

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ДИАБЕТИЧЕСКАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ: ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Быков Ю. В.^{1,2}

¹Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, e-mail: yubikov@gmail.com;

²Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филитского, Ставрополь

Сахарный диабет (СД) – хроническая эндокринная патология, характеризующаяся нарушением выработки или резистентностью к инсулину. Данная патология имеет большое количество осложнений, одним из которых является диабетическая энцефалопатия (ДЭ). Для ДЭ характерны электрофизиологические, структурные и нейрохимические нарушения работы головного мозга. Клинически ДЭ проявляется когнитивной дисфункцией, снижением обучаемости и скорости обработки информации, мнестическими расстройствами. Патопатология ДЭ до конца не выяснена. Оксидативный стресс (ОС) рассматривается как один из возможных механизмов развития ДЭ. ОС представляет собой дисбаланс между производством активных форм кислорода и/или азота и параллельным снижением ферментативных и неферментативных антиоксидантных систем организма. ОС часто сопровождает СД и может являться причиной его осложнений, в том числе и ДЭ. К основным триггерам, которые приводят к возникновению ДЭ на фоне ОС при СД, относят: митохондриальную дисфункцию; нейротоксичность, вызванную хронической гипергликемией, и снижение активации протеинкиназы С. Эти факторы утяжеляют течение церебральной недостаточности на фоне СД при проявлениях ОС. Своевременная диагностика и купирование ОС могут уменьшить выраженность ДЭ, что приведет к улучшению качества жизни пациентов с СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, оксидативный стресс, диабетическая энцефалопатия.

OXIDATIVE STRESS AND DIABETIC ENCEPHALOPATHY: PATHOPHYSIOLOGICAL ASPECTS

Bykov Yu.V.^{1,2}

¹Stavropol State Medical University, Stavropol, e-mail: yubikov@gmail.com;

²City Clinical Children's Hospital named after G.K. Filippov, Stavropol

Diabetes mellitus (DM) is a chronic endocrine pathology characterized by impaired insulin secretion or resistance to insulin. This pathology is accompanied by numerous complications, one of which is diabetic encephalopathy (DE). DE is characterized by electrophysiological, structural and neurochemical disturbances that affect brain function. Clinically DE presents with cognitive dysfunction, impaired learning and diminished information processing speed, and memory impairments. The pathophysiology of DE has not been fully established. Oxidative stress (OS) is viewed as one of the possible mechanisms underpinning the development of DE. OS represents a loss of balance between the production of reactive oxygen and/or nitrogen species on the one hand, and simultaneous decrease in the activity of enzymatic and non-enzymatic antioxidant systems of the body on the other. OS often accompanies DM and may serve as one of the causes of its complications, including DE. The main triggers of DE in the setting of OS in patients with DM include mitochondrial dysfunction, chronic hyperglycemia-associated neurotoxicity, and activation of protein kinase C. These factors exacerbate cerebral insufficiency in DM patients who exhibit signs of OS. Prompt diagnosis and treatment of OS may ameliorate the manifestations of DE, improving the quality of life of patients with DM.

Keywords: diabetes mellitus, oxidative stress, diabetic encephalopathy.

Сахарный диабет (СД) представляет собой распространенное хроническое, метаболическое заболевание, которое характеризуется повышенным уровнем глюкозы в крови и недостаточностью выработки или действия инсулина – основного гормона поджелудочной железы [1, 2, 3]. Недостаточная выработка или резистентность к инсулину приводят к снижению поглощения глюкозы тканями организма, что вызывает выраженную

внутриклеточную гипогликемию и внеклеточную гипергликемию [1]. Согласно современным статистическим данным, СД во всем мире страдают около 463 млн человек, причем до 85% из них приходится на СД 2-го типа, а около 15% составляет СД 1-го типа, который в основном характерен для детского и подросткового возраста [4]. СД 1-го типа возникает в результате дисфункции β -клеток поджелудочной железы, в основном на фоне аутоиммунного процесса, в результате чего снижается выработка эндогенного инсулина, что в последующем приводит к пожизненной зависимости от введения экзогенного инсулина [5]. СД 2-го типа в первую очередь связан с неадекватным ответом на инсулин (снижение чувствительности к инсулину) и формированием резистентности к инсулину в периферических тканях, в результате чего организм не может использовать этот гормон в достаточном количестве [6]. СД, по данным на 2016 г., являлся седьмой причиной смертности среди всех известных хронических заболеваний, и, по прогнозам, к 2030 г., СД может оказаться в тройке лидеров по этому показателю [7].

