

УДК 616-092

Патофизиологические механизмы формирования церебральной недостаточности при сахарном диабете 1 типа

Быков Ю.В.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. 355017, Ставрополь, ул. Мира, д. 310

Сахарный диабет (СД) 1 типа стартует в раннем возрасте, поэтому особую тревогу вызывают его осложнения, связанные с нарушениями нормального развития организма ребёнка, в частности – нарушения развития головного мозга и формирование церебральной недостаточности (ЦН). Несмотря на высокую частоту проявлений ЦН в клинической практике, этиология и патофизиологические механизмы данного осложнения СД 1 типа остаются недостаточно изученными, и потому их исследование является актуальным направлением современной нейробиологии и эндокринологии. С точки зрения патогенеза данного заболевания считается, что важную роль в развитии ЦН при СД 1 типа играют дисгликемия (т.е. собственно СД), а также дисфункция нервной и сосудистой систем. В данном обзоре рассмотрены некоторые возможные механизмы формирования ЦН при СД 1 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет 1 типа; церебральная недостаточность; дисгликемия; оксидативный стресс; митохондриальная дисфункция.

Для цитирования: Быков Ю.В. Патофизиологические механизмы формирования церебральной недостаточности при сахарном диабете 1 типа. *Патогенез.* 2023; 21(3): 4–10.

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.4-10

Для корреспонденции: Быков Юрий Витальевич, e-mail: yubikov@gmail.com

Финансирование. Исследование не имеет спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Поступила: 14.04.2023.

Pathophysiological mechanisms of cerebral insufficiency in type 1 diabetes mellitus

Bykov Yu.V.

Stavropol State Medical University,
Mira St. 310, Stavropol 310355017, Russian Federation

Type 1 diabetes mellitus (DM) starts at an early age, so its complications associated with impaired normal development of the child's body impaired brain development and the formation of cerebral insufficiency (CI). Despite the high frequency of CI manifestations in clinical practice, the etiology and pathophysiological mechanisms of this type 1 DM complication remain insufficiently studied, and therefore their study is an important area of modern neurobiology and endocrinology. From the point of view of the pathogenesis of this disease, it is believed that dysglycemia (i.e., diabetes proper), as well as dysfunction of the nervous and vascular systems, play an important role in the development of cirrhosis in type 1 diabetes. This review considers some possible mechanisms of CI formation in type 1 DM.

Key words: type 1 diabetes; cerebral insufficiency; dysglycemia; oxidative stress; mitochondrial dysfunction.

For citation: Bykov Yu.V. [Pathophysiological mechanisms of cerebral insufficiency in type 1 diabetes mellitus]. *Patogenez* [Pathogenesis]. 2021; 21(3): 4–10. (in Russian)

DOI: 10.25557/2310-0435.2023.03.4-10

For correspondence: Bykov Yuri Vitalevich, e-mail: yubikov@gmail.com

Financing. The study has no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Received: 14.04.2023.

Введение

Сахарный диабет (СД) 1 типа — это хроническое аутоиммунное заболевание, при котором разрушаются β-клетки поджелудочной железы, вырабатывающие инсулин. В соответствии с участием инсулина в гормональной регуляции обменных процессов, физиологические осложнения диабета включают нарушения углеводного (гипогликемия, гипергликемия) и липидного (кеттоацидоз) метаболизма.

Поскольку СД 1 типа стартует в раннем возрасте [1], и поражает почти 15 миллионов детей во всем мире, несмотря на все более совершенные инструменты для контроля и регулирования уровня глюкозы в крови [2], особую тревогу вызывают диабетические осложнения, связанные с нарушениями нормального развития головного мозга, в частности — развитие церебральной недостаточности (ЦН). Данная патология является од-

ним из социально важных диабетических осложнений при СД 1 типа, особенно у детей и подростков, и клинически проявляется как когнитивные расстройства разной степени, дефицит внимания, нарушения памяти и психомоторной координации [2–5]. Считается, что первичным когнитивным дефицитом как у молодых, так и взрослых людей является замедление умственного развития. Показано, что выраженность когнитивного дефицита у больных СД 1 типа зависит от возраста начала и продолжительности диабета: показано, что у детей и подростков с СД 1 типа отмечается снижение школьной успеваемости [6, 7], а у взрослых уже в возрасте 30–40 лет могут появляться нарушения общего интеллекта, психомоторной работоспособности и когнитивной гибкости [8].

