

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ. РОЛЬ МЕТФОРМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ (обзор литературы)*

Соколова Л. К., Пушкарев В. М., Пушкарев В. В., Ковзун Е. И., Тронько Н. Д.

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,
Киев, Украина
pushkarev.vm@gmail.com*

Сахарный диабет (СД) является одним из системных заболеваний с наибольшим числом осложнений, которые значительно снижают качество жизни у пациентов и влияют на различные системы организма — сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную, выделительную, иммунную и нервную [1]. Улучшение ухода за больными диабетом, а также увеличение продолжительности жизни приводят к росту доли в общей популяции пожилых людей, у которых многие проблемы связаны со снижением когнитивных способностей. Также известно, что по сравнению с людьми без диабета у лиц с таковым, деменция наблюдается в два-три раза чаще [2].

Когнитивное функционирование включает в себя несколько доменов, таких как память, речь, визуализация, восприятие, внимание и исполнительные функции. Кроме того, важной особенностью когнитивного процесса является ментальная скорость. Для пациентов с СД 2 типа), по срав-

нению со здоровыми людьми, характерны умеренные когнитивные нарушения, особенно в доменах памяти, скорости обработки информации, внимания и исполнительного функционирования. Другие домены, такие как конструирование образов и язык, обычно не затрагиваются [3]. Пациенты с диабетом почти во всех нейропсихологических тестах проявляют себя хуже. Причем наихудшие результаты дали тесты на внимание, исполнительное функционирование, вербальную память и скорость обработки информации [4]. Изменения в метаболизме глюкозы часто начинают развиваться задолго до установления диагноза СД 2 типа. Когнитивные нарушения, выявленные на ранних стадиях скрининга СД 2 типа, вероятно, развиваются сразу после изменений метаболизма глюкозы. Показано, что нарушение толерантности к глюкозе связано с когнитивными нарушениями и часто происходит в сочетании с другими сосудистыми и метаболическими

* Авторы гарантируют ответственность за объективность представленной информации.

Авторы гарантируют отсутствие конфликта интересов и собственной финансовой заинтересованности. Рукопись поступила в редакцию 13.02.2018.

нарушениями, включая гипертонию, ожирение и дислипидемию, что определяется как метаболический синдром [3].

Связь между СД и деменцией, по-видимому, сильнее для сосудистых когнитивных нарушений и, следовательно, цереброваскулярные заболевания могут быть важным фактором таких нарушений при СД. Хотя точные механизмы, с помощью которых СД влияет на мозг остаются неясными, изменения сосудистой сети мозга, нарушение передачи сигналов инсулина в тканях мозга, инсулинорезистентность (ИР), токсичность глюкозы, окислительный стресс, накопление конечных продуктов гликирования (AGE), эффекты гипогликемии и изменения метаболизма амилоида могут быть вовлечены в патогенез. Когнитивные нарушения и слабоумие, связанные с СД, также могут быть опосредованы факторами сосудистого риска, в частности, ишемией мозга, проявление которых может иметь аддитивный или синергический эффект с сопутствующими нейродегенеративными процессами [5].

Изменения в нервной системе, связанные с когнитивными нарушениями при СД.

1. Атрофия головного мозга определяется, как уменьшение ткани головного мозга, которое является результатом нейродегенеративных процессов, таких как потеря нейронов и ослабление их взаимосвязи. Исследования с использованием различных структурных методов МРТ свидетельствуют об атрофии мозга при СД 2 типа. Обнаружена ассоциация между атрофией мозга и снижением производительности в различных когнитивных доменах, включая память, внимание и исполнительные функции, а также скорость обработки, моторику и сенсорную скорость. Было обнаружено усиление атрофии при СД 2 типа, связанное с когнитивными нарушениями [4].

2. Болезнь церебральных малых сосудов (cSVD) — патологические процессы с различной этиологией, которые влияют на небольшие артерии, артериолы, венулы и капилляры головного мозга [6]. Признаками cSVD являются поражения белого веще-

ства (WML — white matter lesion), микрокровоизлияния, немые мозговые инфаркты и лакунарные аномалии, которые также свидетельствуют о снижении когнитивных способностей [7]. Патофизиология WML включает множественные факторы сосудистого (через ишемию или атеросклероз) или воспалительного (через трансудацию CSF (*cerebrospinal fluid*)) происхождения. WML часто разделяются на перивентрикулярные WML, которые расположены близко к желудочкам и глубокие WML, которые расположены в подкорковом сером веществе [6]. Было показано, что именно перивентрикулярные WML связаны с когнитивным торможением у лиц пожилого возраста без деменции. В исследованиях отмечены специфические глубокие (подкорковые) WML, перивентрикулярные WML и WML в целом у пациентов с СД 2 типа, которые связаны с нарушением когнитивной функции [7], особенно в доменах скорости обработки, памяти, внимания и исполнительского функционирования, а также скорости моторики [4].

3. У пациентов с СД 2 типа обнаруживают немые мозговые инфаркты, которые также связаны с нарушением когнитивных способностей. Количество инфарктов или их прогрессирование влияют на снижение моторики, внимания и исполнительного функционирования. При СД 2 типа часто развиваются лакунарные инфаркты, которые, вероятно, вызваны ишемией [7]. У пациентов с СД 2 типа наблюдались церебральные инфаркты — лакунарные, кортикальные, подкорковые инфаркты или инфаркты вообще. Продемонстрирована взаимосвязь между церебральными инфарктами и снижением производительности в различных когнитивных доменах, включая скорость обработки, сенсорную скорость, память, исполнительную функцию и глобальное познание [4].

4. Нарушение церебральной перфузии. Перфузия головного мозга может быть оценена путем визуализации с помощью ASL (Arterial Spin Labeling) и IVIM (Intravoxel Incoherent Motion) или измеряется с использованием фазово-контрастной МРТ-технологии. В некоторых исследованиях

была установлена связь между перфузией и когнитивными нарушениями у пациентов с СД 2 типа [8], хотя в другой работе этой ассоциации не обнаружили [9]. С помощью ASL была продемонстрирована связь снижения церебральной перфузии в островковой коре с когнитивными характеристиками. У пациентов с диабетом после введения инсулина улучшалась память и вербальная беглость и повышалась перфузия в островковой коре, что свидетельствует о связи перфузионных процессов с сигнальными механизмами инсулина. При СД 2 типа перфузия глобального серого вещества была положительно связана с беглостью речи, хотя локальная перфузия гиппокампа характеризовалась отрицательной связью с характеристиками памяти [4]. Эти данные предполагают, что в когнитивных процессах участвуют сосудистые механизмы, и что такая ассоциация может определяться областью мозга.

5. Нейрональная дисфункция относится ко всем нарушениям нейронной системы, включая снижение функциональной активности определенных областей мозга и нарушение связей между различными регионами. Исследования с использованием амплитуды низкочастотных флуктуаций (ALFF), измерения спонтанной активности нейронов, региональной однородности, нейронной региональной синхронизации и функциональной связности, оцениваемой путем корреляции временных сигналов от отдельных областей мозга, показали аномальную активность мозга у пациентов с СД 2 типа [10].

Функциональная связность. У пациентов с СД 2 ТИПА наблюдалось уменьшение функциональных соединений в сети активных областей мозга, когда мозг находится в состоянии покоя (DMN — default mode network). Сообщалось также о снижении функциональной связи между гиппокампом и различными областями мозга, включая медиальную лобную кору. Описана редукция связей в сетях, связанных со вниманием, которая коррелировала с уровнем гликированного гемоглобина [11, 12]. Сокращение связей в DMN было связано с нарушением памяти, исполнитель-

ных функций, беглости речи и снижением способности к обучению. Показано, что нарушенная функциональная связь в DMN при СД 2 типа обратно коррелирует с ИР, что указывает на лежащий в основе нарушения инсулин-зависимый механизм. Это подтверждается усилением функциональных связей между гиппокампом и другими областями в DMN после введения интраназального инсулина [4].

Флуктуации сигнала. Есть данные об изменениях у пациентов с СД 2 ТИПА ALFF (Amplitude of Low Frequency Fluctuations) и региональных изменениях гомогенности в различных областях мозга (включая височную и лобные доли), что связано с нарушением познавательных способностей, особенно в доменах внимания, памяти и исполнительной функции. Значения ALFF в средней височной извилине были связаны обратной корреляцией с содержанием гликированного гемоглобина, а ИР в диабетической группе отрицательно коррелировала с измененной нейронной активностью [10].