СД – это прогрессирующая хроническая эндокринная патология, при которой большинство пациентов подвержены высокому риску возникновения тяжелых и специфических осложнений по ходу течения данного заболевания [1]. Хорошо известно, что диабетические осложнения утяжеляют течение СД и приводят к увеличению смертности, что резко увеличивает затраты на оказание медицинской помощи в сфере здравоохранения [8]. Характерные осложнения при данном заболевании: 1) макрососудистые (ишемическая болезнь сердца, заболевания периферических сосудов, острое нарушение мозгового кровообращения и др.); 2) микрососудистые (диабетическая невропатия, энцефалопатия, ретинопатия, нефропатия и др.); 3) микро- и макрососудистые (например, диабетическая стопа) [1, 9]. К одному из серьезных микрососудистых осложнений при СД относят диабетическую энцефалопатию (ДЭ), которой, к сожалению, клиницистами уделяется не так много внимания, несмотря на высокую распространенность ДЭ и нерешенность многих вопросов в патофизиологии данного осложнения [10, 11].

Цель исследования: провести литературный анализ по вопросам ДЭ при СД с акцентированием проблематики патофизиологических аспектов развития ДЭ при данной эндокринопатии.

Диабетическая энцефалопатия как микрососудистое осложнение при СД

Еще в 1920-х гг. врачами, работающими в области эндокринологии, было показано, что СД может приводить к нарушению работы головного мозга (ГМ), которое мы сегодня понимаем как «когнитивная дисфункция» [12]. В 1950-х гг. впервые был введен термин «диабетическая энцефалопатия» для описания осложнений СД, связанных с нарушением работы ЦНС и в первую очередь ГМ [13]. Согласно уже современным научным

представлениям, ДЭ является тяжелым и специфическим микрососудистым осложнением СД с прицельным поражением ГМ, которое приводит к его дисфункции [14, 15, 16].

Основной признак, связанный с ДЭ, в первую очередь включает прогрессирующую когнитивную недостаточность, которая формируется на фоне электрофизиологических, структурных и нейрохимических нарушений ГМ [14, 15, 17]. Растущее количество современных научных данных указывает на то, что у пациентов с СД 1-го и 2-го типов на фоне ДЭ проявляются различные нейроанатомические и нейроповеденческие изменения, которые могут включать в себя нарушения кровоснабжения ГМ, гипертрофию белого вещества, снижение зрительной памяти и выраженную когнитивную дисфункцию [18]. Для клинических проявлений ДЭ также могут быть характерны: снижение обучаемости и скорости обработки информации, мнестические расстройства, нарушение внимания и повышенный риск развития депрессии [12, 13]. Некоторые исследования показали, что ДЭ при СД может быть в значительной степени связана с определенными нейродегенеративными заболеваниями (например, болезнью Паркинсона), острым нарушением мозгового кровообращения или другими ишемическими повреждениями ГМ [19].

Считается, что церебральная дисфункция на фоне течения СД часто развивается очень коварно, в значительной степени независимо от связанных с данной эндокринопатией острых метаболических нарушений (тяжелые гипо- и гипергликемические эпизоды) [12]. Хотя масштабы когнитивных нарушений на фоне ДЭ при СД, на первый взгляд, могут показаться легкими или умеренными, на самом деле они способны значительно затруднять повседневное функционирование, крайне отрицательно влияя на качество жизни данного контингента пациентов [12].

На данный момент анализ современных источников по вопросам ДЭ при СД показывает, что патофизиологические механизмы развития ДЭ при СД изучены еще недостаточно хорошо [10]. На фоне большого количества гипотез в качестве основных патологических и патохимических путей и факторов между СД и ДЭ рассматриваются: окислительный стресс (ОС), развитие воспалительной реакции, накопление и токсичность некоторых металлов, а также процессы липотоксичности и глюкозотоксичности [10]. Показано, что к ДЭ могут быть также причастны как микро-, так и макрососудистые заболевания ГМ, часто возникающие у больных с СД [20].