Так как уровень гликемического контроля при СД 1 типа по разным причинам пока остается неудовлетворительным, количество диабетических осложнений, в том числе ЦН, достаточно велико [2, 9, 10]. Однако, несмотря на высокую частоту проявлений ЦН в клинической практике, этиология и патофизиологические механизмы данного осложнения СД 1 типа остаются недостаточно изученными, и потому их исследование является актуальным направлением современной нейробиологии и эндокринологии [10–12].

На сегодняшний день известно, что этиологические факторы формирования ЦН при СД 1 типа включают структурные изменения головного мозга, изменения макро- и микрососудов, нарушения углеводного обмена и развитие воспаления [7]. С точки зрения патофизиологических механизмов считается, что важную роль в развитии ЦН при СД 1 типа играют дисгликемия (гипергликемия, гипогликемия и резистентность к инсулину – т.е. собственно СД), а также дисфункция нервной и сосудистой систем [13]. В данном обзоре мы рассмотрим лишь некоторые возможные механизмы формирования ЦН при СД 1 типа.

Дисгликемия (острая гипогликемия и хроническая гипергликемия)

Головной мозг является весьма энергоёмким органом и нуждается в постоянном поступлении глюкозы для метаболизма, включая нейроспецифические функции (продукция нейромедиаторов, генерация и проведение электрических сигналов). Важно, что основным источником энергии для ЦНС является глюкоза, причём её поступление в клетки идёт по инсулин-зависимым путям [14]. Это особенно актуально в детском и подростковом возрасте – известно, что дети и подростки более чувствительны к колебаниям глюкозы, чем взрослые, из-за более высокой скорости метаболических процессов, происходящих в головном мозге, когда рутинное функционирование интерферирует с ростом и развитием ЦНС [4, 14]. Показано, что дисгликемия на фоне СД 1 типа негативно влияет на процессы миелинизации в головном мозге ребенка, сопровождаю-

щие пренатальный период и первые годы его жизни, ассоциируется с центральными нарушениями двигательной сферы и зрительного восприятия, с нарушениями памяти и внимания [4]. Глюкоза также играет ключевую роль в регуляции оксидативного стресса (ОС), проявления которого нарастают при дисгликемии на фоне СД 1 типа [15]. В условиях инсулинозависимости при СД 1 типа разные проявления дисгликемии становятся триггерами механизмов ЦН [8].

Острая гипогликемия

Быстрое и значительное снижения уровня глюкозы в крови до критически низких значений, например, после физической нагрузки или при увеличении привычного интервала между приемами пищи, называют острой гипогликемией. Данные о том, способствуют ли эпизоды острой гипогликемии формированию ЦН, противоречивы [13]. По мнению одних исследователей, не существует никаких аргументов в пользу того, что острая, тяжёлая и даже многократная гипогликемия может привести к повреждению головного мозга и гибели нейронов [16]. С другой стороны, существуют данные о формировании ЦН при рецидивирующей гипогликемии. Так, в эксперименте показано, что у мышей, дефицитных по nuclear factor-erythroid 2 p45-related factor 2 (Nrf2), играющему критическую роль в регуляции базальной клеточной антиоксидантной защиты, а также в организации ответов на окислительный стресс, в условиях повторных инъекций инсулина (два раза в неделю, в течение 4 недель), значительно ухудшаются когнитивные функции [17]. При этом показано, что потеря Nrf2 приводит к существенному усилению воспаления и окислительных реакций гиппокампа.

