КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ

CELL BIOLOGY AND PHYSIOLOGY

УДК 57.017.67

ВОЗРАСТНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОННЫХ ФУНКЦИЙ ПРИ НАРУШЕНИИ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ

В. Н. ШАДЕНКО¹⁾

¹⁾Республиканский научно-практический центр психического здоровья,
Долгиновский тракт, 152, 220053, г. Минск, Беларусь

Анализируются данные литературы, отражающие связь нарушений глюкозного гомеостаза и когнитивных функций мозга. Проводится параллель между изменениями, наблюдаемыми при развитии ряда нейродегенеративных заболеваний (в частности, болезни Альцгеймера), и нарушениями метаболизма глюкозы, ассоциируемыми с формированием инсулинорезистентности организма (сахарный диабет второго типа). Представлены сведения о роли инсулина и инсулиновых рецепторов в обменных процессах, возникновении гипергликемии и инсулинорезистентности, в том числе и на фоне возрастных изменений. Отдельно оценен вклад свободнорадикальных механизмов в развитие нарушений когнитивных функций, связанных с изменением метаболизма глюкозы.

Ключевые слова: окислительный стресс; глюкоза; инсулин; старение; нейрон.

Образец цитирования:

Шаденко В.Н. Возрастные изменения нейронных функций при нарушении метаболизма глюкозы. *Журнал Белорусского государственного университета. Биология*. 2020;2:3–14.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2020-2-3-14>

For citation:

Shadenko VN. Age-dependent changes of neural functions under glucose metabolism disorders. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2020;2:3–14. Russian.
<https://doi.org/10.33581/2521-1722-2020-2-3-14>

Автор:

Виктория Николаевна Шаденко – научный сотрудник лаборатории клинко-эпидемиологических исследований.

Author:

Viktoria N. Shadenko, researcher at the laboratory of clinical and epidemiological research.
vika-st-18@list.ru
<https://orcid.org/0000-0003-0037-6131>

AGE-DEPENDENT CHANGES OF NEURAL FUNCTIONS UNDER GLUCOSE METABOLISM DISORDERS

V. N. SHADENKO^a

^a*Republican Scientific and Practical Center for Mental Health,
152 Daŭhinaŭski Tract, Minsk 220053, Belarus*

There is a brief review of literature data about relationship of violations glucose homeostasis and cognitive brain functions. A relationship was found between impaired glucose metabolism during the formation of insulin resistance (type 2 diabetes mellitus) with the changes observed in development of a number of neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease). It provides information on the role of insulin and insulin receptors in metabolic processes, development of hyperglycemia and insulin resistance during ageing. The contribution of free radical mechanisms in development of cognitive impairment caused by metabolic glucose changes is also discussed.

Keywords: oxidative stress; glucose; insulin; ageing; neuron.

С течением времени наблюдаются постепенное угасание когнитивных и снижение физиологических функций в организме, обусловленные в том числе нарушением функциональной активности нейронов [1]. Не вызывает сомнения возрастная зависимость метаболических процессов [2; 3], однако открытым остается вопрос о том, является она причиной старческих изменений или их следствием. В данном обзоре рассматривается взаимосвязь особенностей энергетического, прежде всего глюкозного, обмена и нарушений (изменений) со стороны нейронов и контролируемых ими функций.

Традиционно считается, что глюкоза служит основным источником энергии для клеток нервной ткани. В подтверждение сказанного обычно приводят данные, согласно которым мозг человека потребляет около 20–25 % от общего количества кислорода (при максимальной активности до 50 %) и 70 % свободной глюкозы. При этом 85–90 % полученной глюкозы аэробно окисляется до углекислого газа и воды, а в ткани мозга образуется 95 % всего АТФ организма [4]. Присутствующий в нейронах гликоген лишь частично обеспечивает функционирование жизненно важных отделов нервной системы [5]. Однако именно чрезмерное потребление питательных веществ, в том числе и углеводов, приводит к комплексу негативных последствий, таких как избыточная масса тела, сахарный диабет второго типа, атеросклероз и т. п., являющихся существенными факторами в развитии патологии нервной системы различного генеза, в особенности у лиц пожилого возраста (старше 60 лет) [6].

Неудивительно, что снижение калорийности рациона питания – наиболее общедоступный способ продления жизни, без потери ее качества, для разных видов организмов. У мышей, получавших низкокалорийную (минус 55–65 % калорий) диету, отмечено увеличение продолжительности жизни на 35–65 % по сравнению с группой грызунов, питавшихся *ad libitum* [7]. Подобный эффект достигался и при поддержании менее строгой диеты с сокращением калорийности пищи на 20–40 % [8]. Длительное низкокалорийное питание отдалает возможное возникновение таких заболеваний, как сахарный диабет, рак, у грызунов [8] и приматов [9]. Показано, что люди с избыточной массой тела, придерживающиеся низкокалорийной диеты, значительно улучшают свои кардиологические показатели [10; 11], у таких пациентов возрастает чувствительность к инсулину [6], усиливается функция митохондрий [12]. Долгосрочное соблюдение данной диеты способствует снижению окислительного повреждения нуклеиновых кислот [13; 14], уменьшению уровня экспрессии генов, вовлеченных в развитие окислительного стресса [15]. Вероятно, снижение образования активных форм кислорода (АФК) и, как следствие, окислительного повреждения клеток и клеточных мембран [16; 17] лежит в основе наблюдаемых терапевтических эффектов низкокалорийной диеты.

Роль АФК в развитии и поддержании патофизиологических процессов в нервных клетках. АФК (супероксид-анион, гидроксильный радикал, пероксид водорода) являются нестабильными соединениями и по этой причине могут легко превращаться из одних форм в другие. Они образуются как побочный продукт функционирования дыхательной цепи митохондрий ферментами эндоплазматического ретикулума [18; 19], НАДФН-оксидазами [20], ксантинооксидазой [21] и др. Таким образом, при нарушениях функционирования электронно-транспортных цепей митохондрий или микросом, особенно на фоне низкой концентрации АДФ, а также при изменении свойств дегидрогеназ [22; 23] генерация АФК наиболее интенсивна.

Расположенная в митохондриальном матриксе ДНК (мДНК) крайне чувствительна к окислительному стрессу, и по этой причине ей уделяется особое внимание как предполагаемой мишени опосредуемых

АФК повреждений, поскольку продуцируемые в митохондриях АФК высвобождаются в матрикс [24]. Именно это событие является отправной точкой возникновения возрастных нейродегенеративных заболеваний [25; 26]. Имеются данные о повышенном окислительном повреждении макромолекул при боковом амиотрофическом склерозе, болезнях Хантингтона, Паркинсона и Альцгеймера [27].

Тем не менее говорить о том, что роль АФК сводится исключительно к негативной, не приходится. Как сигнальные молекулы [28], АФК участвуют в активации транскрипционных ядерных факторов AP-1 (активирующий протеин-1) и NF-κB (ядерный фактор «каппа-би») [29]. Также свободные радикалы выступают в качестве индукторов апоптоза [30], митотических стимуляторов деления клеток различных тканей организма, принимают участие в регуляции редокс-статуса клетки и окислительных модификаций белков [31], т. е. относятся к внутриклеточным сигнальным агентам. Модуляция межклеточных контактов может быть связана со способностью АФК напрямую взаимодействовать с некоторыми аминокислотами, например метионином, цистеином, тирозином [32; 33], что открывает возможность модификации свойств рецепторов постсинаптической мембраны, а следовательно, влияет на эффективность синаптической передачи [34; 35].

Снижение активности антиокислительных ферментов является одним из возможных механизмов повреждения нервных клеток. Его причиной могут стать отравление тяжелыми металлами [36], проникновение во внутреннюю среду веществ, обладающих нервно-паралитическим действием [37], способных спровоцировать денатурацию белков либо ингибировать их ферментативную активность, наличие генетических дефектов [38], воздействие ионизирующего излучения [39], высоких или низких температур [40; 41]. Окислительный стресс возникает в момент, когда повреждающее действие АФК превосходит барьерные функции антиоксидантной системы организма, а так как с возрастом обменные процессы замедляются, это, несомненно, сказывается на всем организме в целом и антиоксидантной системе в частности. Именно возрастные изменения являются основной причиной снижения ферментативной активности антиоксидантной системы. С возрастом экспрессия антиоксидантных ферментов ослабевает, тогда как очагов АФК становится все больше [42], а адаптивный ответ на окислительный стресс с течением времени значительно уменьшается [43].