Активация мозга. Измененная активация мозга была обнаружена у пациентов с СД 2 типа при тестах памяти, особенно в связанных с этим областях DMN, лобной коры, теменной коры и лобной париетальной сети. Функциональная активация связана с характеристиками памяти, а также с ИР, содержанием гликированного гемоглобина, глюкозы в плазме и холестерина [13], что указывает на важную роль метаболизма глюкозы и липидов. Функциональные исследования с помощью МРТ постоянно демонстрируют признаки изменения активности нейронов или функциональных связей у больных с СД 2 типа и когнитивными нарушениями [4].

Аномалии трактов белого вещества. Эти аномалии относятся к нарушенной целостности или к измененной организации аксональных пучков и могут быть исследованы с использованием диффузионной МРТ (дМРТ). Чаще всего анализируются фракционная анизотропия (FA) и кажущийся коэффициент диффузии (ADC). FA — показатель направленности тракта, а ADC — степени диффузии воды. Клинически, увеличение ADC связано со сни-

женной упаковкой нейронов и увеличением внеклеточного пространства, возможно, из-за нарушения нейрогенеза или потери клеток [4].

Локальные изменения. Микроструктурные аномалии при СД 2 типа были отмечены для различных областей мозга. Нарушения в височной доле были связаны с нарушением памяти [4].

Изменения в нейронных сетях. Измененная сетевая и структурная связь при СД 2 типа была показана при помощи трактографии [14]. Свойства локальных и глобальных сетей (коэффициент кластеризации, глобальная эффективность, длина пути) были изменены и связаны с памятью, ограниченной скоростью обработки, а в их основе лежат механизмы, опосредованные глюкозой, поскольку гликированный гемоглобин и глюкоза крови натощак были связаны с этими нарушениями. Изменение связей в белом веществе гиппокампа также связано с ослаблением памяти при СД 2 типа [4, 14].

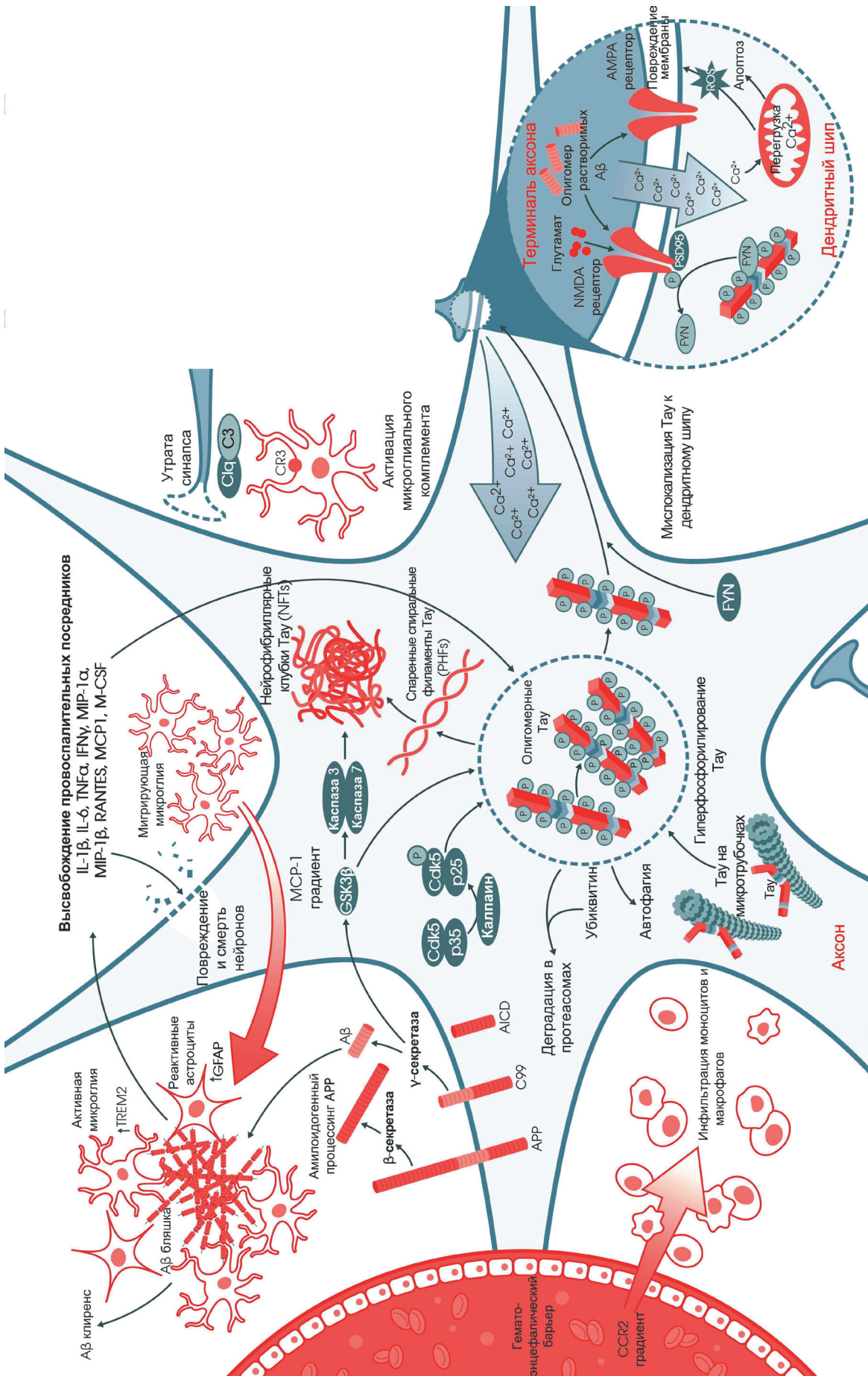
Метаболическая дисфункция. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия (1H-MRS) позволяет оценивать метаболические изменения путем идентификации и количественного определения тканевых метаболитов. 1H-MRS часто используют для определения N-ацетиласпартата (NAA), холина (Cho), креатина (Cr), миоинозита (mI), γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата. NAA является маркером целостности нейронов и суррогатным маркером нормальных функционирующих нейронов. Cho — косвенный маркер миелинизации и метаболизма клеточных мембран, Cr — маркер энергетического метаболизма, а mI считается глиальным маркером и конечным продуктом устойчивой гипергликемии. ГАМК и глутамат являются основными ингибиторными и возбуждающими нейротрансмиттерами, соответственно [4]. Исследования методом MRS больных СД 2 типа в связи с процессом познания не обнаружило ассоциаций между метаболическими изменениями и когнитивными характеристиками. Однако недавно были выявлены более высокие уровни ГАМК у пациентов с СД 2 типа и с высо-

ким уровнем HbA1c на фоне ослабленных когнитивных способностей. По-видимому, у пациентов с СД 2 типа есть изменения в системе ГАМК-ергических нейротрансмиттеров, которые связаны с более низким когнитивным функционированием [4].

Механизмы нарушения когнитивных способностей при СД.

Патогенез болезни Альцгеймера. AD является прогрессирующим и фатальным нейродегенеративным расстройством, связанным с деградацией некоторых типов нейронов в определенных областях мозга. Мутации в определенных генах вызывают семейные формы AD (FAD), но более 90 % пациентов с AD характеризуются спорадическим типом заболевания. Это свидетельствует, что старение является самым большим фактором риска развития AD, хотя образ жизни, приводящий к неблагоприятным последствиям для организма, также способствует развитию болезни [15].

AD характеризуется двумя основными патологическими признаками: старческими (сенильными) бляшками (SP) и нейрофибрилярными клубочками (NFT) (рис.) [16]. Эта патология лежит в основе клинического проявления недостатка памяти, с последующей потерей способности к суждениям, беглости речи, умственных способностей и других когнитивных функций. SP — внеклеточное накопление агрегированного β -амилоидного белка (A β). Интенсивное накопление SP происходит в коре головного мозга пациентов с AD, что вызывает воспалительные реакции путем активации астроглии и микроглии. Есть доказательства, что A β является причиной дегенерации синапсов, приводящей к когнитивной дисфункции [15]. A β , основной компонент SP, образуется из белка-предшественника β -амилоида (APP) посредством последовательных расщеплений β - и γ -секретазами (рис.). Пресенилин 1 (PS1) является каталитическим центром комплекса γ -секретазы, который состоит из Aph-1 (anterior pharynx defective-1), никастрина, Pen-2 (presenilin enhancer-2) и PS1 или PS2. Идентифицировано более 200 мутаций в PS1, которые являются преоблада-



Воспалительные процессы в нейронах и болезнь Альцгеймера. Адаптировано со схемы Absam (Великобритания). Пояснения в тексте.