Другими авторами обнаружено, что при острой гипогликемии на фоне СД 1 типа обнаруживаются изменения в характеристиках транспортеров глюкозы (GLUT 1, 3 и 4) в головном мозге, а именно: наблюдается более высокое содержание GLUT 4, и нарушение транслокации GLUT 1, 3 в плазматических мембранах нейронов гиппокампа, которые могут играть важную роль в формировании нейрокогнитивного дефицита [18]. Также известно, что острая гипогликемия приводит к резкому снижению энергопродукции клетками головного мозга и к необратимым функциональным изменениям, что вызывает гибель нейронов [19].

Хроническая гипергликемия

Длительное повышение уровня глюкозы в крови (хроническая гипергликемия) является одним из диагностических признаков наличия СД. Доказано, что хроническая гипергликемия при СД 1 типа связана с развитием ЦН [13]. Так, показано, что хроническая гипергликемия при СД 1 типа вызывает повышенное проникновение глюкозы в головной мозг и увеличение внутриклеточной и внеклеточной концентрации глюкозы в некоторых мозговых структурах (в частности, в стриатуме и в среднем мозге), что приводит к нейро-

нальной глюкозотоксичности [20]. Длительная гипергликемия изменяет метаболизм углеводов в ЦНС — активирует полиоловый путь обмена глюкозы, повышает образование конечных продуктов гликирования и усиливает шунтирование глюкозы в гексозаминовом пути, что в конечном итоге может приводить к когнитивному дефициту [13, 21, 22].

Важно [14], что ЦН с наибольшей вероятностью развивается у пациентов с ранним дебютом СД 1 типа — в 5–6 лет. При этом когнитивный дефицит и аномалии структуры головного мозга появляются рано, в первые 2–3 года после постановки диагноза, задолго до развития микрососудистых нарушений, и не уменьшаются со временем.

По современным представлениям, именно хроническая гипергликемия на фоне СД 1 типа рассматривается как ведущий фактор этиологии и патофизиологический механизм в развитии ЦН [7, 14]. В свою очередь, хроническая гипергликемия запускает целый каскад других патогенетических механизмов, которые могут усиливать проявления когнитивной дисфункции при данном заболевании.

Оксидативный стресс (ОС). Это процесс повреждения клетки в результате окисления с участием активных форм кислорода (АФК). Доказано, что ОС и последующее окислительное повреждение нейронов головного мозга, наблюдаемые в условиях хронической гипергликемии при СД 1 типа, являются триггером к формированию ЦН [9, 23]. Основной разрушающий эффект ассоциируют с усилением перекисного окисления липидов, приводящего к разрушению мембраны клеток головного мозга, и тем самым провоцирующего мозговую дисфункцию [24, 25]. Это также может привести к ингибированию нейрогенеза и гибели клеток по механизмам апоптоза и/или некроза (нейродегенерации) [26].

Кроме того, сам по себе ОС является общим звеном последующих патофизиологических процессов, индуцированных хронической гипергликемией, таких как: активация полиолового пути обмена глюкозы и образования конечных продуктов гликирования, активация гексозаминового пути, и усиленный метаболизм глюкозы, которые одновременно являются этиологическими факторами ЦН, в том числе и при СД 1 типа [22].

Было показано, что ОС при данной эндокринопатии действует посредством активации чувствительных к стрессу путей, в том числе и за счет снижения активности протеинкиназы С (ПКС) [27]. Уменьшение активности ПКС вызывает повреждение клеточных белков, мембранных липидов и нуклеиновых кислот, что в конечном итоге приводит к апоптотической гибели клеток головного мозга и формированию ЦН [27].

Митохондриальная дисфункция (МД). Когнитивные функции определяются активностью нейронов и синаптических связей, включая генерацию потенциалов действия, везикулярную циркуляцию и высвобождение нейромедиаторов, и всё это — энергозатратные процессы [28]. А нейрональные клетки из-за своей

ограниченной гликолитической способности и высоких энергетических потребностей чрезвычайно зависимы от состояния митохондрий, и критически чувствительны к любым изменениям в их структуре, локализации и функционировании [29]. Показано, что МД при СД 1 может приводить к гибели нейронов и нейродегенерации, что индуцирует формирование ЦН [30].

