

УДК 616.379-008.64

<https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-94-102>

# ИНСУЛИНОВАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ КОГНИТИВНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 1 ТИПА

БЫКОВ Ю. В.<sup>1,2\*</sup><sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ставрополь, Россия<sup>2</sup>ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. Г. К. Филиппского», г. Ставрополь, Россия

## Резюме

Сахарный диабет (СД) 1 типа – хроническая аутоиммунная эндокринопатия с преимущественным дебютом заболевания в детском и подростковом возрасте. Дисфункция центральной нервной системы рассматривается как ведущее долгосрочное осложнение СД 1 типа, приводящее к поражению головного мозга и когнитивным нарушениям. Инсулиновая недостаточность является одним из патофизиологических механизмов развития диабетической энцефалопатии (ДЭ) при СД 1 типа. Инсулин, помимо своей основной функции в регуляции уровня глюкозы в крови, оказывает выраженное нейропротективное и прокогнитивное действие за счет влияния на инсулиновые рецепторы, находящиеся в головном мозге. Данный гормон также влияет на выработку различных нейротрансмиттеров и способствует долговременной потенциации, что улучшает процессы обучения и памяти. Инсулин активизирует синаптическую пластичность, пролиферацию и дифференциацию нейронов, процессы, лежащие в улучшении когнитивного функционирования. Среди основных патофизиологических механизмов, которые провоцируют когнитивную дисфункцию на фоне инсулиновой недостаточности при СД 1 типа, рассматривают: митохондриальную дисфункцию, окислительный стресс и нарушение работы гематоэнцефалического барьера (ГЭБ).

Недостаточность инсулина приводит к снижению митохондриального дыхания и увеличению деления митохондрий, что вызывает ДЭ. Инсулиновая недостаточность при СД 1 типа вызывает проявления окислительного стресса и нарушает окислительную способность головного мозга, что вызывает нарушения метаболизма глюкозы и энергетического баланса, являясь триггером когнитивных нарушений. На фоне дефицита инсулина нарушение целостности ГЭБ может быть вызвано измененными транспортными белками глюкозы и потерей пероцитов, что является еще одним триггером формирования ДЭ при СД 1 типа. Продemonstrировано, что именно интраназальная доставка экзогенного инсулина, в обход ГЭБ, может быть эффективной терапевтической стратегией при коррекции когнитивных нарушений при данной эндокринопатии. Необходимы дальнейшие исследования в области изучения влияния экзогенного инсулина на когнитивные функции у пациентов с СД 1 типа.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1 типа, инсулиновая недостаточность, когнитивная дисфункция

### Конфликт интересов

Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

### Источник финансирования

Собственные средства.

### Для цитирования:

Быков Ю. В. Инсулиновая недостаточность в патофизиологии когнитивной дисфункции при сахарном диабете 1 типа. *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2024;9(2): 94-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-94-102>

### \*Корреспонденцию адресовать:

Быков Юрий Витальевич, 355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310, e-mail: yubykov@gmail.com

© Быков Ю. В.

## REVIEW ARTICLE

# THE ROLE OF INSULIN DEFICIENCY IN COGNITIVE DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

YURI V. BYKOV<sup>1,2</sup><sup>1</sup>Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation<sup>2</sup>Filippsky City Clinical Children's Hospital, Stavropol, Russian Federation

## Abstract

Type 1 diabetes mellitus is a chronic autoimmune disease with an onset in childhood and adolescence. Neurological disorders are among the most frequent complications of type 1 diabetes mellitus and might lead to cognitive impairment termed as diabetic encephalopathy. Besides regulating blood glucose, insulin has neuroprotective and pro-cognitive effects through its action on insulin receptors in the brain, promoting the production of neurotransmitters, long-term potentiation, synaptic plasticity, and neuronal differentiation. By enhancing abovementioned processes responsible for learning and memory, insulin improves cognitive functioning. Insulin deficiency triggers cognitive dysfunction and diabetic encephalopathy via mitochondrial dysfunction, oxidative stress, and dis-

organisation of glucose metabolism which alter functioning of glucose transporter proteins and induce pericyte loss, ultimately compromising integrity of the blood-brain barrier. Intranasal delivery of exogenous insulin, which bypasses the blood-brain barrier, may serve as an efficient therapeutic strategy for correcting cognitive impairment in patients with diabetic encephalopathy. Further research is needed to uncover and understand the effects of exogenous insulin on cognitive functions in patients with type 1 diabetes mellitus.

**Keywords:** type 1 diabetes mellitus, insulin deficiency, cognitive dysfunction

### Conflict of Interest

None declared.

### Funding

None declared.

[◀ English](#)

### For citation:

Yuri V. Bykov. The role of insulin deficiency in cognitive dysfunction in patients with type 1 diabetes mellitus. *Fundamental and Clinical Medicine*. (In Russ.). 2024;9(2): 94-102. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2024-9-2-94-102>

### \*Corresponding author:

Dr. Yuri V. Bykov, 310, Mira Street, Stavropol, 355017, Russian Federation E-mail: yubykov@gmail.com

© Yuri V. Bykov et al.

## Введение

По текущим данным «Международной диабетической федерации», распространенность сахарного диабета (СД) среди взрослых (в возрасте от 20 до 79 лет) выросла более чем в четыре раза – со 151 миллиона (4,6% мирового населения) в 2000 году до 537 миллионов (10,5% мирового населения) в 2021 году [1]. Согласно прогнозам специалистов, без изменений в терапевтической стратегии при данном заболевании уже к 2030 году у 643 миллионов человек (11,3% мирового населения) разовьется СД [1, 2]. Эта эндокринопатия охватывает группу хронических заболеваний, которые можно разделить на четыре основные категории: СД 1 типа; СД 2 типа; гестационный СД и другие формы СД [3].