Известно, что два главных фермента антиокислительной защиты – супероксиддисмутаза (СОД) и каталаза – содержат в своих активных центрах ионы металлов [44], а с другой стороны, в присутствии металлов с переменной валентностью возможно повышенное образование АФК [45]. Неудивительно, что заметную роль в развитии нейродегенеративных заболеваний, включая болезни Альцгеймера, Паркинсона и рассеянный склероз, играют такие металлы, как цинк (Zn), медь (Cu), кобальт (Co), марганец (Mn) и железо (Fe) [46]. Из них наиболее распространенным в нервной системе является цинк. Снижение содержания этого металла усиливает повреждение ДНК за счет нарушения механизмов ее репарации. Кроме того, недостаток цинка оказывает влияние на иммунную систему [47], вызывая функциональный дисбаланс между клетками Th-1 (Т-хелперами-1) и Th-2 (Т-хелперами-2), а параллельное повышение концентрации железа в таламусе и полосатом теле способствует патогенезу рассеянного склероза [48]. При болезни Альцгеймера дефицит цинка подавляет β-амилоидную нейротоксичность за счет избирательного осаждения промежуточных продуктов агрегации, однако высокий уровень связывания цинка с β-амилоидом может усиливать фибриллярную агрегацию последнего, что приводит к нейродегенерации [49]. Недостаток Zn и высокое содержание Cu, Mn и Fe ассоциируются с активацией сигнальных путей при ответе на воспалительный, окислительный и нитрозативный стрессы [49]. Дисбаланс этих металлов изменяет структурные, регуляторные и каталитические функции различных ферментов, структурных белков и рецепторов [46], обуславливая нарушение функции митохондрий [50], индуцирует гибель нейронов посредством апоптотических и (или) некротических механизмов [50]. Высокие уровни Cu, Mn и в особенности очаговое накопление Fe [46] вызывают формирование агрегатов α-синуклеина во внутриклеточных включениях (тельцах Леви), что влечет за собой синаптическую дисфункцию и нарушение аксонального транспорта в дофаминергических нейронах *substantia nigra* при болезни Паркинсона.

Энергетический дефицит и генетические дефекты выработки ферментов могут приводить к нарушениям синтеза нейромедиаторов [51]. Причиной цитопатий, возникающих из-за отсутствия необходимых клетке компонентов, могут служить гипоксия [52], голодание, авитаминоз, недостаточность антиоксидантной системы, анемия [53], генетические нарушения [54], гипо- и гипергликемия [55] и т. п. Наиболее чувствительны к цитопатическим повреждениям клетки с высокими реактивностью и функциональной активностью, в частности нейроны головного мозга и кардиомиоциты.

Таким образом, особенности энергообеспечения клетки, в первую очередь регуляция поступления и потребления глюкозы (как основного энергетического субстрата для нервных клеток), являются базисными для внутриклеточного уровня АФК и вызываемых ими изменений. С этих позиций любая сигнальная молекула должна обладать выраженным нейротропным действием.

Роль инсулина в обменных процессах. Инсулин является специфическим веществом, способным выполнять множество функций, важнейшей из которых выступает стабилизация уровня глюкозы в интерстициальном пространстве. Источник инсулина – клетки эндокринной части поджелудочной железы (β -клетки островков Лангерганса), но в высокой концентрации данный гормон обнаруживается во многих участках тела человека [56]. Так, его содержание в спинномозговой жидкости может достигать 25 % от общего значения для всего организма. Однако происхождение инсулина в ЦНС является спорным. Существует мнение, что фракция инсулина в плазме может преодолевать гемато-энцефалический барьер посредством специфических транспортеров, в активации которых, вероятно, задействованы инсулиновые рецепторы эндотелия сосудов [57; 58]. Кроме того, в некоторых областях мозга, например гипоталамусе, эффективный барьер, препятствующий проникновению гормона в ткань мозга, отсутствует. В частности, в работе [59] описываются быстрое возникновение и передача инсулинопосредованных сигналов в подобных областях после инъекционного введения гормона. Вопрос о том, может ли инсулин синтезироваться локально в структурах нервной ткани, остается открытым.

Регуляторное действие инсулина осуществляется путем влияния на одноименные рецепторы, распространенные по всему организму, в том числе и в ЦНС. От уровня этого гормона зависят появление чувства голода и насыщения [60], ответ на состояние гипогликемии и выработку глюкозы в печени [61], функции половых желез [62], регуляция температуры тела [60; 63]. Нарушение взаимодействия инсулина с рецепторами ЦНС приводит к гипофункции нейронов и нарушению синаптогенеза [57], влияет на фосфорилирование белка MAPT (*microtubule-associated protein tau*), ассоциирующееся с развитием болезни Альцгеймера [64]. Снижение уровня инсулина, т. е. «расходование» этого вещества, обнаружено в процессе усвоения нового материала у человека [65], что может быть связано со способностью гормона инициировать спрутинг нейронов [66], увеличивая эффективность синаптической передачи, определяющей развитие долговременных изменений в мозге [67].

Инсулиновый рецептор (IR) активируется инсулином и инсулиноподобными факторами роста IGF-1 (*insulin-like growth factor-1*) и IGF-2 (*insulin-like growth factor-2*). Рецепторы к этим молекулам обнаруживаются в мозге повсеместно [68]. У мышей самая высокая экспрессия инсулиновых рецепторов выявлена в обонятельной луковице, а также в гиппокампе, коре больших полушарий, мозжечке и гипоталамусе. Относительно низкий уровень экспрессии характерен для клеток таламуса, полосатого тела и ствола мозга [68–70]. Напротив, максимальная экспрессия рецепторов IGF-1 отмечена в неокортексе, таламусе и гиппокампе, умеренная – в обонятельной луковице, мозжечке и гипоталамусе, а минимальная – в среднем мозге, полосатом теле и стволе мозга [68].

Инсулиноподобные пептиды синтезируются и в нервной системе беспозвоночных, в том числе *Caenorhabditis elegans* и *Drosophila melanogaster* [71]. Источником инсулиноподобных пептидов у моллюсков (*molluscan insulin-related peptide*, MIP), в частности *Lymnaea stagnalis*, являются нейроэндокринные светло-зеленые клетки, содержащие около 150 нейронов, вовлеченных в нейрогормональную регуляцию процессов роста и размножения [72]. Известно, что инъекция инсулиноподобных пептидов у *Aplysia californica* снижает уровень глюкозы в гемолимфе, вызывает модификацию ионных токов в нейронах [73], а у *Lymnaea stagnalis* обладает кардиомодуляторным эффектом [74].

Один из универсальных сигнальных путей действия инсулина, наиболее характерный для большинства клеток человека, – PI3K/AKT/mTOR. Его центральными компонентами являются фосфоинозитид-3-киназа (PI3K), киназы AKT, mTOR, GSK3 β и семейство транскрипционных факторов FoxO (*forkhead box protein O*) [68; 75]. Все они, помимо этого, вовлечены в регуляцию различных нейронных функций. Например, внутриклеточный мультимолекулярный сигнальный комплекс mTORC1 (*mammalian target of rapamycin complex 1*) наряду с другими соединениями (GSK3) обеспечивает развитие синаптической пластичности [76]. Также он принимает участие в регуляции автофагии – основного процесса удаления дефектных белков и органелл в нейронах [77], при этом нарушение регуляторного действия mTORC1 приводит к гибели нервных клеток и возникновению расстройств нейродегенеративного характера [78]. Протеинкиназа GSK3 играет важную роль в определении полярности нейронов, она способна фосфорилировать белок MAPT, нарушения функциональных свойств которого обусловлены патогенезом болезни Альцгеймера [78].

Инсулинорезистентность и связанные с ней возрастные нарушения физиологических функций. По мере старения населения возрастные хронические заболевания становятся все более распространенными. По прогнозам, к 2035 г. число людей с диагнозом «сахарный диабет второго типа» (СД II) достигнет 592 млн [79], а количество людей, страдающих деменцией, увеличится вдвое – до 75,6 млн [76]. Параллельно прогнозируется рост показателей ожирения у населения, что увеличивает риск развития СД II, гипертонии, ишемической болезни сердца и некоторых форм рака [80; 81].