На сегодняшний день большое количество исследований показало, что именно ОС может быть рассмотрен в качестве ведущего патофизиологического звена в развитии ДЭ по ходу течения СД [21, 22, 23]. Некоторые исследователи считают, что ОС – это первичный и основной фактор, который приводит к возникновению ДЭ [24], однако другие авторы отмечают, что ОС – это лишь следствие, возникающее уже на фоне сформировавшейся ДЭ

[25]. Однако независимо от того, является ли ОС ведущей причиной, способствующей развитию ДЭ, или всего лишь ее осложнением, в настоящее время очевидны неопровержимые доказательства участия ОС в патогенезе ДЭ [4, 25].

Общие представления об оксидативном стрессе

Согласно современным представлениям, ОС определяется как дисбаланс между производством активных форм кислорода (АФК) и/или активных форм азота (АФА) и снижением ферментативных (каталаза, глутатионпероксидаза, супероксиддисмутаза) и неферментативных (восстановленный глутатион, мочевиная кислота) антиоксидантных систем организма [2, 17, 26]. АФК в основном включают в себя: гидропероксил, супероксид, перекись водорода и гидроксильные радикалы, а АФА – пероксинитрит [6]. Показано, что АФК/АФА могут играть двойную биологическую роль в живых системах в зависимости от того, в каких концентрациях они вырабатываются [27]. Например, известно, что низкие уровни АФК/АФА играют исключительно положительную физиологическую роль в клеточных реакциях на стресс, синаптической пластичности, формировании памяти, росте клеток, аутофагии, процессах апоптоза и старении [6, 28]. Также считается, что умеренные уровни АФК улучшают периферическую чувствительность к инсулину, что может быть крайне важно именно при СД [29].

Большинство биологических клеток имеют внутренний защитный механизм, включающий различные ферменты, такие как супероксиддисмутаза, каталаза и глутатион, которые защищают клетки от атаки свободных радикалов и составляют основу антиоксидантной защиты организма [6]. Высокая же продукция АФК/АФА приводит к аномально повышенным уровням свободных радикалов и развитию ОС, за которым следует окислительное повреждение клеток, что приводит к их гибели [6, 30]. ОС в первую очередь вызывает повреждение мембран жизненно важных биомолекул, таких как: ДНК, белки и липиды [31].

Предпосылки для развития оксидативного стресса как триггера диабетической энцефалопатии

СД представляет собой хроническое и прогрессирующее эндокринное заболевание, связанное с повышенным окислительным повреждением и развитием ОС по ходу течения [32, 33, 34]. У пациентов с СД часто диагностируются повышенный ОС и нарушение систем антиоксидантной защиты (как правило, снижение антиоксидантной функции), что может способствовать возникновению и прогрессированию ДЭ [11]. Было показано, что активность многих антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутаза) снижается, а экспрессия маркеров ОС (например, малонового диальдегида) увеличивается во многих структурах ГМ при СД, что может служить

определенным фундаментом для формирования ДЭ [35, 36]. Также известно, что ГМ особенно уязвим к окислительному повреждению клеток из-за высокой скорости потребления этим органом кислорода, обильного содержания липидов и относительного дефицита антиоксидантных ферментов по сравнению с другими органами и тканями организма [26, 30, 37]. Приводятся данные, что хроническая гипергликемия при СД увеличивает окислительный метаболизм в ГМ, что приводит к неконтролируемому образованию АФК/АФА и других свободных радикалов, что, в свою очередь, провоцирует ОС, который и усугубляет повреждение ГМ [10]. Кроме того, показано, что низкий уровень эндогенных антиоксидантных механизмов в ГМ делает практически невозможными эффективное устранение чрезмерного количества АФК/АФА и снижение ОС, возникающего на фоне хронической гипергликемии [10]. Помимо этого, дефицит аденозинтрифосфата в нейронах ГМ может быть связан с ОС, что приводит к последующей транзиторной ишемии и нейродегенерации, которые способны служить дополнительными причинами формирования ДЭ [2, 38].