ющей причиной FAD. Некоторые мутации, связанные с FAD, также найдены в гене APP. Многие ученые используют трансгенные модели животных, которые содержат связанные с FAD мутации в APP или PS1. Большинство мутаций, связанных с FAD, избирательно увеличивают образование более длинного A β — A β 42, который легче образует агрегаты, чем доминантные A β 40 [15]. Есть данные, что растворимые олигомеры A β индуцируют синаптическую дисфункцию — раннее событие в патологии AD. Так, олигомеры A β нарушают аксональный перенос митохондрий и везикул, содержащих нейротрофический фактор мозга (BDNF), которые играют решающую роль в синаптической передаче. В пресинаптических бутонах митохондрии поддерживают нейротрансмиссию путем продуцирования АТФ и буферизации синаптического кальция [17]. После секреции из пресинаптического терминала BDNF взаимодействует с постсинаптическими рецепторами тропомиозин-рецепторной киназы В на мембране клеток-мишеней [18]. Таким образом, нарушенный аксональный перенос митохондрий и BDNF может вызвать синаптическую дисфункцию. На постсинаптической мембране олигомеры A β взаимодействуют с рецепторами глутамата и разрегулированным притоком кальция, что ухудшает долгосрочное потенцирование (LTP) и усиливает долговременную депрессию. Эти данные свидетельствуют о том, что A β играет ключевую роль в патогенезе AD, особенно в синаптической дегенерации [15].

Остается непонятным, почему A β накапливается в мозге пациентов с AD, но замечено, что на ранних стадиях болезни часто наблюдается эндоцитарная патология, как внутринейронное накопление аномально увеличенных эндосом. Показано, что эта патология, которая предшествует формированию SP в мозге приматов, может быть связана со старением. Как APP, так и β -секретаза переносятся внутриклеточно путем эндоцитоза и образование A β из APP происходит главным образом в эндосомах. Поэтому считается, что нарушение эндоцитоза связано с патологией A β ,

индуцируя внутриклеточное накопление A β [15].

Патология СД и A β . Метаболические заболевания значительно сокращают продолжительность жизни и связаны с повышенным артериальным давлением, сердечно-сосудистыми заболеваниями, дислипидемией, гиперхолестеринемией и провоспалительными состояниями. Эпидемиологические и клинические исследования показали, что у пациентов с СД 2 типа чаще развивается когнитивная дисфункция и проявляется повышенная восприимчивость к AD [15, 19]. Повышенный уровень окислительного стресса — центральное событие, влияющее на ИП в тканях мозга при AD [20]. Высокие уровни циркулирующего инсулина, как это имеет место на первой фазе СД 2 типа, могут оказывать негативное влияние на память и другие когнитивные функции через даун-регуляцию инсулиновых рецепторов (IR) на гематоэнцефалическом барьере (BBB). Как следствие, снижается скорость переноса инсулин в мозг (как это наблюдается при AD), что приводит к ИП. Нарушение взаимодействия между инсулином и IR связано с усилением ингибирующего фосфорилирования субстрата рецептора инсулина-1/2 (IRS1/2) по остаткам серина 312, 616 и 636, что отрицательно влияет на два основных плеча сигнального каскада инсулина: пути PI3K и MAPK, которые участвуют в поддержании синаптической пластичности и реакции на клеточный стресс. Подавление передачи сигналов инсулина приводит также к нарушению транспорта глюкозы и ее метаболизма, что способствует изменению митохондриальных процессов, связанных с генерированием энергии. Нарушение функции митохондрий связано с увеличением количества реакционно-способного кислорода и азота (ROS и RNS), повреждающих митохондрии и другие клеточные компоненты [1]. Связанные с ИП нарушения поглощения и использования глюкозы, усиливают стресс эндоплазматического ретикулума (ER), который дерегулирует липидный обмен, вызывая накопление токсических липидов в тканях головного мозга. Все эти события способствуют повышению уров-

ня окислительного стресса, ответственного за нейродегенерацию, наблюдаемую при АД. Увеличение образования и накопления Аβ, которое представляет собой ключевую особенность АД-патологии, также способствует нарушению функции митохондрий. ИР и образование Аβ можно считать ведущими причинами повышения окислительного стресса, способствующими фосфорилированию IRS-1/2 по Ser-312, -616 и -636, а также окислительному повреждению белков, участвующих в гликолизе, цикле Кребса и синтезе АТФ, что приводит к снижению метаболизма глюкозы и ИР. Поскольку ИР связана с усилением образования Аβ, а Аβ инициирует ИР, остается выяснить, является ли ИР причиной, следствием или компенсаторным ответом на индуцированную Аβ нейродегенерацию [1]. Недавно было обнаружено, что СД 2 типа индуцирует патологию Аβ в мозге приматов, сопровождающуюся усиленной эндочитарной патологией [21]. Видимо, нарушение сигналинга инсулина может изменить внутриклеточный эндосомальный транспорт, что приводит к усилению накопления Аβ в головном мозге. Выяснено, что SorCS1 (Sortilin related VPS10 domain containing receptor 1), генетически связанный с СД и его осложнениями, участвует во внутриклеточном перемещении APP [15].

Диета с высоким содержанием жиров (HFD) не только индуцирует ИР, но и усиливает патологию Аβ в нескольких моделях грызунов. У APP-трансгенных мышей HFD увеличивает активность γ-секретазы в тканях головного мозга и снижает активность инсулин-разрушающего фермента (IDE), что приводит к усилению накопления в мозге Аβ [22]. Эти результаты согласуются с данными, наблюдаемыми в моделях СД 1 типа [23]. Животные модели со спонтанным диабетом также подтверждают, что СД индуцирует патологию Аβ. Как у крыс BB/Wor (модель СД 1 типа), так и у крыс BBZDR/Wor (модель СД 2 типа), уровни APP, β-секретазы и Аβ увеличиваются. Следует отметить, что модель СД 2 типа демонстрирует более серьезный фенотип болезни. В другой модели СД 2 типа — OLETF-крыс, уровни Аβ также увеличиваются за счет

подавления NER (неприлизин) [24]. Следовательно, ИР может индуцировать патологию Аβ, а также недостаточность инсулина, и что ключевым фактором является нарушение трансдукции сигналов инсулина. Скрещивание APP-трансгенной мыши с диабетическими мышами индуцирует не только патологию Аβ, но также диабетический фенотип, который демонстрирует aberrantный сигналинг инсулина [25]. Таким образом, нарушение трансдукции сигналов инсулина может быть ключевым фактором в индукции патологии Аβ путем изменения его метаболизма.

Некоторые исследователи указывают на связь между патологией, наблюдаемой в мозге пациентов с АД и СД, и считают АД диабетом 3 типа. Это особенно характерно для aberrantной передачи сигналов инсулина. В мозге инсулин играет ключевую роль в функционировании нейронов, регуляции энергетического метаболизма, ростовых процессах, а также процессах выживания и дифференцировки. Таким образом, нарушенный сигналинг инсулина вызывает изменения сигнальных путей, приводящие к АД-подобной схеме снижения скорости метаболизма глюкозы в тканях головного мозга. Патогенез АД имеет сходство с СД 1 типа и СД 2 типа. Как и СД 1 типа, дефицит инсулина является частью основных механизмов возникновения АД и, как и СД 2 типа, АД на ранней стадии развития связана с ИР [26]. Следовательно, АД можно рассматривать как форму диабета мозга.

