



Обзор литературы
УДК 616-071
<http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-14>

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ МОЗГОВОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Юрий Витальевич Быков

Ставропольский государственный медицинский университет; Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского г. Ставрополя, Ставрополь, Россия, yubikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Аннотация. Сахарный диабет (СД) – одно из распространенных эндокринологических заболеваний, при котором мозговая дисфункция (МД), является значимым и тяжелым осложнением. Патопфизиологические механизмы МД при СД окончательно не изучены. Среди ведущих гипотез рассматривается хроническая и острая гипогликемия, оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и сосудистая эндотелиальная дисфункция. В данной статье приведен обзор литературы, демонстрирующих участие данных патопфизиологических механизмов в развитии МД при СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, мозговая дисфункция, головной мозг

Для цитирования: Быков Ю.В. Патопфизиология мозговой дисфункции при сахарном диабете / Ю.В. Быков // Дальневосточный медицинский журнал. – 2024. – № 2. – С. 90-98. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-14>.

PATHOPHYSIOLOGY OF CEREBRAL INSUFFICIENCY IN DIABETES MELLITUS

Yuriy V. Bykov

Stavropol State Medical University; City Children's Clinical Hospital named G.K. Filippsky, Stavropol, Russia, yubikov@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is a highly-prevalent endocrine disease, and cerebral insufficiency (CI) is a major and severe complication of this condition. The pathophysiological mechanisms behind the development of CI in DM haven't been fully elucidated. The leading hypotheses include chronic and acute hypoglycemia, oxidative stress, mitochondrial dysfunction, inflammation, loss of blood-brain barrier permeability, and vascular endothelial dysfunction. This paper presents a review of publications demonstrating the involvement of these pathophysiological mechanisms in the development of CI in DM.

Keywords: diabetes mellitus, cerebral insufficiency, brain

For citation: Bykov Yu.V Pathophysiology of cerebral insufficiency in diabetes mellitus / Yu.V. Bykov // Far Eastern medical journal. – 2024. – № 2. – P. 90-98. <http://dx.doi.org/10.35177/1994-5191-2024-2-14>.

Сахарный диабет (СД) представляет собой группу распространенных эндокринных заболеваний, характеризующихся устойчивым высоким уровнем глюкозы в крови [1, 2, 3, 4, 5]. Это происходит либо из-за дефицита инсулина, или из-за резистентности к данному гормону [1, 4, 6, 7]. Различают два основных вида этой эндокринопатии: СД 1 типа и 2 типа [4, 8]. СД 1 типа – хроническое заболевание которое чаще начинается в детском возрасте, в основе которого лежит аутоиммунная деструкция β-клеток поджелудочной железы, с последующим дефицитом инсулина [1, 9]. СД 2 типа представляет собой хроническую

эндокринопатию, которая характеризуется тканевой инсулинорезистентностью, несмотря на нормальную концентрацию инсулина в плазме крови [1, 8]. СД 2 типа тесно связан с ожирением и составляет около 90% из всех случаев СД [1, 7, 9, 10].

СД – это прогрессирующая хроническая эндокринная патология, при которой большинство пациентов подвержены достаточно высокому риску возникновения диабетических осложнений [5, 7]. Осложнения при СД могут включать сердечно-сосудистые заболевания, диабетическую ретинопатию, нефропатию и периферическую нейропатию, а также дисфункцию



головного мозга (ГМ), которая, в первую очередь, проявляется мозговой дисфункцией (МД) [1, 11, 12]. В последние годы все больше внимания уделяется именно МД при СД 1 и 2 типов, как диабетическому осложнению, которое выражается в прогрессирующем нарушении когнитивных способностей [2, 6, 13, 14]. Клинические проявления МД приводят к трудовой и социальной дезадаптации и снижению качества жизни [14]. Наличие МД снижают способность пациентов СД к адекватному контролю уровня гликемии и увеличивает риск диабетических осложнений, приводящих к ранней инвалидизации и смертности [14, 15].

Несмотря на доказанную связь между СД и МД, основные патофизиологические механизмы, вызывающие данное осложнение, у пациентов с СД еще предстоит выяснить [5, 6, 12]. Кроме того, до сих пор не определен наиболее адекватный метод диагностики, лечения и профилактики МД при СД [12].

Целью данного обзора явилось освещение вопросов основных патофизиологических механизмов при формировании МД при СД 1 и 2 типов.

Связь сахарного диабета с церебральной недостаточностью

Еще в 1922 году появилась гипотеза о том, что и СД 1 и 2 типа сопровождаются ухудшением когнитивной функции и формированием МД [16]. Сегодня уже известно, что тяжесть МД зависит от типа СД, возраста начала заболевания и наличия сопутствующих заболеваний [9, 17]. Более чем у 50% пациентов с СД 1 и 2 типа отмечаются клинические проявления МД [12]. МД – это общий термин, который относится к гетерогенной группе когнитивных расстройств, начиная от сосудистых когнитивных нарушений и заканчивая дементными нарушениями [18]. С клинической точки зрения МД – это ухудшение по сравнению с индивидуальной нормой одной или нескольких когнитивных функций: гнозиса, праксиса, исполнительных функций, памяти или речи [14].

Мозговая дисфункция на фоне СД 1 типа

МД являются одним из основных осложнений СД 1 типа, однако патофизиологические аспекты данного осложнения при этом виде эндокринопатии остаются до конца не выясненными [3, 19]. Показано, что МД на фоне СД 1 типа, связана со снижением скорости обработки информации, внимания, памяти, обучаемости, скорости моторики, словарного запаса, зрительного восприятия и исполнительных функций [12]. Среди этих областей именно сниженная скорость обработки информации, нарушения внимания и зрительного восприятия имеют наиболее убедительные подтверждающие данные в рамках доказательной медицины в качестве клинических проявлений МД [12].