Роль оксидативного стресса в развитии диабетической энцефалопатии

Среди возможных и множественных причин возникновения ДЭ на фоне ОС при СД выделяют три основные: 1) митохондриальная дисфункция; 2) нейротоксичность, вызванная хронической гипергликемией; 3) снижение активации протеинкиназы С (ПКС) [12]. Рассмотрим их подробнее.

Митохондриальная дисфункция

Показано, что повышенный ОС и последующее окислительное повреждение в нейронах ГМ, наблюдаемые в условиях хронической гипергликемии, начинаются именно в митохондриях, которые являются основным местом производства АФК [20, 39, 40]. Основным разрушающим эффектом АФК является перекисное окисление липидов – процесс, который происходит, когда АФК атакуют фосфолипиды мембраны клеток ГМ [31]. Это может привести к апоптозу и/или некрозу, а апоптоз нейронов, вызванный ОС, связан с ингибированием нейрогенеза и последующей нейродегенерацией [12, 14]. Митохондриальный ОС является общим медиатором последующих патофизиологических путей, индуцированных хронической гипергликемией, таких как: повышенный полиоловый путь, образование конечных продуктов усиленного гликирования, усиление гексозаминового пути и усиленный метаболизм глюкозы посредством окислительного метаболизма, которые являются основными триггерами для формирования ДЭ на фоне митохондриальной дисфункции [41].

Нейротоксичность, вызванная хронической гипергликемией

Нейротоксичность на фоне хронической гипергликемии рассматривается как одна из основных причин ДЭ [17]. Хорошо известно, что в физиологических условиях именно глюкоза

является важным субстратом для ГМ взрослого человека (не менее 25% потребляемой глюкозы используется именно для поддержания церебральной активности в ГМ) [17, 42]. Хроническое же повышение уровня глюкозы на фоне СД имеет уже нейротоксический эффект и приводит к повреждению ГМ [17]. Конечные продукты гликирования и полиольные пути окисления глюкозы представляют основные молекулярные механизмы нейротоксичности глюкозы, которые могут быть задействованы в патофизиологических механизмах формирования ДЭ при СД [17, 31]. Например, известно, что окисление избытка глюкозы на фоне хронической гипергликемии именно через полиольный путь приводит к истощению никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФН) – важного кофермента некоторых дегидрогеназ, который необходим для регенерации антиоксидантных ферментов, в результате чего происходит усиленное образование АФК/АФА [43]. Хроническая гипергликемия также вызывает неферментативное гликирование белка, что еще больше увеличивает образование конечных продуктов гликирования с последующими микро- и макрососудистыми повреждениями в ГМ, что увеличивает риски развития ДЭ [25, 44].

Снижение активации протеинкиназы С

ПКС представляет собой семейство ферментов протеинкиназы, которые участвуют в контроле функции других белков посредством фосфорилирования гидроксильных групп аминокислотных остатков серина и треонина [31]. ПКС состоит из семейства сигнально-регулируемых ферментов, и именно активация ПКС играет важную плейотропную роль в контроле многих физиологических и патологических реакций [31, 45]. Недавние исследования показывают, что ОС при СД действует посредством активации чувствительных к стрессу путей, в том числе и за счет снижения активации ПКС [17]. Уменьшение активности ПКС вызывает повреждение клеточных белков, мембранных липидов и нуклеиновых кислот, что в конечном итоге приводит к апоптотической гибели клеток ГМ и формированию церебральной недостаточности [17]. Среди всех этих механизмов снижения активации ПКС именно окисление белка наиболее тесно связано с клеточной дисфункцией, лежащей в основе формирования ДЭ на фоне СД [17].

Заключение

СД является распространенной эндокринной патологией с большим количеством осложнений, среди которых ДЭ играет важную роль в связи с выраженными клиническими проявлениями. СД характеризуется отчетливыми проявлениями ОС, который может не только лежать в основе патофизиологии данного заболевания, но и играть заметную роль в развитии его осложнений [33, 34]. ДЭ является важным микрососудистым осложнением СД, характеризуется значительными проявлениями церебральной недостаточности и резко снижает качество жизни пациентов [12]. Патофизиологические механизмы развития ДЭ на

фоне СД являются не до конца изученными. Митохондриальная дисфункция, нейротоксичность глюкозы и ПКС служат ведущими гипотезами при развитии ДЭ на фоне ОС при СД. Оценка влияния ОС на развитие ДЭ является актуальным направлением современной эндокринологии в связи с неразрешенностью многих патофизиологических аспектов при этом состоянии. Своевременная диагностика маркеров ОС и антиоксидантной защиты на фоне клинических проявлений ДЭ позволит в максимально ранние сроки выявить проявления ОС и обосновать патофизиологические механизмы между ОС и ДЭ.