Патология СД и тау-белок. NFT представляют собой внутриклеточное накопление агрегированного тау-белка, связанного с микротрубочками (рис.). Доказано, что гиперфосфорилирование тау индуцирует его агрегацию, а степень накопления NFT хорошо коррелирует с потерей нейронов и деменцией у пациентов с АД. Хотя связанные с FAD гены ассоциированы с Аβ, степень деменции у пациентов с АД и потеря нейронов хорошо коррелируют с тау-патологией в их мозге [15]. В мозге мышей и крыс с СД 1 типа и СД 2 типа наблюдается значительное увеличение содержания фосфо-тау. Это фосфорилирование происходит по не-

скольким сайтам, включая Ser199, Ser202, Thr212, Thr231, Ser262 и Ser396, и начинается уже через 10 дней после инъекции стрептозотоцина у мышей дикого типа и 8-недельного возраста у мышей *db/db* (модель спонтанного диабета с гиперинсулинемией) [27]. Одной из важнейших протеинкиназ, участвующих в фосфорилировании тау, является GSK3 β (киназа 3 β гликогенсинтазы) (рис.) [15]. Инсулин и инсулиноподобные факторы роста (IGF) опосредуют внутриклеточные сигнальные пути посредством связывания с IR, что приводит к его аутофосфорилированию и активации. IR-тирозинкиназы фосфорилируют IRS, активируя сигнальный каскад PI3K/Akt [28], что приводит к фосфорилированию Ser9 GSK3 β и ингибированию ее активности. Таким образом, недостаточность или резистентность к инсулину может вызывать аномальную активацию GSK3 β . Известно, что активность GSK3 β усиливается в моделях СД 1 типа и СД 2 типа, способствуя накоплению гиперфосфорилированного тау [29]. Еще одной протеинкиназой, вовлеченной в фосфорилирование тау по сайту S396 у диабетических мышей *db/db* является c-jun N-концевой киназы (JNK). Метформин (МФ) ослаблял такое фосфорилирование [27]. Активность фосфатаз также важна для регулирования уровня фосфорилирования тау и активность некоторых из них, таких как фосфатаза 2A (PP2A), нарушается в тканях мозга при АД и СД [30]. Эти данные свидетельствуют, что нарушенный сигналинг инсулина может изменять активность GSK3 β и PP2A, усиливая фосфорилирование тау.

Исследования на животных показывают, что оба типа диабета могут усугубить АД-патологию и что нарушение передачи сигналов инсулина может быть ключевым фактором такого осложнения. Это подтверждается тем, что лечение инсулином улучшает состояние мозга на мышинных моделях АД. Более того, гены, связанные с инсулиновым каскадом, такие как IR, IRS1/2, IGF1/2 и IGF1R, подавляются у трансгенных APP/PS1-мышей, а это предполагает, что гены, связанные с АД, также влияют на сигналинг инсулина [31]. Недавние ис-

следования показали, что интраназальное лечение инсулином улучшает когнитивную функцию как пациентов с АД, так и тех, кто находится на стадии умеренной когнитивной недостаточности (MCI) [32]. Таким образом, модификация пути передачи сигналов инсулина может быть многообещающей стратегией для предотвращения снижения когнитивных функций пациентов с СД 2 типа, MCI и АД.

Гипергликемия. Гипергликемия является признанным фактором риска для когнитивных нарушений [2]. Биологические причины таких изменений связывают с повреждением нейронов в результате образования AGE, окислительным и осмотическим стрессом, разрушающим BBB и, как следствие, притоком токсичных веществ, повреждающих нервные структуры [33]. В дополнение к хронической гипергликемии, оцениваемой по гликированному гемоглобину, гликемическая вариабельность также способствует когнитивной дисфункции. Исследования, связанные с непрерывным мониторингом глюкозы показали, что когнитивная функция коррелирует с суточными изменениями уровня глюкозы в крови [2]. Уровни глюкозы после приема пищи также могут быть способствующим фактором, действующим через окислительный стресс [33]. Глюкоза является основным источником энергии для головного мозга, но гипергликемия может привести к ухудшению памяти и внимания, другим когнитивным нарушениям, аномалиям синаптической пластичности и депрессии. Экспозиция коры головного мозга к высоким уровням глюкозы, изменение поглощения и метаболизма глюкозы в таламусе крысы может способствовать развитию когнитивной дисфункции, связанной с гипергликемией [34]. Высококалорийная диета вызывает изменение паттерна основных маркеров энергетического метаболизма с развитием метаболического синдрома и осложнений в головном мозге за счет индуцирования окислительного стресса и воспалительной реакции, влияющих на когнитивные процессы [35]. На модели СД у приматов показано, что нарушения в сигнальном пути инсулина в тканях моз-

га в результате СД, приводят к изменениям посттрансляционного процессинга ключевых в патогенезе АД белков, в том числе тау, Аβ и Аβ-деградирующей протеазы — неприлизина [34, 36].

Изменения в мозговом кровотоке могут вызвать осмотические изменения в церебральных нейронах. Избыток глюкозы в мозге усиливает образование AGE, которые взаимодействуют с локализованными на плазматической мембране рецепторами (RAGE), изменяя внутриклеточный сигналинг, экспрессию генов, усиливая высвобождение провоспалительных факторов, увеличение количества ROS, которые могут индуцировать активацию полиольных путей, что приводит к усилению окислительного стресса и микрососудистой патологии. Эти явления связаны со старением нейронов и атрофией гиппокампа [34]. Ассоциация СД с повышенным риском развития когнитивных нарушений и деменции может быть связана с периферической гиперинсулинемией, влияющей на клиренс Аβ и AGE. Выявлена корреляция между нарушением гликемического контроля и продолжительностью заболевания с развитием АД. Длительное исследование, в котором участвовало 200 пациентов с диабетом, показало, что более высокий уровень глюкозы может быть фактором риска развития деменции [19]. Риск снижения когнитивных способностей может быть уменьшен при долгосрочном контроле гликемии. СД способствует не только развитию МСІ и деменции, но также прогрессированию от МСІ к деменции. Это ускоренное когнитивное торможение особенно влияет на скорость обработки информации и исполнительские функции [37]. Гипергликемия вызывает электрофизиологические изменения, а также ухудшение памяти и способности к обучению в центральной нервной системе (ЦНС), которое сопровождается апоптозом нейронов. Нейродегенерация, возникающая в результате гипергликемии, обычно связана с хроническими воспалительными реакциями, вызываемыми ROS и RNS. Гипергликемия в культуре эндотелиальных клеток индуцирует продукцию ROS, активацию NF-κB, повышенные уров-

ни протеинкиназы С и AGE. Блокада образования ROS подавляет активацию NF-κB, что приводит к снижению уровней ПКС и AGE. Поэтому формирование ROS предшествует активации других систем [38]. Сосудистые осложнения в ЦНС в основном опосредованы AGE, и их способностью связываться с рецепторами — RAGE [39]. Хотя физиологическая экспрессия RAGE минимальна в тканях и сосудистой сети, она выше у некоторых типов клеток, таких как эндотелиоциты и астроциты, где наблюдается избыток AGE. Связывание AGE с RAGE усиливает окислительный стресс и воспаление, опосредованные NF — κB. Активация NF-κB, которая может инициироваться как RAGE, так и VEGF, также повышает экспрессию VEGF, что приводит к замкнутому циклу. У диабетических мышей с RAGE-/- — активации NF-κB или изменений эндотелия не выявлено [38]. В гиппокампе у диабетических мышей наряду с активацией астроцитов, микроглии и повышенной экспрессией GFAP (glial fibrillary acidic protein) и S100B (S100 calcium binding protein B) наблюдается воспалительная реакция, что, возможно, влияет на процесс гибели нейронов [40]. Окислительный стресс вызывает гибель нейронов гиппокампа, а также уменьшение количества олигодендроцитов с последующей потерей белого вещества. Показано снижение содержания синаптических белков, таких как синаптофизин и синапсин 1, фактора роста нервов (NGF), а также нарушение памяти и обучаемости в результате хронической гипергликемии [41]. Неизбежно эти изменения приводят к нарушениям синаптической коммуникации. С другой стороны, метаанализ показал, что сила связи между гликемическими уровнями и когнитивной функцией у людей с СД достаточно слабая [42].

Гипогликемия. Хотя было показано, что тяжелая гипогликемия связана с деменцией у пожилых людей, восстановление уровня глюкозы вследствие лечения, свидетельствует о слабой связи между гипогликемией и когнитивной дисфункцией [2]. Однако у пожилых людей гипогликемия в сочетании с атеросклерозом приводит

к органическому повреждению головного мозга, которое часто является необратимым [33]. Гипогликемия является основным и наиболее опасным осложнением терапии диабета, способствуя повышению заболеваемости, снижению качества жизни и, во многих случаях, ограничению лечения. В частности, гипогликемические события, острые или рецидивирующие, связывали с когнитивными нарушениями и слабоумием [34]. Наиболее чувствительными к повреждающим эффектам гипогликемии оказались кора и гиппокамп, хотя лежащие в их основе механизмы по-прежнему остаются неясными. Считается, что окислительный стресс и образование ROS — основные процессы, способствующие гибели нейронов, вызванной гипогликемией [43]. Подтверждение этого механизма было получено на культивируемых клетках гиппокампа. При глюкозном голодании наблюдалось быстрое увеличение количества ROS, связанное с активацией рецепторов глутамата, которое сопровождалось увеличением притока кальция. Ca^{2+} отвечает за активацию фосфолипазы A_2 и ксантиноксидазы — зависимых от кальция ферментов, ответственных за синтез супероксида и других реакционно-способных соединений [43]. Показано, что повышенные уровни Ca^{2+} связаны с потерей трансмембранного потенциала митохондрий. Уменьшение количества митохондриальных разобщающих белков (UCP) также связано с повреждением нейронов. UCP — белки, локализованные в митохондриальной внутренней мембране, которые способствуют разобщению потока протонов от АТФ-синтазы, что приводит к снижению продукции ROS. Соответственно, уменьшение количества этих специализированных белков может усиливать повреждение нейронов, индуцированное ROS [34]. Гипогликемия детектируется специализированными нейронами, среди которых важную роль играют клетки вентромедиального гипоталамуса. Механизмы, активированные колебаниями уровня глюкозы в нейронах, очень похожи на те, которые имеют место в β - и α -клетках поджелудочной железы, в частности, по использованию