Несколько исследований показали, что выраженность МД, связанной с СД 1 типа, особенно при дебюте у детей, зависит именно от возраста на момент постановки диагноза [9]. Так, у пациентов с СД 1 типа с ранним началом (в возрасте от 4 до 6 лет),

обнаруживаются потенциально клинически значимые нарушения всех когнитивных функций, включая обучение и память [9]. Результаты клинических исследований показали, что такие когнитивные области как: скорость обработки информации, зрительное и устойчивое внимание, когнитивная гибкость, были значительно нарушены у пациентов с СД 1 типа по сравнению с контрольной группой на ранних стадиях заболевания в период младшего детства [9, 12]. Напротив, СД 1 типа, диагностированный у детей после 6 или 7 лет, был связан только с изменениями вербального интеллекта и скорости психомоторной реакции, а иногда и исполнительных функций, но без изменений в обучении и памяти [9, 20]. У взрослых с СД 1 типа также наблюдается ухудшение когнитивных функций по сравнению с контрольной группой того же возраста, особенно затрагивающее области интеллекта и когнитивные функции [20].

Мозговая дисфункция на фоне СД 2 типа

У взрослых с СД 2 типа МД можно условно разделить на три разные стадии в зависимости от степени тяжести: 1) легкие когнитивные нарушения; 2) умеренные когнитивные нарушения и 3) деменцию [14, 16, 21]. СД 2 типа в настоящее время определяется как одна из основных причин и потенциально фактор риска развития деменции [16, 22]. Мета-анализ 122 клинических исследований показал, что СД представляет в 1,25-1,91 раза более высокий риск когнитивных нарушений и деменции при СД 2 типа [24]. МД наблюдается не только у пожилых пациентов с СД 2 типа, но и у подростков, имеющих данную эндокринопатию [9].

Влияние СД 2 типа на структуру и функцию ГМ в настоящее время хорошо известно [23]. СД 2 типа вызывает атрофию лобных и височных отделов ГМ, особенно гиппокампа, что связано с ухудшением зрительно-пространственного анализа, исполнительных функций и нарушения памяти [24]. У пациентов с СД 2 типа потеря серого вещества наблюдается в префронтальной области, миндалевидном теле, поясной извилине, мозжечке, хвостом отдела, базальных отделах переднего ГМ и таламусе [9].

Ведущие патофизиологические механизмы, приводящие к формированию МД при СД

Основной патофизиологический механизм, с помощью которого СД вызывает МД, первоначально приписывался только сосудистым изменениям, но, на сегодняшний день стало понятно, что эта модель слишком проста, поскольку в патогенезе данного осложнения задействованы множественные факторы, многие из которых действуют синергически [25]. На формирование МД при СД 1 и 2 типов могут влиять нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), хроническая гипергликемия, острая гипогликемия, изменения секреции и чувствительности к инсулину, оксидативный стресс (ОС), митохондриальная дисфункция (МТД), воспаление и другие факторы [25].



Нарушение гематоэнцефалопатического барьера и транспорта глюкозы через него

ГЭБ – очень важен в контексте МД на фоне СД 1 и 2 типов, поскольку хроническая гипергликемия может нарушать его структуру и функцию, провоцируя развитие ОС и вторичную воспалительную реакцию, в то время как острая гипогликемия может изменять скорость поступления глюкозы и транспорт аминокислот через ГЭБ, тем самым снижая функционирование ГМ и выработку нейротрансмиттеров [26]. На фоне повышенной проницаемости ГЭБ СД способствует притоку компонентов плазмы в ткань ГМ, что может нарушить гомеостаз ГМ с возможными последствиями для нейрональной активности и поведения [1, 27].

Глюкозные транспортёры это группа белков, отвечающих за перенос глюкозы через клеточную мембрану, отвечающие, в том числе и за транспорт глюкозы в ГМ [15]. Транспортёры глюкозы представляют собой 12 трансмембранных транспортных белков глюкозы, которые имеют 14 изоформ (GLUT 1-14) [15]. Исследования переносчиков глюкозы у крыс с экспериментальным СД показывают, что хроническая гипергликемия снижает экспрессию в первую очередь GLUT-1 и GLUT-3 на уровне транскрипции и трансляции и их транспортировку через ГЭБ, что приводит к снижению когнитивных функций [1]. Диабетический кетоацидоз, особенно выраженный при СД 1 типа, повышает проницаемость ГЭБ и способствует развитию отека ГМ, который впоследствии приводит к развитию МД [1].

Помимо этого, в экспериментах на животных показано, что высокая концентрация глюкозы (30 ммоль/л) в культурах эндотелиальных клеток ГЭБ стимулирует экспрессию фактора транскрипции индуцируемого гипоксией фактора 1 альфа (HIF-1 α) и фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) [1]. VEGF усиливает транслокацию молекул GLUT-1 на клеточную поверхность ГЭБ, а также подавляет активность белков, которые отвечают за правильное функционирование плотных соединений между эндотелиальными клетками ГЭБ (например, zonula occludens-1 (ZO-1) и окклюдин) [1].

Изменения уровня глюкозы в плазме (гипер- или гипогликемия) связаны с изменением транспортных функций ГЭБ (например, глюкозы, инсулина, холина, аминокислот и т.д.), целостности и развития ОС в микрокапиллярах ЦНС [26]. Данные процессы приводят к активации рецептора конечных продуктов гликирования (RAGE) и усилении транспортировки бета-амилоида (A β) из крови в ГМ через ГЭБ, устанавливая связь между СД 2 типа и болезнью Альцгеймера (БА) [26]. Дисфункция ГЭБ на фоне хронической гипергликемии также может нарушить доставку витамина С в ГМ, который необходим для биосинтеза коллагена, катехоламинов и пептидных нейромедиаторов [26].

