. *Aksoy P., White T.A., Thompson M., Chini E.N.* // Biochem Biophys Res Commun. 2006. V. 345. № 4. P. 1386–1392.
108. *Bruzzone S., Guida L., Zocchi E., Franco L., Flora A.D.* // The FASEB Journal. 2001. V. 15. № 1. P. 10–12.
109. *Dölle C., Rack J.G., Ziegler M.* // The FEBS Journal. 2013. V. 280. № 15. P. 3530–3541.
110. *Моргу́н А.В., Кувачева Н.В., Хилажева Е.Д., Таранушенко Т.Е., Салмина А.Б.* // Бюллетень сибирской медицины. 2014. Т. 13. № 6. С. 5–9.
111. *Huang X., Guo H., Cheng X., Zhang J., Qu W., Ding Q., Sun Q., Shu Q., Li X.* // Cells. 2022. V. 11. № 8. P. 1283.
112. *Hattori T., Kaji M., Ishii H., Jureepon R., Takarada-Iemata M., Minh Ta H., Manh Le T., Konno A., Hirai H., Shiraishi Y., Ozaki N., Yamamoto Y., Okamoto H., Yokoyama S., Higashida H., Kitao Y., Hori O.* // Glia. 2017. V. 65. № 6. P. 974–989.
113. *Matyash M., Matyash V., Nolte C., Sorrentino V., Kettenmann H.* // FASEB J. 2002. V. 16. № 1. P. 84–86.
114. *Ceni C., Pochon N., Brun V., Muller-Steffner H., Andrieux A., Grunwald D., Schuber F., De Waard M., Lund F., Villaz M., Moutin M.J.* // Biochem J. 2003. V. 370. Pt 1. P. 175–83.
115. *Higashida H., Hashii M., Tanaka Y., Matsukawa S., Higuchi Y., Gabata R., Tsubomoto M., Seishima N., Teramachi M., Kamijima T., Hattori T., Hori O., Tsuji C., Cherepanov S.M., Shabalova A.A., Gerasimenko M., Minami K., Yokoyama S., Munesue S.I., Harashima A., Yamamoto Y., Salmina A.B., Lopatina O.* // Cells. 2019. V. 9. № 1. P. 62.
116. *Salmina A.B., Malinovskaya N.A., Okuneva O.S., Taranushenko T.E., Fursov A.A., Mikhutkina S.V., Morgun A.V., Prokopenko S.V., Zykova L.D.* // Bull. Exp. Biol. Med. 2008. V. 146. № 6. P. 733–736.
117. *Salmina A.B., Okuneva O.S., Mikhutkina S.V., Malinovskaya N.A., Morgun A.V., Zykova L.D., Yudin G.V., Laletin D.V., Fursov M.A., Frolova O.V., Tagaeva G.A., Bolshakova E.V.* // Bull. Exp. Biol. Med. 2011. V. 150. № 5. P. 583–586.
118. *Семёнова А.А., Горина Я.В., Хилажева Е.Д., Харитоновна Е.В., Салмина А.Б.* // Сибирский научный медицинский журнал. 2021. Т. 41. № 5. С. 37–46.
119. *Малиновская Н.А., Салмина А.Б., Прокопенко С.В., Кмлева Ю.К., Морозова Г.А., Панина Ю.А., Кызы Г.Э.Д.* // Сибирское медицинское обозрение. 2014. № 6 (90). С. 20–25.
120. *Хилажева Е., Мосягина А., Моргу́н А., Малиновская Н., Горина Я., Харитоновна Е., Лопатина О., Салмина А.* // Цитология. 2021. Т. 63. № 6. С. 548–556.
121. *Салмина А., Окунева О., Таранушенко Т., Фурсов А., Прокопенко С., Мухуткина С., Малиновская Н., Тагаева Г.* // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2008. Т. 2. № 3. С. 44–51.
122. *Xiao W., Loscalzo J.* // Antioxid. Redox Signal. 2020. V. 32. № 18. P. 1330–1347.
123. *Braidly N., Poljak A., Grant R., Jayasena T., Mansour H., Chan-Ling T., Guillemin G.J., Smythe G., Sachdev P.* // Biogerontology. 2014. V. 15. № 2. P. 177–198.
124. *Gerasimenko M., Cherepanov S.M., Furuwara K., Lopatina O., Salmina A.B., Shabalova A.A., Tsuji C., Yokoyama S., Ishihara K., Brenner C., Higashida H.* // Scientific Reports. 2020. V. 10. № 1. P. 10035.
125. *Subburaju S., Kaye S., Choi Y.K., Baruah J., Datta D., Ren J., Kumar A.S., Szabo G., Fukumura D., Jain R.K., Elkhali A., Vasudevan A.* // Sci Adv. 2020. V. 6. № 41. P. eabb9766.