Среди всех пациентов с СД доля больных

СД 1 типа находится в пределах 5–15% [4]. СД 1 типа – это аутоиммунное хроническое заболевание, характеризующееся разрушением инсулин-продуцирующих  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, что приводит к абсолютному дефициту инсулина [2, 5, 6]. Данный тип СД особенно типичен для детского и подросткового возраста [5].

Несмотря на значительные успехи в лечении СД 1 типа, это заболевание несет повышенный риск развития микро- и макрососудистых осложнений, в том числе и за счет дисфункции центральной нервной системы (ЦНС) [5, 7]. В связи с этим в последние годы наблюдается бурный рост исследований, изучающих влияние СД 1 типа на ЦНС и нейрокогнитивные функции, согласно которым было показано, что

у пациентов с данной эндокринопатией существует достаточно высокий риск когнитивной дисфункции [1, 6, 8, 9, 10, 11, 12].

Патофизиология, лежащая в основе снижения когнитивных функций и структурных изменений мозга у пациентов с СД 1 типа, еще недостаточно изучена [13]. В качестве возможных патогенетических факторов были предложены: неудовлетворительный контроль гликемии, сосудистые заболевания головного мозга, ОС, генетическая предрасположенность, а также инсулиновая недостаточность [13].

### Цель исследования

Проанализировать современные литературные данные о роли инсулиновой недостаточности в развитии когнитивной дисфункции при СД 1 типа. Осветить основные патофизиологические механизмы, приводящие к когнитивной дисфункции на фоне недостаточности инсулина.

### Проблематика когнитивной дисфункции при СД 1 типа

Концепция о том, что СД негативно влияет на ЦНС, была сформирована еще в 1922 году, когда появились первые доказательства индуцированной СД когнитивной дисфункции, а термин «диабетическая энцефалопатия (ДЭ)» был введен уже в 1950 году для описания осложнения, приводящего к поражению головного мозга и когнитивным нарушениям [14]. На сегодняшний день достоверно установлена связь СД 1 типа с когнитивными нарушениями и повышенным риском развития деменции, инсульта, цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии, а также психических расстройств (например, депрессии) [15]. Показано, что у пациентов с СД 1 типа риск развития деменции увеличивается на 65% по сравнению с 37% у пациентов с СД 2 типа [16]. ДЭ в экспериментальных моделях характеризуется отеком аксонов и дендритов, изменениями миелиновых мембран, его липидных и белковых компонентов, что приводит к нарушению аксонального транспорта [15]. Среди основных триггеров формирования ДЭ рассматривают: раннее начало заболевания, высокий уровень гликированного гемоглобина, острые гипогликемические состояния и диабетический кетоацидоз [7].

Эпидемиологические исследования представили убедительные доказательства наличия когнитивного дефицита легкой и умеренной

степени тяжести у пациентов с СД 1 типа по сравнению со здоровой популяцией [17]. Когнитивная дисфункция у пациентов с СД 1 типа проявляется в нескольких когнитивных областях, которые варьируются от снижения общего интеллекта до нарушений письма, внимания, чтения, когнитивной гибкости, зрительно-пространственной функции и скорости моторики [1, 14, 17]. Проведенный мета-анализ среди молодых пациентов с СД 1 типа показал, что максимальные когнитивные нарушения, обнаруживались у лиц именно с ранним началом заболевания (в возрасте < 7 лет) [18].

Магнитно-резонансная и компьютерная томография выявили атрофию головного мозга и увеличение белого вещества у пациентов с СД 1 типа [14]. Сообщалось, что наряду с этими нарушениями функции мозга СД 1 типа вызывает иные структурные изменения, потерю нейронов, демиелинизацию и глиоз [14]. Критическим как в исследованиях на животных, так и на людях является вопрос о том, является ли введение инсулина, стандартного метода лечения СД 1 типа, достаточным для предотвращения когнитивных нарушений [17]. Удивительно, но современные научные исследования до сих пор не дали окончательного ответа на этот вопрос [17].

### Инсулин и головной мозг: физиологические аспекты

Инсулин – это гормон, выделяемый поджелудочной железой и классически считающийся гипогликемическим субстратом, связанным с контролем гомеостаза глюкозы крови [19].  $\beta$ -клетки поджелудочной железы очень чувствительны к уровню сахара в крови и действуют как своеобразный «переключатель», секретируя инсулин в кровь при высоком уровне глюкозы и снижая секрецию инсулина при его низком уровне [19]. Кроме того, инсулин регулирует обмен углеводов, липидов и белков, а также влияет на активность нейротрансмиттерных систем и функции митохондрий в головном мозге [19, 20, 21].

Исторически головной мозг считался «инсулиннезависимым» органом (то есть нечувствительным к инсулину) [19, 22]. Позже выяснилось, что инсулин после высвобождения в кровотоки поджелудочной железой может проходить через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) посредством рецептор-опосредованного процесса [1, 8, 23]. ГЭБ состоит из эндотелиальных и эндотелиальных клеток и имеет участки

связывания инсулина, которые и позволяют инсулину проходить через него [8, 24, 25].

В 1978 году Хавранкова с соавт. были первыми, кто сообщил о наличии инсулиновых рецепторов в головном мозге крыс, основываясь на исследованиях связывания инсулина [23]. Позднее было показано, что связывание инсулина максимально выражено в неокортексе, областях базальных ганглиев и мозжечке [23]. Дальнейшие исследования показали, что инсулиновые рецепторы широко распространены по всему головному мозгу, особенно в областях, регулирующих аппетит (аркуатное ядро гипоталамуса), когнитивные функции, вегетативную активность и обоняние (обонятельная луковица) [23, 26]. Однако уровни инсулина в головном мозге резко различаются: так, в гипоталамусе и обонятельной луковице концентрация инсулина считается максимально высокой [23].