Острая гипогликемия

Острая гипогликемия является важным триггером в развитии ЦНС, которая может привести к МД

[1]. Известно, что частые эпизоды острой гипогликемии у пациентов СД могут приводить к повреждению нейронов ГМ, что может провоцировать вегетативную недостаточность, связанную с гипогликемией (ВНСГ) [1, 28]. Общая концепция ВНСГ предполагает, что высвобождение адреналина из мозгового вещества надпочечников (которое в норме ингибирует секрецию инсулина и повышает секрецию глюкагона), при СД резко снижается [1]. Это может сопровождаться формированием резистентности к гипогликемии, что может привести к порочному кругу развития рецидивирующих острых гипогликемий и дальнейшему нарушению механизмов предотвращения гипогликемии [1]. Выраженная когнитивная дисфункция и потеря нейронов являются общими признаками этого осложнения [28]. Хотя клиническое значение ВНСГ широко известны, его точные патофизиологические механизмы остаются плохо изученными [29].

Приводятся патофизиологические гипотезы, что вызванные острой гипогликемией ОС и нейровоспаление, могут привести к структурным и функциональным изменениям в ГМ, вызывая МД [30]. Известно, что модуляторы нейронов, такие как опиоиды, серотонин, стероиды, цитокины или урокортин, изменяют контррегуляторный ответ на инсулин-индуцированную гипогликемию и могут влиять на синтез нейротрансмиттеров или изменения в синаптической структуре [30]. Исследования на грызунах показали, что тяжелая гипогликемия приводит к значительному повреждению ГМ посредством ряда патогенетических механизмов, включая: активацию нейрональных рецепторов глутамата, выработку АФК, высвобождение нейронами цинка, активацию поли(АДФ-рибозы)-полимеразы-1 и нарастание МТД [30]. Также существуют доказательства усиления ОС, снижения антиоксидантной активности и усиления воспаления в нейронах, на фоне гипогликемических состояний [30].

Повышенная экспрессия GLUT-1 может значительно усугублять гипогликемию за счет стимуляции транспорта глюкозы через ГЭБ [1]. Кроме того, острая гипогликемия стимулирует экспрессию GLUT-1, GLUT-4, ангиотензиноген- и митоген-активируемой протеинкиназы (MAPK) фосфатазы-1 [1]. Повышенная экспрессия ангиотензиногена может способствовать расширению сосудов с локальным увеличением кровотока [1]. Это, в свою очередь, может повышать концентрацию глюкозы в ГМ, что приводит к ингибированию гипоталамических механизмов, лежащих в основе формирования памяти [1].

Хроническая гипергликемия

Хотя ГМ может использовать различные метаболические субстраты для производства и использования энергии, он преимущественно использует глюкозу в качестве основного энергетического источника для своей физиологии [31]. В физиологических условиях именно глюкоза является наиболее важным субстратом для ГМ взрослого человека (не менее 25%



потребляемой глюкозы используется именно для поддержания церебральной активности в ГМ) [32]. Нейронные функции, такие как: двигательные команды, сенсорное восприятие, хранение памяти и интеллектуальная продукция, в значительной степени зависят от основной метаболической активности ткани ГМ и поступлению туда глюкозы [11, 12].

Нарушения церебрального метаболизма глюкозы могут вносить значительный вклад в патогенез МД [12, 14, 21, 32, 33]. Эти нарушения могут возникать даже за десятилетия до появления клинических проявлений когнитивной дисфункции и нейроанатомических изменений в ГМ [21]. Хотя хроническая гипергликемия может быть связана с формированием МД при СД 1 и 2 типа, патофизиологический механизм ее возникновения полностью остается неясным [12].

Хроническая гипергликемия, вызывает повреждение в ГМ, приводя к возникновению диабетических осложнений и глюкозотоксичности [9]. Поэтому, нарушения гомеостаза глюкозы при СД связаны с выраженными структурно-функциональными изменениями в ГМ [11]. Некоторые области ГМ, например, гиппокамп, очень чувствительны к локальным изменениям метаболизма глюкозы, что может привести к реорганизации синаптических нейронов и служить триггером для возникновения МД [6, 11].

Среди вовлеченных механизмов формирования МД при хронической гипергликемии были описаны: сверхактивация путей гексозамина и полиола, активация протеинкиназы С и повышенное внутриклеточное образование конечных продуктов гликирования [9, 14, 32]. Конечные продукты усиленного гликирования достоверно нарушают функцию нейронов [4]. Помимо этого, состояние глюкозотоксичности характеризуется аномальным внутриклеточным накоплением реактивных дикарбониллов, таких как метилглиоксаль (МГС), глиоксаль и 3-дезоксиглюкозон [34]. α -кетоальдегиды, как компоненты МГС представляют собой наиболее сильнодействующие гликирующие вещества, способствующие эндогенному неферментативному гликоокислению белков, липидов и нуклеиновых кислот и последующему образованию конечных продуктов усиленного гликирования [9]. Хроническая гипергликемия на фоне СД увеличивает гликолитический поток и/или снижает активность систем детоксикации МГС, способствуя его накоплению в нейронах [9]. Различные механизмы лежат в основе негативного воздействия МГС на функцию эндотелия сосудов ГМ, включая подавление специфических микроРНК и повышенное накопление антиангиогенного фактора НохА5, провоцирует МД при СД [9]. Повышенные уровни МГС в сыворотке крови связаны с ухудшением памяти, снижением исполнительных функций и уменьшением объема серого вещества ГМ, что подтверждает гипотезу о том, что глюкозотоксичность участвует в церебральной атрофии и когнитивной дисфункции [9].