Список литературы

1. Asmat U., Abad K., Ismailb K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. *Saudi Pharm J.* 2016. vol. 24. no. 5. P. 547–553. DOI: 10.1016/j.jsps.2015.03.013.
2. Luna R., Manjunatha R.T., Bollu B., Jhaveri S., Avanthika C., Reddy N., Saha T., Gandhi F. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus.* 2021. vol. 13. no. 10. P. e19142. DOI: 10.7759/cureus.19142.
3. Lien C.F., Chen S.J., Tsai M.C., Lin C.S. Potential Role of Protein Kinase C in the Pathophysiology of Diabetes-Associated Atherosclerosis. *Front Pharmacol.* 2021. no. 12. P. 716332. DOI: 10.3389/fphar.2021.716332.
4. Hoyos C.M., Colagiuri S., Turner A., Ireland C., Naismith S.L., Duffy S.L. Brain oxidative stress and cognitive function in older adults with diabetes and pre-diabetes who are at risk for dementia. *Diabetes Res Clin. Pract.* 2022. no. 184. P. 109178. DOI: 10.1016/j.diabres.2021.109178.
5. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2014. vol. 37. no. 1. P. 81–90. DOI: 10.2337/dc14-S081.
6. Yaribeygi H., Sathyapalan T., Atkin S.L., Sahebkar A. Molecular Mechanisms Linking Oxidative Stress and Diabetes Mellitus. *Oxid. Med Cell Longev.* 2020. no. 2020. P. 8609213. DOI: 10.1155/2020/8609213.
7. Mathers C. D., Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Medicine.* 2006. no. 3. P. 11. DOI: 10.1371/journal.pmed.0030442.
8. Bommer C., Heeseemann E., Sagalova V., Manne-Goehler J., Atun R., Bärnighausen T., Vollmer S. The global economic burden of diabetes in adults aged 20–79 years: a cost-of-illness study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology.* 2017. vol. 5. no. 6. P. 423–430. DOI: 10.1016/S2213-8587(17)30097-9.
9. Raza H., John A., Howarth F.C. Increased oxidative stress and mitochondrial dysfunction in zucker diabetic rat liver and brain. *Cell Physiol Biochem.* 2015. vol. 35. no. 3. P. 1241-1251. DOI: 10.1159/000373947.