У здоровых людей инсулин связывается с  $\alpha$ -субъединицами инсулинового рецептора и стимулирует тирозинкиназный домен  $\beta$ -субъединиц, что приводит к аутофосфорилированию, которое активирует сигнальный путь фосфоинозитид-3-киназы (Ф-3-К), который опосредует транслокацию GLUT 4 (glucose transporter type 4) на плазматическую мембрану в головном мозге [1]. Большая же часть поглощения глюкозы в ЦНС происходит через GLUT3 в нейронах, GLUT1 в астроцитах и GLUT5 в микроглии [23, 27, 28]. Показано, что удаление GLUT4 из ЦНС у мышей приводило к нарушению чувствительности к глюкозе и снижению поглощения глюкозы в головном мозге [29].

В настоящее время известно, что инсулин действует совместно с инсулиноподобным фактором роста-1 (ИФР1) на астроциты, контролируемые метаболизм глюкозы в головном мозге [30]. Инсулин, полипептиды ИФР1, а также гены их рецепторов широко экспрессируются в нейрональных и глиальных клетках по всему головному мозгу [22]. Инсулин и ИФР-1 синергически стимулируют митоген-активируемый путь протеинкиназы/протеинкиназы D, что приводит к транслокации GLUT-1 на клеточную мембрану посредством множественных белок-белковых взаимодействий [27].

#### **Инсулин и когнитивная функция**

Инсулин играет значительную роль в когнитивной деятельности и нейропротекции головного мозга [1, 8, 21, 23]. Действие инсулина на головной мозг способствует регулированию

расхода энергии, гомеостаза глюкозы, пищевого поведения, репродукции, пролиферации и дифференциации нейронов, а также обучения и памяти [27]. В целом инсулин в ЦНС оказывает действие, противоположное периферическому инсулину, повышая уровень глюкозы в крови, уменьшая количество потребляемой пищи и массы тела и даже снижая уровень инсулина в крови [31].

Считается, что активация рецепторов инсулина в гиппокампе улучшает когнитивное функционирование в головном мозге здорового человека, способствуя долгосрочному потенциалу, которое связано с улучшением памяти. Инсулин также регулирует выработку нейротрансмиттеров, участвующих в обучении и памяти, включая ацетилхолин, норадреналин и адреналин, стимулирует накопление рецепторов гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК-А) на постсинаптической мембране [1, 8]. В физиологических условиях связывание инсулина с его рецептором в синапсе запускает фосфорилирование ИФР-1 после активации пути Ф-3-К в синапсах, что, в свою очередь, способствует улучшению функции памяти [8, 22]. Кроме того, сообщалось, что ИФР-1 усиливает синаптическую передачу гиппокампа за счет механизма, включающего активацию рецепторов AMPA ( $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid) [27].

СД 1 типа на фоне инсулиновой недостаточности вызывает дефицит пространственного обучения и синаптической пластичности, синаптическую дегенерацию, повышенную реактивность и пролиферацию астроцитов [14]. Хроническая гипергликемия и гипоинсулинемия при экспериментальной модели СД 1 типа (крысы) приводили к нарушению множественных систем нейромодуляции в гиппокампе, которые контролируют метаболизм и синаптическую активность [32]. Это может способствовать изменению синаптической пластичности и производительности памяти и представлять собой потенциальную мишень для последующей нейропротекции [14]. Было показано, что у мышей с дефицитом инсулина интраназальное введение этого гормона улучшает синаптическую дегенерацию и купирует дефицит обучения и памяти [14]. Это говорит о том, что нарушение центральной передачи сигналов инсулина является важным фактором нарушения синаптической пластичности, вызванного СД 1 типа [14]. Снижение уровня инсулина и ослаб-

ление сигнальных механизмов его действия в головном мозге приводит к нарушению функциональной активности нейронов, снижает их выживаемость, нарушает нейро- и синаптогенез и энергетический статус нейронов [20].

В головном мозге здоровых млекопитающих инсулин способствует долговременной потенциации гиппокампа, которая связана с обучением и памятью и увеличивает экспрессию рецепторов NMDA (N-methyl-D-aspartate) [8]. Глутамат также активирует рецепторы ГАМК в постсинаптических и дендритных мембранах нейронов. Было показано, что как периферическое, так и интрацеребровентрикулярное введение инсулина приводит к положительному влиянию на обучение и память [23]. Эти улучшения когнитивных функций за счет введения инсулина активируют инсулиновые рецепторы и его нижестоящий сигнальный каскад [23]. В двойном слепом исследовании показана эффективность интраназального введения инсулина в течение 8 недель на память, внимание и настроение у здоровых людей [33].

#### **Патофизиология инсулиновой недостаточности в когнитивной дисфункции при СД 1 типа**

Данные исследований на животных и людях показывают, что снижение действия инсулина и/или дефицит инсулина в головном мозге являются важным триггером когнитивных дисфункций на фоне ожирения, СД 1 и 2 типа [34]. В большинстве доклинических исследований, направленных на выявление механизмов ДЭ при СД 1 типа, изучались модели животных, характеризующиеся именно дефицитом инсулина [8, 14]. ДЭ может возникнуть в результате повреждения клеток, вызванного как нейротоксичностью глюкозы при хронической гипергликемии, так и нарушением передачи сигналов инсулина вследствие дефицита данного гормона или десенсibilизации инсулиновых рецепторов [35]. Ведущими патофизиологическими механизмами в формировании когнитивной недостаточности могут быть митохондриальная дисфункция, ОС и снижение проницаемости ГЭБ [14, 27].