Хроническая гипергликемия также изменяет пластичность синапсов, что приводит к снижению когнитивных функций [4]. По мнению некоторых авторов, длительная гипергликемия на фоне СД, безусловно, играет роль в развитии МД, однако с ней удастся связать лишь умеренный, преимущественно нейродинамический когнитивный дефицит [2].

Окислительный стресс

ГМ требуется около 20% всего кислорода, хотя вес человеческого этого органа составляет лишь около 2% от массы тела [35]. В связи с этим вероятность высвобождения АФК и формирования состояния ОС в ГМ будет выше, чем в других органах [7, 28, 32]. ОС является следствием несбалансированного производства и накопления потенциально вредных свободных радикалов – АФК и активных форм азота (АФА), а также снижением антиоксидантной защиты [8, 32, 36]. Высокие уровни свободных АФК/АФА могут воздействовать на белки, липиды и ДНК, нарушая целостность клеток и приводят к их гибели [37]. Хроническая гипергликемия вызывает ОС в различных органах, включая ГМ и длительная гипергликемия влияет негативно на антиоксидантную систему и ускоряет выработку АФК/АФА в нейронах [28]. Повышенный ОС с помощью различных механизмов вызывает потерю нейронных клеток и нейродегенерацию [38]. ОС играет решающую роль в развитии БА, опосредованного СД 2 типа [28].

Самоокисление глюкозы, нарушение синтеза/функции ферментов антиоксидантной защиты, метаболические нарушения, вызванные хронической гипергликемией и повреждением митохондрий, являются одними из молекулярных механизмов, способствующих ОС при СД и триггерами при формировании МД [32, 36, 39]. Клинические исследования подтверждают, что окислительное повреждение характерно уже для ранних стадий умеренных когнитивных нарушений при СД 1 и 2 типов [40].

ОС активирует путь киназы стресса, известный как путь JNK [28]. Путь JNK является важным сигнальным путем, который играет центральную роль в развитии нескольких нейродегенеративных заболеваний, таких как БА [28]. Большое количество недавних исследований предоставило убедительные доказательства того, что JNK активирует нижестоящую передачу сигналов NF- κ B, что дополнительно активирует нейровоспалительный каскад и приводит к нейровоспалению ГМ [28]. Кроме того было показано, что NF- κ B увеличивает активность фермента BACE, который усиливает расщепление белка А β и способствует образованию бета-амилоидных бляшек [28].

Нарушение выработки инсулина

Одним из предполагаемых механизмов формирования МД при СД 2 типа является инсулинорезистентность в ГМ [11, 12, 41]. ГМ является органом, особенно чувствительным к выработке инсулина [42]. Он богат инсулиновыми рецепторами в областях, тесно связанных с когнитивной памятью, особенно



в области гиппокампа [43]. Известно, что нейрональные клетки экспрессируют рецепторы инсулина для его церебральных функций, например для синаптической пластичности [41]. Через различные механизмы воздействия на рецепторы инсулина, улучшается синаптические и дендритные функции в ЦНС, улучшая когнитивные функции [41]. Именно инсулин стимулирует поглощение глюкозы ГМ и положительно влияет на память и познание [12].

Инсулинорезистентность/дефицит инсулина вызывает нарушения метаболизма глюкозы и нарушает энергетический баланс ГМ, тем самым усиливая ОС, выработку АФК/АФА, повреждение ДНК и формирование МД [11, 12]. Экспериментальное истощение или подавление экспрессии и функции инсулиновых рецепторов ГМ вызывает когнитивную дисфункцию, а также молекулярные и биохимические нарушения, наблюдаемые при БА [12].

Гипоинсулинемия на фоне СД 1 и 2 типов может спровоцировать гибель нейронов с последующим рисками развития нейродегенеративных заболеваний (например, БА) [6, 8]. Снижение чувствительности ГМ к инсулину может привести к энергетическому сбою и патологическим изменениям, включая отложение бета-амилоидного пептида (Аβ), что приводит к нарушению роста нейронов, синаптической пластичности и когнитивной дисфункции [12, 42]. Сегодня БА считается специфической для ГМ формой СД (её также называют СД 3 типа) [42]. У пациентов с БА также выявлено снижение чувствительности рецепторов инсулина в ГМ [42].

Приводятся данные, о снижении функции серин/треонин-специфической протеинкиназы, также известной как Akt, при инсулинорезистентности [28]. Akt регулирует метаболизм глюкозы и ингибирует киназу 3 бета гликогенсинтазу (GSK3β), которая является важной киназой, фосфорилирующей тау-белок [28]. Сверхактивация GSK3β при инсулинорезистентности на фоне СД опосредует усиление фосфорилирования тау-белка, что в дальнейшем инициирует формирование нейрофибриллярных клубков [28]. Более того, во время инсулинорезистентности нарушается регуляция другого важного фермента, расщепляющим инсулин – IDE [28, 38]. Этот фермент предотвращает накопление пептида Аβ в ГМ посредством процесса деградации [28, 38]. Резистентность к инсулину может изменить процессинг IDE путем активации аутофагии [38]. С другой стороны, именно олигомеры Аβ могут ингибировать передачу сигналов инсулина, что демонстрирует механизм обратной связи [38].