10. Pang X., Makinde E.A., Eze F.N., Olatunji O.J. Securidaca inappendiculata Polyphenol Rich Extract Counteracts Cognitive Deficits, Neuropathy, Neuroinflammation and Oxidative Stress in Diabetic Encephalopathic Rats via p38 MAPK/Nrf2/HO-1 Pathways. *Front Pharmacol.* 2021. no. 12. P. 737764. DOI: 10.3389/fphar.2021.737764.
11. Samarghandian S., Azimi-Nezhad M., Samini F. Ameliorative effect of saffron aqueous extract on hyperglycemia, hyperlipidemia, and oxidative stress on diabetic encephalopathy in streptozotocin induced experimental diabetes mellitus. *Biomed Res. Int.* 2014. no. 2014. P. 920857. DOI: 10.1155/2014/920857.
12. Muriach M., Flores-Bellver M., Romero F.J., Barcia J.M. Diabetes and the Brain: Oxidative Stress, Inflammation, and Autophagy. *Oxid Med Cell Longev.* 2014, no. 2014. P. 102158. DOI: 10.1155/2014/102158.
13. Geijselaers S., Sep S., Claessens D., Schram M.T., Van M.B., Henry R., Verhey F.R., Kroon A.A., Dagnelie P.C., Schalkwijk C.G., van der Kallen C.J., Biessels G.J., Stehouwer C.D. The role of hyperglycemia, insulin resistance, and blood pressure in diabetes-associated differences in cognitive performance-the Maastricht Study. *Diabetes Care.* 2017. vol. 40. no. 11. P. 170330. DOI: 10.2337/dc17-0330.
14. Mohamed N.H., Elsayad H., Elsherbini Y.M., Abdraboh M.E. Neuroprotective effect of peanut against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. 2022. vol. 559. P. 542-559. DOI: 10.1080/2314808X.2022.2106693.
15. Allen K.V., Frier B.M., Strachan M.W.J. The relationship between type 2 diabetes and cognitive dysfunction: longitudinal studies and their methodological limitations. *European Journal of Pharmacology.* 2004. vol. 490. no. 1-3. P. 169-175. DOI: 10.1016/j.ejphar.2004.02.054.
16. Stranahan M. A. Models and mechanisms for hippocampal dysfunction in obesity and diabetes. *Neuroence.* 2015. no. 309. P. 125–139. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2015.04.045.
17. Soares E., Nunes S., Pereira F. Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Biology, Medicine* 2012. P. 23. DOI:10.2147/IJICMR.S29322.
18. Li H.Y., Wang X.C., Xu Y.M., Luo N.C., Luo S., Hao X.Y., Cheng S.Y., Fang Y.S., Wang Q., Zhang S.J., Chen Y.B. Berberine Improves Diabetic Encephalopathy Through the SIRT1/ER Stress Pathway in db/db Mice. *Rejuvenation Res.* 2018. vol. 21. no. 3. P. 200-209. DOI: 10.1089/rej.2017.
19. Hagg-Holmberg S., Thorn L.M., Forsblom C.M., Gordin D., Elonen N., Harjutsalo V., Liebkind R., Putaala J., Tatlisumak T., Groop P.H. Prognosis and its predictors after incident stroke in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2017. vol. 40. no. 10. P. 1394–1400. DOI: 10.2337/dc17-0681.

20. Mastrocola R., Restivo F., Vercellinato I., Danni O., Brignardello E., Aragno M., Boccuzzi G. Oxidative and nitrosative stress in brain mitochondria of diabetic rats. *J. Endocrinol.* 2005. vol. 187. no. 1. P. 37-44. DOI: 10.1677/joe.1.06269.
21. Díaz-Gerevini G. T., Repposi G., Dain A., Tarres M. C., Das U. N., Eynard A. R. Cognitive and motor perturbations in elderly with longstanding diabetes mellitus. *Nutrition.* 2014. no. 30. P. 628–635. DOI: 10.1016/j.nut.2013.11.007.
22. Ma P., Mao X. Y., Li X. L., Ma Y., Qiao Y. D., Liu Z. Q., Zhou H.H., Cao Y.G. Baicalin alleviates diabetes-associated cognitive deficits via modulation of mitogen-activated protein kinase signaling, brain-derived neurotrophic factor and apoptosis. *Molecular Medicine Reports.* 2015. vol. 12. no. 4. P. 6377–6383. DOI: 10.3892/mmr.2015.4219.
23. Biessels G. J., Despa F. Cognitive Decline and Dementia in Diabetes Mellitus: Mechanisms and Clinical Implications. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2018. vol. 14. no. 10. P. 591–604. DOI: 10.1038/s41574-018-0048-7.
24. Pitocco D., Tesauro M., Alessandro R., Ghirlanda G., Cardillo C. Oxidative stress in diabetes: Implications for vascular and other complications. *Int. J. Mol Sci.* 2013. no. 14. P. 21525-21550. DOI: 10.3390/ijms141121525.
25. Yarube I.U., Gwarzo I.M. Cognitive impairment and reduced antioxidant capacity in patients with type 2 diabetes. 2019. vol. 22. no. 4. P. 171-178.
26. Maciejczyk M., Żebrowska E., Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int. J. Mol Sci.* 2019. vol. 20. no. 4. P. 874. DOI: 10.3390/ijms20040874.
27. Moreira P.I. Alzheimer's disease and diabetes: an integrative view of the role of mitochondria, oxidative stress, and insulin. *Journal of Alzheimer's disease: JAD.* 2012. vol. 30. no. 2. P. 199–215. DOI: 10.3233/JAD-2011-111127.
28. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M., Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology.* 2007. no. P. 39:44–84. DOI: 10.1016/j.biocel.2006.07.001.
29. De Felice F.G. Alzheimer's disease and insulin resistance: translating basic science into clinical applications. *The Journal of clinical investigation.* 2013. no. 123. P. 531–539. DOI: 10.1172/JCI64595.
30. Butterfield D.A. Oxidative stress in neurodegenerative disorders. *Antioxidants & redox signaling.* 2006. no. 8. P. 1971–1973. DOI: 10.1089/ars.2006.8.1971.
31. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed Pharmacother.* 2018. no. 108. P. 656–662. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.058.