#### *Митохондриальная дисфункция*

Полученные данные свидетельствуют о том, что передача сигналов инсулина в головном мозге тесно связана с митохондриальной функцией [36]. Поскольку митохондрии являются важными метаболическими субстратами, именно они в первую очередь подвергаются

дисфункции при инсулиновой недостаточности [19]. Ряд данных предоставили доказательства того, что недостаточность инсулина и ее церебральные эффекты тесно связаны с изменением митохондриального гомеостаза [19]. Нейроны, обеспечивающие синаптическую передачу и обратный захват нейротрансмиттеров, во многом зависят от митохондриальной активности и производства энергии [19]. Когда церебральные митохондрии не могут удовлетворить энергетические потребности нейрональных клеток, запускается ряд дегенеративных механизмов, следствием которых является потеря когнитивных функций и функций памяти [19].

Инсулин оказывает антиапоптотическое действие на ЦНС благодаря своим антиоксидантным свойствам и способности снижать высвобождение митохондриального цитохрома С посредством активации Ф-3-К [19]. Снижение передачи сигналов Ф-3-К, которое происходит в условиях недостаточности инсулина, приводит к снижению митохондриального дыхания и увеличению деления митохондрий, вызывая значительные изменения в эффективности и функции митохондрий и, как следствие, увеличение оксидативного стресса (ОС) [19].

Показано, что интраназальное введение инсулина увеличивает выработку митохондриального аденозинтрифосфата (АТФ) и улучшает развитие нейронов и нейротрансмиссию, что указывает на прямую регуляторную роль инсулина в функции митохондрий и предполагает его потенциальную терапевтическую пользу при состояниях инсулиновой недостаточности [37]. Wardelmann К. с соавт. продемонстрировали, что интраназальный инсулин усиливает функцию митохондрий посредством активации генов, участвующих в реакциях митохондриального стресса как *in vitro*, так и *in vivo*, и пришли к выводу, что активация передачи сигналов гипоталамического инсулина улучшает функцию митохондрий [36].

#### *Оксидативный стресс*

Инсулиновая недостаточность является мощным триггером в возникновении ОС [38, 39, 40]. В свою очередь, увеличение маркеров ОС в значительной степени связано со снижением активации инсулиновых рецепторов, формируя феномен порочного круга [38]. Доклинические исследования на грызунах показывают, что инсулиновая недостаточность изменяет окислительную способность головного мозга и нарушает выработку аденозинтрифосфата в

нейронах, что вызывает нарушения метаболизма глюкозы и энергетического баланса мозга, тем самым провоцируя когнитивные нарушения [22, 41].

Активные формы кислорода (АФК) и ОС способны активировать несколько каскадов серинкиназ, нарушая сигнальный каскад инсулиновых рецепторов [38]. ПОЛ в эндотелиальных клетках увеличивает выработку супероксида митохондриальной цепью переноса электронов, что приводит к снижению передачи сигналов инсулина [42]. Антиоксиданты, такие как альфа-липоевая кислота, витамин Е и С, глутатион, способны улучшить чувствительность к инсулину [38]. Сам инсулин может действовать антиоксидантным образом, обращая вспять связанное с глюкозой увеличение генерации АФК в периферических эндотелиальных клетках [43].

Избыточное внутриклеточное перекисное окисление липидов (ПОЛ) ингибирует сигнальные пути инсулина, что приводит к снижению утилизации глюкозы [40]. Также увеличивается продукция провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ ), что активирует несколько серин-треониновых киназ, которые блокируют сигнальные белки инсулина (Ф-3-К) [40].

Недавние исследования также показали, что ОС усиливает накопление  $\beta$ -амилоидных пептидов, а также снижает плотность дендритных отростков и долговременную потенциацию в головном мозге [40]. Следовательно, окислительно-восстановительный дисбаланс может играть ключевую роль в дегенерации головного мозга, когнитивных нарушениях и повышении заболеваемости болезнью Альцгеймера у пациентов с недостаточностью инсулина [40].

#### Нарушение гематоэнцефалического барьера

Все больше научных исследований показывают, что целостность ГЭБ имеет большое значение для снижения когнитивных функций

и риска деменции, в том числе и при СД [31, 44]. Транспорт инсулина в головной мозг четко регулируется ГЭБ и может изменяться при таких состояниях, как ожирение и СД [34]. При СД 1 типа, на фоне инсулиновой недостаточности, нарушение ГЭБ может быть опосредовано измененными транспортными белками глюкозы, потерей перичитов и измененной экспрессией белков плотных соединений в церебральных микрососудах [31, 45]. Потеря перичитов вследствие повышенного ОС, вызванного переработкой избыточной глюкозы в цикле Кребса, является одним из механизмов, который приводит к разрушению ГЭБ [31]. Фактор роста эндотелия сосудов, индуцируемый конечными продуктами гликирования, может увеличивать выработку матриксных металлопротеиназ, что, в свою очередь, влияет на белки плотных соединений, обеспечивая другой механизм разрушения ГЭБ [31]. Интраназальная инсулинотерапия в настоящее время исследуется для лечения когнитивных нарушений при некоторых нейродегенеративных заболеваниях [46]. Известно, что этот путь доставки обходит ГЭБ и доставляет инсулин непосредственно в мозг через решетчатую пластинку, не влияя на уровень периферической глюкозы [46].

## Заключение

Инсулиновая недостаточность на фоне СД 1 типа является мощным фактором, провоцирующим когнитивную дисфункцию. Несмотря на обоснованность дефицита данного гормона в развитии ДЭ, терапевтические аспекты влияния экзогенного инсулина на когнитивную дисфункцию при СД 1 типа еще далеки от полного понимания. Перспективной может являться именно интраназальная доставка инсулина с целью коррекции когнитивных нарушений, однако данная тактика требует более углубленного изучения для пациентов с СД 1 типа.