Митохондриальная дисфункция

МТД была предложена в качестве важного и раннего фактора, связанного с МД при СД 1 и 2 типов, а также считается ключевым триггером при нейродегенеративных заболеваниях [44, 45]. Высокие энергетические потребности ГМ зависят от активности митохондрий, что делает его более восприимчивым к окислительному повреждению, чем другие органы

[8, 42, 46]. Нарушения динамических свойств митохондрий, включая деление, подвижность и обмен способствуют ОС, синаптическим повреждениям и нейродегенерации [8]. Взаимосвязь между ранней МТД и накоплением Аβ в митохондриях рассматривается как одна из основных причин энергетической недостаточности и повышенного образования АФК/АФА [8]. ОС может способствовать накоплению Аβ в синаптических митохондриях, вызывать апоптоз нейронов и приводить к когнитивным нарушениям, создавая эффект порочного круга [47].

МТД может также быть результатом нарушения активности ключевых ферментов, участвующих в цикле трикарбоновых кислот (ЦТК), таких как: изоцитратдегидрогеназа, пируватдегидрогеназа и комплексы α-кетоглутаратдегидрогеназы [8, 48]. Аномальная функция ферментов ЦТК, индуцированная АФК, может нарушать выработку белков, связанных с митохондриальной энергией, и коррелирует с клиническим прогрессированием МД [8].

Повышенный ОС и последующее окислительное повреждение в нейронах ГМ, наблюдаемые в условиях хронической гипергликемии, начинаются именно в митохондриях, которые являются основным местом производства АФК/АФА [32]. Высокие уровни АФК/АФА, генерируемые на фоне МТД, негативно влияют на определенные митохондриальные компоненты, включая мембранные липиды и митохондриальную ДНК [48].

Любое нарушение окислительного фосфорилирования из-за МТД влияет на ЦНС раньше, чем на любую другую систему: уменьшая количество АТФ, необходимое для передачи импульсов по нервным путям, что может способствовать нарушению нейронального метаболического контроля и способствовать нейродегенерации [8].

Воспалительная реакция

Состояние хронического системного воспаления, наблюдается при многих метаболических нарушениях: СД 2 типа, ожирении и резистентности к инсулину, сопровождающееся активизацией периферических воспалительных цитокинов, способных проникать через ГЭБ, вызывая нейровоспаление [5, 6, 8]. Воспалительные процессы активно участвуют в патогенезе СД 2 типа, а также нейродегенеративных заболеваний, что подтверждается доклиническими и клиническими исследованиями воспалительных путей, активируемых как при СД 2 типа, так и при БА [49].

Показано, что у пациентов с СД 2 типа медиаторы воспаления, такие как TNF-α, IL-1β и IL-6, могут активно продуцироваться микроглией ЦНС [8]. Новые данные свидетельствуют о том, что потеря эластина, компонента внеклеточного матрикса (ЕСМ), может быть обусловлена воспалительными механизмами, лежащими в основе старения сосудов, СД 2 типа и неврологических заболеваний, включая БА [8]. Показано, что резистентность к инсулину в свою



очередь, связана с аномальной экспрессией нейтрофильной эластазы, ключевого фермента фрагментации эластина [8].

Воспалительные цитокины, такие как TNF-α и IL-6, активируют пути NF-κB и приводят к транскрипции провоспалительных генов, усугубляющих это нейровоспаление [8]. В ГМ провоспалительные цитокины могут затем активировать пути клеточного стресса, такие как: c-Jun NH₂-терминальная киназа, сигнальный комплекс IKK NF-κB и РНК-зависимая протеинкиназа, которые, которые ингибируют внутримозговую передачу сигналов инсулина [50]. Считается, что фактор транскрипции NF-κB активно участвует в когнитивной функции [5]. BAY11-7082 (BAY) представляет собой фармакологический ингибитор фосфорилирования IκB (ингибитор каппа В альфа), который снижает уровни IL-6 и TNF, ингибируя активацию NF-κB [5].

NF-κB также является регулятором TNF, интерлейкинов и модулятором АФК [5]. При СД повышенное производство АФК и формирование МД происходят из-за повышения регуляции TNF, который ингибирует передачу сигналов инсулина [5].

Воспаление на уровне ГМ также приводит к повреждению сосудов и нарушению проницаемости ГЭБ [6]. В доклинических исследованиях показано, что хроническое воспаление и повреждение сосудов в гипоталамусе у мышей с СД могут быть опосредованы активацией матриксной металлопротеиназы-2 и выработкой индоламин-2,3-диоксигеназы [6]. Помимо этого, в ГМ животных с данной эндокринопатией обнаружено повышение маркеров ОС, непосредственно связанных с воспалительным процессом, приводящим к формированию МД [6].

Сосудистая эндотелиальная дисфункция

При СД эндотелиальная дисфункция связана с накоплением в сосудах токсичных липидов, конечных продуктов гликирования и агрегированных белков [51]. Белковые отложения на стенках кровеносных сосудов повреждают эндотелиальные клетки, увеличивают выработку АФК/АФА, что резко снижает мозговой кровоток [20]. Снижение мозгового кровотока может привести к гипоксическому повреждению нейронов [20]. Повышенная продукция АФК/АФА может

дополнительно повреждать клеточные структуры и активировать металлопротеиназы матрикса, индуцирующие реорганизацию цитоскелета и ремоделирование сосудов ГМ [20]. Реорганизация цитоскелета влияет на стабильность белков, что приводит к увеличению проницаемости капилляров, истощению энергетических ресурсов и снижению жизнеспособности нейронов [20].

Сосудистые заболевания играют важную роль в патофизиологии МД при СД 2 типа [12]. Пациенты с СД 2 типа в 2-6 раз чаще подвержены риску тромбообразования, что способствует формированию МД [12]. Утолщение базальных мембран капилляров (признак диабетической микроангиопатии) обнаруживается в ГМ пациентов с СД 2 типа [12].