Во время инсулинорезистентных состояний, к которым относится СД II, инсулин не способен подавлять выработку глюкозы в печени, но содействует синтезу липидов, что приводит к гипергликемии и гипертриглицеридемии. Такой дисбаланс в содержании углеводов и липидов вызывает развитие окислительного стресса [52] и, как следствие, возникновение различного рода заболеваний, как метаболических [81; 82], так и нейродегенеративных [83; 84]. Резистентность к инсулину является общей отличительной чертой ожирения, СД II и нейропатологических процессов, обуславливая высокий риск снижения когнитивных функций и даже деменции [85], особенно среди пожилых людей [65; 86]. Известно, что у пациентов с болезнью Альцгеймера и легкими когнитивными нарушениями, а также у пациентов с общей инсулинорезистентностью, СД II и ожирением уровень инсулина в плазме высок, тогда как его содержание в спинномозговой жидкости снижено [65; 87]. Длительная периферическая гиперинсулинемия может уменьшить поступление инсулина в мозг [88]. Кроме того, для пациентов с болезнью Альцгеймера характерна пониженная периферическая чувствительность к инсулину [89], а у пациентов с СД II по сравнению с контрольной группой отмечено снижение способности к выполнению поставленных задач и обучению, а также скорости обработки информации [65].

Точные механизмы, лежащие в основе нарушения когнитивных функций и изменений структуры мозга при ожирении и СД II, до конца не выяснены. К примеру, снижение функциональных характеристик инсулиночувствительного переносчика глюкозы GluT4 (*glucose transporter type 4*) затрагивает способность к запоминанию и воспроизведению информации, что может лежать в основе когнитивных расстройств, наблюдаемых как следствие резистентности к инсулину. Однако неоспоримо, что хроническое и острое нарушение регуляции концентрации глюкозы в крови напрямую связано с нарушением высших функций ЦНС [90]. Так, женщины, которые болели диабетом более 15 лет, имели на 57–114 % больший риск снижения когнитивных процессов [91; 92] по сравнению с контрольной группой.

Колебания уровня глюкозы во внутренней среде вызывают изменения и в мозге беспозвоночных. В частности, острая, кратковременная гипергликемия [93] приводит к модификации состояния антиокислительной системы в нервных ганглиях моллюска *Lymnaea stagnalis* [94], вероятно обуславливая формирование оригинального поведенческого паттерна животного вследствие установления нового свободнорадикального фона в гемолимфе [95].

Известно, что при болезни Альцгеймера амилоидные отложения накапливаются преимущественно в специфических областях мозга, так называемых DMN (*default mode network*), включающих поясную извилину, префронтальную кору, латеральную височную кору и гиппокамп, отвечающие за восприятие и обработку новой информации. Как следствие, у лиц с деменцией отмечена потеря функциональных связей в сети DMN [96]. Интересно, что аналогичные нарушения обнаружены и у пациентов с СД II [81; 97] и избыточной массой тела [82], что говорит о взаимосвязи возрастных перестроек и изменений, наблюдаемых при колебаниях уровня глюкозы. В условиях нарушенного метаболизма глюкозы выявлены ухудшения когнитивных функций как у здоровых пожилых людей, так и у лиц с диагностированным СД II [98]. При наличии избыточной массы тела и СД II имеют место уменьшение объема серого вещества и толщины кортикального слоя, потеря целостности белого вещества, значительно сокращается мозговой кровоток. Особенно подвержен морфологическим изменениям гиппокамп [99], один из ключевых участков мозга, ответственных за реализацию когнитивных функций (обучение, память).

Отдельно подчеркнем, что инсулин является далеко не единственным гормональным сигналом [100], поступающим с периферии и влияющим на потребление пищи (холецистокинин, грелин), что, в свою очередь, определяет последующую продукцию таких гормонов по принципу обратной связи (положительной или отрицательной). В частности, инсулиновая сигнализация в гипоталамусе необходима для контроля выработки глюкозы в печени [101], а хирургическая резекция печеночной ветви блуждающего нерва отменяет действие инсулина в мозге [102].

Подводя итог изложенному, можно сказать, что с возрастом защитные функции антиоксидантной системы ослабевают, и организм становится более восприимчивым к воздействию агрессивных факторов – в клетках (нейронах) активизируются процессы свободнорадикального окисления. Нарушения обменных процессов в условиях гипергликемии сказываются на чувствительности инсулиновых рецепторов, в результате нарушается цепочка взаимодействий *глюкоза – инсулин – рецептор – мозг – печень – глюкоза*. Одним из механизмов, препятствующих возникновению и прогрессированию возрастных изменений нервных клеток, вызываемых нарушением метаболизма глюкозы, является снижение калорийности пищи.

С нейробиологической точки зрения инсулин и глюкоза относятся к сигнальным молекулам центрального действия, выступая в качестве эффективных нейромодуляторов на нейронном и синаптическом уровнях. Очевидно, что любая, в том числе и фармакологическая, модификация их содержания в интерстициальном пространстве может существенно снизить риск развития нарушений когнитивных функций при изменении глюкозного гомеостаза и (или) старении.

Библиографические ссылки

1. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*. 1998;78(2):547–581.
2. Spruijt-Metz D, Wen CKF, Bell BM, Intille S, Huang JS, Baranowski T. Advances and controversies in diet and physical activity measurement in youth. *American Journal of Preventive Medicine*. 2018;55(4):e81–e91. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.06.012.
3. Júdice PB, Silva AM, Berria J, Petroski EL, Ekelund U, Sardinha LB. Sedentary patterns, physical activity and health-related physical fitness in youth: a cross-sectional study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* [Internet]. 2017 [cited 2020 April 10];14:25. Available from: <https://ijbnpa.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12966-017-0481-3>. DOI: 10.1186/s12966-017-0481-3.
4. Гусев ЕИ, Скворцова ВИ. *Ишемия головного мозга*. Москва: Медицина; 2001. 328 с.
5. Chowen JA, Frago LM, Fernández-Alfonso MS. Physiological and pathophysiological roles of hypothalamic astrocytes in metabolism. *Journal of Neuroendocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2020 April 10];31(5):e12671. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.12671>. DOI: 10.1111/jne.12671.
6. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care*. 2006;29(6):1337–1344. DOI: 10.2337/dc05-2565.
7. Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates. *Toxicologic Pathology*. 1996;24(6):742–745. DOI: 10.1177/019262339602400618.
8. Weindruch R, Kayo T, Lee C-K, Prolla TA. Microarray profiling of gene expression in aging and its alteration by caloric restriction in mice. *The Journal of Nutrition*. 2001;131(3):918S–923S. DOI: 10.1093/jn/131.3.918S.
9. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325(5937):201–204. DOI: 10.1126/science.1173635.
10. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term caloric restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *PNAS* [Internet]. 2004 [cited 2020 April 10];101(17):6659–6663. Available from: <https://www.pnas.org/content/pnas/101/17/6659.full.pdf>. DOI: 10.1073/pnas.0308291101.
11. Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, Smith JV, Martin CK, Rood JC, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):206–213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.036.
12. Civitaresse AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA, et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLOS Medicine* [Internet]. 2007 [cited 2020 April 10];4(3):e76. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.0040076&type=printable>. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040076.
13. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78(3):361–369. DOI: 10.1093/ajcn/78.3.361.
14. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al. Effect of 6-month caloric restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(13):1539–1548. DOI: 10.1001/jama.295.13.1539.
15. Phillips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber-specific apoptosis and TNF- α signaling in sarcopenia are attenuated by life-long caloric restriction. *The FASEB Journal*. 2005;19(6):668–670. DOI: 10.1096/fj.04-2870fje.
16. Lee C-K, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science*. 1999;285(5432):1390–1393. DOI: 10.1126/science.285.5432.1390.
17. Opalach K, Rangaraju S, Madorsky I, Leeuwenburgh C, Notterpek L. Lifelong caloric restriction alleviates age-related oxidative damage in peripheral nerves. *Rejuvenation Research*. 2010;13(1):65–74. DOI: 10.1089/rej.2009.0892.
18. Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentals of biochemistry. Life at the molecular level*. 3rd edition. Hoboken: John Wiley and Sons; 2008. 1247 p.
19. Stowe DF, Camara AKS. Mitochondrial reactive oxygen species production in excitable cells: modulators of mitochondrial and cell function. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009;11(6):1373–1414. DOI: 10.1089/ars.2008.2331.
20. Babior BM. NADPH oxidase. *Current Opinion in Immunology*. 2004;16(1):42–47. DOI: 10.1016/j.coi.2003.12.001.
21. Colton C, Yao J, Grossman Y, Gilbert D. The effect of xanthine/xanthine oxidase generated reactive oxygen species on synaptic transmission. *Free Radical Research Communications*. 1991;14(5–6):385–393. DOI: 10.3109/10715769109093427.
22. Cross AR, Jones OTG. Enzymic mechanisms of superoxide production. *Biochimica et Biophysica Acta. Bioenergetics*. 1991;1057(3):281–298. DOI: 10.1016/S0005-2728(05)80140-9.
23. Sandhu SK, Kaur G. Mitochondrial electron transport chain complexes in aging rat brain and lymphocytes. *Biogerontology*. 2003;4(1):19–29. DOI: 10.1023/A:1022473219044.
24. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *Journal of the American Geriatrics Society*. 1972;20(4):145–147. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x.
25. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*. 2002;82(1):47–95. DOI: 10.1152/physrev.00018.2001.
26. Emerit J, Edeas M, Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58(1):39–46. DOI: 10.1016/j.biopha.2003.11.004.
27. Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*. 1995;38(3):357–366. DOI: 10.1002/ana.410380304.
28. Flohé L, Brigelius-Flohé R, Saliou C, Traber MG, Packer L. Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1997;22(6):1115–1126. DOI: 10.1016/s0891-5849(96)00501-1.
29. Судаков НП, Никифоров СБ, Константинов ЮМ, Якубов ЛА, Новикова НА, Карамышева АН. Механизмы участия митохондрий в развитии патологических процессов, сопровождающихся ишемией и реперфузией. *Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2006;5:332–336.
30. Сазонова ТГ, Архипенко ЮВ. Роль свободнорадикальных процессов в адаптации организма к изменению уровня кислорода. В: Лукьянова ЛД, Ушаков ИБ, редакторы. *Проблемы гипоксии: молекулярные, физиологические и медицинские аспекты*. Москва: Истоки; 2004. с. 112–138.
31. Сазонова ТГ, Архипенко ЮВ. Роль свободнорадикальных процессов и редокс-сигнализации в адаптации организма к изменению уровня кислорода. *Российский физиологический журнал имени И. М. Сеченова*. 2005;91(6):636–655.