глюкокиназы и К-АТФ-каналов в качестве ключевых этапов, посредством которых метаболический сигнал преобразуется в изменение частоты нейронных импульсов. При гипогликемии нейроны могут регулироваться активностью АМР-активируемой протеинкиназы (АМРК). Этот сенсорный механизм нарушается рекуррентной гипогликемией, так что контррегуляторные защитные реакции срабатывают при более низком уровне глюкозы. Некоторые данные свидетельствуют о том, что гипогликемия активирует путь АМРК-Акт-GSK3 и приводит к гиперфосфорилированию тау, который участвует в генезе когнитивной дисфункции [34, 44]. Каскад апоптоза, инициируемый гипогликемией, связан с активацией PARP-1 (поли-(АДР-рибоза)-полимераза-1) и высвобождением цинка из нервных окончаний, что приводит к продукции ROS, снижению количества NAD^+ и гибели нейронов [45]. Клинические и экспериментальные исследования показали связь гипогликемии с когнитивными изменениями. При этом больше страдают сложные когнитивные навыки, модулируемые гиппокампом. Есть доказательства того, что гипогликемия связана с острым когнитивным расстройством и деменцией [46]. Связь между когнитивными нарушениями и гипогликемией оказалась сложной. Тяжелая гипогликемия связана как с более низкими начальными когнитивными способностями, так и с ускоренным когнитивным снижением [47]. С другой стороны, в исследовании FDS (Fremantle Diabetes Study) изучалась взаимосвязь между тяжелой гипогликемией и когнитивными нарушениями у пожилых пациентов с СД, в результате которого не было получено доказательств того, что гипогликемия способствует когнитивным нарушениям [48]. Однако в целом, вклад гипогликемии в когнитивный дефицит у пациентов с диабетом получил широкое признание, хотя механизмы изучены недостаточно.

Роль инсулина и IGF. Инсулин регулирует использование глюкозы на периферии, а также метаболизм жира и белков. Действие инсулина опосредуется рецептором инсулина (IR). IR представляет собой

мембранный белок семейства тирозинкиназных рецепторов, состоящий из двух α и двух β субъединиц, который также в значительных количествах экспрессируется в тканях головного мозга [28, 34]. В мозге IR в основном локализованы в гиппокампе (один из наиболее значимых участков мозга, связанный с памятью и обучением), обонятельных луковицах, коре головного мозга, гипоталамусе, мозжечке и сосудистом сплетении. Инсулин и IR играют важную роль в обучении и когнитивных процессах путем модификации активности как возбуждающих, так и тормозных постсинаптических рецепторов и активации специфических сигнальных путей [34]. При переносе через BBB инсулин связывается с рецепторами и участвует в модуляции когнитивной функции. Кроме того, он также способствует высвобождению А β во внеклеточное пространство и увеличивает экспрессию фермента IDE [33]. Поскольку последний также разрушает А β , дефицит инсулина, ухудшая клиренс А β , приводит к накоплению β -амилоида. Есть данные, что инсулин может модулировать А β *in vitro* [2]. Показано, что как гиперинсулинемия, так и гипергликемия усиливают формирование нейритных бляшек [49]. Получены данные об образовании инсулина в тканях мозга и его роли в когнитивных процессах. Первоначально мозг считался нечувствительным к инсулину, потому что инсулин не влиял на поглощение глюкозы мозгом в целом. Однако было показано, что инсулин — нейрорегуляторный пептид, играющий роль в потреблении пищи и контролирующей депо энергии организма [50]. Инсулин не только попадает через BBB с периферии, но, по-видимому, образуется локально, действуя в качестве нейротрансмиттера, регулируемого уровнем глюкозы. Кроме того, был предложен параартериальный путь для транспорта гормона на уровне микроциркуляции [50].

Инсулин необходим для долгосрочного потенцирования (LTP) в гиппокампе незрелых крыс. Инфузии инсулина в мозг улучшали пространственную память у пожилых и молодых крыс [51]. Интрагиппокампальные инъекции инсулина при-

водили к улучшению памяти у здоровых крыс-самцов. Мыши со специфическим для нервной ткани нокаутом генов IR продемонстрировали полную потерю опосредованных инсулином активации PI3K и ингибирования апоптоза нейронов [34]. Кроме того, было показано, что в нейронах пациентов AD наблюдалось значительное снижение уровней IRS-1/2, что приводило к резистентности к сигналам IGF-1 и инсулина. В то же время на мышинных моделях AD было обнаружено, что дефицит IR в нейронах приводит к задержке накопления А β [52], а IRS-2 является отрицательным регулятором формирования памяти, ограничивая образование дендритных отростков. Так, у мышей, лишенных IRS-2, синаптическая пластичность и метапластичность, а также LTP в гиппокампе были нарушены [34, 53].

Как указывалось, инсулин преодолевает BBB с помощью рецептор-опосредованных механизмов. ИР характеризуется сниженной чувствительностью тканей-мишеней к сигналам инсулина, что приводит к снижению интенсивности перехода гормона через BBB с последующим ослаблением трансдукции сигналов инсулина в тканях мозга [54]. Активность инсулина в ЦНС опосредуется сигнальными путями PI3K/Akt и Ras/MAPK. Активированная PI3K индуцирует активацию Akt, которая фосфорилирует различные субстраты, включая GSK-3 β , гиперфосфорилирующую тау [55]. Путь PI3K/Akt регулирует несколько белков, участвующих в метаболизме инсулина, и mTOR, серин/треониновую-протеинкиназу, принадлежащую к семейству PI3K-связанных киназ (PIKK), контролируя клеточную пролиферацию, память и обучение [56]. Путь MAPK связан с ростом, поддержанием жизнедеятельности и восстановлением клеток, а также образованием синапсов. Благодаря этим механизмам инсулин регулирует пролиферацию и дифференцировку нейронов, способствует росту нейритов, предотвращает апоптоз нейронов и защищает их от окислительного стресса. Сигналинг инсулина вовлечен в процесс памяти и познания посредством модуляции фосфорилирования

тау, экспрессии предшественника амилоидного белка (APP) и образования A β . Периферическая гиперинсулинемия и подавление сигнального пути инсулина увеличивают уровни A β и тау, что приводит к образованию SP и NFT [34]. Стоит отметить, что роль инсулина в мозговой ткани в последнее десятилетие привлекает особое внимание, учитывая участие гормона в некоторых функциях мозга, включая когнитивную. Более того, есть данные, что ИР, индуцирующая гипергликемию, подавляет активацию пути Akt/CREB в гиппокампе [57]. Предполагается, что восстановление активности инсулина в гиппокампе может стать эффективной стратегией для устранения когнитивной дисфункции, связанной с СД 2 типа и AD [58]. На модели специфической для гиппокампа резистентности к инсулину показано, что ИР гиппокампа является ключевым медиатором когнитивной дисфункции, независимо от гликемии.

IGF-1 необходим для правильного развития ЦНС, способствуя нейрогенезу, синаптогенезу, развитию и выживанию олигодендроцитов и стимулируя миелинизацию. Нарушение его регуляции приводит к дисфункции нейронов. IGF-1 связывается со своим рецептором с последующей активацией путей PI3K/Akt/mTOR и MAPK/ERK [59]. Сообщалось, что IGF-1 потенцирует возбуждающую синаптическую передачу в культивируемых нейронах гиппокампа крысы, а также увеличивает возбудимость нейронов в небольших тройничных ганглиях [60]. При уменьшении количества IGF-1 наблюдается снижение структурной сложности нейронов и нарушение LTP. Введение IGF-1 предотвращает когнитивные нарушения у крыс с диабетом, более того, IGF-1 регулирует обучение и память и у нормальных взрослых крыс [34]. Повышение уровня IGF-1 у стареющих крыс заметно восстанавливает нейрогенез. Интрацеребровентрикулярная инфузия IGF-1 значительно усиливает пролиферацию клеток в гипоталамусе взрослых крыс, а также восстанавливает действие инсулина у старых инсулинорезистентных крыс [61]. Кроме того, у трансгенных мышей с гиперэкспрессией IGF-1 фактор может

ослаблять когнитивный спад, связанный с возрастом, путем стимулирования нейрогенеза в гиппокампе [62]. Трансгенные мыши с дефицитом IGF-1 или с избыточной экспрессией IGF-связывающего белка-1 (IGFBP-1BPs), демонстрируют замедление роста тканей головного мозга.