Одним из потенциальных патогенетических механизмов, посредством которого хроническая гипергликемия может усиливать ишемическое повреждение ГМ, является накопление лактата [12]. Гипергликемия производит больше субстрата для образования молочной кислоты, вызывая клеточный ацидоз и усугубляя дисфункцию нейронов [12]. Другим патофизиологическим механизмом формирования МД на фоне сосудистой эндотелиальной дисфункции при СД является накопление глутамата за счет гипергликемии и ишемии, что приводит к процессам эксайтоксичности и нарушению функции ГМ [12]. Также показано, что в основе церебральной недостаточности у пациентов СД 2 типа может лежать накопление агрегированного амилина в кровеносных сосудах ГМ [51].

МД на фоне СД 1 и 2 типа является достаточно частым осложнением, которое проявляется выраженными нейроанатомическими изменениями и явной клинической симптоматикой, однако патофизиологические механизмы данного осложнения остаются не до конца изученными. Несмотря на наличие множества гипотез, которые могут обосновать появление МД при СД, ни одна из них не имеет явных лидирующих позиций, к тому же не исключено мультифакторное влияние в развитии МД при этом заболевании. Необходимы дальнейшие исследования в данном направлении, для выявления более четких патогенетических нарушений формирования МД.

Список источников

1. Wątroba M., Grabowska A.D., Szukiewicz D. Effects of Diabetes Mellitus-Related Dysglycemia on the Functions of Blood-Brain Barrier and the Risk of Dementia // *Int J Mol Sci.* – 2023. – Vol. 24, № 12. – P. 10069. doi: 10.3390/ijms241210069.
2. Гацких И.В., Петрова М.М., Веселова О.Ф., Шалда Т.П., Наркевич А.Н., Брикман И.Н. Анализ когнитивного статуса у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* – 2017. – Т. 20, № 6. – С. 434-440. doi: 10.14341/DM7926.
3. Gatskikh I.V., Petrova M.M., Veselova O.F., Shalda T.P., Narkevich A.N., Brikman I.N. Analysis of cognitive status in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Mellitus.* – 2017. – Vol. 20, № 6. – P. 434-440. doi: 10.14341/DM7926.
3. Jin C.Y., Yu S.W., Yin J.T., Yuan X.Y., Wang X.H. Corresponding risk factors between cognitive impairment and type 1 diabetes mellitus: A narrative review // *Heliyon.* – 2022. – Vol. 8, № 8. – P. e10073. doi: 10.1016/j.heliyon.2022.e10073.



4. Agrawal M., Agrawal A.K. Pathophysiological Association Between Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease // *Cureus*. – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. e29120. doi: 10.7759/cureus.29120.
5. Gupta M., Pandey S., Rumman M., Singh B., Mahdi A.A. Molecular mechanisms underlying hyperglycemia associated cognitive decline // *IBRO Neurosci Rep*. – 2022. – № 14. – P. 57-63. doi: 10.1016/j.ibneur.2022.12.006.
6. Vargas-Soria M., García-Alloza M., Corraliza-Gómez M. Effects of diabetes on microglial physiology: a systematic review of in vitro, preclinical and clinical studies // *J Neuroinflammation*. – 2023. – Vol. 20, № 1. – P. 57. doi: 10.1186/s12974-023-02740-x.
7. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические аспекты // *Современные проблемы науки и образования*. – 2022 (а). – № 6-2. doi: 10.17513/spno.32314.
Bykov Yu.V. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological aspects // *Modern Problems of Science and Education*. – 2022 (a). – № 6-2. DOI: 10.17513/spno.32314.
8. Potenza M.A., Sgarra L., Desantis V., Nacci C., Montagnani M. Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? // *Antioxidants (Basel)*. – 2021. – Vol. 10, № 8. – P. 1257. doi: 10.3390/antiox10081257.
9. Pignalosa F.C., Desiderio A., Mirra P., Nigro C., Perruolo G., Ulianich L., Formisano P., Beguinot F., Miele C., Napoli R., Fiory F. Diabetes and Cognitive Impairment: A Role for Glucotoxicity and Dopaminergic Dysfunction // *Int J Mol Sci*. – 2021. – Vol. 22, № 22. – P. 12366. doi: 10.3390/ijms222212366.
10. Petersmann A., Müller-Wieland D., Müller U.A., Landgraf R., Nauck M., Freckmann G., Heinemann L., Schleicher E. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus. Exp // *Clin. Endocrinol. Diabetes*. – 2019. – № 127. – P. S1-S7. doi: 10.1055/a-1018-9078.
11. Sebastian M.J., Khan S.K., Pappachan S.P., Jeeyavudee M.S. Diabetes and cognitive function: An evidence-based current perspective // *World J Diabetes*. – 2023. – Vol. 14, № 2. – P. 92-109. doi: 10.4239/wjd.v14.i2.92.
12. Kim H.G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus // *Yeungnam Univ J Med*. – 2019. – Vol. 36, № 3. – P. 183-191. doi: 10.12701/yujm.2019.00255.
13. Biessels G.J., Whitmer R.A. Cognitive dysfunction in diabetes: How to implement emerging guidelines // *Diabetologia*. – 2019. – № 63. – P. 3-9. doi: 10.1007/s00125-019-04977-9.
14. Гацких И.В., Веселова О.Ф., Брикман И.Н., Шалда Т.П., Адамян Р.А., Петрова М.М. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 2 типа // *Современные проблемы науки и образования*. – 2015. – № 4.
Gatskikh I.V., Veselova O.F., Brikman I.N., Shalda T.P., Adamyan R.A., Petrova M.M. Cognitive impairment in type 2 diabetes // *Modern problems of science and education*. – 2015. – № 4.
15. Ciudin A., Simó R. New methods for the diagnosis and monitoring of cognitive function in patients with type 2 diabetes // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2022. – № 13. – P. 1024794. doi: 10.3389/fendo.2022.1024794.
16. Koekkoek P.S., Kappelle L.J., van den Berg E., Rutten G.E., Biessels G.J. Cognitive function in patients with diabetes mellitus: Guidance for daily care // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14. – P. 329-340. doi: 10.1016/S1474-4422(14)70249-2.
17. Zhang J., Chen C., Hua S., Liao H., Wang M., Xiong Y., Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: Diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Res Clin Pract* // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2017. – Vol. 124. – P. 41-47. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.024.
18. Yu W., Li Y., Hu J., Wu J., Huang Y. A Study on the Pathogenesis of Vascular Cognitive Impairment and Dementia: The Chronic Cerebral Hypoperfusion Hypothesis // *J Clin Med*. – 2022. – Vol. 11, № 16. – P. 4742. doi: 10.3390/jcm11164742.
19. Быков Ю.В., Батулин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2023. – Vol. 43, № 1. – P. 4-12. doi: 10.18699/SSMJ20230101.
Bykov Yu.V., Baturin V.A. Cognitive impairments in the pathophysiology of type 1 diabetes // *Siberian Scientific Medical Journal*. – 2023. – Vol. 43, № 1. – P. 4-12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101.
20. Biessels G.J., Despa F. Cognitive decline and dementia in diabetes mellitus: mechanisms and clinical implications // *Nat Rev Endocrinol*. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 591-604. doi: 10.1038/s41574-018-0048-7.
21. Zhang S., Zhang Y., Wen Z., Yang Y., Bu T., Bu X., Ni Q. Cognitive dysfunction in diabetes: abnormal glucose metabolic regulation in the brain // *Front Endocrinol (Lausanne)*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1192602. doi:10.3389/fendo.2023.1192602.
22. Selman A., Burns S., Reddy A.P., Culbertson J., Reddy P.H. The Role of Obesity and Diabetes in Dementia // *Int J Mol Sci*. – 2022. – № 23. doi: 10.3390/ijms23169267.
23. Xue M., Xu W., Ou Y.N., Cao X.P., Tan M.S., Tan L., Yu J.T. Diabetes mellitus and risks of cognitive impairment and dementia: A systematic review and meta-analysis of 144 prospective studies // *Ageing Res. Rev*. – 2019. – Vol. 55. – P. 100944. doi: 10.1016/j.arr.2019.100944.
24. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure // *Ann N Y Acad Sci*. – 2015. – Vol. 1353. – P. 60-71. doi: 10.1111/nyas.12807.