32. Knapp LT, Klann E. Superoxide-induced stimulation of protein kinase C via thiol modification and modulation of zinc content. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(31):24136–24145. DOI: 10.1074/jbc.M002043200.
33. Auerbach JM, Segal M. Peroxide modulation of slow onset potentiation in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 1997; 17(22):8695–8701. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-22-08695.1997.
34. Sidorov AV. Effect of hydrogen peroxide on electrical coupling between identified *Lymnaea* neurons. *Invertebrate Neuroscience*. 2012;12(1):63–68. DOI: 10.1007/s10158-012-0128-7.
35. Elgersma Y, Silva AJ. Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Current Opinion in Neurobiology*. 1999; 9(2):209–213. DOI: 10.1016/s0959-4388(99)80029-4.
36. Malqui H, Anarghou H, Ouadi FZ, Ouasmi N, Najimi M, Chigr F. Continuous exposure to inorganic mercury affects neurobehavioral and physiological parameters in mice. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018;66(2):291–305. DOI: 10.1007/s12031-018-1176-1.
37. Bartko J, Gludovacz E, Petroczi K, Borth N, Jilma B, Boehm T. Recombinant human diamine oxidase activity is not inhibited by ethanol, acetaldehyde, disulfiram, diethyldithiocarbamate or cyanamide. *Alcohol*. 2016;54:51–59. DOI: 10.1016/j.alcohol.2016.06.001.
38. Wang Z-H, Liu P, Liu X, Manfredsson FP, Sandoval IM, Yu SP, et al. Delta-secretase phosphorylation by SRPK2 enhances its enzymatic activity, provoking pathogenesis in Alzheimer's disease. *Molecular Cell*. 2017;67(5):812–825, e1–e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.07.018.
39. Vignard J, Mirey G, Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks: a direct and indirect lighting up. *Radiotherapy & Oncology*. 2013;108(3):362–369. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.013.
40. Stys PK, Waxman SG, Ransom BR. Effects of temperature on evoked electrical activity and anoxic injury in CNS white matter. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1992;12(6):977–986. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.135.
41. Сидоров АВ, Маслова ГТ. Состояние антиоксидантной защиты в центральных нервных ганглиях моллюска *Lymnaea stagnalis* при разных температурах окружающей среды. *Новости медико-биологических наук*. 2008;1–2:74–78.
42. Сидоров АВ. Активные формы кислорода и регуляция нейронных функций. *Новости медико-биологических наук*. 2011; 4(4):224–231.
43. Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;88(part B):314–336. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.036.
44. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musilek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of Toxicology*. 2016;90(1):1–37. DOI: 10.1007/s00204-015-1579-5.
45. Костюк ВА, Потапович АИ. *Биорадикалы и биоантиоксиданты*. Минск: БГУ; 2004. 174 с.
46. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011;283(2–3):65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
47. Hidalgo C, Arias-Cavieres A. Calcium, reactive oxygen species, and synaptic plasticity. *Physiology*. 2016;31(3):201–215.
48. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological Research*. 2017; 39(1):73–82. DOI: 10.1080/01616412.2016.1251711.
49. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*. 2018;14:450–464. DOI: 10.1016/j.redox.2017.10.014.
50. Liu H, Wu H, Zhu N, Xu Z, Wang Y, Qu Y, et al. Lactoferrin protects against iron dysregulation, oxidative stress, and apoptosis in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease in mice. *Journal of Neurochemistry*. 2020; 152(3):397–415. DOI: 10.1111/jnc.14857.
51. Vriend C. The neurobiology of impulse control disorders in Parkinson's disease: from neurotransmitters to neural networks. *Cell & Tissue Research*. 2018;373(1):327–336. DOI: 10.1007/s00441-017-2771-0.
52. Li H, Li X, Liu Z, Wu S, Guo J, Shi R, et al. Resveratrol reserved hypoxia-ischemia induced childhood hippocampal dysfunction and neurogenesis via improving mitochondrial dynamics. *Neuroscience Research* [Internet]. 2019 [cited 2020 April 10];S0168-0102(19)30433-X. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016801021930433X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.neures.2019.11.012.
53. White E, Mehnert JM, Chan CS. Autophagy, metabolism, and cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(22):5037–5046. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0490.
54. Penati R, Fumagalli F, Calbi V, Bernardo ME, Aiuti A. Gene therapy for lysosomal storage disorders: recent advances for metachromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis I. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017;40(4):543–554. DOI: 10.1007/s10545-017-0052-4.
55. Abebe T, Mahadevan J, Bogachus L, Hahn S, Black M, Oseid E, et al. Nrf2/antioxidant pathway mediates β cell self-repair after damage by high-fat diet – induced oxidative stress. *JCI Insight* [Internet]. 2017 [cited 2020 April 10];2(24):e92854. Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/92854/pdf>. DOI: 10.1172/jci.insight.92854.
56. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue – specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(9):2052–2059. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.241919.
57. Margolis RU, Altszuler N. Insulin in the cerebrospinal fluid. *Nature*. 1967;215(5108):1375–1376. DOI: 10.1038/2151375a0.
58. Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and the blood-brain barrier. *Current Pharmaceutical Design*. 2003; 9(10):795–800. DOI: 10.2174/1381612033455323.
59. Kleinridders A, Lauritzen HPMM, Ussar S, Christensen JH, Mori MA, Bross P, et al. Leptin regulation of Hsp60 impacts hypothalamic insulin signaling. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(11):4667–4680. DOI: 10.1172/JCI67615.
60. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D (Jr). Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 1979;282(5738):503–505. DOI: 10.1038/282503a0.
61. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(3): 413–430. DOI: 10.1016/j.beem.2016.06.004.
62. Пинхасов ББ. Патогенетические особенности первичного ожирения и его типов у женщин репродуктивного возраста. *Международный эндокринологический журнал*. 2011;8:13–26.
63. Umezaki Y, Hayley SE, Chu ML, Seo HW, Shah P, Hamada FN. Feeding-state-dependent modulation of temperature preference requires insulin signaling in *Drosophila* warm-sensing neurons. *Current Biology*. 2018;28(5):779–787, e1–e3. DOI: 10.1016/j.cub.2018.01.060.