## Литература:

1. Ab-Hamid N., Omar N., Ismail C.A., Long I. Diabetes and cognitive decline: Challenges and future direction. *World J. Diabetes*. 2023;14(6):795-807. <https://doi.org/10.4239/wjcd.v14.i6.795>
2. Bednarik P., Moheet A.A., Grohn H., Kumar A.F., Eberly L.E., Seaquist E.R., Mangia S. Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Are Associated with Reduced Brain Gray Matter Volumes. *Front. Neurosci*. 2017;11:529. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00529>
3. Rodrigues Oliveira S.M., Rebocho A., Ahmadpour E., Nissapatom V., de Lourdes Pereira M. Type 1 Diabetes Mellitus: A Review on Advances and Challenges in Creating Insulin Producing Devices. *Micromachines (Basel)*. 2023;14(1):151. <https://doi.org/10.3390/mi14010151>
4. Rosengren A., Dikaiou P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2023;66(3):425-437. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05857-5>
5. Быков Ю.В. Сахарный диабет I типа в педиатрической практике и поражения центральной нервной системы. *Таврический медико-биологический вестник*. 2020;4(23):91-97. <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-4-91-97>
6. Быков Ю.В., Батурич В.А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология

- и клинические проявления (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022;18(1):46-49.
7. van Duinkerken E., Snoek F.J., de Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet. Med.* 2020;37(4):555-563. <https://doi.org/10.1111/dme.14216>
  8. Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y., Russell J.W. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016;16:87. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x>
  9. Быков Ю.В., Батулин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023;43(1):4-12. <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230101>
  10. Zhang J., 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.* 2017;124:41-47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024>
  11. Cato A., Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectr.* 2016;29(4):197-202. <https://doi.org/10.2337/ds16-0036>
  12. Biessels G.J., Whitmer R.A. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia*. 2020;63(1):3-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9>
  13. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann. N Y Acad. Sci.* 2015;1353:60-71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
  14. Duarte J.M.N. Metabolic Alterations Associated to Brain Dysfunction in Diabetes. *Aging. Dis.* 2015;6(5):304-321. <https://doi.org/10.14336/AD.2014.1104>
  15. Falvo E., Giatti S., Diviccaro S., Cioffi L., Herian M., Brivio P., Calabrese F., Caruso D., Melcangi R.C. Diabetic Encephalopathy in a Preclinical Experimental Model of Type 1 Diabetes Mellitus: Observations in Adult Female Rat. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(2):1196. <https://doi.org/10.3390/ijms24021196>
  16. Smolina K., Wotton C.J., Goldacre M.J. Risk of dementia in patients hospitalised with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2011: A retrospective national record linkage cohort study. *Diabetologia*. 2015;58:942-950. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3515-x>
  17. Sharma S., Brown C.E. Microvascular basis of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Pharmacol. Ther.* 2022;229:107929. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107929>
  18. Gaudieri P.A., Chen R., Greer T.F., Holmes C.S. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care*. 2008;31:1892-1897. <https://doi.org/10.2337/dc07-2132>
  19. Galizzi G., Di Carlo M. Insulin and Its Key Role for Mitochondrial Function/Dysfunction and Quality Control: A Shared Link between Dysmetabolism and Neurodegeneration. *Biology (Basel)*. 2022;11(6):943. <https://doi.org/10.3390/biology11060943>
  20. Суркова Е.В., Деркач К.В., Беспалов А.И., Шпаков А.О. Перспективы интраназального инсулина для коррекции когнитивных нарушений, в частности связанных с сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 2019;65(1):5765. <https://doi.org/10.14341/probl9755>
  21. Spinelli M., Fusco S., Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front. Neurosci.* 2019;13:1-13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00788>
  22. Kim H.G. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam Univ. J. Med.* 2019;36(3):183-191. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
  23. Tyagi A., Pugazhenth S. Targeting Insulin Resistance to Treat Cognitive Dysfunction. *Mol. Neurobiol.* 2021;58(6):2672-2691. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02283-3>
  24. Ly H., Verma N., Wu F., Liu M., Liu M., Saatman K.E., Nelson P.T., Slevin J.T., Goldstein L.B., Biessels G.B., Despa F. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia. *Ann. Neurol.* 2017;82:208-222. <https://doi.org/10.1002/ana.24992>