25. Barloese M.C., Bauer C., Petersen E.T., Hansen C.S., Madsbad S., Siebner H.R. Neurovascular Coupling in Type 2 Diabetes With Cognitive Decline // A Narrative Review of Neuroimaging Findings and Their Pathophysiological Implications. – 2022. – Vol. 13. – P. 874007. doi: 10.3389/fendo.2022.874007.
26. Pooja Naik L.C. Diabetes Mellitus and Blood-Brain Barrier Dysfunction: An Overview // J. Pharmacovigil. – 2014. – Vol. 2. – P. 125. doi: 10.4172/2329-6887.1000125.
27. Acharya N.K., Levin E.C., Clifford P.M., Han M., Tourtellotte R., Chamberlain D., Pollaro M., Coretti N.J., Kosciuk M.C., Nagele E.P. Diabetes and Hypercholesterolemia Increase Blood-Brain Barrier Permeability and Brain Amyloid Deposition: Beneficial Effects of the LpPLA2 Inhibitor Darapladib // J. Alzheimer's Dis. – 2013. – Vol. 35. – P. 179-198. doi: 10.3233/JAD-122254.
28. Khan M.S., Ikram M., Park T.J., Kim M.O. Pathology, Risk Factors, and Oxidative Damage Related to Type 2 Diabetes-Mediated Alzheimer's Disease and the Rescuing Effects of the Potent Antioxidant Anthocyanin // Oxid Med Cell Longev. – 2021. – Vol. 2021. – P. 4051207. doi: 10.1155/2021/4051207.
29. Cryer P.E. Mechanisms of Hypoglycemia-Associated Autonomic Failure in Diabetes. N. Engl J. Med. – 2013. – Vol. 369. – P. 362-372. doi: 10.1056/NEJMra1215228.
30. McCrimmon R.J. Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes // Diabetologia. – 2021. – Vol. 64. – P. 971-977. doi: 10.1007/s00125-020-05369-0.
31. Nordström C.H., Forsse A., Jakobsen R.P., Mölström S., Nielsen T.H., Toft P., Ungerstedt U. Bedside interpretation of cerebral energy metabolism utilizing microdialysis in neurosurgical and general intensive care // Front Neurol. – 2022. – Vol. 13. – P. 968288. doi: 10.3389/fneur.2022.968288.
32. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете // Медицинский Вестник Северного Кавказа. – 2022 (b). – № 3. – С. 322-327. doi: 10.14300/mnnc.2022.17080.
Bykov Yu.V. The role of oxidative stress in the development of complications in diabetes mellitus // Medical Bulletin of the North Caucasus. – 2022 (b). – № 3. – С. 322-327. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17080.
33. Barbiellini Amidei C., Fayosse A., Dumurgier J., Machado-Fragua M.D., Tabak A.G., van Sloten T., Kivimäki M., Dugravot A., Sabia S., Singh-Manoux A. Association Between Age at Diabetes Onset and Subsequent Risk of Dementia // JAMA. – 2021. – Vol. 325. – P. 1640-1649. doi: 10.1001/jama.2021.4001.
34. Zheng H., Wu J., Jin Z., Yan L.J. Protein Modifications as Manifestations of Hyperglycemic Glucotoxicity in Diabetes and Its Complications // Biochem. Insights. – 2016. – Vol. 9. – P. 1-9. doi: 10.4137/BCI.S36141.
35. Morella I.M., Brambilla R., Morè L. Emerging roles of brain metabolism in cognitive impairment and neuropsychiatric disorders. Neurosci Biobehav Rev. – 2022. – Vol. 142. – P. 104892. doi: 10.1016/j.neubiorev.2022.104892.
36. Быков Ю.В., Батурин В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа // Патогенез. – 2022. – № 20(4). – С. 35-39. doi: 0000-0003-4705-3823.
Bykov Yu.V., Baturin V.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes // Pathogenesis. – 2022. – № 20 (4). – С. 35-39. DOI: 0000-0003-4705-3823.
37. Cobb C.A., Cole M.P. Oxidative and nitrative stress in neurodegeneration // Neurobiol. Dis. – 2015. – Vol. 84. – P. 4-21. doi: 10.1016/j.nbd.2015.04.020.
38. Kubis-Kubiak A., Dyba A., Piwowar A. The interplay between diabetes and Alzheimer's disease-in the hunt for biomarkers // International Journal of Molecular Sciences. – 2020. – Vol. 21 (8, article 2744) doi: 10.3390/ijms21082744.
39. Nikooyeh B., Neyestani T.R. Oxidative stress, type 2 diabetes and vitamin D: Past, present and future // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2015. – Vol. 32260. – P. 267. doi: 10.1002/dmrr.2718.
40. Wang X., Wang W., Li L., Perry G., Lee H.G., Zhu X. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease // Biochim. Biophys Acta. – 2014. – № 1842. – P. 1240-1247. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.10.015.
41. Zhang Q., Jin K., Chen B., Liu R., Cheng S., Zhang Y., Lu J. Overnutrition Induced Cognitive Impairment: Insulin Resistance, Gut-Brain Axis, and Neuroinflammation // Front Neurosci. 2022. – Vol. 16. – P. 884579. doi: 10.3389/fnins.2022.884579.
42. Luo J.S., Ning J.Q., Chen Z.Y., Li W.J., Zhou R.L., Yan RY, Chen N.J., Ding L.L. The Role of Mitochondrial Quality Control in Cognitive Dysfunction in Diabetes // Neurochem Res. – 2022. – Vol. 47, № 8. – P. 2158-2172. doi: 10.1007/s11064-022-03631-y.
43. Pomytkin I., Costa-Nunes J.P., Kasatkin V., Veniaminova E., Demchenko A., Lyundup A., Lesch K.P., Ponomarev E.D., Strekalova T. Insulin receptor in the brain: mechanisms of activation and the role in the CNS pathology and treatment // CNS Neurosci Ther. – 2018. – Vol. 24, № 9. – P. 763-774. doi: 10.1111/cns.12866.
44. Yu Q., Fang D., Swerdlow R.H., Yu H., Chen J.X., Yan S.S. Antioxidants rescue mitochondrial transport in differentiated Alzheimer's disease trans-mitochondrial cybrid cells // J. Alzheimers Dis. – 2016. – Vol. 54. – P. 679-690. doi: 10.3233/JAD-160532.
45. Carvalho C., Cardoso S. Diabetes-Alzheimer's disease link: targeting mitochondrial dysfunction and redox imbalance // Antioxid Redox Signal. – 2021. – Vol. 34, № 8. – P. 631-649. doi: 10.1089/ars.2020.8056.



