

# МЕТАБОЛИЧЕСКОЕ РЕПРОГРАММИРОВАНИЕ МИКРОГЛИИ И АСТРОЦИТОВ КАК ФАКТОР РЕГУЛЯЦИИ НЕЙРОВОСПАЛЕНИЯ ПРИ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

Бобров М.Ю., Никитин В.С., Бурак М.Ю.

АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус»,  
Краснодарский край, Россия

**Резюме.** Ишемический инсульт является одним из самых распространенных заболеваний во всем мире, с высоким уровнем заболеваемости и смертности. В патологическом процессе ишемии нервной ткани нейровоспаление является важным фактором, который определяет функциональный прогноз исхода заболевания. При формировании ишемического очага происходит активация клеток микроглии, а также астроцитов, что приводит к запуску каскада нейровоспалительных реакций, играющих важную роль в патофизиологии ишемического инсульта. Активированные клетки микроглии и астроциты способны формировать разнообразные фенотипы в зависимости от соответствующих параметров микроокружения. Данные фенотипы могут оказывать как нейротоксическое, так и нейропротекторное действие. С одной стороны, при повреждении нервной ткани глиальные клетки способствуют удалению клеточного дебриса, поддержанию ионного гомеостаза, регулируют внеклеточное содержание нейротрансмиттеров и обеспечивают трофику нейронов. С другой стороны, микроглия и астроциты могут приобретать провоспалительный фенотип, характеризующийся секрецией воспалительных цитокинов, который способствует прогрессированию нейровоспаления и повреждению тканей. Таким образом, астроциты и микроглия претерпевают как морфологические, так и функциональные перестройки, тем самым активно участвуя в нейровоспалении за счет высвобождения провоспалительных или противовоспалительных факторов. Важно отметить, что эти перестройки сопряжены с метаболическим репрограммированием, которое приводит к изменению активности метаболических путей для компенсации дефицита энергии и строительных материалов, вызванного нарушением мозгового кровотока. Провоспалительный фенотип микроглии характеризуется активацией гликолиза, пентозофосфатного пути, синтеза жирных кислот и глутамина, тогда как противовоспалительный фенотип демонстрирует усиление окислительного фосфорилирования и окисления жирных кислот. Для реактивных астроцитов характерно усиление гликолиза, гликогенолиза и сниженное поглощение глутамата. В последнее время появляется все больше свидетельств того, что манипулирование гомеостазом глиальных клеток может быть использовано для переключения с нейротоксического фенотипа на нейропротекторный. Всестороннее понимание основных механизмов переключения мета-

## Адрес для переписки:

Бобров Михаил Юрьевич  
АНОО ВО «Научно-технологический  
университет «Сириус»  
354340, Россия, Краснодарский край, федеральная  
территория «Сириус», Олимпийский пр., 1.  
Тел.: 8 (903) 251-86-77.  
E-mail: bobrov.my@talantiuspeh.ru

## Address for correspondence:

Mikhail Yu. Bobrov  
Sirius University of Science and Technology  
1 Olympic Ave  
Sirius Federal Territory, Krasnodar Region  
354340 Russian Federation  
Phone: +7 (903) 251-86-77.  
E-mail: bobrov.my@talantiuspeh.ru

## Образец цитирования:

М.Ю. Бобров, В.С. Никитин, М.Ю. Бурак  
«Метаболическое репрограммирование микроглии  
и астроцитов как фактор регуляции нейровоспаления  
при ишемическом инсульте» // Медицинская  
иммунология, 2025. Т. 27, № 6. С. 1161-1180.  
doi: 10.15789/1563-0625-MRO-3131

© Бобров М.Ю. и соавт., 2025

Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

## For citation:

M. Yu. Bobrov, V.S. Nikitin, M. Yu. Burak "Metabolic  
reprogramming of microglia and astrocytes is a regulatory  
factor of neuroinflammation in ischemic stroke", *Medical  
Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya*,  
2025, Vol. 27, no. 6, pp. 1161-1180.  
doi: 10.15789/1563-0625-MRO-3131

© Bobrov M. Yu. et al., 2025

The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.15789/1563-0625-MRO-3131

болических фенотипов потенциально может позволить направленно репрограммировать глиальные клетки в ходе патологического процесса, что может быть использовано в терапевтических подходах для лечения последствий ишемического инсульта. В данном обзоре представлены современные представления о метаболическом репрограммировании в астроцитах и клетках микроглии в контексте патофизиологических процессов при ишемии мозга.

*Ключевые слова:* метаболическое репрограммирование, метаболомика, метаболизм, микроглия, астроциты, нейровоспаление, ишемический инсульт, нейропротекция

## METABOLIC REPROGRAMMING OF MICROGLIA AND ASTROCYTES IS A REGULATORY FACTOR OF NEUROINFLAMMATION IN ISCHEMIC STROKE

Bobrov M.Yu., Nikitin V.S., Burak M.Yu.

*Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar Region, Russian Federation*

**Abstract.** Ischemic stroke is a quite common disease worldwide, with high mortality rates. Neuroinflammation is an important factor in pathogenesis of ischemia in nervous tissue, thus determining the functional prognosis for clinical outcomes. Upon formation of the ischemic focus, microglial cells and astrocytes become activated, thus triggering a cascade of neuroinflammatory reactions which play an important role in pathophysiology of ischemic stroke. Activated microglial cells and astrocytes are able to present a variety of phenotypes depending on the microenvironmental conditions. These phenotypes may exert both neurotoxic and neuroprotective effects. I.e., upon damage of brain tissues, the glial cells contribute to removal of cellular debris, maintenance of ionic homeostasis, regulation of extracellular content of neurotransmitters, and supply of trophic substances for the neurons. On the other hand, microglia and astrocytes may develop a pro-inflammatory phenotype characterized by secretion of inflammatory cytokines, thus contributing to advanced neuroinflammation and tissue damage. Thus, astrocytes and microglia undergo both morphological and functional rearrangements, thereby actively participating in neuroinflammation, due to release of pro- or anti-inflammatory factors. Worth of note, these rearrangements are associated with metabolic reprogramming, which leads to a changed activity of metabolic pathways to compensate for the lack of energy and building materials caused by impaired cerebral blood flow. The pro-inflammatory phenotype of microglia is characterized by activation of glycolysis, pentose phosphate pathway, synthesis of fatty acids and glutamine. By contrary, the anti-inflammatory phenotype demonstrates increased oxidative phosphorylation and oxidation of fatty acids. Reactive astrocytes are characterized by increased glycolysis, glycogenolysis and reduced glutamate uptake. Recently, there has been increasing evidence that manipulation of glial cell homeostasis may be used to switch from a neurotoxic phenotype to a neuroprotective pattern. Further studies on the basic mechanisms of switching to different metabolic phenotypes may allow targeted reprogramming of glial cells during these pathological events thus offering potential therapeutic approaches to the treatment of ischemic stroke consequences. This review presents current ideas about metabolic reprogramming of astrocytes and microglial cells in the context of pathophysiological processes in cerebral ischemia.

*Keywords:* metabolic reprogramming, metabolomics, metabolism, microglia, astrocytes, neuroinflammation, ischemic stroke, neuroprotection

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФИ № 24-25-20146.

### Введение

Ишемический инсульт является одной из ведущих причин смертности, а также инвалидизации пациентов во всем мире [73, 132]. Ишемический инсульт вызван стенозом или окклюзией

сосудов головного мозга [71]. Острая фаза ишемического инсульта, развивающаяся в первые несколько минут после нарушения кровотока, приводит к первичному поражению тканей мозга и формированию нейронального дефицита [143]. Однако после острой фазы также наблюдается отсроченная гибель нейронов, которая развивается в результате отека мозга и активации процессов

нейровоспаления [17, 91]. Нейровоспаление является критическим фактором, который определяет функциональный прогноз как у пациентов с инсультом, так и у экспериментальных животных, перенесших инсульт [57]. Под действием патологических факторов микроглия и астроциты приобретают различные реактивные фенотипы, которые могут как способствовать развитию нейровоспаления, так и сдерживать этот процесс, оказывая нейрозащитное действие [117, 135]. Таким образом регуляция баланса между формированием соответствующих фенотипов является одним из ключевых факторов, определяющих глубину поражения тканей мозга при ишемии. В этой связи фенотипическое переключение астроцитов и микроглии может иметь несомненный терапевтический потенциал, однако детальные механизмы регуляции данного процесса остаются мало изученными.

Одним из факторов формирования указанных фенотипов микроглии и астроцитов является метаболическое репрограммирование или изменение активности метаболических путей для того, чтобы сбалансировать потребность в энергии и строительных блоках. Типичным примером метаболического репрограммирования является эффект Варбурга в опухолевых клетках, при котором глюкоза преимущественно превращается в лактат посредством аэробного гликолиза вместо полного ее окисления в цикле трикарбоновых кислот [100]. При ишемическом воздействии происходят специфические метаболомные перестройки, приводящие к ускорению процессов гликолиза и снижению уровня окислительного метаболизма, к дисфункции митохондрий и накоплению активных форм кислорода (АФК) [24, 69, 119]. В начальной фазе ишемического инсульта наблюдается преобладание микроглии с противовоспалительным фенотипом, которая поддерживает регенерацию тканей за счет энергии, получаемой в результате окислительного фосфорилирования, однако на более поздних стадиях прогрессирования заболевания происходит переключение на гликолиз, что характерно для провоспалительного фенотипа [40, 48]. В дальнейшем микроглия с провоспалительным фенотипом стимулирует формирование реактивных астроцитов, которые теряют способность поддерживать выживание нейронов и способствуют прогрессированию нейровоспаления [75]. Помимо синергетического эффекта астроцитов и микроглии при нейровоспалении, метаболическая связь между астроцитами и нейронами имеет также важное значение для выживания нейронов после ишемии, чьи энергетические потребности и метаболические процессы во многом зависят от окружающих глиальных клеток [36]. Так, в

условиях ишемии снижение активности окислительного фосфорилирования и распада гликогена в астроцитах может приводить к нарушениям метаболизма нейронов и снижению их выживаемости [8, 16]. Таким образом, понимание механизмов регуляции метаболизма при ишемии и их роли в репрограммировании фенотипов глиальных клеток может лечь в основу новых стратегий для коррекции повреждения нервной ткани при ишемическом инсульте. В данном обзоре обобщены современные представления о метаболическом репрограммировании в астроцитах и микроглии, и обсуждается вклад данного процесса в развитие нейровоспаления при ишемии мозга.

#### **Поляризация микроглии и астроцитов при нейровоспалении**

Микроглия при физиологических условиях за счет разветвленных отростков контролирует состояние окружающей ткани, участвует в обмене метаболитами и поддержании тканевого гомеостаза, а также в ремоделировании нейронных сетей, за счет удаления нефункциональных отростков и участия в образовании новых синапсов [68, 82, 154]. Клетки микроглии являются резидентными макрофагами нервной ткани, поэтому первыми реагируют на повреждения при ишемии. Выделяющиеся при повреждении клеток молекулярные паттерны (DAMPs) запускают активацию микроглии, которая морфологически характеризуется трансформацией клеток с разветвленными отростками в клетки с амебоидным фенотипом. После активации клетки микроглии быстро мигрируют к месту повреждения, где они фагоцитируют мертвые клетки и выделяют провоспалительные факторы, способствующие острому нейровоспалению [104]. В процессе развития ишемического очага происходит активация клеток микроглии, которая приводит к морфологическому и функциональному разделению на два условных фенотипа: провоспалительный (M1-подобный) и противовоспалительный (M2-подобный) [138]. На молекулярном уровне фенотип M1 характеризуется экспрессией индуцируемой синтазы оксида азота мембранных белков CD16, CD32, CD86, а также секрецией провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-12, IL-23 и TNF [112]. Формирование данного фенотипа обеспечивает поддержание воспаления и может способствовать дальнейшему повреждению тканей [133, 149, 156]. Поляризация по фенотипу M2 идентифицируется по экспрессии кластеров дифференцировки CD302, CD163 и секреции противовоспалительных цитокинов IL-10, IL-24 и TGF- $\beta$  [27, 67, 72, 112, 144] (рис. 1). Микроглия M2 обеспечивает удаление клеточного дебриса и подавление воспаления, способствуя восстановлению тканей [48, 138, 156]. Таким об-

разом, ингибирование активации микроглии M1 и стимулирование перехода микроглии M2 может быть перспективным терапевтическим подходом при ишемическом инсульте.

Необходимо отметить, что классификация микроглии (M1, M2) и астроцитов (A1, A2) на полярные фенотипы в настоящее время подвергается критике, поскольку такое разделение представляется слишком упрощенным. Наиболее вероятно, в физиологических условиях и при патологических состояниях глиальные клетки представляют собой гетерогенную популяцию, состоящую из разнообразных переходных фенотипов, чье функциональное проявление зависит от локализации, молекулярного и клеточного окружения, а также от силы и характера патологического воздействия [35, 107]. Тем не менее указанная классификация применяется в большом количестве работ и является устоявшейся. В данном обзоре эта аббревиатура будет использована исключительно для простоты изложения, подразумевая, что речь идет не о специфической характеристике фенотипа, а его функциональном проявлении.