64. Nussbaum JM, Seward ME, Bloom GS. Alzheimer disease: a tale of two prions. *Prion*. 2013;7(1):14–19. DOI: 10.4161/pri.22118.
65. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1353(1):60–71. DOI: 10.1111/nyas.12807.
66. Dickson BJ. Wiring the brain with insulin. *Science*. 2003;300(5618):440–441. DOI: 10.1126/science.1084513.
67. Bailey CH, Kandel ER, Harris KM. Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [Internet]. 2015 [cited 2020 April 10];7(7):a021758. Available from: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/7/7/a021758.full.pdf>. DOI: 10.1101/cshperspect.a021758.
68. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocrine Reviews*. 2009;30(6):586–623. DOI: 10.1210/er.2008-0047.
69. Zhao W-Q, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*. 2004;490(1–3):71–81. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.02.045.
70. Dou J-T, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao W-Q. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learning & Memory*. 2005;12(6):646–655. DOI: 10.1101/lm.88005.
71. Fernandez AM, Torres-Aleman I. The many faces of insulin-like peptide signaling in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(4):225–239. DOI: 10.1038/nrn3209.
72. Geraerts WPM. Control of growth by the neurosecretory hormone of the light green cells in the freshwater snail *Lymnaea stagnalis*. *General and Comparative Endocrinology*. 1976;29(1):61–71. DOI: 10.1016/0016-6480(76)90007-1.
73. Jonas EA, Knox RJ, Kaczmarek LK, Schwartz JH, Solomon DH. Insulin receptor in *Aplysia* neurons: characterization, molecular cloning, and modulation of ion currents. *Journal of Neuroscience*. 1996;16(5):1645–1658. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01645.1996.
74. Сидоров АВ, Шаденко ВН, Казакевич ВБ. Реакции идентифицированных кардиорегуляторных нейронов ЦНС моллюска *Лymnaea stagnalis* в условиях гипергликемии и при действии инсулина. *Журнал Белорусского государственного университета. Биология*. 2019;3:49–58. DOI: 10.33581/2521-1722-2019-3-49-58.
75. Numan S, Russell DS. Discrete expression of insulin receptor substrate-4 mRNA in adult rat brain. *Molecular Brain Research*. 1999;72(1):97–102. DOI: 10.1016/S0169-328X(99)00160-6.
76. Stoica L, Zhu PJ, Huang W, Zhou H, Kozma SC, Costa-Mattioli M. Selective pharmacogenetic inhibition of mammalian target of rapamycin complex I (mTORC1) blocks long-term synaptic plasticity and memory storage. *PNAS* [Internet]. 2011 [cited 2020 April 10];108(9):3791–3796. Available from: <https://www.pnas.org/content/pnas/108/9/3791.full.pdf>. DOI: 10.1073/pnas.1014715108.
77. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*. 2010;303(3):235–241. DOI: 10.1001/jama.2009.2014.
78. Salcedo-Tello P, Ortiz-Matamoros A, Arias C. GSK3 function in the brain during development, neuronal plasticity, and neurodegeneration. *International Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2011 [cited 2020 April 10];2011:189728. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/ijad/2011/189728.pdf>. DOI: 10.4061/2011/189728.
79. *IDF diabetes atlas*. 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. 142 p.
80. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861–1867. DOI: 10.1001/jama.293.15.1861.
81. Hoogenboom WS, Marder TJ, Flores VL, Huisman S, Eaton HP, Schneiderman JS, et al. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):728–738. DOI: 10.2337/db13-1219.
82. Kullmann S, Heni M, Veit R, Ketterer C, Schick F, Haring H-U, et al. The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Human Brain Mapping*. 2012;33(5):1052–1061. DOI: 10.1002/hbm.21268.
83. Nagase M, Yamamoto Y, Miyazaki Y, Yoshino H. Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the effect of edaravone administration. *Redox Report*. 2016;21(3):104–112. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000026.
84. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 2005;120(4):545–555. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.008.
85. Koekkoek PS, Rutten GEHM, Biessels GJ. Cognitive disorders in diabetic patients. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014;126:145–166. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00011-4.
86. Bischof GN, Park DC. Obesity and aging: consequences for cognition, brain structure, and brain function. *Psychosomatic Medicine*. 2015;77(6):697–709. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000212.
87. Kern W, Benedict C, Schultes B, Plohr F, Moser A, Born J, et al. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia*. 2006;49(11):2790–2792. DOI: 10.1007/s00125-006-0409-y.
88. Schwartz MW, Figlewicz DF, Kahn SE, Baskin DG, Greenwood MRC, Porte D (Jr). Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. *Peptides*. 1990;11(3):467–472. DOI: 10.1016/0196-9781(90)90044-6.
89. Craft S, Newcomer J, Kanne S, Dagogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, et al. Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 1996;17(1):123–130. DOI: 10.1016/0197-4580(95)02002-0.
90. Duning T, van den Heuvel I, Dickmann A, Volkert T, Wempe C, Reinholz J, et al. Hypoglycemia aggravates critical illness – induced neurocognitive dysfunction. *Diabetes Care*. 2010;33(3):639–644. DOI: 10.2337/dc09-1740.
91. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Venkat Narayan KM, et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(2):174–180. DOI: 10.1001/archinte.160.2.174.
92. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo Study cohort. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(12):1327–1333. DOI: 10.1001/archinte.164.12.1327.
93. Шаденко ВН, Сидоров АВ. Индукция экспериментальной гипергликемии у моллюска *Лymnaea stagnalis* при инкубации животных в высококонцентрированном растворе глюкозы. *Журнал Белорусского государственного университета. Биология*. 2019;1:79–84. DOI: 10.33581/2521-1722-2019-1-79-84.
94. Шаденко ВН, Сидоров АВ. Антиокислительная защита в гепатопанкреасе и нервных ганглиях моллюска *Лymnaea stagnalis* после острой экспериментальной гипергликемии. *Журнал эволюционной биохимии и физиологии*. 2020;56(3):224–231. DOI: 10.31857/S0044452920010106.

95. Sidorov AV, Maslova GT. State of antioxidative protection in central nervous ganglia of the mollusc *Lymnaea stagnalis* at modulation of activity of the NO-ergic system. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2008;44(5):535–541. DOI: 10.1134/S0022093008050010.
96. Sheline YI, Raichle ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. 2013; 74(5):340–347. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.11.028.
97. Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, Simonson DC, Shenton ME, McCartney RL, et al. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(9):2375–2379. DOI: 10.2337/db11-1669.
98. Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of Disease*. 2014; 72(part A):117–122. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.05.001.
99. Cope EC, LaMarca EA, Monari PK, Olson LB, Martinez S, Zych AD, et al. Microglia play an active role in obesity-associated cognitive decline. *Journal of Neuroscience*. 2018;38(41):8889–8904. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0789-18.2018.
100. Williams KW, Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nature Neuroscience*. 2012;15(10):1350–1355. DOI: 10.1038/nn.3217.
101. Obici S, Feng Z, Karkanias G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nature Neuroscience*. 2002;5(6):566–572. DOI: 10.1038/nn0602-861.
102. Pocai A, Lam TKT, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Schwartz GJ, Bryan J, et al. Hypothalamic K_{ATP} channels control hepatic glucose production. *Nature*. 2005;434(7036):1026–1031. DOI: 10.1038/nature03439.