  25. Banks W.A. The Blood-Brain Barrier Interface in Diabetes Mellitus: Dysfunctions, Mechanisms and Approaches to Treatment. *Curr. Pharm. Des.* 2020;26(13):1438-1447. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200325110014>
  26. Falsetti L., Viticchi G., Zaccone V., Guerrieri E., Moroncini G., Luzzi S., Silvestrini M. Shared Molecular Mechanisms among Alzheimer's Disease, Neurovascular Unit Dysfunction and Vascular Risk Factors: A Narrative Review. *Biomedicines*. 2022;10(2):439. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020439>
  27. Blázquez E., Hurtado-Carneiro V., LeBaut-Ayuso Y., Velázquez E., García-García L., Gómez-Oliver F., Ruiz-Albusac J.M., Ávila J., Pozo M.A. Significance of Brain Glucose Hypometabolism, Altered Insulin Signal Transduction, and Insulin Resistance in Several Neurological Diseases. *Front. Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:873301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873301>
  28. de Cristóbal J., García-García L., Delgado M., Pérez M., Pozo M.A., Medina M. Longitudinal Assessment of a Transgenic Animal Model of Tauopathy by FDG-PET Imaging. *J. Alzheimers Dis.* 2014;40:S79-89. <https://doi.org/10.3233/JAD-132276>
  29. Reno C.M., Puente E.C., Sheng Z., Daphna-Iken D., Bree A.J., Routh V.H., Kahn B., Fisher S.J. Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. *Diabetes*. 2017;66(3):587-597. <https://doi.org/10.2337/db16-0917>
  30. Fernandez A.M., Hernandez-Garzon E., Perez-Domper P., Perez-Alvarez A., Mederos S., Matsui T., Santi A., Trueba-Saiz A., García-Guerra L., Pose-Utrilla J., Fielitz J., Olson E.N., de la Rosa R.F., Garcia L.G., Pozo M.A., Iglesias T., Araque A., Soya H., Perea G., Martin E.D., Aleman I.T. Insulin Regulates Astrocytic Glucose Handling Through Cooperation With IGF-1. *Diabetes*. 2017;66:64-74. <https://doi.org/10.2337/db16-0861>
  31. Banks W.A., Owen J.B., Erickson M.A. Insulin in the Brain: There and Back Again. *Pharmacol. Ther.* 2012;136(1):82-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
  32. Duarte J.M., Nogueira C., Mackie K., Oliveira C.R., Cunha R.A., Köfalvi A. Increase of cannabinoid CB1 receptor density in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Exp. Neurol.* 2007;204:479-484. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.11.013>
  33. Benedict C., Hallschmid M., Hatke A., Schultes B., Fehm H.L., Born J., Kern W. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology*. 2004;29(10):1326-1334. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.04.003>
  34. Agrawal R., Reno C.M., Sharma S., Christensen C., Huang Y., Fisher S.J. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2021;321(1):E156-E163. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00642.2020>
  35. Rönnemaa E., Zethelius B., Sundelöf J., Sundström J., Degerman-Gunnarsson M., Berne C., Lannfelt L., Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology*. 2008;71:1065-1071. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310646.32212.3a>
  36. Wardelmann K., Blümel S., Rath M., Alfine E., Chudoba C., Schell M., Cai W., Hauffe R., Warnke K., Flore T., Ritter K., Weiß J., Kahn C.R., Kleinridders A. Insulin action in the brain regulates mitochondrial stress responses and reduces diet-induced weight gain. *Mol. Metab.* 2019;21:68-81. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.001>
  37. Ruegsegger G.N., Manjunatha S., Summer P., Gopala S., Zabeiski P., Dasari S., Vanderboom P.M., Lanza I.R., Klaus K.A., Nair K.S. Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: A potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J.* 2018;33:4458-4472. <https://doi.org/10.1096/fj.201802043R>
  38. Banks W.A., Rhea E.M. The Blood-Brain Barrier, Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(11):1695. <https://doi.org/10.3390/antiox10111695>
  39. Paneni F., Costantino S., Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J. Diabetes*. 2015;6:326-332. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.326>
  40. Maciejczyk M., Zebrowska E., Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(4):874. <https://doi.org/10.3390/ijms20040874>
  41. Ruegsegger G.N., Manjunatha S., Summer P., Gopala S., Zabeiski P., Dasari S., Vanderboom P.M., Lanza I.R., Klaus K.A., Nair K.S. Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: a potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J.* 2019;33(3):4458-4472. <https://doi.org/10.1096/fj.201802043R>
  42. Lanzillotta C., Tramutola A., Di Giacomo G., Marini F., Butterfield D.A., Di Domenico F., Perluigi M., Barone E. Insulin resistance, oxidative stress and mitochondrial defects in Ts65dn