Астроциты являются наиболее распространенными глиальными клетками в ЦНС млекопитающих. В физиологических условиях астроциты выполняют структурную функцию, заполняя пространство между нейронами, обеспечивают формирование «трехсторонних синапсов» и гематоэнцефалического барьера, а также отвечают за регуляцию ионного гомеостаза, концентрацию нейромедиаторов и обеспечение нейронов метаболитами [64, 92, 134]. Под воздействием ишемических стимулов астроциты также претерпевают морфологические и функциональные изменения [74], формируя провоспалительный и противовоспалительный фенотип, в связи с чем их условно обозначают как A1 и A2, соответственно (рис. 1). Поляризация астроцитов A1 стимулируется воспалительными медиаторами IL-1 $\alpha$ , C1q и TNF из активированной микроглии [75]. Астроциты A1 могут оказывать нейротоксическое действие, усиливая нейровоспаление [157], за счет высвобождения цитокинов TNF, IL-6 и IL-1 $\beta$  [77, 136], повышения экспрессии C3 компонента комплемента [75, 152] и фагоцитоза выживших нейронов [75, 89, 145]. Астроциты A2 способны оказывать нейрозащитное действие за счет продукции нейротрофических факторов [18], а также противовоспалительного фактора роста TGF- $\beta$ , который оказывает нейропротекторное действие при ишемии головного мозга, способствуя образованию синапсов [101]. Кроме того, астроциты A2 обеспечивают удаление остатков миелина, что приводит к уменьшению нейровоспаления [53, 75]. В недавней работе было показано, что при

переключении фенотипов астроцитов с A1 на A2 наблюдалось усиление экспрессии фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), что способствовало восстановлению поврежденных кровеносных сосудов и стимулировало ангиогенез [159]. В совокупности формирование противовоспалительного фенотипа астроцитов может рассматриваться как потенциальный механизм ослабления процессов нейровоспаления и восстановления нейронов после ишемического инсульта.

#### **Репрограммирование метаболизма глюкозы**

Клетки нервной ткани используют глюкозу в качестве основного источника энергии. В результате гликолиза образуется две молекулы АТФ и пируват, который может превратиться в лактат или ацетил-кофермент А (ацетил-КоА), поступающий в цикл трикарбоновых кислот для поддержания процессов окислительного фосфорилирования и образования 36 молекул АТФ. Астроциты и клетки микроглии используют глюкозу по-разному. Микроглия в состоянии покоя утилизирует глюкозу преимущественно через окислительное фосфорилирование, однако при переходе к провоспалительному фенотипу наблюдается повышение экспрессии гликолитических генов и переключение на гликолиз [61, 153]. Ранние исследования на макрофагах показали, что репрограммирование метаболизма на гликолиз приводит к ускорению продукции АТФ [9] и уменьшению поступления пирувата в цикл трикарбоновых кислот, которое способствует синтезу оксида азота (NO) и IL-1 [88]. NO является ингибитором пируватдегидрогеназы, негативно влияет на цепь переноса электронов в митохондриях и таким образом способствует снижению скорости окислительного фосфорилирования [7, 63]. Кроме этого, усиление гликолиза способствует образованию активных форм кислорода и азота, за счет чего могут реализовываться бактерицидные функции фагоцитирующих клеток [140]. Снижение скорости окислительного фосфорилирования в митохондриях также является важным компонентом переключения метаболизма глюкозы в микроглии. Активированная микроглия демонстрирует повышение экспрессии транспортера глюкозы (GLUT1), что приводит к существенному усилению гликолитического метаболизма [137]. Замедление накопления продуктов цикла трикарбоновых кислот и транспорта электронов в дыхательной цепи наблюдается в микроглии в ответ на воспалительные стимулы, что связано со снижением активности сукцинатдегидрогеназы и цитохром С оксидазы [94]. В свою очередь, торможение окислительного фосфорилирования может приводить к стабилизации транскрипционного фактора HIF-1 $\alpha$  и усилению секреции цитокинов [87]. В регуля-



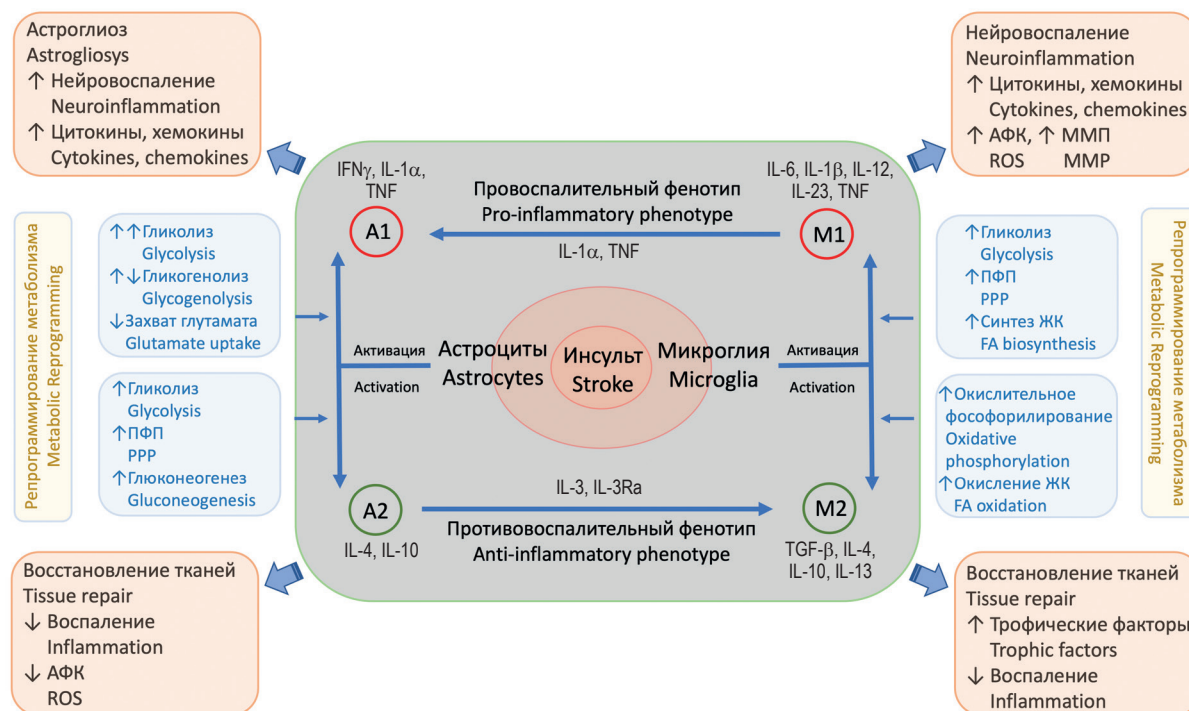


Рисунок 1. Формирование реактивных фенотипов микроглии и астроцитов

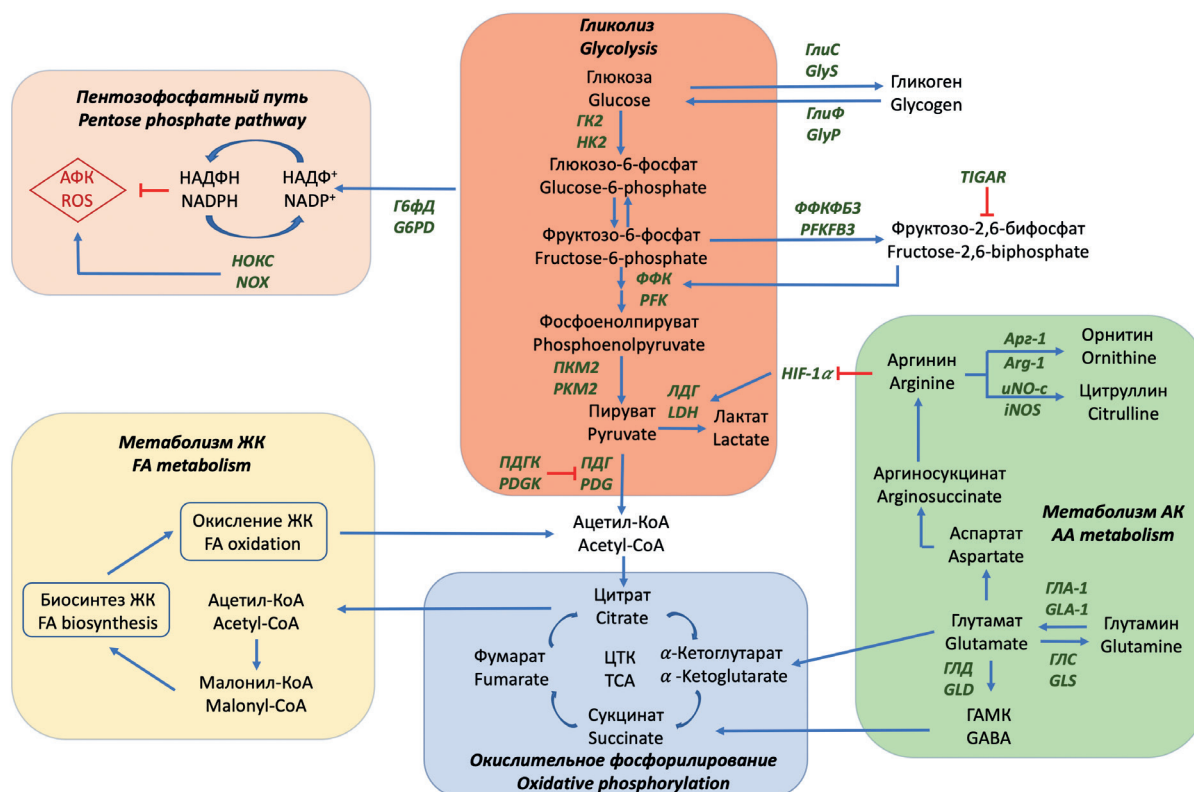
**Примечание.** Активация микроглии и астроцитов при инсульте сопровождается метаболическим репрограммированием, в результате которого наблюдается изменение активности процессов гликолиза, пентозофосфатного пути (ПФП), окислительного фосфорилирования, метаболизма гликогена и жирных кислот. Поляризация клеток микроглии и астроцитов сопровождается высвобождением цитокинов, хемокинов, трофических факторов, матриксных металлопротеиназ (ММП) и активных форм кислорода (АФК), которые обеспечивают формирование провоспалительных (M1, A1) и противовоспалительных (M2, A2) фенотипов.

Figure 1. Formation of microglia and astrocytes reactive phenotypes

Note. Activation of microglia and astrocytes in stroke is accompanied by metabolic reprogramming, as a result of which there is a change in the activity of glycolysis, the pentose phosphate pathway (PPP), oxidative phosphorylation, glycogen and fatty acid metabolism. The polarization of microglial and astrocyte cells is accompanied by the release of cytokines, chemokines, trophic factors, matrix metalloproteinases (MMPs) and reactive oxygen species (ROS), which ensure the formation of pro-inflammatory (M1, A1) and anti-inflammatory (M2, A2) phenotypes.

ции процессов гликолиза в микроглии, ключевую роль играют пути внутриклеточной сигнализации, ассоциированные с киназами PI3K, AKT, mTOR и транскрипционным регулятором HIF-1 $\alpha$  [45, 49, 126]. Усиление трансформации пирувата в лактат происходит за счет активации киназ PI3K и AKT [44], которые способствуют фосфорилированию киназы mTOR, что приводит к увеличению активности HIF-1 $\alpha$  [3, 23, 44]. Регуляция гликолиза при участии HIF-1 $\alpha$  обеспечивается повышением экспрессии ферментов: гексокиназы-2, фосфолипидкиназы-1 и лактатдегидрогеназы А [28]. Другой киназой, регулирующей сигнализацию через mTOR-HIF-1 $\alpha$  путь, является киназа AMPK, которая обеспечивает отрицательную регуляцию mTOR [42]. Также в репрограммировании может быть задействован фермент фосфофруктокиназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3 (ФФКФБЗ), которая катализирует образование фруктозо-2,6-бисфосфата и

является ключевым регулятором гликолиза [146]. Данный метаболит является активатором другого фермента — фосфофруктокиназы, которая обеспечивает превращение фруктозо-6-фосфата во фруктозо-1,6-бисфосфат и приводит к активации гликолиза [108] (рис. 2). Так, было показано, что стимуляция клеток микроглии провоспалительными факторами приводила к повышению активности ФФКФБЗ, переключению на гликолиз [46, 111] и повышению активности гексокиназы-2 и пируваткиназы M2 [83]. В другой работе было установлено, что Toll-подобный рецептор 4 (TLR4) имеет решающее значение для активации микроглии и регуляции нейровоспаления. Его активация приводит к глюконеогенному репрограммированию и увеличению выработки лактата, ингибированию сукцинатдегидрогеназы и снижению активности цикла трикарбоновых кислот [94]. Более того, недавно было обнаружено, что альфа-синуклеин контролирует гли-



**Рисунок 2. Репрограммирование метаболизма глюкозы, жирных кислот и аминокислот в микроглии и астроцитах при нейровоспалении**

Примечание. На схеме приведены ключевые метаболиты и ферменты, обсуждаемые в тексте. Сокращения: ГК2 – гексокиназа-2, ФФК – фосфофруктокиназа, ФФКФБ3 – 6-фосфофрукто-2-киназа/фруктозо-2,6-бисфосфатаза-3, Г6ФД – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа, НОКС – НАДН-оксидаза, ПКМ2 – пируваткиназа М2, ПДГ – пируватдегидрогеназа, ПДГК – киназа пируватдегидрогеназы, ЛДГ – лактатдегидрогеназа, ГлиС – гликогенсинтаза, ГлиФ – гликогенфосфорилаза, TIGAR – регулятор гликолиза и апоптоза, индуцируемый TP53, Arg-1 – аргиназа-1, iNO-c – индуцируемая NO-синтаза, ГЛА-1 – гутаминаза-1, ГЛС – глутаминсинтетаза, ГЛД – глутаматдекарбоксилаза, АФК активные формы кислорода, ЦТК – цикл трикарбоновых кислот, ЖК – жирные кислоты, HIF-1α – транскрипционный фактор, индуцируемый гипоксией.

Figure 2. Reprogramming of glucose, fatty acids and amino acids metabolism in microglia and astrocytes during neuroinflammation  
Note. The diagram shows the key metabolites and enzymes discussed in the text. Abbreviations: HK2, hexokinase-2; PFK, phosphofructokinase; PFKFB3, 6-phosphofructo-2-kinase/fructose-2,6-bisphosphatase 3; G6FD, glucose-6-phosphate dehydrogenase; NOX, NADH oxidase; PKM2, pyruvate kinase M2; PDG, pyruvate dehydrogenase; PDGK, pyruvate dehydrogenase kinase; LDH, lactate dehydrogenase; GlyS, glycogen synthase; GlyP, glycogen phosphorylase; TIGAR, regulator of glycolysis and apoptosis induced by TP53; Arg-1, arginase 1; iNOS, inducible NO synthase; GLA-1, glutaminase-1; GLS, glutamine synthetase; GLD, glutamate decarboxylase; ROS, reactive oxygen species; TCA, tricarboxylic acid cycle; HIF-1α, hypoxia-inducible factor 1 alpha; FA, fatty acids.