Существуют данные о том, что на фоне СД 1 типа наблюдаются структурные и функциональные повреждения митохондрий головного мозга, в том числе — снижение активности митохондриальной цепи переноса электронов, снижение митохондриального дыхания и массивной продукции АФК [31], а также нарушения механизмов контроля качества митохондрий (несбалансированная митохондриальная динамика, нарушение митофагии и протеостаза) [28]. Это вызывает энергетическое истощение нейронов и активизирует механизмы ОС, что в итоге приводит к повреждению нейронов головного мозга и когнитивным нарушениям при прогрессировании СД 1 типа [28].

Воспаление. Известно, что для развития и прогрессирования СД характерно участие воспаления, что обычно проявляется как системное усиление экспрессии провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли (TNF- α) [32].

Снижение когнитивных функций, наблюдаемое у пациентов с СД 1 типа, на фоне хронической гипергликемии, также может быть связано с воспалительными изменениями — в головном мозге, как это описано для нейродегенеративных заболеваний [33]. Активация и секреция провоспалительных медиаторов могут также способствовать изменениям в синтезе ряда нейромедиаторов, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и снижению церебрального кровотока, что приводит к повреждению нейронов и их преждевременной гибели [34]. Экспериментальные исследования подтверждают, что высвобождение провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 и TNF- α) при СД 1 типа вызывают гибель нейронов и может ускорять проявления ЦН [35].

Дисфункция нервной системы

Гипергликемия может спровоцировать диабетический кетоацидоз, с опасными для жизни проявлениями — структурными повреждениями миокарда, кровеносных сосудов, глаз, почек и нервной системы. Таким образом, СД может привести ко многим хроническим осложнениям: кардиопатологии, ренопатологии, васкулярной патологии, периферической и церебральной нейропатологии [36]. Во многих сообщениях указывается, что СД связан не только со снижением когнитивной функции, но и с изменениями в структуре мозга. Описаны умеренная церебральная атрофия, повышенная частота подкорковых поражений и поражений ствола головного мозга, а также структурные изменения в белом веществе, такие как дегенерация аксонов [36],

а также атрофия серого вещества лобных долей и нарушение мозговых сетей [12]. В связи с изменением объема и микроструктуры головного мозга у больных СД, как правила, имеют место и прогрессирующие изменения центральной нейротрансмиссии (ацетилхолин, глутамат и биогенные амины, включая норадреналин (НА), дофамин (ДА) и серотонин (5-НТ)), а также секреции мелатонина [37].

Нарушение выработки нейромедиаторов

Глутамат. Глутамат является одним из основных возбуждающих нейротрансмиттеров в мозге млекопитающих, важным для памяти, обучения, познания, двигательного поведения. Известно, что чрезмерное накопление глутамата в головном мозге приводит к тому, что данный нейромедиатор становится мощным нейротоксином. Показано, что при длительном и чрезмерном воздействии глутамата на постсинаптическую мембрану возрастает поступление кальция в нейроны (эксайтотоксичность), что приводит к активации каталитических ферментов. Это, в свою очередь, приводит к увеличению количества АФК и активных форм азота, и коллапсу нейронов из-за разрушения цитоскелета и дегенерации мембран [38].

Эксайтотоксичность, проявляющаяся высоким уровнем электрической и энергетической активности нейронов, приводит к их дегенерации и гибели, что может лежать в основе формирования ЦН при СД 1 типа [39]. Эксайтотоксический каскад при ЦН начинается с выраженного нарушения окислительного метаболизма, что приводит к ишемии и деполяризации нейронов головного мозга [40]. Этот процесс отключает насосы обратного захвата нейротрансмиттеров, в том числе и глутамата, в результате чего в головном мозге активизируются процессы анаэробного метаболизма [40]. В результате в нейронах происходит МД и активация ОС, которые рассматриваются как ведущие патофизиологические механизмы формирования ЦН на фоне эксайтотоксичности [41].