- mice brain: A harmful synergistic path in down syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;165:152-170. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.042>
43. Gonzalez M., Rojas S., Avila P., Cabrera L., Villalobos R., Palma C., Aguayo C., Peña E., Gallardo V., Guzmán-Gutiérrez E., Sáez T., Salsoso R., Sanhueza C., Pardo F., Leiva A., Sobrevia L. Insulin reverses D-glucose-increased nitric oxide and reactive oxygen species generation in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS ONE.* 2015;10:e0122398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122398>
  44. Takechi R., Lam V., Brook E., Giles C., Fimognari N., Mooranian A., Al-Salami H., Coulson S.H., Nesbit M., Mamo J.C. Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link. *Front. Aging Neurosci.* 2017;9:399. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00399>
  45. Gray S.M., Barrett E.J. Insulin transport into the brain. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2018;315:C125-C136. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00240.2017>
  46. Nguyen V., Thomas P., Pemberton S., Babin A., Noonan C., Weaver R., Banks W.A., Rhea E.M. Central nervous system insulin signaling can influence the rate of insulin influx into brain. *Fluids Barriers CNS.* 2023;20(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00431-6>

## References:

1. Ab-Hamid N, Omar N, Ismail CA, Long I. Diabetes and cognitive decline: Challenges and future direction. *World J Diabetes.* 2023;14(6):795-807. <https://doi.org/10.4239/wjd.v14.i6.795>
2. Bednarik P, Moheet AA, Grohn H, Kumar AF, Eberly LE, Seaquist ER, Mangia S. Type 1 Diabetes and Impaired Awareness of Hypoglycemia Are Associated with Reduced Brain Gray Matter Volumes. *Front Neurosci.* 2017;11:529. <https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00529>
3. Rodrigues Oliveira SM, Rebocho A, Ahmadpour E, Nissapatom V, de Lourdes Pereira M. Type 1 Diabetes Mellitus: A Review on Advances and Challenges in Creating Insulin Producing Devices. *Micromachines (Basel).* 2023;14(1):151. <https://doi.org/10.3390/mi14010151>
4. Rosengren A, Dikaiou P. Cardiovascular outcomes in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023;66(3):425-437. <https://doi.org/10.1007/s00125-022-05857-5>
5. Bykov YuV. Type I diabetes mellitus in pediatric practice and lesions of the central nervous system. *Tauride medico-biological Bulletin.* 2020;4(23):91-97. (In Russ). <https://doi.org/10.37279/2070-8092-2020-23-4-91-97>
6. Bykov YuV, Baturin VA. Diabetic encephalopathy in diabetes mellitus in childhood: pathophysiology and clinical manifestations (review). *Saratov Scientific and Medical Journal.* 2022;18(1):46-49. (In Russ).
7. van Duinkerken E, Snoek FJ, de Wit M. The cognitive and psychological effects of living with type 1 diabetes: a narrative review. *Diabet Med.* 2020;37(4):555-563. <https://doi.org/10.1111/dme.14216>
8. Zilliox LA, Chadrasekaran K, Kwan JY, Russell JW. Diabetes and cognitive impairment. *Curr Diab Rep.* 2016;16:87. <https://doi.org/10.1007/s11892-016-0775-x>
9. Bykov YuV, Baturin VA. Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2023;43(1):4-12. (In Russ). <https://doi.org/10.18699/SSMJ20230101>
10. Zhang J, 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.* 2017;124:41-47. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024>
11. Cato A, Hershey T. Cognition and type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Spectr.* 2016;29(4):197-202. <https://doi.org/10.2337/ds16-0036>
12. Biessels GJ, Whitmer RA. Cognitive dysfunction in diabetes: how to implement emerging guidelines. *Diabetologia.* 2020;63(1):3-9. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-04977-9>
13. Moheet A, Mangia S, Seaquist ER. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci.* 2015;1353:60-71. <https://doi.org/10.1111/nyas.12807>
14. Duarte JMN. Metabolic Alterations Associated to Brain Dysfunction in Diabetes. *Aging Dis.* 2015;6(5):304-321. <https://doi.org/10.14339/AD.2014.1104>
15. Falvo E, Giatti S, Diviccaro S, Cioffi L, Herian M, Brivio P, Calabrese F, Caruso D, Melcangi RC. Diabetic Encephalopathy in a Preclinical Experimental Model of Type 1 Diabetes Mellitus: Observations in Adult Female Rat. *Int J Mol Sci.* 2023;24(2):1196. <https://doi.org/10.3390/ijms24021196>
16. Smolina K, Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of dementia in patients hospitalised with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2011: A retrospective national record linkage cohort study. *Diabetologia.* 2015;58:942-950. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3515-x>
17. Sharma S, Brown CE. Microvascular basis of cognitive impairment in type 1 diabetes. *Pharmacol Ther.* 2022;229:107929. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2021.107929>
18. Gaudier PA, Chen R, Greer TF, Holmes CS. Cognitive function in children with type 1 diabetes: a meta analysis. *Diabetes Care.* 2008;31:1892-1897. <https://doi.org/10.2337/dc07-2132>
19. Galizzi G, Di Carlo M. Insulin and Its Key Role for Mitochondrial Function/Dysfunction and Quality Control: A Shared Link between Dysmetabolism and Neurodegeneration. *Biology (Basel).* 2022;11(6):943. <https://doi.org/10.3390/biology11060943>
20. Surkova EV, Derkach KV, Beshpalov AI, Shpakov AO. Prospects of intranasal insulin for the correction of cognitive disorders, in particular those associated with diabetes mellitus. *Problems of endocrinology.* 2019;65(1):5765. (In Russ.). <https://doi.org/10.14341/probl9755>
21. Spinelli M, Fusco S, Grassi C. Brain insulin resistance and hippocampal plasticity: mechanisms and biomarkers of cognitive decline. *Front Neurosci.* 2019;13:1-13. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00788>
22. Kim HG. Cognitive dysfunctions in individuals with diabetes mellitus. *Yeungnam Univ J Med.* 2019;36(3):183-191. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00255>
23. Tyagi A, Pugazhenth S. Targeting Insulin Resistance to Treat Cognitive Dysfunction. *Mol Neurobiol.* 2021;58(6):2672-2691. <https://doi.org/10.1007/s12035-021-02283-3>
24. Ly H, Verma N, Wu F, Liu M, Liu M, Saatman KE, Nelson PT, Slevin JT, Goldstein LB, Biessels GB, Despa F. Brain microvascular injury and white matter disease provoked by diabetes-associated hyperamylinemia. *Ann Neurol.* 2017;82:208-222. <https://doi.org/10.1002/ana.24992>
25. Banks WA. The Blood-Brain Barrier Interface in Diabetes Mellitus: Dysfunctions, Mechanisms and Approaches to Treatment. *Curr Pharm Des.* 2020;26(13):1438-1447. <https://doi.org/10.2174/1381612826666200325110014>
26. Falsetti L, Viticchi G, Zacccone V, Guerrieri E, Moroncini G, Luzzi S, Silvestrini M. Shared Molecular Mechanisms among Alzheimer's Disease, Neurovascular Unit Dysfunction and Vascular Risk Factors: A Narrative Review. *Biomedicines.* 2022;10(2):439. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10020439>
27. Blázquez E, Hurtado-Carneiro V, LeBaut-Ayuso Y, Velázquez E, García-García L, Gómez-Oliver F, Ruiz-Albusac JM, Ávila J, Pozo MA. Significance of Brain Glucose Hypometabolism, Altered Insulin Signal Transduction, and Insulin Resistance in Several Neurological Diseases. *Front Endocrinol. (Lausanne).* 2022;13:873301. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.873301>
28. de Cristóbal J, García-García L, Delgado M, Pérez M, Pozo MA, Medina M. Longitudinal Assessment of a Transgenic Animal Model of Tauopathy by FDG-PET Imaging. *J Alzheimers Dis JAD.* 2014;40:S79-89. <https://doi.org/10.3233/JAD-132276>
29. Reno CM, Puente EC, Sheng Z, Daphna-Iken D, Bree AJ, Routh VH, Kahn B, Fisher SJ. Brain GLUT4 knockout mice have impaired glucose tolerance, decreased insulin sensitivity, and impaired hypoglycemic counterregulation. *Diabetes.* 2017;66(3):587-597. <https://doi.org/10.2337/db16-0917>
30. Fernandez AM, Hernandez-Garzón E, Perez-Domper P, Perez-Alvarez A, Mederos S, Matsui T, Santi A, Trueba-Saiz A, García-Guerra L, Pose-Utrilla J, Fielitz J, Olson EN, de la Rosa RF, García LG, Pozo MA, Iglesias T, Araque A, Soya H, Perea G, Martin ED, Aleman IT. Insulin Regulates Astrocytic Glucose Handling Through Cooperation With IGF-I. *Diabetes.* 2017;66:64-74. <https://doi.org/10.2337/db16-0861>