колитическое репрограммирование микроглии и активирует миграционную способность, которая опосредована активностью пируваткиназы М2 [105]. Интересно отметить, что в присутствии противовоспалительных цитокинов (IL-4 и IL-13), клетки микроглии мыши и микроглиальной линии BV2 демонстрируют уровень окислительного метаболизма глюкозы, сопоставимый с таковым у не стимулированных клеток [97]. Также при воздействии IL-4 на клетки линии BV2 наблюдается снижение образования лактата, что свидетельствует о подавлении гликолитического

метаболизма [42]. Таким образом, использование микроглией окислительного фосфорилирования позволяет более эффективно расходовать субстрат для получения большего количества АТФ. Тем не менее скорость синтеза АТФ при гликолизе может быть намного выше, что необходимо для обеспечения функциональной активности микроглии, связанной с секрецией трофических факторов, фагоцитозом и процессами заживления после повреждения тканей [87].

Астроциты утилизируют глюкозу преимущественно по гликолитическому пути, что связа-

но с повышенной экспрессией пируваткиназы М2 и ФФКФБЗ, которая, как было описано ранее, активирует фосфофруктокиназу (рис. 2). Также в астроцитах наблюдается повышенная экспрессия киназы пируватдегидрогеназы, под действием которой происходит инактивация пируватдегидрогеназы, что приводит к снижению поступления пирувата в цикл трикарбоновых кислот и усилению его превращения в лактат [79, 124]. Считается, что усиленная продукция лактата необходима для снабжения им нейронов, которые нуждаются в дополнительном источнике энергии для реализации своих функций. Такой трансклеточный метаболизм реализуется за счет экспрессии монокарбоксилатных транспортеров, через которые лактат выходит из астроцитов и затем попадает в нейроны [103]. В условиях ишемии астроциты также демонстрируют метаболическое репрограммирование, при котором происходит замедление окислительного фосфорилирования и усиление гликолиза, за счет распада гликогена и выделения глюкозы, что способствует выживанию клеток [12, 13]. При этом наблюдается значительное повышение уровня лактата, который может быть использован для поддержания функции нейронов, однако избыточное его накопление приводит к ацидозу и нейротоксическому действию. Также закисление среды подавляет гликолиз в астроцитах, что является одной из причин дефицита энергии после ишемии [81, 114, 115].

Важно отметить, что астроциты способны накапливать гликоген, который при необходимости служит дополнительным источником глюкозы как в норме, так и при ишемии [109, 142]. Поддержание уровня гликогена в астроцитах обеспечивается балансом процессов глюконеогенеза и гликогенолиза. Образование гликогена обеспечивается гликогенсинтазой, активность которой регулируется протеинкиназой А (ПКА) и киназой гликогенсинтазы-3 [4, 158]. Распад гликогена катализируется гликогенфосфорилазой, которая контролируется киназой гликогенфосфорилазы (ГлиФК) [158]. Было показано, что при ишемии наблюдается повышение уровня киназы гликогенсинтазы-3 [106], что, в свою очередь, может приводить к снижению активности гликогенсинтазы и содержания гликогена [102]. Однако при реперфузии происходит ингибирование ПКА и ГлиФК, что приводит к снижению активности гликогенфосфорилазы, накоплению гликогена и может способствовать увеличению очага повреждения [16]. В данной работе было показано, что инсулин может оказывать нейропротекторное действие, усиливая метаболизм гликогена отчасти за счет восстановления активности киназ ПКА и ГлиФК. Повышение активности глико-

генфосфорилазы с использованием сальвианолевой кислоты оказывало нейрозащитное действие при реперфузии после ишемии. Таким образом, повышение активности гликогенолиза может способствовать выживанию астроцитов и нейронов и улучшить неврологические исходы.

Альтернативным направлением утилизации глюкозы является пентозофосфатный путь, продукты которого используются для синтеза жирных кислот (ЖК) и нуклеотидов. Также в реакциях данного пути образуется НАДФН, который является важным кофактором в метаболических процессах [6] (рис. 2). В частности, НАДФН используется в качестве кофактора ферментом НАДФН-оксидазой (НОКС) с образованием супероксид анионов [60, 86]. Было показано, что продукция супероксид анионов и других АФК при участии НОКС обеспечивает регуляцию иммунологических реакций, активацию митоген-активируемой протеинкиназы и фагоцитоз в клетках микроглии [122, 140]. Было также продемонстрировано, что АФК, формирующиеся при участии НОКС, могут стимулировать гликолиз, что способствовало поляризации клеток микроглии в фенотип М1 и развитию нейровоспаления [151]. Фермент глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа является скоростью лимитирующим в пентозофосфатном пути, усиление его активности также может стимулировать образование АФК (рис. 2), что может активировать сигнальный путь транскрипционного фактора NF-κB и также вызывать провоспалительную поляризацию микроглии [131]. В астроцитах после гипоксии также может происходить вовлечение пентозофосфатного пути в метаболизм глюкозы за счет активации глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы [50, 127]. Усиление пентозофосфатного пути может иметь благоприятный эффект, поскольку образующийся НАДФН участвует в восстановлении окисленного глутатиона. Восстановленный глутатион совместно с ферментом глутатионпероксидазой являются важными компонентами антиоксидантной системы клетки, участвующей в нейтрализации АФК [32]. Тот факт, что активность пентозофосфатного пути в астроцитах намного выше, чем в нейронах, позволяет предположить, что эти клетки играют первостепенную роль в антиоксидантной защите нервной ткани [125]. Было также установлено, что после ишемии в астроцитах наблюдается повышенная экспрессия фермента TIGAR (регулятор гликолиза и апоптоза, индуцируемый TP53). Под действием TIGAR происходит снижение количества фруктозо-2,6-бисфосфата, что приводит к замедлению гликолиза и усилению пентозофосфатного пути в астроцитах. При этом наблюдается снижение активности NF-κB



пути, что приводит к замедлению развития нейровоспаления [20].

Интересно, что активация пентозофосфатного пути может происходить за счет АФК. В частности, ключевой фермент пентозофосфатного пути глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа может регулироваться не только на уровне метаболитов, но и транскрипционно, при участии Keap1/Nrf2 пути [50, 125]. Nrf2 является транскрипционным фактором, который в условиях низкого уровня АФК связывается с белком Keap1, при этом убиквитин-протеасомная система постоянно разрушает белки комплекса Keap1/Nrf2. Повышение уровня АФК при реперфузии, приводит к нейтрализации активности Keap1 и высвобождению Nrf2. Дальнейшая транслокация Nrf2 в ядро приводит к инициации транскрипции соответствующих генов-мишеней, активность которых может оказывать нейрозащитное действие за счет усиления пентозофосфатного пути [29, 98, 116]. После реперфузии астроциты могут поддерживать пентозофосфатный путь за счет усиления мобилизации гликогена, что способствует синтезу НАДФН и глутатиона. Это, в свою очередь, тормозит образование АФК и приводит к ингибированию NF-κB, что вызывает A2-подобную поляризацию астроцитов [43]. Таким образом, способность контролировать перенаправление метаболизма глюкозы по пентозофосфатному пути в астроцитах может иметь большой терапевтический потенциал для лечения поврежденной ткани мозга после ишемии-реперфузии. Так, было установлено, что активаторы Nrf2 тормозят провоспалительные реакции астроцитов после ишемии головного мозга и оказывают нейропротекторное действие [65, 76].

В заключение, современные данные свидетельствуют о том, что формированию противовоспалительного фенотипа у микроглии и астроцитов сопутствует замедление гликолитического пути. Кроме этого, у микроглии наблюдается активация окислительного фосфорилирования, хотя специфический механизм поляризации микроглии в сторону фенотипа M2 до сих пор остается невыясненным.

#### **Метаболизм жирных кислот при нейровоспалении**

В жизнедеятельности всех организмов ЖК играют важную роль в качестве структурных компонентов мембранных липидов, предшественников сигнальных молекул и субстратов для энергетического обмена [141]. Современные исследования показывают, что изменения в метаболизме ЖК также участвуют в формировании фенотипов глиальных клеток. ЖК подразделяются на два типа в зависимости от наличия в них двойных связей: насыщенные и ненасыщенные.

Последние разделяют на мононенасыщенные и полиненасыщенные ЖК, содержащие одну и более двойных связей соответственно. Каждый из этих типов по-разному может участвовать в поляризации глиальных клеток.

Провоспалительные стимулы приводят к усилению синтеза ЖК в клетках микроглии за счет ускорения переноса из митохондрий в цитоплазму лимонной кислоты и ее превращения соответствующими ферментами в ацетил-КоА [51] (рис. 2). Как обсуждалось ранее, усиление пентозофосфатного пути у M1 микроглии способствует восстановлению НАДФ, который является кофактором для синтеза ЖК и липидов, что в конечном итоге способствует поддержанию провоспалительного фенотипа [38]. При стимуляции микроглии липополисахаридом наблюдается повышение уровня малонил-КоА, который предотвращает конъюгацию ЖК с карнитином в цитоплазме за счет регуляции фермента карнитин ацилтрансферазы. В результате ЖК, которые не сформировали соответствующие ацилкарнитины, не могут попасть в митохондрии для дальнейшего окисления, что может приводить к замедлению окислительного фосфорилирования [37]. Было также показано, что L-карнитин, который помогает транспортировать ЖК в митохондрии, предотвращает развитие нейровоспаления, вызванного активацией микроглии [41].

В ряде работ было продемонстрировано, что внеклеточные насыщенные ЖК способны активировать микроглию и запускать провоспалительные реакции [30, 31, 139]. Также после активации микроглии наблюдается повышение уровня насыщенных ЖК, что может свидетельствовать об их вовлеченности в воспалительные ответы [15]. В присутствии насыщенных пальмитиновой и стеариновой кислот, а также мононенасыщенной олеиновой кислоты, стимулированные липополисахаридом клетки микроглии демонстрировали повышенную секрецию матриксной металлопротеиназы-9 и провоспалительного цитокина IL-6 [15]. Под действием мононенасыщенных ЖК наблюдалось значительное повышение экспрессии фактора некроза опухолей в микроглии, тогда как в присутствии насыщенных ЖК изменения экспрессии были невыраженными [15]. По данным ряда работ, насыщенные ЖК могут усиливать провоспалительную активацию микроглии за счет положительной регуляции сигнальных путей, ассоциированных с TLR4 и NF-κB, а также процессов образования активных форм кислорода и оксида азота [30, 31, 139].

Противовоспалительный фенотип микроглии характеризуется повышенным поглощением и окислением ЖК, что может быть связано с повышенной экспрессией липопротеинлипа-



зы, гидролизующей триглицериды, являющиеся источником свободных ЖК [14, 153]. Блокада липопротеинлипазы закономерно приводила к снижению поглощения липидов, а также к уменьшению экспрессии генов, ассоциированных с М2-фенотипом. В частности, наблюдалось значительное снижение экспрессии гена *Arg-1*, кодирующего фермент аргиназу-1, превращающий аргинин в полиамины, необходимые для восстановления тканевых повреждений [25, 90]. Также происходило снижение экспрессии гена *YM-1*, кодирующего хитиназа-3-подобный белок. Данный белок представляет собой секретируемый лектин, который связывается с гепарансульфатом и предотвращает деградацию внеклеточного матрикса. Поляризация в М1-фенотип подтверждалась также увеличением экспрессии воспалительных цитокинов и индуцируемой NO-синтазы [14]. Кроме этого, в клетках микроглии экспрессируется ацил-КоА синтаза, которая использует в качестве субстрата ЖК. Образующийся под действием данного фермента ацил-КоА за счет  $\beta$ -окисления превращается в ацетил-КоА, который может поступать в цикл трикарбоновых кислот, стимулируя окислительное фосфорилирование [153] (рис. 2).

Важную роль в репрограммировании клеток микроглии в М2-фенотип играют полиненасыщенные ЖК, которые могут ингибировать липогенез и гликолиз, снижая экспрессию генов, ответственных за транспорт глюкозы и синтез липидов, что приводит к метаболическому сдвигу в клетках с гликолиза на окислительное фосфорилирование [56, 93]. Было показано, что докозагексаеновая кислота (22:6,  $\omega$ 3) и эйкозапентаеновая (22:5,  $\omega$ 3) кислота снижали секрецию провоспалительных медиаторов и стимулировали фагоцитоз в клетках микроглии, что также сопровождалось изменением экспрессии генов, обеспечивающих поляризацию в М2-фенотип [54]. В другой работе было установлено, что докозагексаеновая кислота может существенно ослаблять продукцию оксида азота, накопление липидных капель и препятствовать снижению митохондриальной функции в клетках микроглии, подвергнутых воздействию липополисахаридом [19]. Также введение докозагексаеновой кислоты после окклюзии средней мозговой артерии у мышей способствовало восстановлению тканей мозга и снижению функционального дефицита, в частности за счет потенцирования фенотипа М2 микроглии [54]. В совокупности эти данные свидетельствуют о том, что ЖК служат сигналами, которые участвуют в формировании фенотипов и определяют функции микроглии. Как правило, полиненасыщенные ЖК поддерживают переход микроглии

к противовоспалительному фенотипу, в то время как насыщенные ЖК поддерживают их провоспалительную активность.