References

1. Beckman KB, Ames BN. The free radical theory of aging matures. *Physiological Reviews*. 1998;78(2):547–581.
2. Spruijt-Metz D, Wen CKF, Bell BM, Intille S, Huang JS, Baranowski T. Advances and controversies in diet and physical activity measurement in youth. *American Journal of Preventive Medicine*. 2018;55(4):e81–e91. DOI: 10.1016/j.amepre.2018.06.012.
3. Júdice PB, Silva AM, Berria J, Petroski EL, Ekelund U, Sardinha LB. Sedentary patterns, physical activity and health-related physical fitness in youth: a cross-sectional study. *International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity* [Internet]. 2017 [cited 2020 April 10];14:25. Available from: <https://ijbnpa.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s12966-017-0481-3>. DOI: 10.1186/s12966-017-0481-3.
4. Gusev EI, Skvortsova VI. *Ishemiya golovnogo mozga* [Ischemia of the brain]. Moscow: Meditsina; 2001. 328 p. Russian.
5. Chowen JA, Frago LM, Fernández-Alfonso MS. Physiological and pathophysiological roles of hypothalamic astrocytes in metabolism. *Journal of Neuroendocrinology* [Internet]. 2019 [cited 2020 April 10];31(5):e12671. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/jne.12671>. DOI: 10.1111/jne.12671.
6. Larson-Meyer DE, Heilbronn LK, Redman LM, Newcomer BR, Frisard MI, Anton S, et al. Effect of calorie restriction with or without exercise on insulin sensitivity, β -cell function, fat cell size, and ectopic lipid in overweight subjects. *Diabetes Care*. 2006; 29(6):1337–1344. DOI: 10.2337/dc05-2565.
7. Weindruch R. The retardation of aging by caloric restriction: studies in rodents and primates. *Toxicologic Pathology*. 1996; 24(6):742–745. DOI: 10.1177/019262339602400618.
8. Weindruch R, Kayo T, Lee C-K, Prolla TA. Microarray profiling of gene expression in aging and its alteration by caloric restriction in mice. *The Journal of Nutrition*. 2001;131(3):918S–923S. DOI: 10.1093/jn/131.3.918S.
9. Colman RJ, Anderson RM, Johnson SC, Kastman EK, Kosmatka KJ, Beasley TM, et al. Caloric restriction delays disease onset and mortality in rhesus monkeys. *Science*. 2009;325(5937):201–204. DOI: 10.1126/science.1173635.
10. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term caloric restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *PNAS* [Internet]. 2004 [cited 2020 April 10];101(17):6659–6663. Available from: <https://www.pnas.org/content/pnas/101/17/6659.full.pdf>. DOI: 10.1073/pnas.0308291101.
11. Lefevre M, Redman LM, Heilbronn LK, Smith JV, Martin CK, Rood JC, et al. Caloric restriction alone and with exercise improves CVD risk in healthy non-obese individuals. *Atherosclerosis*. 2009;203(1):206–213. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.05.036.
12. Civitarese AE, Carling S, Heilbronn LK, Hulver MH, Ukropcova B, Deutsch WA, et al. Calorie restriction increases muscle mitochondrial biogenesis in healthy humans. *PLOS Medicine* [Internet]. 2007 [cited 2020 April 10];4(3):e76. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.0040076&type=printable>. DOI: 10.1371/journal.pmed.0040076.
13. Heilbronn LK, Ravussin E. Calorie restriction and aging: review of the literature and implications for studies in humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2003;78(3):361–369. DOI: 10.1093/ajcn/78.3.361.
14. Heilbronn LK, de Jonge L, Frisard MI, DeLany JP, Larson-Meyer DE, Rood J, et al. Effect of 6-month calorie restriction on biomarkers of longevity, metabolic adaptation, and oxidative stress in overweight individuals: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2006;295(13):1539–1548. DOI: 10.1001/jama.295.13.1539.
15. Phillips T, Leeuwenburgh C. Muscle fiber-specific apoptosis and TNF- α signaling in sarcopenia are attenuated by life-long calorie restriction. *The FASEB Journal*. 2005;19(6):668–670. DOI: 10.1096/fj.04-2870fje.
16. Lee C-K, Klopp RG, Weindruch R, Prolla TA. Gene expression profile of aging and its retardation by caloric restriction. *Science*. 1999;285(5432):1390–1393. DOI: 10.1126/science.285.5432.1390.
17. Opalach K, Rangaraju S, Madorsky I, Leeuwenburgh C, Notterpek L. Lifelong calorie restriction alleviates age-related oxidative damage in peripheral nerves. *Rejuvenation Research*. 2010;13(1):65–74. DOI: 10.1089/rej.2009.0892.
18. Voet D, Voet JG, Pratt CW. *Fundamentals of biochemistry. Life at the molecular level*. 3rd edition. Hoboken: John Wiley and Sons; 2008. 1247 p.
19. Stowe DF, Camara AKS. Mitochondrial reactive oxygen species production in excitable cells: modulators of mitochondrial and cell function. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2009;11(6):1373–1414. DOI: 10.1089/ars.2008.2331.
20. Babior BM. NADPH oxidase. *Current Opinion in Immunology*. 2004;16(1):42–47. DOI: 10.1016/j.coi.2003.12.001.
21. Colton C, Yao J, Grossman Y, Gilbert D. The effect of xanthine/xanthine oxidase generated reactive oxygen species on synaptic transmission. *Free Radical Research Communications*. 1991;14(5–6):385–393. DOI: 10.3109/10715769109093427.
22. Cross AR, Jones OTG. Enzymic mechanisms of superoxide production. *Biochimica et Biophysica Acta. Bioenergetics*. 1991; 1057(3):281–298. DOI: 10.1016/S0005-2728(05)80140-9.