31. Banks WA, Owen JB, Erickson MA. Insulin in the Brain: There and Back Again. *Pharmacol Ther.* 2012;136(1):82-93. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.07.006>
32. Duarte J.M., Nogueira C., Mackie K., Oliveira C.R., Cunha R.A., Köfalvi A. Increase of cannabinoid CB1 receptor density in the hippocampus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Experimental Neurology.* 2007;204:479-484. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2006.11.013>
33. Benedict C, Hallschmid M, Hatke A, Schultes B, Fehm HL, Born J, Kern W. Intranasal insulin improves memory in humans. *Psychoneuroendocrinology.* 2004;29(10):1326-1334. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2004.04.003>
34. Agrawal R, Reno CM, Sharma S, Christensen C, Huang Y, Fisher SJ. Insulin action in the brain regulates both central and peripheral functions. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021;321(1):E156-E163. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00642.2020>
35. Rönnemaa E, Zethelius B, Sundelöf J, Sundström J, Degerman-Gunnarsson M, Berne C, Lannfelt L, Kilander L. Impaired insulin secretion increases the risk of Alzheimer disease. *Neurology.* 2008;71:1065-1071. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000310646.32212.3a>
36. Wardelmann K, Blümel S, Rath M, Alfine E, Chudoba C, Schell M, Cai W, Hauffe R, Warnke K, Flore T, Ritter K, Weiß J, Kahn CR, Kleinridders A. Insulin action in the brain regulates mitochondrial stress responses and reduces diet-induced weight gain. *Mol Metab.* 2019;21:68-81. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.01.001>
37. Ruegsegger GN, Manjunatha S, Summer P, Gopala S, Zabeilski P, Dasari S, Vanderboom PM, Lanza IR, Klaus KA, Nair KS. Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: A potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J.* 2018;33:4458-4472. <https://doi.org/10.1096/fj.201802043R>
38. Banks WA, Rhea EM. The Blood-Brain Barrier, Oxidative Stress, and Insulin Resistance. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(11):1695. <https://doi.org/10.3390/antiox10111695>
39. Paneni F, Costantino S, Cosentino F. Role of oxidative stress in endothelial insulin resistance. *World J. Diabetes.* 2015;6:326-332. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i2.326>
40. Maciejczyk M, Żebrowska E, Chabowski A. Insulin Resistance and Oxidative Stress in the Brain: What's New? *Int J Mol Sci.* 2019;20(4):874. <https://doi.org/10.3390/ijms20040874>
41. Ruegsegger GN, Manjunatha S, Summer P, Gopala S, Zabeilski P, Dasari S, Vanderboom PM, Lanza IR, Klaus KA, Nair KS. Insulin deficiency and intranasal insulin alter brain mitochondrial function: a potential factor for dementia in diabetes. *FASEB J.* 2019;33(3):4458-4472. <https://doi.org/10.1096/fj.201802043R>
42. Lanzillotta C, Tramutola A, Di Giacomo G, Marini F, Butterfield DA, Di Domenico F, Perluigi M, Barone E. Insulin resistance, oxidative stress and mitochondrial defects in Ts65dn mice brain: A harmful synergistic path in down syndrome. *Free Radic. Biol. Med.* 2021;165:152-170. <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2021.01.042>
43. Gonzalez M, Rojas S, Avila P, Cabrera L, Villalobos R, Palma C, Aguayo C, Peña E, Gallardo V, Guzmán-Gutiérrez E, Sáez T, Salsoso R, Sanhueza C, Pardo F, Leiva A, Sobrevia L. Insulin reverses D-glucose-increased nitric oxide and reactive oxygen species generation in human umbilical vein endothelial cells. *PLoS ONE.* 2015;10:e0122398. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122398>
44. Takechi R, Lam V, Brook E, Giles C, Fimognari N, Mooranian A, Al-Salami H, Coulson SH, Nesbit M, Mamo JC. Blood-Brain Barrier Dysfunction Precedes Cognitive Decline and Neurodegeneration in Diabetic Insulin Resistant Mouse Model: An Implication for Causal Link. *Front Aging Neurosci.* 2017;9:399. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2017.00399>
45. Gray SM, Barrett EJ. Insulin transport into the brain. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2018;315:C125-C136. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00240.2017>
46. Nguyen V, Thomas P, Pemberton S, Babin A, Noonan C, Weaver R, Banks WA, Rhea EM. Central nervous system insulin signaling can influence the rate of insulin influx into brain. *Fluids Barriers CNS.* 2023;20(1):28. <https://doi.org/10.1186/s12987-023-00431-6>

## Сведения об авторе

**Быков Юрий Витальевич**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО ФГБОУ ВО «Ставропольский государственный медицинский университет» (355017, Россия, г. Ставрополь, ул. Мира, д. 310).  
**ORCID:** 0000-0003-4705-3823

Статья поступила: 05.09.2023 г.

Принята в печать: 30.05.2024 г.

Контент доступен под лицензией CC BY 4.0.

## Authors

**Dr. Yuri V. Bykov**, MD, PhD, Associate Professor, Department of Anesthesiology and Critical Care Medicine, Stavropol State Medical University (310, Mira Street, Stavropol, 355017, Russian Federation).  
**ORCID:** 0000-0003-4705-3823

Received: 05.09.2023

Accepted: 30.05.2024

Creative Commons Attribution CC BY 4.0.