Формирование реактивного фенотипа астроцитов также может сопровождаться изменением метаболизма ЖК. Окисление ЖК может отчасти компенсировать энергетические затраты в головном мозге за счет дополнительного стимулирования окислительного фосфорилирования, и недавние исследования показали, что этот процесс происходит преимущественно в астроцитах [33]. Во время ишемии усиление утилизации ЖК реактивными астроцитами за счет  $\beta$ -окисления может играть решающую роль в защите нейронов от повреждений [113]. ЖК транспортируются в клетки специфическими переносчиками или белками, связывающими ЖК (FABP), среди которых FABP7 является преобладающей изоформой в головном мозге и в основном экспрессируется в астроцитах [153]. FABP7 может оказывать противоположное действие на формирование астроцитарных фенотипов. С одной стороны, было показано, что усиление экспрессии FABP7 провоцирует формирование нейротоксического фенотипа у астроцитов [62], тогда как данные других работ свидетельствуют о том, что FABP7 играет важную роль в реактивной пролиферации астроцитов после повреждения ЦНС [59], обеспечивает поддержание морфологии дендритов и синаптической передачи, а также способствует образованию липидных капель, где накапливаются ЖК [34]. Липидные капли — динамичные образования, сформированные гидрофобным ядром из триглицеридов и эфиров холестерина, которое покрыто монослоем фосфолипидов и различными регуляторными белками, которые участвуют в передаче клеточных сигналов, энергетическом обмене и иммунных ответах [96]. Было показано, что при гиперактивации нейронов образуются ЖК, избыток которых может оказывать нейротоксическое действие. Однако астроциты способны нейтрализовать этот эффект за счет транспорта и накопления ЖК в липидных каплях, с последующей их утилизацией за счет  $\beta$ -окисления [52].

В модели нейровоспаления *in vitro*, после стимуляции липополисахаридом наблюдалось повышение уровня ряда ЖК в астроцитах, что согласовывалось с повышением экспрессии гена фосфолипазы A2. Также отмечалось повышение уровня докозагексаеновой и арахидоновой кислот после обработки астроцитов липополисахаридом. При этом уровни насыщенных кислот, пальмитиновой и стеариновой, не изменялись [1]. Специфическое выделение астроцитами полиненасыщенных ЖК в условиях воспаления может оказывать нейропротекторное

действие, поскольку, как обсуждалось выше, в присутствии докозагексаеновой кислоты клетки микроглии поляризуются в противовоспалительный фенотип M2. В другой работе было показано, что полиненасыщенные ЖК препятствовали индуцированному гипоксией повышению экспрессии провоспалительных генов: *IL-1 $\beta$* , *Hif-1 $\alpha$* , циклооксигеназы-2 и синтазы оксида азота в астроцитах [150]. Таким образом, полиненасыщенные ЖК способны модулировать функции астроцитов и микроглии и демонстрируют нейропротекторный и противовоспалительный потенциал в условиях ишемии нервной ткани.

#### **Аминокислоты в регуляции фенотипов микроглии и астроцитов**

Метаболизм аминокислот также может играть важную роль в изменении фенотипа глиальных клеток. Аминокислоты в нервной системе играют жизненно важную роль, как нейромедиаторы или их предшественники [47]. Одной из важнейших функций астроцитов является регуляция гомеостаза аминокислот и нейромедиаторов, таких как глутамат, глицин и гамма-аминомасляная кислота, что необходимо для поддержания функциональной активности нейронов в физиологических условиях и при ишемии [120]. На сегодняшний день отсутствуют данные о роли аминокислот в репрограммировании астроцитов в реактивный фенотип, тогда как исследования на клетках микроглии показали, что ряд аминокислот и изменение активности путей их метаболических превращений могут приводить к различной поляризации фенотипов.

Характерной особенностью фенотипа микроглии M2 является высокая экспрессия фермента аргиназы-1, которая преобразует аминокислоту аргинин в пролин и полиамины [58, 80]. Недавние исследования показали, что аргинин может оказывать нейропротекторное действие в модели ишемии-реперфузии, за счет подавления воспалительной активности клеток микроглии [21]. Аргинин является субстратом не только для аргиназы-1, но и для индуцируемой синтазы оксида азота, которая может принимать участие в регуляции метаболической активности клеток микроглии [55] (рис. 2). Имеются данные о том, что поляризация микроглии в фенотип M1, происходит при участии синтазы оксида азота, при активации которой усиливается продукция NO, а также секреция воспалительных цитокинов [121]. Таким образом, изменение баланса между активностью аргиназы-1 и синтазы оксида азота может быть ключевым фактором в переключении фенотипов клеток микроглии.

Еще одной аминокислотой, способной оказывать нейропротекторное действие в моделях ишемического повреждения головного мозга,

является глицин [155]. Было установлено, что терапия глицином замедляет индуцированное ишемией воспаление за счет поляризации клеток микроглии в фенотип M2 [78]. Авторы показали, что под действием глицина может происходить подавление фосфатазы PTEN и активация киназы Akt, которая ингибирует передачу сигнала по пути NF- $\kappa$ B/p65/Hif-1 $\alpha$ , что приводит к подавлению провоспалительной активности [78]. Таким образом, глицин способен модулировать поляризацию микроглии, что косвенно препятствует гибели нейронов и способствует функциональному восстановлению нервной ткани (рис. 2).

В отличие от глицина, гомоцистеин усугублял повреждения, вызванные окклюзией среднемозговой артерии, за счет активации микроглии, и усиления продукции воспалительных цитокинов, включая TNF и IL-6 [22]. Отдельной группой аминокислот являются аминокислоты с разветвленной цепью (валин, лейцин, изолейцин), которые демонстрировали способность подавлять активацию микроглии, индуцированную ЛПС [118]. При этом наблюдалось снижение продукции NO, IL-1 и TNF и повышение экспрессии IL-10 и маннозного рецептора C-типа 1 (MRC-1), что может свидетельствовать о поляризации в фенотип M2. Интересно, что в данной модели не происходило увеличения экспрессии и активности аргиназы-1, что предположительно свидетельствует о формировании альтернативного фенотипа M2 под действием данных аминокислот [118].

Ранее было показано, что в микроглии и макрофагах, под действием провоспалительных стимулов, наблюдается активное поглощение глутамата, который впоследствии превращается в глутамат. Внутриклеточный глутамат далее превращается в  $\alpha$ -кетоглутарат, который поступает в цикл трикарбоновых кислот, что способствует образованию сукцината. Глутамат может превращаться в гамма-аминомасляную кислоту, которая также используется для получения сукцината [100]. Таким образом, оба пути метаболизма глутамата/глутамата приводят к повышению концентрации сукцината в микроглии. Было установлено, что накопление сукцината в микроглии во время воспаления усиливает экспрессию провоспалительных генов и продукцию активных форм кислорода митохондриями [129, 130]. В другом исследовании было продемонстрировано, что при недостатке глюкозы микроглия может поглощать глутамин и переключаться на глутаминолиз mTOR-зависимым образом. Это метаболическое репрограммирование эффективно снижает провоспалительную активацию, сохраняет биоэнергетическую функцию митохондрий после гипоксии и депривации глюкозы [85]

и ослабляет воспалительные реакции, опосредованные микроглией [86].

Метаболизм глутамата также может быть связан с функциональными и фенотипическими преобразованиями микроглии. Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в ЦНС и играет ключевую роль в патогенезе ишемического инсульта, когда его избыточное выделение оказывает нейротоксическое действие [5, 66, 128, 148]. Внеклеточный глутамат попадает в клетки микроглии через глутаматный транспортер (GLT-1) и далее преобразуется в глутамин [95]. Было показано, что под действием липополисахарида в клетках линии микроглии N9 и клетках первичных культур микроглии мыши происходит повышение экспрессии фермента глутаминсинтетазы, которая преобразует глутамат в глутамин. Блокада фермента в условиях воспалительной стимуляции приводила к потенцированию выделения провоспалительных факторов, таких как простагландин E<sub>2</sub>, IL-6 и IL-12. Также наблюдалось повышение уровня активных форм кислорода и оксида азота. Таким образом, глутаминсинтаза и глутамин играют существенную роль в контроле активации микроглии в ответ на провоспалительные стимулы [99].

Важно отметить, что в клетках микроглии при ишемии может повышаться активность фермента глутаминазы, которая катализирует превращение глутамина в глутамат. В модели фокальной ишемии у крыс было показано повышение количества глутаминазы-1 в тканях мозга и непосредственно в клетках активированной микроглии, а также усиление секреции провоспалительных экзосом. Роль глутаминазы-1 в активации микроглии и нейровоспалении была подтверждена применением специфического ингибитора CB839, введение которого в течение семи дней после ишемического воздействия приводило к значительному снижению экспрессии провоспалительных маркеров и секреции провоспалительных экзосом, а также уменьшению размеров очага инфаркта [39]. Это позволяет предположить, что применение ингибиторов глутаминазы-1 имеет терапевтический потенциал для лечения нейровоспаления.

Регулирование гомеостаза нейромедиаторов является одной из важнейших функций астроцитов в ЦНС, поскольку они активно поглощают нейромедиаторы, высвобождаемые из синапсов, включая глутамат, ГАМК и глицин [120]. При повышенном выделении глутамата во время ишемии, астроциты могут играть роль буферной системы, удаляющей избыток нейромедиатора из межклеточного пространства за счет специфических белков-переносчиков GLAST и GLT-1 [2]. Поглощенный астроцитами глутамат может

расщепляться до лактата, доставляемого нейронам [125], или превращаться в  $\alpha$ -кетоглутарат, используемый в качестве субстрата цикла трикарбоновых кислот для стимуляции окислительного фосфорилирования [123]. В присутствии глутамата также наблюдалась стимуляция пентозофосфатного пути, что может приводить к активации системы антиоксидантной защиты астроцитов [123]. Астроциты с помощью глутаминсинтазы также могут преобразовывать потребляемый глутамат в глутамин, который попадает в нейроны, обеспечивая ресинтез глутамата или ГАМК [10, 11]. Интересно, что концентрация внеклеточного глутамата критически влияет на способность астроцитов превращать глутамат в глутамин или использовать его в окислительном метаболизме. При концентрации внеклеточного глутамата выше 0,2 мМ происходит стимуляция окислительного метаболизма, тогда как при концентрациях ниже этого значения наблюдается превращение глутамата в глутамин, который может транспортироваться нейронам [84]. Ишемия мозга может приводить к значительному снижению экспрессии и активности переносчиков глутамата в астроцитах [147]. На поздних стадиях ишемии перенос глутамата в астроциты нарушается из-за острой нехватки энергии, что приводит к развитию глутаматной нейротоксичности и снижению жизнеспособности нейронов. В ряде работ было показано, что усиление экспрессии транспортера глутамата GLT-1 различными препаратами оказывало нейропротекторное действие и уменьшало размер повреждений после ишемии мозга [26, 70, 110]. Таким образом, модулирование метаболизма аминокислот в микроглии и астроцитах может рассматриваться в качестве потенциальной терапевтической стратегии, заключающейся как в репрограммировании нейропротекторных фенотипов, так и в активации транспорта и метаболизма аминокислот, оказывающих нейротоксическое действие.

## Заключение

В последнее время астроциты и микроглия, являющиеся неотъемлемыми компонентами нервной ткани, все чаще становятся объектами исследований в качестве потенциальных терапевтических мишеней для лечения последствий ишемии мозга. В результате воздействия таких патологических факторов, как гипоксия, окислительный стресс и нарушение энергетического обмена микроглия и астроциты претерпевают фенотипические изменения, сопровождающиеся метаболическим репрограммированием, во многом отражающим энергетические потребности клеток в данных условиях. Данные перестройки участвуют в развитии нейровоспалительных про-

цессов, регуляция которых представляется исключительно важной для поддержания нервной ткани после ишемического воздействия. Формирование провоспалительного фенотипа микроглии характеризуется повышением потребления глюкозы и ускорением гликолиза, активацией пентозофосфатного пути и синтеза ЖК. Изменение на противовоспалительный фенотип сопровождается переключением на окислительное фосфорилирование и окислительный метаболизм ЖК. В условиях ишемии астроциты также претерпевают метаболические перестройки, характеризующиеся изменением активности гликолиза, а также метаболизма гликогена, глутамата и ЖК. Однако роль этих процессов в формировании разнообразных фенотипов астроцитов и микроглии и развитии процессов нейровоспаления при ишемии мозга остается малоизученной.

Способность влиять на фенотипическую поляризацию и функциональную активность глиальных клеток путем метаболического репрограммирования представляется привлекательной стратегией в лечении ишемического инсульта, а также нейродегенеративных заболеваний. В этой связи, необходимо обозначить проблемы, требующие разрешения для дальнейшего развития данного направления исследований. На сегодняшний день нет полной картины изменений активности метаболических путей и состава метаболитов при метаболическом репрограммировании в популяциях клеток нервной ткани. Поскольку исследования на тканевом или системном уровне дают представление о совокупных изменениях метаболизма, представляется перспективным проведение исследований метаболической активности отдельных клеточных популяций или единичных клеток при моделировании патологических условий. Отсутствуют данные о динамике изменений метаболизма глиальных клеток и нейронов на различных этапах ишемии и реперфузии, а также о возможном вкладе данных

изменений в регуляцию процессов метаболического репрограммирования. Важным вопросом является установление роли метаболитов в межклеточных коммуникациях, их влиянии на пути внутриклеточной сигнализации, обеспечивающей изменение экспрессии генов, которые участвуют в формировании реактивных фенотипов. Выявление изменений активности метаболических путей и их метаболитов в нервных клетках, ставит вопрос о том, какие изменения могут играть защитную или деструктивную роль и как торможение или активация изменившихся метаболических путей может способствовать защите от ишемического повреждения нервной ткани. Ответ на данный вопрос может способствовать вычленению в метаболических путях потенциальных терапевтических мишеней для лечения ишемического инсульта.

Решению данных проблем может способствовать интенсивное развитие омиксных технологий. Наблюдающееся в последнее время усовершенствование инструментальной базы, используемой в метаболомных подходах, позволяет проводить профилирование и идентификацию большого количества метаболитов. Также в последнее время, обосновано развиваются подходы, позволяющие комплексно фиксировать изменения на метаболомном, транскриптомном и протеомном уровне. Данная стратегия исследований, несомненно, имеет перспективу, поскольку потенциально позволяет сформировать целостную картину молекулярных механизмов, реализуемых в норме и патологии, и открывает новые возможности в терапии ишемического инсульта.

## Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность академику РАН С.А. Недоспасову за критические замечания и рекомендации при обсуждении материалов данного обзора.

## Список литературы / References

1. Aizawa F., Nishinaka T., Yamashita T., Nakamoto K., Koyama Y., Kasuya F., Tokuyama S. Astrocytes release polyunsaturated fatty acids by lipopolysaccharide stimuli. *Biol. Pharm. Bull.*, 2016, Vol. 39, no. 7, pp. 1100-1106.
2. Anderson C.M., Bridges R.J., Chamberlin A.R., Shimamoto K., Yasuda-Kamatani Y., Swanson R.A. Differing effects of substrate and non-substrate transport inhibitors on glutamate uptake reversal. *J. Neurochem.*, 2001, Vol. 79, no. 6, pp. 1207-1216.
3. Baik S.H., Kang S., Lee W., Choi H., Chung S., Kim J.I., Mook-Jung I. A breakdown in metabolic reprogramming causes microglia dysfunction in Alzheimer's disease. *Cell Metab.*, 2019, Vol. 30, no. 3, pp. 493-507.e6.
4. Bak L.K., Schousboe A., Waagepetersen H.S. The glutamate/GABA-glutamine cycle: aspects of transport, neurotransmitter homeostasis and ammonia transfer. *J. Neurochem.*, 2006, Vol. 98, no. 3, pp. 641-653.
5. Bak L.K., Walls A.B., Schousboe A., Waagepetersen H.S. Astrocytic glycogen metabolism in the healthy and diseased brain. *J. Biol. Chem.*, 2018, Vol. 293, no. 19, pp. 7108-7116.



6. Bernier L.-P., York E.M., Kamyabi A., Choi H.B., Weilingner N.L., MacVicar B.A. Microglial metabolic flexibility supports immune surveillance of the brain parenchyma. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 1559. doi: 10.1038/s41467-020-15267-z.
7. Bolanos J., Garcia-Nogales P., Almeida A. Provoking neuroprotection by peroxynitrite. *Curr. Pharm. Des.*, 2004, Vol. 10, no. 8, pp. 867-877.
8. Borbor M., Yin D., Brockmeier U., Wang C., Doeckel M., Pillath-Eilers M., Kaltwasser B., Hermann D.M., Dzyubenko E. Neurotoxicity of ischemic astrocytes involves STAT3 – mediated metabolic switching and depends on glycogen usage. *Glia*, 2023, Vol. 71, no. 6, pp. 1553-1569.
9. Bröer A., Albers A., Setiawan I., Edwards R.H., Chaudhry F.A., Lang F., Wagner C.A., Bröer S. Regulation of the glutamine transporter SN1 by extracellular pH and intracellular sodium ions. *J. Physiol.*, 2002, Vol. 539, Pt 1, pp. 3-14.
10. Bröer S., Brookes N. Transfer of glutamine between astrocytes and neurons. *J. Neurochem.*, 2001, Vol. 77, no. 3, pp. 705-719.
11. Brown A.M., Ransom B.R. Astrocyte glycogen and brain energy metabolism. *Glia*, 2007, Vol. 55, no. 12, pp. 1263-1271.
12. Brown A.M., Sickmann H.M., Fosgerau K., Lund T.M., Schousboe A., Waagepetersen H.S., Ransom B.R. Astrocyte glycogen metabolism is required for neural activity during aglycemia or intense stimulation in mouse white matter. *J. Neurosci. Res.*, 2005, Vol. 79, no. 1-2, pp. 74-80.
13. Bruce K.D., Gorkhali S., Given K., Coates A.M., Boyle K.E., Macklin W.B., Eckel R.H. Lipoprotein lipase is a feature of alternatively-activated microglia and may facilitate lipid uptake in the CNS during demyelination. *Front. Mol. Neurosci.*, 2018, Vol. 11, 57. doi: 10.3389/fnmol.2018.00057.
14. Button E.B., Mitchell A.S., Domingos M.M., Chung J.H.-J., Bradley R.M., Hashemi A., Marvyn P.M., Patterson A.C., Stark K.D., Quadraltero J., Duncan R.E. Microglial cell activation increases saturated and decreases monounsaturated fatty acid content, but both lipid species are proinflammatory. *Lipids*, 2014, Vol. 49, no. 4, pp. 305-316.
15. Cai Y., Guo H., Fan Z., Zhang X., Wu D., Tang W., Gu T., Wang S., Yin A., Tao L., Ji X., Dong H., Li Y., Xiong L. Glycogenolysis is crucial for astrocytic glycogen accumulation and brain damage after reperfusion in ischemic stroke. *iScience*, 2020, Vol. 23, no. 5, 101136. doi: 10.1016/j.isci.2020.101136.
16. Candelario-Jalil E., Dijkhuizen R.M., Magnus T. Neuroinflammation, stroke, blood-brain barrier dysfunction, and imaging modalities. *Stroke*, 2022, Vol. 53, no. 5, pp. 1473-1486.
17. Chang J., Qian Z., Wang B., Cao J., Zhang S., Jiang F., Kong R., Yu X., Cao X., Yang L., Chen H. Transplantation of A2 type astrocytes promotes neural repair and remyelination after spinal cord injury. *Cell Commun. Signal.*, 2023, Vol. 21, no. 1, 37. doi: 10.1186/s12964-022-01036-6.
18. Chang P.K.-Y., Khatchadourian A., McKinney R.A., Maysinger D. Docosahexaenoic acid (DHA): a modulator of microglia activity and dendritic spine morphology. *J. Neuroinflammation*, 2015, Vol. 12, no. 1, 34. doi: 10.1186/s12974-015-0244-5.
19. Chen J., Zhang D.-M., Feng X., Wang J., Qin Y.Y., Zhang T., Huang Q., Sheng R., Chen Z., Li M., Qin Z.H. TIGAR inhibits ischemia/reperfusion-induced inflammatory response of astrocytes. *Neuropharmacology*, 2018, Vol. 131 pp. 377-388.
20. Chen S.-F., Pan M.-X., Tang J.-C., Cheng J., Zhao D., Zhang Y., Liao H.B., Liu R., Zhuang Y., Zhang Z.F., Chen J., Lei R.X., Li S.F., Li H.T., Wang Z.F., Wan Q. Arginine is neuroprotective through suppressing HIF-1 $\alpha$ /LDHA-mediated inflammatory response after cerebral ischemia/reperfusion injury. *Mol. Brain*, 2020, Vol. 13, no. 1, 63. doi: 10.1186/s13041-020-00601-9.
21. Chen S., Dong Z., Cheng M., Zhao Y., Wang M., Sai N., Wang X., Liu H., Huang G., Zhang X. Homocysteine exaggerates microglia activation and neuroinflammation through microglia localized STAT3 overactivation following ischemic stroke. *J. Neuroinflammation*, 2017, Vol. 14, no. 1, 187. doi: 10.1186/s12974-017-0963-x.
22. Cheng S.-C., Quintin J., Cramer R.A., Shepardson K.M., Saeed S., Kumar V., Giamarellos-Bourboulis E.J., Martens J.H.A., Rao N.A., Aghajani-refah A., Manjeri G.R., Li Y., Ifrim D.C., Arts R.J.W., van der Veer B.M.J.W., Deen P.M.T., Logie C., O'Neill L.A., Willems P., van de Veerdonk F.L., van der Meer J.W.M., Ng A., Joosten L.A.B., Wijmenga C., Stunnenberg H.G., Xavier R.J., Netea M.G. mTOR- and HIF-1 $\alpha$ -mediated aerobic glycolysis as metabolic basis for trained immunity. *Science*, 2014, Vol. 345, no. 6204, 1250684. doi: 10.1126/science.1250684.
23. Cheng X., Yang Y.-L., Li W.-H., Liu M., Zhang S.S., Wang Y.H., Du G.H. Dynamic alterations of brain injury, functional recovery, and metabolites profile after cerebral ischemia/reperfusion in rats contributes to potential biomarkers. *J. Mol. Neurosci.*, 2020, Vol. 70, no. 5, pp. 667-676.
24. Cherry J.D., Olschowka J.A., O'Banion M.K. Neuroinflammation and M2 microglia: the good, the bad, and the inflamed. *J. Neuroinflammation*, 2014, Vol. 11, no. 1, 98. doi: 10.1186/1742-2094-11-98.
25. Chu K., Lee S.-T., Sinn D.-I., Ko S.-Y., Kim E.H., Kim J.M., Kim S.J., Park D.K., Jung K.H., Song E.C., Lee S.K., Kim M., Roh J.K. Pharmacological Induction of Ischemic Tolerance by Glutamate Transporter-1 (EAAT2) Upregulation. *Stroke*, 2007, Vol. 38, no. 1, pp. 177-182.

26. Clausen B.H., Lambertsen K.L., Dagnæs-Hansen F., Babcock A.A., von Linstow C.U., Meldgaard M., Kristensen B.W., Deierborg T., Finsen B. Cell therapy centered on IL-1Ra is neuroprotective in experimental stroke. *Acta Neuropathol.*, 2016, Vol. 131, no. 5, pp. 775-791.
27. De Simone R., Vissicchio F., Mingarelli C., De Nuccio C., Visentin S., Ajmone-Cat M.A., Minghetti L. Branched-chain amino acids influence the immune properties of microglial cells and their responsiveness to pro-inflammatory signals. *Biochim. Biophys. Acta*, 2013, Vol. 1832, no. 5, pp. 650-659.
28. Denko N.C. Hypoxia, HIF1 and glucose metabolism in the solid tumour. *Nat. Rev. Cancer*, 2008, Vol. 8, no. 9, pp. 705-713.
29. Dodson M., de la Vega M.R., Cholanians A.B., Schmidlin C.J., Chapman E., Zhang D.D. Modulating NRF2 in Disease: Timing Is Everything. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 2019, Vol. 59, no. 1, pp. 555-575.
30. dos Santos I.C., Dias M.C., Gomes-Leal W. Microglial activation and adult neurogenesis after brain stroke. *Neural Regen. Res.*, 2021, Vol. 16, no. 3, 456. doi: 10.4103/1673-5374.291383.
31. Duffy C.M., Xu H., Nixon J.P., Bernlohr D.A., Butterick T.A. Identification of a fatty acid binding protein4-UCP2 axis regulating microglial mediated neuroinflammation. *Mol. Cell. Neurosci.*, 2017, Vol. 80 pp. 52-57.
32. Duffy C.M., Yuan C., Wisdorf L.E., Billington C.J., Kotz C.M., Nixon J.P., Butterick T.A. Role of orexin A signaling in dietary palmitic acid-activated microglial cells. *Neurosci. Lett.*, 2015, Vol. 606, pp. 140-144.
33. Dwivedi D., Megha K., Mishra R., Mandal P.K. Glutathione in brain: overview of its conformations, functions, biochemical characteristics, quantitation and potential therapeutic role in brain disorders. *Neurochem. Res.*, 2020, Vol. 45, no. 7, pp. 1461-1480.
34. Ebert D., Haller R.G., Walton M.E. Energy contribution of octanoate to intact rat brain metabolism measured by <sup>13</sup>C nuclear magnetic resonance spectroscopy. *J. Neurosci.*, 2003, Vol. 23, no. 13, pp. 5928-5935.
35. Ebrahimi M., Yamamoto Y., Sharifi K., Kida H., Kagawa Y., Yasumoto Y., Islam A., Miyazaki H., Shimamoto C., Maekawa M., Mitsushima D., Yoshikawa T., Owada Y. Astrocyte-expressed FABP7 regulates dendritic morphology and excitatory synaptic function of cortical neurons. *Glia*, 2016, Vol. 64, no. 1, pp. 48-62.
36. Escartin C., Galea E., Lakatos A., O'Callaghan J.P., Petzold G.C., Serrano-Pozo A., Steinhäuser C., Volterra A., Carmignoto G., Agarwal A., Allen N.J., Araque A., Barbeito L., Barzilay A., Bergles D.E., Bonvento G., Butt A.M., Chen W.-T., Cohen-Salmon M., Cunningham C., Deneen B., De Strooper B., Díaz-Castro B., Farina C., Freeman M., Gallo V., Goldman J.E., Goldman S.A., Götz M., Gutiérrez A., Haydon P.G., Heiland D.H., Hol E.M., Holt M.G., Iino M., Kastanenka K.V., Kettenmann H., Khakh B.S., Koizumi S., Lee C.J., Liddelow S.A., MacVicar B.A., Magistretti P., Messing A., Mishra A., Molofsky A.V., Murai K.K., Norris C.M., Okada S., Olie S.H.R., Oliveira J.F., Panatier A., Parpura V., Pekna M., Pekny M., Pellerin L., Perea G., Pérez-Nievas B.G., Pfrieger F.W., Poskanzer K.E., Quintana F.J., Ransohoff R.M., Riquelme-Perez M., Robel S., Rose C.R., Rothstein J.D., Rouach N., Rowitch D.H., Semyanov A., Sirko S., Sontheimer H., Swanson R.A., Vitorica J., Wanner I.-B., Wood L.B., Wu J., Zheng B., Zimmer E.R., Zorec R., Sofroniew M.V., Verkhratsky A. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions. *Nat. Neurosci.*, 2021, Vol. 24, no. 3, pp. 312-325.
37. Falkowska A., Gutowska I., Goschorska M., Nowacki P., Chlubek D., Baranowska-Bosiacka I. Energy metabolism of the brain, including the cooperation between astrocytes and neurons, especially in the context of glycogen metabolism. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, Vol. 16, no. 11, pp. 25959-25981.
38. Foster D.W. Malonyl-CoA: the regulator of fatty acid synthesis and oxidation. *J. Clin. Invest.*, 2012, Vol. 122, no. 6, pp. 1958-1959.
39. Gaber T., Strehl C., Buttgerit F. Metabolic regulation of inflammation. *Nat. Rev. Rheumatol.*, 2017, Vol. 13, no. 5, pp. 267-279.
40. Gao G., Li C., Zhu J., Wang Y., Huang Y., Zhao S., Sheng S., Song Y., Ji C., Li C., Yang X., Ye L., Qi X., Zhang Y., Xia X., Zheng J.C. Glutaminase 1 regulates neuroinflammation after cerebral ischemia through enhancing microglial activation and pro-inflammatory exosome release. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 161. doi: 10.3389/fimmu.2020.00161.
41. Ghosh S., Castillo E., Frias E.S., Swanson R.A. Bioenergetic regulation of microglia. *Glia*, 2018, Vol. 66, no. 6, pp. 1200-1212.
42. Gill E.L., Raman S., Yost R.A., Garrett T.J., Vedam-Mai V. l-Carnitine inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production of SIM-A9 microglia cells. *ACS Chem. Neurosci.*, 2018, Vol. 9, no. 5, pp. 901-905.
43. Gimeno-Bayón J., López-López A., Rodríguez M.J., Mahy N. Glucose pathways adaptation supports acquisition of activated microglia phenotype. *J. Neurosci. Res.*, 2014, Vol. 92, no. 6, pp. 723-731.
44. Guo H., Fan Z., Wang S., Ma L., Wang J., Yu D., Zhang Z., Wu L., Peng Z., Liu W., Hou W., Cai Y. Astrocytic A1/A2 paradigm participates in glycogen mobilization mediated neuroprotection on reperfusion injury after ischemic stroke. *J. Neuroinflammation*, 2021, Vol. 18, no. 1, 230. doi: 10.1186/s12974-021-02284-y.
45. Hardie D.G. AMP-activated/SNF1 protein kinases: conserved guardians of cellular energy. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2007, Vol. 8, no. 10, pp. 774-785.
46. He C., Zhou C., Kennedy B.K. The yeast replicative aging model. *Biochim. Biophys. Acta*, 2018, Vol. 1864, no. 9, pp. 2690-2696.