Таким образом, многие различные потенциальные механизмы могут определять связь между дисрегуляцией сигнальных путей инсулин и развитием когнитивной дисфункции [34]. Как уже упоминалось, передача сигнала инсулина происходит через PI3K и MAPK, которая связана с большинством метаболических эффектов инсулина [28]. В отличие от периферических рецепторы инсулина в ЦНС различаются по строению, функции и размеру. Больше всего их в обонятельной луковице, гипоталамусе, коре, мозжечке, гиппокампе и они экспрессируются как в нейронах, так и в глии [63]. Физиологические эффекты инсулина в головном мозге отличаются от периферических — на животных моделях показано, что он подавлял потребление пищи и повышал уровень глюкозы, действуя в качестве своего антагониста. Известно, что метаболизм мозга больше зависит от глюкозы, по сравнению с другими тканями. Глюкоза поступает в него посредством облегченной диффузии, с участием белков-транспортеров. В мозге инсулин не оказывает существенного влияния ни на перенос глюкозы в мозг, ни на ее метаболизм [2]. Не являясь основным регулятором метаболизма глюкозы в головном мозге, инсулин, тем не менее, косвенно влияет на нейроны, модулируя высвобождение нейротрансмиттеров, рост и выживаемость нейронов, активность тубулина и синаптическую пластичность [63]. У людей инсулин улучшает когнитивные процессы независимо от его влияния на метаболизм периферической глюкозы. Острый подъем содержания инсулин улучшает когницию, но хроническая гиперинсулинемия может отрицательно влиять на функцию нейронов *in vitro*, усиливая восприимчивость к токсинам и стресс-индуцированным эффектам. Гликированные белки и медиаторы воспаления также могут участвовать в патогенезе [2].

В целом, хроническая гиперинсулинемия в периферическом кровообращении наряду с уменьшением поглощения инсулина в мозге может приводить к нарушению регуляции Аβ и воспалению [2].

Действие метформина.

МФ — бигуанид, рекомендованный для лечения СД 2 ТИПА и наиболее широко используемый сенсibilизатор инсулина против периферической резистентности к гормону. Он снижает гипергликемию и гиперинсулинемию за счет ослабления ИР. МФ в основном действует на печень, снижая выход глюкозы. Считается, что его эффект относительно сенсibilизации печени и скелетных мышц к инсулину опосредуются AMPK [64].

Было обнаружено, что больные диабетом 2 типа, принимающие МФ, в меньшей степени проявляют когнитивную дисфункцию [65]. Более того, МФ улучшает когницию у пациентов с СД 2 ТИПА [66]. Исследование на Тайване пациентов в возрасте 50 лет и старше показало, что использование МФ значительно снижает риск развития деменции [67]. Также показано, что использование МФ ассоциируется с лучшей когнитивной функцией у пациентов с болезнью Хантингтона [68].

Известно, что МФ обладает нейропротекторными свойствами, предотвращая апоптоз в первичных нейронах. Он улучшает потребление глюкозы в нейронах, резистентных к инсулину, а также нормализует пролиферацию и дифференциацию нейробластов в субгранулярной зоне зубчатой извилины гиппокампа у диабетических крыс [34]. Совсем недавно исследование киндлинга, вызванного пентилентетразолом, показало, что МФ подавляет прогрессирование возбуждения, улучшает когнитивные процессы и ослабляет окислительный стресс в тканях мозга [69]. Было показано, что МФ предотвращает у крыс ухудшение пространственной референтной памяти, связанное с HFD [70]. При этом снижались уровень транскрипции BDNF, фактора роста нервов, нейротрофина-3 и экспрессия важнейшего фактора антиоксидантного механизма — Nrf2. На мышцах *db/db*, оцени-

вались эффекты МФ на когнитивные функции и было показано, что лечение в течение 6 недель значительно улучшает память, включая восстановление LTP и нормализацию некоторых изменений мозга на молекулярном уровне, в частности МФ снижал экспрессию RAGE и активность NF-κB [71]. Применение МФ в течение года улучшало память у пожилых полных людей, страдающих амнестическим MCI. Долгосрочное лечение метформином может снизить риск когнитивного снижения [66]. Эффекты МФ связывали с его способностью предотвращать митохондриальную дисфункцию в тканях мозга, восстанавливая обучающее поведение. У пациентов с СД 2 типа МФ, по-видимому, влияет на метаболизм в белом веществе и участках, связанных с семантической памятью [72]. С другой стороны, показано, что длительное использование МФ несколько увеличивает риск развития AD у больных СД 2 типа [73]. Такое влияние МФ на когнитивные характеристики у пациентов может быть вызвано зависимым от него дефицитом витамина B₁₂, который считается основной причиной снижения познавательных способностей [74]. Известно, что у пациентов, принимающих МФ, снижается абсорбция витамина B₁₂. Поглощение комплексного фактора B₁₂ рецепторами клеток подвздошной кишки зависит от наличия кальция. МФ модулирует воздействие кальция на клеточную мембрану и добавление кальция *per os* улучшает абсорбцию витамина B₁₂, нарушенную метформином. Эти данные свидетельствуют о том, что витамин B₁₂ в сочетании с приемом кальция могут устранить вызванный МФ дефицит витамина B₁₂ и улучшить когнитивные результаты [75]. В другой, достаточно противоречивой работе было показано, что введение МФ самцам мышей не влияло на уровень глюкозы в крови, массу тела и редокс-гомеостаз независимо от возраста животных. Также не выявлено положительного влияния на возрастные спады психомоторных, когнитивных или сенсорных функций. Лечение метформином оказало негативное влияние на пространственную память и остроту зрения, а также уменьшало активность суперокси-

дисмутазы в тканях мозга. Следовательно, лечение метформином СД 2 типа может быть связано с вредными эффектами в ЦНС [76].

Тем не менее, в большинстве исследований отмечены положительные эффекты МФ, который защищает сеть периферических сосудов за счет уменьшения воспаления, вызванного активацией NF-κB, а также ослабления эндотелиальной дисфункции посредством активации AMPK [38]. У диабетических животных, получавших МФ, улучшалась пространственная память. В гиппокампе таких животных наблюдали реактивный глиоз, потерю нейронов, активацию сигналинга NF-κB, высокие уровни IL-1 и VEGF. Кроме того, у этих животных были низкими оценки Т-лабиринт-теста. Лечение метформином подавляло экспрессию маркеров астроцитов и микроглии — GFAP, IBA-1 и снижало уровни маркеров воспаления (p-IκB, IL-1 и VEGF), повышая уровни p-AMPK, eNOS и увеличивая (судя по маркерам Fox-1 и NeuN) выживаемость нейронов, что отражалось на показателях пространственной памяти диабетических животных [38]. Активация AMPK оказывает терапевтический эффект, подавляя нейровоспаление в ЦНС, блокируя в первичных астроцитах и микроглии IFN-γ-зависимую экспрессию генов, включая CCL2, TNF-α, CXCL10 и iNOS, через модуляцию STAT1 [77].

В гиппокампе мышей *db/db* было увеличено содержание тау, фосфо-тау (S396) и активированной JNK, по сравнению с недиабетическими контрольными мышами, и МФ уменьшал их количество. У мышей *db/db* были также увеличены уровни Aβ. В гиппокампе *db/db* мышей МФ тормозил снижение синаптофизина, синаптического белка. Таким образом, МФ ослабляет АД-подобные биохимические изменения в мозге этих мышей [27].