126. Roboon J., Hattori T., Ishii H., Takarada-Iemata M., Nguyen D.T., Heer C.D., O'Meally D., Brenner C., Yamamoto Y., Okamoto H., Higashida H., Hori O. // *Journal of Neurochemistry*. 2021. V. 158. № 2. P. 311–327.
127. Zhao Y., Zhang J., Zheng Y., Zhang Y., Zhang X.J., Wang H., Du Y., Guan J., Wang X., Fu J. // *Journal of Neuroinflammation*. 2021. V. 18. № 1. P. 207.
128. Hou Y., Lautrup S., Cordonnier S., Wang Y., Croteau D.L., Zavala E., Zhang Y., Moritoh K., O'Connell J.F., Baptiste B.A., Stevensner T.V., Mattson M.P., Bohr V.A. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2018. V. 115. № 8. P. E1876–E1885.
129. Vreones M., Mustapic M., Moaddel R., Pucha K.A., Lovett J., Seals D.R., Kapogiannis D., Martens C.R. // *Aging Cell*. 2023. V. 22. № 1. P. e13754.
130. Campbell J.M. // *Nutrients*. 2022. V. 14. № 15. P. 3231.
131. Norat P., Soldozy S., Sokolowski J.D., Gorick C.M., Kumar J.S., Chae Y., Yağmurlu K., Prada F., Walker M., Levitt M.R. // *NPJ Regenerative Medicine*. 2020. V. 5. № 1. P. 22.
132. Meyer T., Shimon D., Youssef S., Yankovitz G., Tessler A., Chernobylsky T., Gaoni-Yogev A., Perelroizen R., Budick-Harmelin N., Steinman L., Mayo L. // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2022. V. 119. № 35. P. e2211310119.
133. Hayakawa K., Esposito E., Wang X., Terasaki Y., Liu Y., Xing C., Ji X., Lo E.H. // *Nature*. 2016. V. 535. № 7613. P. 551–555.
134. Горина Я., Харитоновна Е., Потапенко И., Салмина А. // *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2020. Т. 56. № 7. С. 567.
135. Salmina A.B., Kharitonova E.V., Gorina Y.V., Teplyashina E.A., Malinovskaya N.A., Khilazheva E.D., Mosyagina A.I., Morgun A.V., Shuvaev A.N., Salmin V.V., Lopatina O.L., Komleva Y.K. // *Int. J. Mol. Sci*. 2021. V. 22. № 9. P. 4661.

Metabolic Plasticity of a Developing and Aging Brain

A. B. Salmina^{a, b}

^a *Research Center of Neurology, Moscow, Russia*

^b *V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University, Krasnoyarsk, Russia*

Brain plasticity is a fundamental phenomenon based on various types of intercellular interactions (synaptic activity, neuritogenesis, synaptogenesis and elimination of synapses, neuron-glia interactions), development, differentiation, migration of newly-born cells and cell death (neurogenesis/gliogenesis and neuronal or glial cell death, angiogenesis and regression of cerebral microvessels), adaptation of tissue metabolism to changing environmental conditions. In this review, we discuss our own data and available literature in the context of regulation of certain types of energy metabolism (glycolysis, mitochondrial respiration) in neuronal, glial, and endothelial cells, the signaling functions of metabolites in nervous tissue, the mechanisms of establishment of cerebral insulin resistance, pseudohypoxia and associated neuroinflammation in brain pathology, as well as some prospects for detecting novel molecular markers of pathobiochemical processes associated with impaired metabolic plasticity in the developing and aging brain.

Keywords: brain, metabolism, energy production, brain development, brain aging, neurodegeneration, pseudohypoxia