47. Holland R., McIntosh A.L., Finucane O.M., Mela V., Rubio-Araiz A., Timmons G., McCarthy S.A., Gun'ko Y.K., Lynch M.A. Inflammatory microglia are glycolytic and iron retentive and typify the microglia in APP/PS1 mice. *Brain. Behav. Immun.*, 2018, Vol. 68, pp. 183-196.
48. Hu J., Baydyuk M., Huang J.K. Impact of amino acids on microglial activation and CNS remyelination. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2022, Vol. 66, 102287. doi: 10.1016/j.coph.2022.102287.
49. Hu X., Li P., Guo Y., Wang H., Leak R.K., Chen S., Gao Y., Chen J. Microglia/macrophage polarization dynamics reveal novel mechanism of injury expansion after focal cerebral ischemia. *Stroke*, 2012, Vol. 43, no. 11, pp. 3063-3070.
50. Hu Y., Mai W., Chen L., Cao K., Zhang B., Zhang Z., Liu Y., Lou H., Duan S., Gao Z. mTOR-mediated metabolic reprogramming shapes distinct microglia functions in response to lipopolysaccharide and ATP. *Glia*, 2020, Vol. 68, no. 5, pp. 1031-1045.
51. Iizumi T., Takahashi S., Mashima K., Minami K., Izawa Y., Abe T., Hishiki T., Suematsu M., Kajimura M., Suzuki N. A possible role of microglia-derived nitric oxide by lipopolysaccharide in activation of astroglial pentose-phosphate pathway via the Keap1/Nrf2 system. *J. Neuroinflammation*, 2016, Vol. 13, no. 1, 99. doi: 10.1186/s12974-016-0564-0.
52. Infantino V., Convertini P., Cucci L., Panaro M.A., Di Noia M.A., Calvello R., Palmieri F., Iacobazzi V. The mitochondrial citrate carrier: a new player in inflammation. *Biochem. J.*, 2011, Vol. 438, no. 3, pp. 433-436.
53. Ioannou M.S., Jackson J., Sheu S.-H., Chang C.-L., Weigel A.V., Liu H., Amalia Pasolli H., Xu C.S., Pang S., Matthies D., Hess H.F., Lippincott-Schwartz J., Liu Z. Neuron-astrocyte metabolic coupling protects against activity-induced fatty acid toxicity. *Cell*, 2019, Vol. 177, no. 6, pp. 1522-1535.e14.
54. Jiang T., Luo J., Pan X., Zheng H., Yang H., Zhang L., Hu X. Physical exercise modulates the astrocytes polarization, promotes myelin debris clearance and remyelination in chronic cerebral hypoperfusion rats. *Life Sci.*, 2021, Vol. 278, 119526. doi: 10.1016/j.lfs.2021.119526.
55. Jiang X., Pu H., Hu X., Wei Z., Hong D., Zhang W., Gao Y., Chen J., Shi Y. A post-stroke therapeutic regimen with omega-3 polyunsaturated fatty acids that promotes white matter integrity and beneficial microglial responses after cerebral ischemia. *Transl. Stroke Res.*, 2016, Vol. 7, no. 6, pp. 548-561.
56. Jobgen W.S., Fried S.K., Fu W.J., Meininger C.J., Wu G. Regulatory role for the arginine-nitric oxide pathway in metabolism of energy substrates. *J. Nutr. Biochem.*, 2006, Vol. 17, no. 9, pp. 571-588.
57. Jump D.B., Clarke S.D. Regulation of gene expression by dietary fat. *Annu. Rev. Nutr.*, 1999, Vol. 19, no. 1, pp. 63-90.
58. Jurcau A., Simion A. Neuroinflammation in cerebral ischemia and ischemia/reperfusion injuries: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 23, no. 1, 14. doi: 10.3390/ijms23010014.
59. Jurga A.M., Paleczna M., Kuter K.Z. Overview of general and discriminating markers of differential microglia phenotypes. *Front. Cell. Neurosci.*, 2020, Vol. 14, 198. doi: 10.3389/fncel.2020.00198.
60. Kagawa Y., Yasumoto Y., Sharifi K., Ebrahimi M., Islam A., Miyazaki H., Yamamoto Y., Sawada T., Kishi H., Kobayashi S., Maekawa M., Yoshikawa T., Takaki E., Nakai A., Kogo H., Fujimoto T., Owada Y. Fatty acid-binding protein 7 regulates function of caveolae in astrocytes through expression of caveolin-1. *Glia*, 2015, Vol. 63, no. 5, pp. 780-794.
61. Kaushik D.K., Yong V.W. Metabolic needs of brain-infiltrating leukocytes and microglia in multiple sclerosis. *J. Neurochem.*, 2021, Vol. 158, no. 1, pp. 14-24.
62. Kelly B., O'Neill L.A. Metabolic reprogramming in macrophages and dendritic cells in innate immunity. *Cell Res.*, 2015, Vol. 25, no. 7, pp. 771-784.
63. Killoy K.M., Harlan B.A., Pehar M., Vargas M.R. FABP7 upregulation induces a neurotoxic phenotype in astrocytes. *Glia*, 2020, Vol. 68, no. 12, pp. 2693-2704.
64. Klimaszewska-Łata J., Gul-Hinc S., Bielarczyk H., Ronowska A., Zyśk M., Gruzewska K., Pawełczyk T., Szutowicz A. Differential effects of lipopolysaccharide on energy metabolism in murine microglial N9 and cholinergic SN56 neuronal cells. *J. Neurochem.*, 2015, Vol. 133, no. 2, pp. 284-297.
65. Kofuji P., Araque A. Astrocytes and Behavior. *Annu. Rev. Neurosci.*, 2021, Vol. 44, no. 1, pp. 49-67.
66. Kunze R., Urrutia A., Hoffmann A., Liu H., Helluy X., Pham M., Reischl S., Korff T., Marti H.H. Dimethyl fumarate attenuates cerebral edema formation by protecting the blood-brain barrier integrity. *Exp. Neurol.*, 2015, Vol. 266, pp. 99-111.
67. Lai T.W., Zhang S., Wang Y.T. Excitotoxicity and stroke: Identifying novel targets for neuroprotection. *Prog. Neurobiol.*, 2014, Vol. 115, pp. 157-188.
68. Lambertsen K.L., Finsen B., Clausen B.H. Post-stroke inflammation—target or tool for therapy? *Acta Neuropathol.*, 2019, Vol. 137, no. 5, pp. 693-714.
69. Lanza M., Casili G., Campolo M., Paterniti I., Colarossi C., Mare M., Giuffrida R., Caffo M., Esposito E., Cuzzocrea S. Immunomodulatory Effect of Microglia-Released Cytokines in Gliomas. *Brain Sci.*, 2021, Vol. 11, no. 4, 466. doi: 10.3390/brainsci11040466.
70. Lauro C., Limatola C. Metabolic reprogramming of microglia in the regulation of the innate inflammatory response. *Front. Immunol.*, 2020, Vol. 11, 493. doi: 10.3389/fimmu.2020.00493.



71. Lee E.Y., Sidoryk M., Jiang H., Yin Z., Aschner M. Estrogen and tamoxifen reverse manganese-induced glutamate transporter impairment in astrocytes. *J. Neurochem.*, 2009, Vol. 110, no. 2, pp. 530-544.
72. Li B., Liu Y., Liu J., Sun H., Feng Y., Zhang Z., Zhang L. Cerebral multi-autoregulation model based enhanced external counterpulsation treatment planning for cerebral ischemic stroke. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2023, Vol. 43, no. 10, pp. 1764-1778.
73. Li H., Liu P., Zhang B., Yuan Z., Guo M., Zou X., Qian Y., Deng S., Zhu L., Cao X., Tao T., Xia S., Bao X., Xu Y. Acute ischemia induces spatially and transcriptionally distinct microglial subclusters. *Genome Med.*, 2023, Vol. 15, no. 1, 109. doi: 10.1186/s13073-023-01257-5.
74. Li J., Abedi V., Zand R. Dissecting polygenic etiology of ischemic stroke in the era of precision medicine. *J. Clin. Med.*, 2022, Vol. 11, no. 20, 5980. doi: 10.3390/jcm11205980.
75. Li T., Chen X., Zhang C., Zhang Y., Yao W. An update on reactive astrocytes in chronic pain. *J. Neuroinflammation*, 2019, Vol. 16, no. 1, 140. doi: 10.1186/s12974-019-1524-2.
76. Liddel S.A., Gattenplan K.A., Clarke L.E., Bennett F.C., Bohlen C.J., Schirmer L., Bennett M.L., Münch A.E., Chung W.-S., Peterson T.C., Wilton D.K., Frouin A., Napier B.A., Panicker N., Kumar M., Buckwalter M.S., Rowitch D.H., Dawson V.L., Dawson T.M., Stevens B., Barres B.A. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia. *Nature*, 2017, Vol. 541, no. 7638, pp. 481-487.
77. Lin-Holderer J., Li L., Gruneberg D., Marti H.H., Kunze R. Fumaric acid esters promote neuronal survival upon ischemic stress through activation of the Nrf2 but not HIF-1 signaling pathway. *Neuropharmacology*, 2016, Vol. 105 pp. 228-240.
78. Liu M., Xu Z., Wang L., Zhang L., Liu Y., Cao J., Fu Q., Liu Y., Li H., Lou J., Hou W., Mi W., Ma Y. Cottonseed oil alleviates ischemic stroke injury by inhibiting the inflammatory activation of microglia and astrocyte. *J. Neuroinflammation*, 2020, Vol. 17, no. 1, 270. doi: 10.1186/s12974-020-01946-7.
79. Liu R., Liao X.-Y., Pan M.-X., Tang J.-C., Chen S.-F., Zhang Y., Lu P.-X., Lu L.J., Zou Y.-Y., Qin X.-P., Bu L.-H., Wan Q. Glycine exhibits neuroprotective effects in ischemic stroke in rats through the inhibition of M1 microglial polarization via the NF- $\kappa$ B p65/Hif-1 $\alpha$  signaling pathway. *J. Immunol.*, 2019, Vol. 202, no. 6, pp. 1704-1714.
80. Magistretti P.J., Allaman I. Lactate in the brain: from metabolic end-product to signalling molecule. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2018, Vol. 19, no. 4, pp. 235-249.
81. Mantovani A., Biswas S.K., Galdiero M.R., Sica A., Locati M. Macrophage plasticity and polarization in tissue repair and remodelling. *J. Pathol.*, 2013, Vol. 229, no. 2, pp. 176-185.
82. Marcoux J., McArthur D.A., Miller C., Glenn T.C., Villablanca P., Martin N.A., Hovda D.A., Alger J.R., Vespa P.M. Persistent metabolic crisis as measured by elevated cerebral microdialysis lactate-pyruvate ratio predicts chronic frontal lobe brain atrophy after traumatic brain injury. *Crit. Care Med.*, 2008, Vol. 36, no. 10, pp. 2871-2877.
83. Marinelli S., Marrone M.C., Di Domenico M., Marinelli S. Endocannabinoid signaling in microglia. *Glia*, 2023, Vol. 71, no. 1, pp. 71-90.
84. McIntosh A., Mela V., Harty C., Minogue A.M., Costello D.A., Kerskens C., Lynch M.A. Iron accumulation in microglia triggers a cascade of events that leads to altered metabolism and compromised function in APP/PS1 mice. *Brain Pathol.*, 2019, Vol. 29, no. 5, pp. 606-621.
85. McKenna M.C. The glutamate-glutamine cycle is not stoichiometric: Fates of glutamate in brain. *J. Neurosci. Res.*, 2007, Vol. 85, no. 15, pp. 3347-3358.
86. McKenna M.C., Sonnewald U., Huang X., Stevenson J., Zielke H.R. Exogenous glutamate concentration regulates the metabolic fate of glutamate in astrocytes. *J. Neurochem.*, 1996, Vol. 66, no. 1, pp. 386-393.
87. Mehla K., Singh P.K. Metabolic regulation of macrophage polarization in cancer. *Trends Cancer*, 2019, Vol. 5, no. 12, pp. 822-834.
88. Mela V., Mota B.C., Milner M., McGinley A., Mills K.H.G., Kelly Á.M., Lynch M.A. Exercise-induced reprogramming of age-related metabolic changes in microglia is accompanied by a reduction in senescent cells. *Brain. Behav. Immun.*, 2020, Vol. 87, pp. 413-428.
89. Mills E.L., Kelly B., Logan A., Costa A.S.H., Varma M., Bryant C.E., Toulomousis P., Däbritz J.H.M., Gottlieb E., Latorre I., Corr S.C., McManus G., Ryan D., Jacobs H.T., Szibor M., Xavier R.J., Braun T., Frezza C., Murphy M.P., O'Neill L.A. Succinate dehydrogenase supports metabolic repurposing of mitochondria to drive inflammatory macrophages. *Cell*, 2016, Vol. 167, no. 2, pp. 457-470.e13.
90. Morizawa Y.M., Hirayama Y., Ohno N., Shibata S., Shigetomi E., Sui Y., Nabekura J., Sato K., Okajima F., Takebayashi H., Okano H., Koizumi S. Reactive astrocytes function as phagocytes after brain ischemia via ABCA1-mediated pathway. *Nat. Commun.*, 2017, Vol. 8, no. 1, 28. doi: 10.1038/s41467-017-00037-1.
91. Munder M. Arginase: an emerging key player in the mammalian immune system. *Br. J. Pharmacol.*, 2009, Vol. 158, no. 3, pp. 638-651.
92. Muraoka T., Ajioka I. Self-assembling molecular medicine for the subacute phase of ischemic stroke. *Neurochem. Res.*, 2022, Vol. 47, no. 9, pp. 2488-2498.
93. Murphy-Royal C., Johnston A.D., Boyce A.K.J., Diaz-Castro B., Inthorpe A., Perinod G., Zhang O., Stout R.F., Spray D.C., Thompson R.J., Khakh B.S., Bains J.S., Gordon G.R. Stress gates an astrocytic energy reservoir to impair synaptic plasticity. *Nat. Commun.*, 2020, Vol. 11, no. 1, 2014. doi: 10.1038/s41467-020-16668-w