32. Zeinivand M., Nahavandi A., Baluchnejadmojarad T., Roghani M., Golab F. Dalteparin as a Novel Therapeutic Agent to Prevent Diabetic Encephalopathy by Targeting Oxidative Stress and Inflammation. *Basic Clin Neurosci.* 2020. vol. 11. no. 6. P. 795-804. DOI: 10.325598/bcn.11.6.1775.1.
33. Быков Ю.В., Батурин В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа // *Патогенез.* 2022. № 4. С. 35-39. DOI: 10.25557/2310-0435.2022.04.
34. Быков Ю. В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете // *Медицинский вестник Северного Кавказа.* 2022. № 3. С. 322-327. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17080.
35. Wang S.B., Jia J.P. Oxymatrine attenuates diabetes-associated cognitive deficits in rats. *Acta Pharmacol Sin.* 2014. vol. 35. no. 3. P. 331–338. DOI: 10.1038/aps.2013.158.
36. Zhang L., Kong X.J., Wang Z.Q., Xu F.S., Zhu Y.T. A Study on neuroprotective effects of curcumin on the diabetic rat brain. *J. Nutr. Health Aging.* 2016. vol. 20. no. 8. P. 1–6. DOI: 10.1007/s12603-016-0723-0.
37. Dominguez R.O., Marschoff E.R., Gonzalez S.E., Repetto M.G., Serra J.A. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer’s disease patients. *Diabetes research and clinical practice.* 2012. no. 98. P. 68–74. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.013.
38. Cobley J.N., Fiorello M.L., Bailey D.M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. *Redox Biol.* 2018. no. 15. P. 490–503. DOI: 10.1016/j.redox.2018.01.008.
39. Duchon M.R. Role of mitochondria in health and disease. *Diabetes.* 2004. vol. 53. no. 1. P. 96-102. DOI: 10.2337/diabetes.53.2007.s96.
40. Abate M., Festa A., Falco M., Lombardi A., Luce A., Grimaldi A., Zappavigna S., Sperlongano P., Irace C., Caraglia M., Misso G. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 2020. no. 98. P. 139–153. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.022.
41. Price T.O., Eranki V., Banks W.A., Ercal N., Shah G.N. Topiramate treatment protects blood-brain barrier pericytes from hyperglycemia-induced oxidative damage in diabetic mice. *Endocrinology.* 2012. vol. 153. no. 1. P. 362-72. DOI: 10.1210/en.2011-1638.
42. Barone E., Di Domenico F., Perluigi M., Butterfield D.A. The interplay among oxidative stress, brain insulin resistance and AMPK dysfunction contribute to neurodegeneration in type 2 diabetes and Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med.* 2021. no. 176. P. 16-33. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.09.006.
43. Frisardi V., Solfrizzi V., Seripa D., Capurso C., Santamato A., Sancarlo D., Vendemiale G., Pilotto A., Panza F. Metabolic-cognitive syndrome: A cross-talk between metabolic syndrome and Alzheimer's disease. *Ageing Res Rev.* 2010. no. 9. P. 399-417. DOI: 10.1016/j.arr.2010.04.007.

44. Moran C., Phan T.G., Chen J., Blizzard L., Beare R., Venn A., Münch G., Wood A.G., Forbes J., Greenaway T.M., Pearson S., Srikanth V. Brain atrophy in type 2 diabetes: Regional distribution and influence on cognition. *Diabetes Care*. 2013. no. 36. P. 4036-42. DOI: 10.2337/dc13-0143.
45. Steinberg S.F. Mechanisms for redox-regulation of protein kinase C. *Front Pharmacol*. 2015. no. 6. P. 128. DOI: 10.3389/fphar.2015.00128.