23. Sandhu SK, Kaur G. Mitochondrial electron transport chain complexes in aging rat brain and lymphocytes. *Biogerontology*. 2003;4(1):19–29. DOI: 10.1023/A:1022473219044.
24. Harman D. The biologic clock: the mitochondria? *Journal of the American Geriatrics Society*. 1972;20(4):145–147. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1972.tb00787.x.
25. Dröge W. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiological Reviews*. 2002;82(1):47–95. DOI: 10.1152/physrev.00018.2001.
26. Emerit J, Edeas M, Bricaire F. Neurodegenerative diseases and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2004;58(1):39–46. DOI: 10.1016/j.biopha.2003.11.004.
27. Beal MF. Aging, energy, and oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Annals of Neurology*. 1995;38(3):357–366. DOI: 10.1002/ana.410380304.
28. Flohé L, Brigelius-Flohé R, Saliou C, Traber MG, Packer L. Redox regulation of NF-kappa B activation. *Free Radical Biology and Medicine*. 1997;22(6):1115–1126. DOI: 10.1016/S0891-5849(96)00501-1.
29. Sudakov NP, Nikiforov SB, Konstantinov YuM, Yakubov LA, Novikova NA, Karamysheva AN. The mechanisms of mitochondria participation in development of different pathologic processes associated with ischemia and reperfusion. *Byulleten' Vostochno-Sibirskogo nauchnogo tsentra Sibirskogo otdeleniya Rossiiskoi akademii meditsinskikh nauk*. 2006;5:332–336. Russian.
30. Sazonova TG, Arkhipenko YuV. [The role of free radical processes in the body's adaptation to changes in oxygen levels]. In: Luk'yanova LD, Ushakov IB, editors. *Problemy gipoksii: molekulyarnye, fiziologicheskie i meditsinskie aspekty* [Problems of hypoxia: molecular, physiological and medical aspects]. Moscow: Istoki; 2004. p. 112–138. Russian.
31. Sazonova TG, Arkhipenko YuV. [The role of free radical processes and redox signaling in the adaptation of an organism to changes in oxygen levels]. *Rossiiskii fiziologicheskii zhurnal imeni I. M. Sechenova*. 2005;91(6):636–655. Russian.
32. Knapp LT, Klann E. Superoxide-induced stimulation of protein kinase C via thiol modification and modulation of zinc content. *The Journal of Biological Chemistry*. 2000;275(31):24136–24145. DOI: 10.1074/jbc.M002043200.
33. Auerbach JM, Segal M. Peroxide modulation of slow onset potentiation in rat hippocampus. *Journal of Neuroscience*. 1997;17(22):8695–8701. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.17-22-08695.1997.
34. Sidorov AV. Effect of hydrogen peroxide on electrical coupling between identified *Lymnaea* neurons. *Invertebrate Neuroscience*. 2012;12(1):63–68. DOI: 10.1007/s10158-012-0128-7.
35. Elgersma Y, Silva AJ. Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Current Opinion in Neurobiology*. 1999;9(2):209–213. DOI: 10.1016/S0959-4388(99)80029-4.
36. Malqui H, Anarghou H, Ouadi FZ, Ouasmi N, Najimi M, Chigr F. Continuous exposure to inorganic mercury affects neurobehavioral and physiological parameters in mice. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2018;66(2):291–305. DOI: 10.1007/s12031-018-1176-1.
37. Bartko J, Gludovacz E, Petroczi K, Borth N, Jilma B, Boehm T. Recombinant human diamine oxidase activity is not inhibited by ethanol, acetaldehyde, disulfiram, diethyldithiocarbamate or cyanamide. *Alcohol*. 2016;54:51–59. DOI: 10.1016/j.alcohol.2016.06.001.
38. Wang Z-H, Liu P, Liu X, Manfredsson FP, Sandoval IM, Yu SP, et al. Delta-secretase phosphorylation by SRPK2 enhances its enzymatic activity, provoking pathogenesis in Alzheimer's disease. *Molecular Cell*. 2017;67(5):812–825, e1–e5. DOI: 10.1016/j.molcel.2017.07.018.
39. Vignard J, Mirey G, Salles B. Ionizing-radiation induced DNA double-strand breaks: a direct and indirect lighting up. *Radiotherapy & Oncology*. 2013;108(3):362–369. DOI: 10.1016/j.radonc.2013.06.013.
40. Stys PK, Waxman SG, Ransom BR. Effects of temperature on evoked electrical activity and anoxic injury in CNS white matter. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*. 1992;12(6):977–986. DOI: 10.1038/jcbfm.1992.135.
41. Sidorov AV, Maslova GT. Antioxidant defense in the central nervous ganglions of mollusk *Lymnaea stagnalis* at different environmental temperatures. *News of Biomedical Sciences*. 2008;1–2:74–78. Russian.
42. Sidorov AV. Reactive oxygen species and regulation of neuronal activity. *News of Biomedical Sciences*. 2011;4(4):224–231. Russian.
43. Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radical Biology and Medicine*. 2015;88(part B):314–336. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.05.036.
44. Valko M, Jomova K, Rhodes CJ, Kuča K, Musilek K. Redox- and non-redox-metal-induced formation of free radicals and their role in human disease. *Archives of Toxicology*. 2016;90(1):1–37. DOI: 10.1007/s00204-015-1579-5.
45. Kostyuk VA, Potapovich AI. *Bioradikaly i bioantioksidanty* [Bioradicals and bioantioxidants]. Minsk: Belarusian State University; 2004. 174 p. Russian.
46. Jomova K, Valko M. Advances in metal-induced oxidative stress and human disease. *Toxicology*. 2011;283(2–3):65–87. DOI: 10.1016/j.tox.2011.03.001.
47. Hidalgo C, Arias-Cavieres A. Calcium, reactive oxygen species, and synaptic plasticity. *Physiology*. 2016;31(3):201–215.
48. Islam MT. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction-linked neurodegenerative disorders. *Neurological Research*. 2017;39(1):73–82. DOI: 10.1080/01616412.2016.1251711.
49. Cheignon C, Tomas M, Bonnefont-Rousselot D, Faller P, Hureau C, Collin F. Oxidative stress and the amyloid beta peptide in Alzheimer's disease. *Redox Biology*. 2018;14:450–464. DOI: 10.1016/j.redox.2017.10.014.
50. Liu H, Wu H, Zhu N, Xu Z, Wang Y, Qu Y, et al. Lactoferrin protects against iron dysregulation, oxidative stress, and apoptosis in 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP)-induced Parkinson's disease in mice. *Journal of Neurochemistry*. 2020;152(3):397–415. DOI: 10.1111/jnc.14857.
51. Vriend C. The neurobiology of impulse control disorders in Parkinson's disease: from neurotransmitters to neural networks. *Cell & Tissue Research*. 2018;373(1):327–336. DOI: 10.1007/s00441-017-2771-0.
52. Li H, Li X, Liu Z, Wu S, Guo J, Shi R, et al. Resveratrol reserved hypoxia-ischemia induced childhood hippocampal dysfunction and neurogenesis via improving mitochondrial dynamics. *Neuroscience Research* [Internet]. 2019 [cited 2020 April 10];S0168-0102(19)30433-X. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016801021930433X?via%3Dihub>. DOI: 10.1016/j.neures.2019.11.012.
53. White E, Mehnert JM, Chan CS. Autophagy, metabolism, and cancer. *Clinical Cancer Research*. 2015;21(22):5037–5046. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0490.

54. Penati R, Fumagalli F, Calbi V, Bernardo ME, Aiuti A. Gene therapy for lysosomal storage disorders: recent advances for meta-chromatic leukodystrophy and mucopolysaccharidosis I. *Journal of Inherited Metabolic Disease*. 2017;40(4):543–554. DOI: 10.1007/s10545-017-0052-4.
55. Abebe T, Mahadevan J, Bogachus L, Hahn S, Black M, Oseid E, et al. Nrf2/antioxidant pathway mediates β cell self-repair after damage by high-fat diet – induced oxidative stress. *JCI Insight* [Internet]. 2017 [cited 2020 April 10];2(24):e92854. Available from: <https://insight.jci.org/articles/view/92854/pdf>. DOI: 10.1172/jci.insight.92854.
56. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue – specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2012;32(9):2052–2059. DOI: 10.1161/ATVBAHA.111.241919.
57. Margolis RU, Altszuler N. Insulin in the cerebrospinal fluid. *Nature*. 1967;215(5108):1375–1376. DOI: 10.1038/2151375a0.
58. Woods SC, Seeley RJ, Baskin DG, Schwartz MW. Insulin and the blood-brain barrier. *Current Pharmaceutical Design*. 2003;9(10):795–800. DOI: 10.2174/1381612033455323.
59. Kleinridders A, Lauritzen HPMM, Ussar S, Christensen JH, Mori MA, Bross P, et al. Leptin regulation of Hsp60 impacts hypothalamic insulin signaling. *The Journal of Clinical Investigation*. 2013;123(11):4667–4680. DOI: 10.1172/JCI67615.
60. Woods SC, Lotter EC, McKay LD, Porte D (Jr). Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature*. 1979;282(5738):503–505. DOI: 10.1038/282503a0.
61. Iqbal A, Heller S. Managing hypoglycaemia. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2016;30(3):413–430. DOI: 10.1016/j.beem.2016.06.004.
62. Pinkhasov BB. [Pathogenetic features of primary obesity and its types in women of reproductive age]. *International Journal of Endocrinology*. 2011;8:13–26. Russian.
63. Umezaki Y, Hayley SE, Chu ML, Seo HW, Shah P, Hamada FN. Feeding-state-dependent modulation of temperature preference requires insulin signaling in *Drosophila* warm-sensing neurons. *Current Biology*. 2018;28(5):779–787, e1–e3. DOI: 10.1016/j.cub.2018.01.060.
64. Nussbaum JM, Seward ME, Bloom GS. Alzheimer disease: a tale of two prions. *Prion*. 2013;7(1):14–19. DOI: 10.4161/pri.22118.
65. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2015;1353(1):60–71. DOI: 10.1111/nyas.12807.
66. Dickson BJ. Wiring the brain with insulin. *Science*. 2003;300(5618):440–441. DOI: 10.1126/science.1084513.
67. Bailey CH, Kandel ER, Harris KM. Structural components of synaptic plasticity and memory consolidation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* [Internet]. 2015 [cited 2020 April 10];7(7):a021758. Available from: <https://cshperspectives.cshlp.org/content/7/7/a021758.full.pdf>. DOI: 10.1101/cshperspect.a021758.
68. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocrine Reviews*. 2009;30(6):586–623. DOI: 10.1210/er.2008-0047.
69. Zhao W-Q, Chen H, Quon MJ, Alkon DL. Insulin and the insulin receptor in experimental models of learning and memory. *European Journal of Pharmacology*. 2004;490(1–3):71–81. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.02.045.
70. Dou J-T, Chen M, Dufour F, Alkon DL, Zhao W-Q. Insulin receptor signaling in long-term memory consolidation following spatial learning. *Learning & Memory*. 2005;12(6):646–655. DOI: 10.1101/lm.88005.
71. Fernandez AM, Torres-Alemán I. The many faces of insulin-like peptide signaling in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 2012;13(4):225–239. DOI: 10.1038/nrn3209.
72. Geraerts WPM. Control of growth by the neurosecretory hormone of the light green cells in the freshwater snail *Lymnaea stagnalis*. *General and Comparative Endocrinology*. 1976;29(1):61–71. DOI: 10.1016/0016-6480(76)90007-1.
73. Jonas EA, Knox RJ, Kaczmarek LK, Schwartz JH, Solomon DH. Insulin receptor in *Aplysia* neurons: characterization, molecular cloning, and modulation of ion currents. *Journal of Neuroscience*. 1996;16(5):1645–1658. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.16-05-01645.1996.
74. Sidorov AV, Shadenko VN, Kazakevich VB. Responses of identified cardioregulatory neurons within CNS of mollusc *Lymnaea stagnalis* at hyperglycemia and insulin action. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2019;3:49–58. Russian. DOI: 10.33581/2521-1722-2019-3-49-58.
75. Numan S, Russell DS. Discrete expression of insulin receptor substrate-4 mRNA in adult rat brain. *Molecular Brain Research*. 1999;72(1):97–102. DOI: 10.1016/s0169-328x(99)00160-6.
76. Stoica L, Zhu PJ, Huang W, Zhou H, Kozma SC, Costa-Mattioli M. Selective pharmacogenetic inhibition of mammalian target of rapamycin complex I (mTORC1) blocks long-term synaptic plasticity and memory storage. *PNAS* [Internet]. 2011 [cited 2020 April 10];108(9):3791–3796. Available from: <https://www.pnas.org/content/pnas/108/9/3791.full.pdf>. DOI: 10.1073/pnas.1014715108.
77. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999–2008. *JAMA*. 2010;303(3):235–241. DOI: 10.1001/jama.2009.2014.
78. Salcedo-Tello P, Ortiz-Matamoros A, Arias C. GSK3 function in the brain during development, neuronal plasticity, and neurodegeneration. *International Journal of Alzheimer's Disease* [Internet]. 2011 [cited 2020 April 10];2011:189728. Available from: <http://downloads.hindawi.com/journals/ijad/2011/189728.pdf>. DOI: 10.4061/2011/189728.
79. *IDF diabetes atlas*. 7th edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2015. 142 p.
80. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2005;293(15):1861–1867. DOI: 10.1001/jama.293.15.1861.
81. Hoogenboom WS, Marder TJ, Flores VL, Huisman S, Eaton HP, Schneiderman JS, et al. Cerebral white matter integrity and resting-state functional connectivity in middle-aged patients with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):728–738. DOI: 10.2337/db13-1219.
82. Kullmann S, Heni M, Veit R, Ketterer C, Schick F, Haring H-U, et al. The obese brain: association of body mass index and insulin sensitivity with resting state network functional connectivity. *Human Brain Mapping*. 2012;33(5):1052–1061. DOI: 10.1002/hbm.21268.
83. Nagase M, Yamamoto Y, Miyazaki Y, Yoshino H. Increased oxidative stress in patients with amyotrophic lateral sclerosis and the effect of edaravone administration. *Redox Report*. 2016;21(3):104–112. DOI: 10.1179/1351000215Y.0000000026.
84. Tanzi RE, Bertram L. Twenty years of the Alzheimer's disease amyloid hypothesis: a genetic perspective. *Cell*. 2005;120(4):545–555. DOI: 10.1016/j.cell.2005.02.008.