94. Nadjar A. Role of metabolic programming in the modulation of microglia phagocytosis by lipids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fat. Acids*, 2018, Vol. 135, pp. 63-73.
95. Nair S., Sobotka K.S., Joshi P., Gressens P., Fleiss B., Thornton C., Mallard C., Hagberg H. Lipopolysaccharide-induced alteration of mitochondrial morphology induces a metabolic shift in microglia modulating the inflammatory response *in vitro* and *in vivo*. *Glia*, 2019, Vol. 67, no. 6, pp. 1047-1061.
96. Nakajima K., Kanamatsu T., Koshimoto M., Kohsaka S. Microglia derived from the axotomized adult rat facial nucleus uptake glutamate and metabolize it to glutamine *in vitro*. *Neurochem. Int.*, 2017, Vol. 102, pp. 1-12.
97. Olzmann J.A., Carvalho P. Dynamics and functions of lipid droplets. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.*, 2019, Vol. 20, no. 3, pp. 137-155.
98. Orihuela R., McPherson C.A., Harry G.J. Microglial M1/M2 polarization and metabolic states. *Br. J. Pharmacol.*, 2016, Vol. 173, no. 4, pp. 649-665.
99. Owjifard M., Karimi F., Mallahzadeh A., Nabavizadeh S.A., Namavar M.R., Saadi M.I., Hooshmandi E., Salehi M.S., Zafarmand S.S., Bayat M., Karimlou S., Borhani-Haghighi A. Mechanism of action and therapeutic potential of dimethyl fumarate in ischemic stroke. *J. Neurosci. Res.*, 2023, Vol. 101, no. 9, pp. 1433-1446.
100. Palmieri E.M., Menga A., Lebrun A., Hooper D.C., Butterfield D.A., Mazzone M., Castegna A. Blockade of glutamine synthetase enhances inflammatory response in microglial cells. *Antioxid. Redox Signal.*, 2017, Vol. 26, no. 8, pp. 351-363.
101. Palsson-McDermott E.M., O'Neill L.A.J. The Warburg effect then and now: From cancer to inflammatory diseases. *BioEssays*, 2013, Vol. 35, no. 11, pp. 965-973.
102. Patel M.R., Weaver A.M. Astrocyte-derived small extracellular vesicles promote synapse formation via fibulin-2-mediated TGF- $\beta$  signaling. *Cell Rep.*, 2021, Vol. 34, no. 10, 108829. doi: 10.1016/j.celrep.2021.108829
103. Pederson B.A. Structure and regulation of glycogen synthase in the brain. *Adv. Neurobiol.*, 2019, Vol. 23, pp. 83-123.
104. Pellerin L., Magistretti P.J. Glutamate uptake into astrocytes stimulates aerobic glycolysis: a mechanism coupling neuronal activity to glucose utilization. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 1994, Vol. 91, no. 22, pp. 10625-10629.
105. Peng L., Hu G., Yao Q., Wu J., He Z., Law B.Y.-K., Hu G., Zhou X., Du J., Wu A., Yu L. Microglia autophagy in ischemic stroke: A double-edged sword. *Front. Immunol.*, 2022, Vol. 13, 1013311. doi: 10.3389/fimmu.2022.1013311.
106. Qiao H., He X., Zhang Q., Yuan H., Wang D., Li L., Hui Y., Wu Z., Li W., Zhang N. Alpha-synuclein induces microglial migration via PKM2-dependent glycolysis. *Int. J. Biol. Macromol.*, 2019, Vol. 129 pp. 601-607.
107. Ramagiri S., Taliyan R. Remote limb ischemic post conditioning during early reperfusion alleviates cerebral ischemic reperfusion injury via GSK-3 $\beta$ /CREB/ BDNF pathway. *Eur. J. Pharmacol.*, 2017, Vol. 803 pp. 84-93.
108. Ransohoff R.M. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? *Nat. Neurosci.*, 2016, Vol. 19, no. 8, pp. 987-991.
109. Ros S., Schulze A. Balancing glycolytic flux: the role of 6-phosphofructo-2-kinase/fructose 2,6-bisphosphatases in cancer metabolism. *Cancer Metab.*, 2013, Vol. 1, no. 1, 8. doi: 10.1186/2049-3002-1-8.
110. Rossi D.J., Brady J.D., Mohr C. Astrocyte metabolism and signaling during brain ischemia. *Nat. Neurosci.*, 2007, Vol. 10, no. 11, pp. 1377-1386.
111. Rothstein J.D., Patel S., Regan M.R., Haenggeli C., Huang Y.H., Bergles D.E., Jin L., Hoberg M.D., Vidensky S., Chung D.S., Toan S.V., Bruijn L.I., Su Z.-Z., Gupta P., Fisher P.B.  $\beta$ -Lactam antibiotics offer neuroprotection by increasing glutamate transporter expression. *Nature*, 2005, Vol. 433, no. 7021, pp. 73-77.
112. Rubio-Araiz A., Finucane O.M., Keogh S., Lynch M.A. Anti-TLR2 antibody triggers oxidative phosphorylation in microglia and increases phagocytosis of  $\beta$ -amyloid. *J. Neuroinflammation*, 2018, Vol. 15, no. 1, 247. doi: 10.1186/s12974-018-1281-7
113. Sayre N.L., Sifuentes M., Holstein D., Cheng S., Zhu X., Lechleiter J.D. Stimulation of astrocyte fatty acid oxidation by thyroid hormone is protective against ischemic stroke-induced damage. *J. Cereb. Blood Flow Metab.*, 2017, Vol. 37, no. 2, pp. 514-527.
114. Schurr A., Payne R.S. Lactate, not pyruvate, is neuronal aerobic glycolysis end product: An *in vitro* electrophysiological study. *Neuroscience*, 2007, Vol. 147, no. 3, pp. 613-619.
115. Schurr A., Payne R.S., Miller J.J., Rigor B.M. Brain lactate, not glucose, fuels the recovery of synaptic function from hypoxia upon reoxygenation: an *in vitro* study. *Brain Res.*, 1997, Vol. 744, no. 1, pp. 105-111.
116. Scuderi S.A., Ardizzone A., Paterniti I., Esposito E., Campolo M. Antioxidant and Anti-inflammatory Effect of Nrf2 Inducer Dimethyl Fumarate in Neurodegenerative Diseases. *Antioxidants*. 2020, Vol. 9, no. 7, 630. doi: 10.3390/antiox9070630.
117. Shi K., Tian D.-C., Li Z.-G., Ducruet A.F., Lawton M.T., Shi F.-D. Global brain inflammation in stroke. *Lancet Neurol.*, 2019, Vol. 18, no. 11, pp. 1058-1066.
118. Sofroniew M.V. Astrocyte Reactivity: Subtypes, States, and Functions in CNS Innate Immunity. *Trends Immunol.*, 2020, Vol. 41, no. 9, pp. 758-770.
119. Sofroniew M.V., Vinters H.V. Astrocytes: biology and pathology. *Acta Neuropathol.*, 2010, Vol. 119, no. 1, pp. 7-35.

120. Subedi L., Yumnam S. Terpenoids from abies holophylla attenuate LPS-induced neuroinflammation in microglial cells by suppressing the JNK-Related Signaling Pathway. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 2, 965. doi: 10.3390/ijms22020965
121. Sun H.-N., Kim S.-U., Lee M.-S., Kim S.-K., Kim J.-M., Yim M., Yu D.-Y., Lee D.-S. Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate (NADPH) oxidase-dependent activation of phosphoinositide 3-kinase and p38 mitogen-activated protein kinase signal pathways is required for lipopolysaccharide-induced microglial phagocytosis. *Biol. Pharm. Bull.*, 2008, Vol. 31, no. 9, pp. 1711-1715.
122. Takahashi S. Metabolic compartmentalization between astroglia and neurons in physiological and pathophysiological conditions of the neurovascular unit. *Neuropathology*, 2020, Vol. 40, no. 2, pp. 121-137.
123. Takahashi S. Neuroprotective function of high glycolytic activity in astrocytes: common roles in stroke and neurodegenerative diseases. *Int. J. Mol. Sci.*, 2021, Vol. 22, no. 12, 6568. doi: 10.3390/ijms22126568.
124. Takahashi S., Izawa Y., Suzuki N. Astroglial pathology as a loss of astroglial protective function against glycoxidative stress under hyperglycemia. *Rinsho Shinkeigaku*, 2012, Vol. 52, no. 1, pp. 41-51.
125. Tan L.-L., Jiang X.-L., Xu L.-X., Li G., Feng C.-X., Ding X., Sun B., Qin Z.-H., Zhang Z.-B., Feng X., Li M. TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator alleviates hypoxia/ischemia-induced microglial pyroptosis and ischemic brain damage. *Neural Regen. Res.*, 2021, Vol. 16, no. 6, 1037. doi: 10.4103/1673-5374.300453.
126. Tang B.L. Neuroprotection by glucose-6-phosphate dehydrogenase and the pentose phosphate pathway. *J. Cell. Biochem.*, 2019, Vol. 120, no. 9, pp. 14285-14295.
127. Tani H., Dulla C.G., Farzampour Z., Taylor-Weiner A., Huguenard J.R., Reimer R.J. A local glutamate-glutamine cycle sustains synaptic excitatory transmitter release. *Neuron*, 2014, Vol. 81, no. 4, pp. 888-900.
128. Tannahill G.M., Curtis A.M., Adamik J., Palsson-McDermott E.M., Goel G., Frezza C., Bernard N.J., Kelly B., Foley N.H., Zheng L., Gardet A., Tong Z., Jany S.S., Corr S.C., Haneklaus M., Caffrey B.E., Pierce K., Walmsley S., Beasley F.C., Cummins E., Nizet V., Whyte M., Taylor C.T., Lin H., Masters S.L., Gottlieb E., Kelly V.P., Clish C., Auron P.E., Xavier R.J., O'Neill L.A.J. Succinate is an inflammatory signal that induces IL-1 $\beta$  through HIF-1 $\alpha$ . *Nature*, 2013, Vol. 496, no. 7444, pp. 238-242.
129. Tretter L., Patocs A., Chinopoulos C. Succinate, an intermediate in metabolism, signal transduction, ROS, hypoxia, and tumorigenesis. *Biochim. Biophys. Acta*, 2016, Vol. 1857, no. 8, pp. 1086-1101.
130. Tu D., Gao Y., Yang R., Guan T., Hong J.-S., Gao H.-M. The pentose phosphate pathway regulates chronic neuroinflammation and dopaminergic neurodegeneration. *J. Neuroinflammation*, 2019, Vol. 16, no. 1, 255. doi: 10.1186/s12974-019-1659-1.
131. van den Bossche J., Baardman J., Otto N.A., van der Velden S., Neele A.E., van den Berg S.M., Luque-Martin R., Chen H.-J., Boshuizen M.C.S., Ahmed M., Hoeksema M.A., de Vos A.F., de Winther M.P.J. Mitochondrial dysfunction prevents repolarization of inflammatory macrophages. *Cell Rep.*, 2016, Vol. 17, no. 3, pp. 684-696.
132. Vos T., Lim S. S., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi M., Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abbastabar H., Abd-Allah F., Abdelalim A., Abdollahi M., Abdollahpour I., Abolhassani H., Aboyans V., Abrams E.M., Abreu L.G., Abrigo M.R.M., Abu-Raddad L.J., Abushouk A.I., Acebedo A., Ackerman I.N., Adabi M., Adamu A.A., Adebayo O.M., Adeganmbi V., Adelson J.D., Adetokunboh O.O., Adham D., Afshari M., Afshin A., Agardh E.E., Agarwal G., Agesa K.M., Aghaali M., Aghamir S.M.K., Agrawal A., Ahmad T., Ahmadi A., Ahmadi M., Ahmadi H., Ahmadpour E., Akalu T.Y., Akinyemi R.O., Akinyemiju T., Akombi B., Al-Aly Z., Alam K., Alam N., Alam S., Alam T., Alanzi T.M., Albertson S.B., Alcalde-Rabanal J.E., Alema N.M., Ali M., Ali S., Alicandro G., Alijanzadeh M., Alinia C., Alipour V., Aljunid S.M., Alla F., Allebeck P., Almasi-Hashiani A., Alonso J., Al-Raddadi R.M., Altirkawi K.A., Alvis-Guzman N., Alvis-Zakzuk N.J., Amini S., Amini-Rarani M., Aminorroaya A., Amiri F., Amit A.M.L., Amugsi D.A., Amul G.G.H., Anderlini D., Andrei T., Anjomshoa M., Ansari F., Ansari I., Ansari-Moghaddam A., Antonio C.A.T., Antony C.M., Antriyandarti E., Anvari D., Anwer R., Arabloo J., Arab-Zozani M., Aravkin A.Y., Ariani F., Ärnlöv J., Aryal K.K., Arzani A., Asadi-Aliabadi M., Asadi-Pooya A.A., Asghari B., Ashbaugh C., Atnafu D.D., Atre S.R., Ausloos F., Ausloos M., Ayala Quintanilla B.P., Ayano G., Ayanore M.A., Aynalem Y.A., Azari S., Azarian G., Azene Z.N., Babaee E., Badawi A., Bagherzadeh M., Bakhshaei M.H., Bakhtiari A., Balakrishnan S., Balalla S., Balassyano S., Banach M., Banik P.C., Bannick M.S., Bante A.B., Baraki A.G., Barboza M.A., Barker-Collo S.L., Barthelémy C.M., Barua L., Barzegar A., Basu S., Baune B.T., Bayati M., Bazmandegan G., Bedi N., Beghi E., Béjot Y., Bello A.K., Bender R.G., Bennett D.A., Bennitt F.B., Bensenor I.M., Benziger C.P., Berhe K., Bernabe E., Bertolacci G.J., Bhageerathy R., Bhala N., Bhandari D., Bhardwaj P., Bhattacharyya K., Bhutta Z.A., Bibi S., Biehl M.H., Bikbov B., Bin Sayeed M.S., Biondi A., Birihaane B.M., Bisanzio D., Bisignano C., Biswas R.K., Bohlouli S., Bohluli M., Bolla S.R.R., Boloor A., Boon-Dooley A.S., Borges G., Borzi A.M., Bourne R., Brady O.J., Brauer M., Brayne C., Breitborde N.J.K., Brenner H., Briant P.S., Briggs A.M., Briko N.I., Britton G.B., Bryazka D., Buchbinder R., Bumgarner B.R., Busse R., Butt Z.A., Caetano dos Santos F.L., Cámara L.L.A., Campos-Nonato I.R., Car J., Cárdenas R., Carreras G., Carrero J.J., Carvalho F., Castaldelli-Maia J.M., Castañeda-Orjuela C.A., Castelpietra G., Castle C.D., Castro F., Catalá-López F., Causey K. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*, 2020, Vol. 396, no. 10258, pp. 1204-1222.