Лечение мышей C57BL/6J цисплатином приводит к когнитивному дефициту. Совместное введение МФ предотвращало когнитивные нарушения, вызванные цисплатином. На структурном уровне цисплатин уменьшал когерентность волокон белого вещества в коре головного мозга. Кроме того, после лечения цисплатином

уменьшалось количество дендритных шипов и тормозилась нейрональная арборизация. Введение МФ предотвращало все эти структурные нарушения у мышей, получавших цисплатин. Было также показано, что совместное введение МФ защищает от индуцированной цисплатином периферической нейропатии [78, 79]. МФ пересекает BBB и оказывает нейропротекторное действие в моделях ишемического инсульта и в отношении вызванного воспалением повреждения головного мозга [80]. Имеются свидетельства, что МФ способствует дифференцировке микроглии к супрессорному фенотипу M2, способствующему заживлению ран, что может определять позитивное воздействие МФ на поврежденные ткани головного мозга [81]. МФ также заметно подавляет экспрессию и активность β-секретазы 1 (BACE1) в культивированных клетках и *in vivo*, тем самым уменьшая количество продуктов расщепления BACE1 и, в частности, Aβ. Кроме того, получены свидетельства того, что МФ снижает активность ацетилхолинэстеразы, ответственной за деградацию ацетилхолина — нейротрансмиттера, участвующего в процессах обучения и памяти [82]. При этом отмечено слабое влияние МФ на бутирилхолинэстеразу, которая участвует в образовании SP [83]. МФ не только снижает уровень глюкозы в плазме при СД 2 типа, но также благоприятно воздействует на липидный профиль сыворотки, ослабляет адгезию воспалительных клеток к эндотелию, усиливает аутофагию и проявляет противовоспалительные, антиапоптотические и антиоксидантные свойства [84]. Показано, что МФ снижает индуцированную IL-1β активацию NF-κB, провоспалительных киназ Akt, p38MAPK, ERK, а также секрецию воспалительных цитокинов IL-6 и IL-8 [82].

Известно, что хроническое введение больших доз L-метионина приводит к состоянию гипергомоцистеинемии и последующему развитию цереброваскулярных заболеваний, включая инсульт, атеросклероз и сосудистую деменцию. Кроме того, гипергомоцистеинемия связана с повышенными уровнями окислительного стресса и перекисного окисления липидов, ко-

торые негативно влияют на формирование памяти [85]. Гипергомоцистеинемия также способствует дисфункции эндотелиальных клеток, которая нарушает кровоснабжение мозга и приводит к последующему когнитивному снижению. МФ обладает антиоксидантной активностью, необходимой для восстановления когнитивной функции. Хроническое введение L-метионина приводило к ухудшению памяти как краткосрочной, так и долгосрочной, тогда как лечение метформином предотвращало такой эф-

фект. Кроме того, обработка L-метионином вызывала значительное повышение количества окисленного глутатиона, тиобарбитуратов, активности каталазы и глутатионпероксидазы. Все эти процессы нормализуются при приеме МФ.

Таким образом, лечение метформином предотвращает ухудшение памяти, вызванное L-метионином, вероятно, путем нормализации окислительного стресса в гиппокампе [85].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные надежно свидетельствуют о связи СД и нарушениями когнитивных способностей человека. При диабете наблюдаются структурные и функциональные изменения в нервной системе и ее кровеносных сосудах. СД ускоряет развитие болезни Альцгеймера, стимулируя образование сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубочков. Ключевыми факторами

данного осложнения диабета являются гипер- и гипогликемия, а также нарушение передачи сигналов инсулина/ IGF. Больные диабетом, принимающие метформин, в меньшей степени подвержены когнитивным расстройствам. Нейропротекторные эффекты метформина, по-видимому, связаны с его сахароснижающими, антиоксидантными и антиапоптозными свойствами.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Saedi E, Gheini MR, Faiz F, Arami MA. *World J Diabetes* 2016; 7(17): 412-422. doi: 10.4239/wjd.v7.i17.412.
2. Sridhar GR, Lakshmi G, Nagamani G. *World J Diabetes* 2015; 6 (5): 744-751.
3. Koekkoek PS, Rutten GE, Biessels GJ. *Handb Clin Neurol* 2014; 126: 145-166. doi: 10.1016/B978-0-444-53480-4.00011-4.
4. Van Bussel FCG, Backes WH, Hofman PAM, et al. *Front Neurosci* 2017; 11: 188. doi: 10.3389/fnins.2017.00188.
5. Bornstein NM, Brainin M, Guekht A, et al. *Neurol Sci* 2014; 35 (7): 995-1001. doi: 10.1007/s10072-014-1797-2.
6. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, et al. *Lancet Neurol* 2013; 12: 822-838. doi: 10.1016/S1474-4422(13)70124-8.
7. Imamine R, Kawamura T, Umemura T, et al. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94: 91-99. doi: 10.1016/j.diabres.2011.06.014.
8. Xia W, Rao H, Spaeth AM, et al. *Medicine (Baltimore)* 2015a; 94: e2231. doi: 10.1097/MD.0000000000002231.
9. Jansen JF, Van Bussel FC, Van De Haar HJ, et al. *Sci Rep* 2016; 6: 10. doi: 10.1038/s41598-016-0003-6.
10. Cui Y, Jiao Y, Chen YC, et al. *Diabetes* 2014; 63: 749-760.
11. Chen Y, Liu Z, Wang A, et al. *Psychoneuroendocrinology* 2016; 74: 141-148.
12. Xia W, Wang S, Rao H, et al. *Sci Rep* 2015b; 5: 11148. doi: 10.1038/srep11148.
13. Zhang Y, Lu S, Liu C, et al. *Sci Rep* 2016; 6: 23767. doi: 10.1038/srep23767.
14. Reijmer YD, Brundel M, De Bresser J, et al. *Diabetes Care* 2013a; 36: 137-144.
15. Kimura N. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (4): 503. doi: 10.3390/ijms17040503.
16. Armstrong RA. *Folia Neuropathol* 2009; 47: 289-299.
17. Sheng ZH. *J Cell Biol* 2014; 204: 1087-1098.
18. Kellner Y, Gödecke N, Dierkes T, et al. *Front Synaptic Neurosci* 2014; 6: 5. doi: 10.3389/fnsyn.2014.00005.
19. Crane PK, Walker R, Hubbard RA, et al. *N Engl J Med* 2013; 369: 540-548.
20. Butterfield DA, Di Domenico F, Barone E. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1693-1706.
21. Okabayashi S, Shimozawa N, Yasutomi Y, et al. *PLoS ONE* 2015; 10: e0117362.
22. Mehla J, Chauhan BC, Chauhan NB. *J Alzheimers Dis* 2014; 39: 145-162.
23. Lin F, Jia J, Qin W. *Neuroreport* 2014; 25: 1289-1295.
24. Nagai N, Ito Y, Tanino T. *Biol Pharm Bull* 2015;38: 601-610.
25. Takeda S, Sato N, Uchio-Yamada K, et al. *PNAS* 2010; 107: 7036-7041.
26. De la Monte SM. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014; 43: 245-267.