85. Koekkoek PS, Rutten GEHM, Biessels GJ. Cognitive disorders in diabetic patients. *Handbook of Clinical Neurology*. 2014; 126:145–166. DOI: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00011-4.
86. Bischof GN, Park DC. Obesity and aging: consequences for cognition, brain structure, and brain function. *Psychosomatic Medicine*. 2015;77(6):697–709. DOI: 10.1097/PSY.0000000000000212.
87. Kern W, Benedict C, Schultes B, Plohr F, Moser A, Born J, et al. Low cerebrospinal fluid insulin levels in obese humans. *Diabetologia*. 2006;49(11):2790–2792. DOI: 10.1007/s00125-006-0409-y.
88. Schwartz MW, Figlewicz DF, Kahn SE, Baskin DG, Greenwood MRC, Porte D (Jr). Insulin binding to brain capillaries is reduced in genetically obese, hyperinsulinemic Zucker rats. *Peptides*. 1990;11(3):467–472. DOI: 10.1016/0196-9781(90)90044-6.
89. Craft S, Newcomer J, Kanne S, Dagogo-Jack S, Cryer P, Sheline Y, et al. Memory improvement following induced hyperinsulinemia in Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*. 1996;17(1):123–130. DOI: 10.1016/0197-4580(95)02002-0.
90. Duning T, van den Heuvel I, Dickmann A, Volkert T, Wempe C, Reinholz J, et al. Hypoglycemia aggravates critical illness – induced neurocognitive dysfunction. *Diabetes Care*. 2010;33(3):639–644. DOI: 10.2337/dc09-1740.
91. Gregg EW, Yaffe K, Cauley JA, Rolka DB, Blackwell TL, Venkat Narayan KM, et al. Is diabetes associated with cognitive impairment and cognitive decline among older women? *Archives of Internal Medicine*. 2000;160(2):174–180. DOI: 10.1001/archinte.160.2.174.
92. Kanaya AM, Barrett-Connor E, Gildengorin G, Yaffe K. Change in cognitive function by glucose tolerance status in older adults: a 4-year prospective study of the Rancho Bernardo Study cohort. *Archives of Internal Medicine*. 2004;164(12):1327–1333. DOI: 10.1001/archinte.164.12.1327.
93. Shadenko VN, Sidorov AV. Induction of experimental hyperglycemia in mollusc *Lymnaea stagnalis* after animal's incubation in high-concentrated glucose solution. *Journal of the Belarusian State University. Biology*. 2019;1:79–84. Russian. DOI: 10.33581/2521-1722-2019-1-79-84.
94. Shadenko VN, Sidorov AV. Antioxidative defense in the hepatopancreas and nerve ganglia of the mollusk *Lymnaea stagnalis* after acute experimental hyperglycemia. *Zhurnal evolyutsionnoi biokhimii i fiziologii*. 2020;56(3):224–231. Russian. DOI: 10.31857/S0044452920010106.
95. Sidorov AV, Maslova GT. State of antioxidative protection in central nervous ganglia of the mollusc *Lymnaea stagnalis* at modulation of activity of the NO-ergic system. *Journal of Evolutionary Biochemistry and Physiology*. 2008;44(5):535–541. DOI: 10.1134/S0022093008050010.
96. Sheline YI, Raichle ME. Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biological Psychiatry*. 2013; 74(5):340–347. DOI: 10.1016/j.biopsych.2012.11.028.
97. Musen G, Jacobson AM, Bolo NR, Simonson DC, Shenton ME, McCartney RL, et al. Resting-state brain functional connectivity is altered in type 2 diabetes. *Diabetes*. 2012;61(9):2375–2379. DOI: 10.2337/db11-1669.
98. Cohen AD, Klunk WE. Early detection of Alzheimer's disease using PiB and FDG PET. *Neurobiology of Disease*. 2014; 72(part A):117–122. DOI: 10.1016/j.nbd.2014.05.001.
99. Cope EC, LaMarca EA, Monari PK, Olson LB, Martinez S, Zych AD, et al. Microglia play an active role in obesity-associated cognitive decline. *Journal of Neuroscience*. 2018;38(41):8889–8904. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0789-18.2018.
100. Williams KW, Elmquist JK. From neuroanatomy to behavior: central integration of peripheral signals regulating feeding behavior. *Nature Neuroscience*. 2012;15(10):1350–1355. DOI: 10.1038/nn.3217.
101. Obici S, Feng Z, Karkanias G, Baskin DG, Rossetti L. Decreasing hypothalamic insulin receptors causes hyperphagia and insulin resistance in rats. *Nature Neuroscience*. 2002;5(6):566–572. DOI: 10.1038/nn0602-861.
102. Pocai A, Lam TKT, Gutierrez-Juarez R, Obici S, Schwartz GJ, Bryan J, et al. Hypothalamic K_{ATP} channels control hepatic glucose production. *Nature*. 2005;434(7036):1026–1031. DOI: 10.1038/nature03439.

Статья поступила в редколлегию 26.04.2020.
Received by editorial board 26.04.2020.