46. Huang S., Wang Y., Gan X., Fang D., Zhong C., Wu L., Hu G., Sosunov A.A., McKhann G.M., Yu H. Drp1-mediated mitochondrial abnormalities link to synaptic injury in diabetes model // *Diabetes*. – 2015. – Vol. 64. – P. 1728-1742. doi: 10.2337/db14-0758.
47. Song M., Zhao X., Song F. Aging-dependent mitophagy dysfunction in Alzheimer's disease // *Mol Neurobiol*. – 2021. – Vol. 58, № 5. – P. 2362-2378. doi: 10.1007/s12035-020-02248-y.
48. Perez Ortiz J.M., Swerdlow R.H. Mitochondrial dysfunction in Alzheimer's disease: Role in pathogenesis and novel therapeutic opportunities // *Br.J. Pharmacol*. – 2019. – Vol. 176. – P. 3489-3507. doi: 10.1111/bph.14585.
49. Heneka M.T., Carson M.J., El Khoury J., Landreth G.E., Brosseron F., Feinstein D.L., Jacobs A.H., Wyss-Coray T., Vitorica J., Ransohoff R.M.. Neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Lancet Neurol*. – 2015. – Vol. 14. – P. 388-405. doi: 10.1016/S1474-4422(15)70016-5.
50. Lourenco M.V., Clarke J.R., Frozza R.L., Bomfim T.R., Forny-Germano L., Batista A.F., Sathler L.B., Brito-Moreira J., Amaral O.B., Silva C.A. TNF-alpha mediates PKR-dependent memory impairment and brain IRS-1 inhibition induced by Alzheimer's beta-amyloid oligomers in mice and monkeys // *Cell Metab*. – 2013. – Vol. 18. – P. 831-843. doi: 10.1016/j.cmet.2013.11.002.
51. Ly H., Verma N., Wu F., Liu M., Saatman K.E., Nelson P.T., Slevin J.T., Goldstein L.B., Biessels G.J., Despa F. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia // *Ann Neurol*. – 2017. – Vol. 82, № 2. – P. 208-222. doi: 10.1002/ana.24992.

Вклад авторов: все авторы сделали эквивалентный вклад в подготовку публикации.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Contribution of the authors: the authors contributed equally to this article.

The authors declare no conflicts of interests.

Статья принята к публикации 12.03.2024.

The article was accepted for publication 12.03.2024.