133. Wang D., Liu F., Zhu L., Lin P., Han F., Wang X., Tan X., Lin L., Xiong Y. FGF21 alleviates neuroinflammation following ischemic stroke by modulating the temporal and spatial dynamics of microglia/macrophages. *J. Neuroinflammation*, 2020, Vol. 17, no. 1, 257. doi: 10.1186/s12974-020-01921-2.
134. Wang F., Smith N.A., Xu Q., Fujita T., Baba A., Matsuda T., Takano T., Bekar L., Maiken L. Nedergaard astrocytes modulate neural network activity by  $\text{Ca}^{2+}$ -Dependent Uptake of Extracellular  $\text{K}^{+}$ . *Sci. Signal.*, 2012, Vol. 5, no. 218. doi: 10.1126/scisignal.2002334.
135. Wang J., Jiang P., Deng W., Sun Y., Liu Y. Grafted human ESC-derived astroglia repair spinal cord injury via activation of host anti-inflammatory microglia in the lesion area. *Theranostics*, 2022, Vol. 12, no. 9, pp. 4288-4309.
136. Wang L., Pavlou S., Du X., Bhuckory M., Xu H., Chen M. Glucose transporter 1 critically controls microglial activation through facilitating glycolysis. *Mol. Neurodegener.*, 2019, Vol. 14, no. 1, 2. doi: 10.1186/s13024-019-0305-9.
137. Wang L., Yao Y., He R., Meng Y., Li N., Zhang D., Xu J., Chen O., Cui J., Bian J., Zhang Y., Chen G., Deng X. Methane ameliorates spinal cord ischemia-reperfusion injury in rats: Antioxidant, anti-inflammatory and anti-apoptotic activity mediated by Nrf2 activation. *Free Radic. Biol. Med.*, 2017, Vol. 103 pp. 69-86.
138. Wang Y., Leak R.K., Cao G. Microglia-mediated neuroinflammation and neuroplasticity after stroke. *Front. Cell. Neurosci.*, 2022, Vol. 16, 980722. doi: 10.3389/fncel.2022.980722.
139. Wang Z., Liu D., Wang F., Liu S., Zhao S., Ling E.-A., Hao A. Saturated fatty acids activate microglia via Toll-like receptor 4/NF- $\kappa$ B signalling. *Br. J. Nutr.*, 2012, Vol. 107, no. 2, pp. 229-241.
140. West A.P., Brodsky I.E., Rahner C., Woo D.K., Erdjument-Bromage H., Tempst P., Walsh M.C., Choi Y., Shadel G.S., Ghosh S. TLR signalling augments macrophage bactericidal activity through mitochondrial ROS. *Nature*, 2011, Vol. 472, no. 7344, pp. 476-480.
141. White C.J., Lee J., Choi J., Chu T., Scafidi S., Wolfgang M.J. Determining the bioenergetic capacity for fatty acid oxidation in the mammalian nervous system. *Mol. Cell. Biol.*, 2020, Vol. 40, no. 10, e00037-20. doi: 10.1128/MCB.00037-20
142. Wiesinger H., Hamprecht B., Dringen R. Metabolic pathways for glucose in astrocytes. *Glia*, 1997, Vol. 21, no. 1, pp. 22-34.
143. Wouters A., Nysten C., Thijs V., Lemmens R. Prediction of outcome in patients with acute ischemic stroke based on initial severity and improvement in the first 24 h. *Front. Neurol.*, 2018, Vol. 9, 308. doi: 10.3389/fneur.2018.00308.
144. Xie L., Liu Y., Zhang N., Li C., Sandhu A.F., Williams 3<sup>rd</sup> G., Shen Y., Li H., Wu Q., Yu S. Electroacupuncture improves M2 microglia polarization and glia anti-inflammation of hippocampus in Alzheimer's disease. *Front. Neurosci.*, 2021, Vol. 15, 689629. doi: 10.3389/fnins.2021.689629
145. Xie Y., Kuan A.T., Wang W., Herbert Z.T., Mosto O., Olukoya O., Adam M., Vu S., Kim M., Tran D., Gómez N., Charpentier C., Sorour I., Lacey T.E., Tolstourkov M.Y., Sabatini B.L., Lee W.-C.A., Harwell C.C. Astrocyte-neuron crosstalk through Hedgehog signaling mediates cortical synapse development. *Cell Rep.*, 2022, Vol. 38, no. 8, 110416. doi: 10.1016/j.celrep.2022.110416.
146. Yalcin A., Clem B.F., Imbert-Fernandez Y., Ozcan S.C., Peker S., O'Neal J., Klarer A.C., Clem A.L., Telang S., Chesney J. 6-Phosphofructo-2-kinase (PFKFB3) promotes cell cycle progression and suppresses apoptosis via Cdk1-mediated phosphorylation of p27. *Cell Death Dis.*, 2014, Vol. 5, no. 7, e1337. doi: 10.1038/cddis.2014.292.
147. Yamada T., Kawahara K., Kosugi T., Tanaka M. Nitric oxide produced during sublethal ischemia is crucial for the preconditioning-induced down-regulation of glutamate transporter GLT-1 in Neuron/Astrocyte Co-Cultures. *Neurochem. Res.*, 2006, Vol. 31, no. 1, pp. 49-56.
148. Yang X.-M., Yu H., Li J.-X., Li N., Li C., Xu D.-H., Zhang H., Fang T.-H., Wang S.-J., Yan P.-Y., Han B.-B. Excitotoxic storms of ischemic stroke: a non-neuronal perspective. *Mol. Neurobiol.*, 2024, Vol. 61, no. 11, pp. 9562-9581.
149. Yu Z., Su G., Zhang L., Liu G., Zhou Y., Fang S., Zhang Q., Wang T., Huang C., Huang Z., Li L. Icaritin inhibits neuroinflammation in a rat cerebral ischemia model by regulating microglial polarization through the GPER-ERK-NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Mol. Med.*, 2022, Vol. 28, no. 1, 142. doi: 10.1186/s10020-022-00573-7
150. Zendedel A., Habib P., Dang J., Lammerding L., Hoffmann S., Beyer C., Slowik A. Omega-3 polyunsaturated fatty acids ameliorate neuroinflammation and mitigate ischemic stroke damage through interactions with astrocytes and microglia. *J. Neuroimmunol.*, 2015, Vol. 278 pp. 200-211.
151. Zhai L., Ruan S., Wang J., Guan Q., Zha L. NADPH oxidase 4 regulate the glycolytic metabolic reprogramming of microglial cells to promote M1 polarization. *J. Biochem. Mol. Toxicol.*, 2023, Vol. 37, no. 5, e23318. doi: 10.1002/jbt.23318.
152. Zhang H.-Y., Wang Y., He Y., Wang T., Huang X.-H., Zhao C.-M., Zhang L., Li S.-W., Wang C., Qu Y.-N., Jiang X.-X. A1 astrocytes contribute to murine depression-like behavior and cognitive dysfunction, which can be alleviated by IL-10 or fluorocitrate treatment. *J. Neuroinflammation*, 2020, Vol. 17, no. 1, 200. doi: 10.1186/s12974-020-01871-9.
153. Zhang Y., Chen K., Sloan S.A., Bennett M.L., Scholze A.R., O'Keeffe S., Phatnani H.P., Guarnieri P., Caneda C., Ruderisch N., Deng S., Liddelow S.A., Zhang C., Daneman R., Maniatis T., Barres B.A., Wu J.Q. An

RNA-sequencing transcriptome and splicing database of glia, neurons, and vascular cells of the cerebral cortex. *J. Neurosci.*, 2014, Vol. 34, no. 36, pp. 11929-11947.

154. Zhang Y., Lian L., Fu R., Liu J., Shan X., Jin Y., Xu S. Microglia: The hub of intercellular communication in ischemic stroke. *Front. Cell. Neurosci.*, 2022, Vol. 16, 889442. doi: 10.3389/fncel.2022.889442.

155. Zhao D., Chen J., Zhang Y., Liao H.-B., Zhang Z.-F., Zhuang Y., Pan M.-X., Tang J.-C., Liu R., Lei Y., Wang S., Qin X.-P., Feng Y.-G., Chen Y., Wan Q. Glycine confers neuroprotection through PTEN/AKT signal pathway in experimental intracerebral hemorrhage. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2018, Vol. 501, no. 1, pp. 85-91.

156. Zhao R., Ying M., Gu S., Yin W., Li Y., Yuan H., Fang S., Li M. Cysteinyl leukotriene receptor 2 is involved in inflammation and neuronal damage by mediating microglia M1/M2 polarization through NF- $\kappa$ B pathway. *Neuroscience*, 2019, Vol. 422 pp. 99-118.

157. Zhou M., Zhang T., Zhang X., Zhang M., Gao S., Zhang T., Li S., Cai X., Li J., Lin Y. Effect of tetrahedral framework nucleic acids on neurological recovery via ameliorating apoptosis and regulating the activation and polarization of astrocytes in ischemic stroke. *ACS Appl. Mater. Interfaces*, 2022, Vol. 14, no. 33, pp. 37478-37492.

158. Zois C.E., Harris A.L. Glycogen metabolism has a key role in the cancer microenvironment and provides new targets for cancer therapy. *J. Mol. Med.*, 2016, Vol. 94, no. 2, pp. 137-154.

159. Zong X., Li Y., Liu C., Qi W., Han D., Tucker L., Dong Y., Hu S., Yan X., Zhang Q. Theta-burst transcranial magnetic stimulation promotes stroke recovery by vascular protection and neovascularization. *Theranostics*, 2020, Vol. 10, no. 26, pp. 12090-12110.

---

**Авторы:**

**Бобров М.Ю.** — к.х.н., ведущий научный сотрудник, направление «Иммунобиология и биомедицина», Научный центр генетики и наук о жизни АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

**Никитин В.С.** — лаборант-исследователь, студент магистратуры, направление «Иммунобиология и биомедицина», Научный центр генетики и наук о жизни АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

**Бурак М.Ю.** — лаборант-исследователь, студент магистратуры, направление «Иммунобиология и биомедицина», Научный центр генетики и наук о жизни АНОО ВО «Научно-технологический университет «Сириус», федеральная территория «Сириус», Краснодарский край, Россия

---

**Authors:**

**Bobrov M. Yu.**, PhD (Chemistry), Leading Researcher, Department of Immunobiology and Biomedicine, Scientific Center of Genetics and Life Science, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar Region, Russian Federation

**Nikitin V.S.**, Laboratory Researcher, Master Student, Sirius University, Department of Immunobiology and Biomedicine, Scientific Center of Genetics and Life Science, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar Region, Russian Federation

**Burak M. Yu.**, Laboratory Researcher, Master Student, Department of Immunobiology and Biomedicine, Scientific Center of Genetics and Life Science, Sirius University of Science and Technology, Sirius Federal Territory, Krasnodar Region, Russian Federation

---

Поступила 05.11.2024

Отправлена на доработку 22.11.2024

Принята к печати 22.03.2025

---

Received 05.11.2024

Revision received 22.11.2024

Accepted 22.03.2025