27. Li J, Deng J, Sheng W, Zuo Z. *Pharmacol Biochem Behav* 2012; 101 (4): 564-574.
28. Tron'ko ND, Kovzun EI, Pushkarev VM. *Zhurnal NAMN Ukrainy* 2012; 4: 430-437.
29. Plaschke K, Kopitz J, Siegelin M, et al. *J Alzheimers Dis* 2010; 19: 691-704.
30. Papon MA, El Khoury NB, Marcouiller F, et al. *Diabetes* 2013; 62: 609-617.
31. Pedrós I, Petrov D, Allgaier M, et al. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 1556-1566.
32. Claxton A, Baker LD, Hanson A, et al. *J Alzheimers Dis* 2015; 44: 897-906.
33. Kawamura T, Umemura T, Hotta N. *J Diabetes Investig* 2012; 3: 413-423.
34. Palleria C, Leporini C, Maida F, et al. *Front Neuroendocrinol* 2016; 42: 76-92.
35. Trevino S, Aguilar-Alonso P, Flores Hernandez JA, et al. *Synapse* 2015; 69: 421-433.
36. Morales-Corraliza J, Wong H, Mazzella MJ, et al. *J Neurosci* 2016; 36: 4248-4258.
37. Nazaribadie M, Amini M, Ahmadpanah M, et al. *J Diabetes Metab Disord* 2014; 13: 27. doi: 10.1186/2251-6581-13-27.
38. Oliveira WH, Nunes AK, França ME, et al. *Brain Res* 2016; 1644: 149-160.
39. Niiya Y, Abumiya T, Yamagishi S, et al. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2012; 21: 293-298.
40. Nagayach A, Patro N, Patro I. *Metab Brain Dis* 2014; 29 (3): 747-761.
41. Arnold SE, Lucki I, Brookshire BR, et al. *Neurobiol Dis* 2014; 67: 79-87.
42. Geijselaers SL, Sep SJ, Stehouwer CD, Biessels GJ. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3: 75-89.
43. Paramo B, Hernandez-Fonseca K, Estrada-Sanchez AM, et al. *Neuroscience* 2010; 167: 1057-1069.
44. Lee CW, Shih YH, Wu SY, et al. *Curr Alzheimer Res* 2013; 10: 298-308.
45. Suh SW, Hamby AM, Swanson RA. *Glia* 2007; 55: 1280-1286.
46. Fava S. *Curr Diabetes Rev* 2014; 10: 124-130.
47. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al. *Diabetes Care* 2014; 37: 507-515.
48. Bruce DG, Davis WA, Casey GP, et al. *Diabetologia* 2009; 52: 1808-1815.
49. Matsuzaki T, Sasaki K, Tanizaki Y, et al. *Neurology* 2010; 75: 764-770.
50. Gray SM, Meijer RI, Barrett EJ. *Diabetes* 2014; 63: 3992-3997.
51. Haas CB, Kalinine E, Zimmer ER, et al. *Mol Neurobiol* 2016; 53 (9): 5807-5817.
52. Zemva J, Schubert M. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2014; 13: 322-337.
53. Martin ED, Sanchez-Perez A, Trejo JL, et al. *Cereb Cortex* 2012; 22: 1717-1727.
54. de la Monte SM, Longato L, Tong M, Wands JR. *Curr Opin Investig Drugs* 2009; 10: 1049-1060.
55. Tokutake T, Kasuga K, Yajima R, et al. *J Biol Chem* 2012; 287: 35222-35233.
56. Russo E, Citraro R, Constanti A, De Sarro G. *Mol Neurobiol* 2012; 46: 662-681.
57. Xiang Q, Zhang J, Li CY, et al. *Neuropeptides* 2015; 54: 9-15.
58. Biessels GJ, Reagan LP. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 660-671.
59. Costales J, Kolevzon A. *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 63: 207-222.
60. Wang H, Qin J, Gong S, et al. *Endocrinology* 2014; 155: 168-179.
61. Huffman DM, Farias Quipildor G, Mao K, et al. *Aging Cell* 2016; 15: 181-186.
62. Hu A, Yuan H, Wu L, et al. *Brain Res* 2016; 1631: 204-213.
63. Banks WA. *Eur J Pharmacol* 2004; 490: 5-12.
64. Pushkarev VM, Sokolova LK, Pushkarev VV, Tron'ko ND. *Probl Endokryn Patologii* 2016; 3: 77-90.
65. Liccini A, Malmstrom TK, Morley JE. *J Am Med Dir Assoc* 2016; 17 (11): 1063-1065.
66. Ng TP, Feng L, Yap KB, et al. *J Alzheimers Dis* 2014; 41: 61e68.
67. Hsu CC, Wahlqvist ML, Lee MS, Tsai HN. *J Alzheimer's Disease JAD* 2011; 24: 485-493.
68. Hervás D, Fornés-Ferrer V, Gómez-Escribano AP, et al. *PLoS One* 2017; 12 (6): e0179283. doi: 10.1371/journal.pone.0179283.
69. Zhao RR, Xu XC, Xu F, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2014; 448: 414-417.
70. Allard JS, Perez EJ, Fukui K, et al. *Behav Brain Res* 2016; 301: 1-9.
71. Chen F, Dong RR, Zhong KL, et al. *Neuropharmacology* 2016; 101: 123-136.
72. Huang YC, Hsu CC, Lin WC, et al. *Sci World J* 2014; 2014: 694326.
73. Imfeld P, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60: 916-921.
74. Moore EM, Mander AG, Ames D, et al. *Diabetes Care* 2013; 36: 2981-2987.
75. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, et al. *J Alzheimers Dis* 2016; 51 (2): 501-514.
76. Thangthaeng N, Rutledge M, Wong JM, et al. *Aging Dis* 2017; 8 (1): 17-30.

77. Peixoto CA, Oliveira WH, Araújo SMDR, Nunes AKS. *Exp Neurol* 2017; 298 (Pt A): 31-41.
78. Mao-Ying QL, Kavelaars A, Krukowski K, et al. *PLoS One* 2014; 9 (6): e100701. doi: 10.1371/journal.pone.0100701.
79. Zhou W, Kavelaars A, Heijnen CJ. *PLoS One* 2016; 11 (3): e0151890. doi: 10.1371/journal.pone.0151890.
80. Hinduja S, Kraus KS, Manohar S, Salvi RJ. *Neurotox Res* 2015; 27 (3): 199-204.
81. Labuzek K, Suchy D, Gabryel B, et al. *Pharmacol Rep* 2010; 62: 956-965.
82. Markowicz-Piasecka M, Sikora J, Szydłowska A, et al. *Pharm Res* 2017; 34 (12): 2614-2627. doi: 10.1007/s11095-017-2199-y.
83. Darvesh S. *Curr Alzheimer Res* 2016; 13 (10): 1173-1177.
84. Wang C, Liu C, Gao K, et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2016; 477: 534-540.
85. Alzoubi KH, Khabour OF, Al-Azzam SI, et al. *Curr Neuropharmacol* 2014; 12: 186-192.

**САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ.
РОЛЬ МЕТФОРМИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ
КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ
(обзор литературы)**

Соколова Л. К., Пушкарев В. М., Пушкарев В. В., Ковзун Е. И., Тронько Н. Д.

*ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В. П. Комиссаренко НАМН Украины»,
Киев, Украина
pushkarev.vm@gmail.com*

В обзоре приведены данные, свидетельствующие о связи диабета с нарушениями когнитивных способностей человека. При сахарном диабете наблюдаются серьезные структурные и функциональные изменения в нервной системе и ее кровеносных сосудах. СД ускоряет развитие болезни Альцгеймера, стимулируя образование сенильных бляшек и нейрофибриллярных клубочков. Ключевыми факторами данного осложнения диабета являются гипер- и гипогликемия, а также нарушение передачи сигналов инсулина/IGF. Больные диабетом, принимающие метформин, в меньшей степени подвержены когнитивным расстройствам. Нейропротекторные эффекты метформина, по-видимому, связаны с его сахароснижающими, антиоксидантными и антиапоптозными свойствами.

Ключевые слова: сахарный диабет, центральная нервная система, когнитивная дисфункция, болезнь Альцгеймера, метформин.

**ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ.
РОЛЬ МЕТФОРМІНУ В ПАТОГЕНЕЗІ І ЛІКУВАННІ
КОГНІТИВНОЇ ДИСФУНКЦІЇ
(огляд літератури)**

Соколова Л. К., Пушкарьов В. М., Пушкарьов В. В., Ковзун О. І., Тронько М. Д.

*ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В. П. Комісаренка НАМН України»,
Київ, Україна
pushkarev.vm@gmail.com*

В огляді наведені дані, що свідчать про зв'язок діабету з порушеннями когнітивних здібностей людини. При цукровому діабеті спостерігаються серйозні структурні і функціональні зміни в нервовій системі і її кровоносних судинах. СД прискорює розвиток хвороби Альцгеймера, стимулюючи утворення сенильних бляшок і нейрофібрилярних клубочків. Ключовими факторами даного ускладнення діабету є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/IGF. Хворі на діабет, що приймають метформін, меншою мірою схильні до когнітивних розладів. Нейропротекторні ефекти метформіну, мабуть, пов'язані з його цукрознижувальними, антиоксидантними і антиапоптозними властивостями.

Ключові слова: цукровий діабет, центральна нервова система, когнітивна дисфункція, хвороба Альцгеймера, метформін.

**DIABETES MELLITUS AND COGNITIVE DYSFUNCTION.
THE ROLE OF METFORMIN IN PATHOGENESIS AND TREATMENT
OF COGNITIVE DYSFUNCTION
(literature review)**

L. K. Sokolova, V. M. Pushkarev, V. V. Pushkarev, E. I. Kovzun, N. D. Tronko

*SI «V. P. Komissarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine»,
Kiev, Ukraine
pushkarev.vm@gmail.com*

In the review, data are presented that indicate the relationship of diabetes and violations of cognitive abilities of a person. At diabetes serious structural and functional changes in nervous system and its blood vessels are observed. DM accelerates the development of Alzheimer's disease, stimulating the formation of senile plaques and neurofibrillary tangles. The key factors in this complication of diabetes are hyper- and hypoglycemia, as well as impaired insulin/IGF signaling. Diabetic patients taking metformin are less susceptible to cognitive impairment. Neuroprotective effects of metformin appear to be related to its hypoglycemic, antioxidant and anti-apoptotic properties.

Key words: diabetes mellitus, central nervous system, cognitive dysfunction, Alzheimer's disease, metformin.