Дофамин. ДА является медиатором центральной и периферической нервной систем. В ЦНС он играет важную роль в контроле моторики и поведения. Несмотря на то, что есть данные о диабетической дисфункции центральной ДА системы, которая может спровоцировать развитие ЦН [36, 42], в контексте последствий СД 1 типа более важна его периферическая активность. Так, собственная ДА система есть в почках, которая, по-видимому, независима от центральной ДА системы [43]. Ренальная ДА система поддерживает гомеостаз Na^+ , модулирует экспрессию ренина и ангиотензина II, тем самым оказывая влияние на артериальное давление. При диабетической нефропатии выявлены нарушения в работе этой системы, опосредуемые подавлением D1 ДА-рецепторов [43] и развитием ОС [44]. В последнем случае появление большого количества АФК способствует нейродегенерации в ганглиях задних корешков и периферических нервах.

Нарушение циркадной ритмики

Циркадная регуляция секреции инсулина играет ключевую роль в физиологическом функционировании β -клеток поджелудочной железы и их выживании, однако, этот ритмический контроль высвобождения инсулина нарушен у пациентов с СД 1 типа [45]: в сыворотке крови у больных диабетом снижена концентрация мелатонина [37] — основного регулятора циркадных ритмов, в том числе, в секреции инсулина. В настоящее время циркадный десинхронизм рассматривается не только как один из патофизиологических компонентов развития СД 1 типа, но и как возможный триггер формирования диабетических нарушений, в том числе и ЦН [46]. Кроме этого, показано, что нарушение циркадных ритмов на фоне СД 1 типа приводит к выраженной МД и ОС, что также может провоцировать развитие ЦН [47].

Как уже было сказано выше, ОС играет важную роль в развитии ЦН, в то время как антиоксидантная терапия может восстанавливать или защищать клетки головного мозга при данном диабетическом осложнении [37]. Мелатонин, как мощный антиоксидант, защищает β -клетки поджелудочной железы от повреждения АФК, вызванного хронической гипергликемией, и играет важную роль в предотвращении осложнений при СД, в том числе и при мозговой дисфункции [48]. Исследования на животных показали, что мелатонин уменьшает повреждение нейронов гиппокампа, вызванное эксайтотоксичностью при СД, и, благодаря своей антиоксидантной способности, оказывает нейропротекторное действие, в том числе и при ЦН [37].

Дисфункция сосудистой системы

Многочисленные исследования показали, что хроническая гипергликемия при СД 1 типа связана с развитием сосудистых осложнений, таких как диабетическая нефропатия или диабетическая нейропатия, которые являются факторами риска дисфункции соответствующих систем организма [49, 50]. Эти осложнения СД могут быть опосредованы такими патофизиологическими процессами, активируемыми длительной гипергликемией, как: ОС, активация ПКС и неферментативное гликозилирование, которые в свою очередь приводят к развитию ЦН [51].

В частности, было показано, что хроническая гипергликемия может запускать механизмы, которые способствуют повреждению нейронов и развитию эндотелиальной дисфункции, которые в совокупности могут привести к развитию когнитивных нарушений [52]. Например, в работе Glaser с соавт. (исследование на животных), было показано, что даже единственный эпизод гипергликемии в сочетании с диабетическим кетоацидозом привел к выраженной ЦН [53]. Токсические эффекты хронической гипергликемии также включают неферментативное гликозилирование белков и нарушение гомеостаза Ca^{2+} , что приводит к нарушению кровоснабжения головного мозга, и является дополнительным триггером ЦН [20].

В целом, СД поражает сосудистую систему ЦНС несколькими путями: увеличивает риск инсульта и повреждения ткани, меняет эффективность внутримозгового кровотока и метаболизма, и может вызывать хроническую энцефалопатию [54]. Показано, что пациенты с СД 1 типа в 2–6 раз чаще подвержены риску тромбообразования [54], в их мозге обнаруживается утолщение базальных мембран капилляров (признак диабетической микроангиопатии) [49]. Наличие гипертонической болезни также является важным предиктором когнитивной дисфункции у взрослых пациентов с СД 1 типа [7], особенно в сочетании с диабетической нефропатией.

Заключение

Большая распространенность и быстрое прогрессирование СД 1 типа вызывают структурные и функциональные изменения во многих органах и системах. В отношении головного мозга прямое влияние измененного метаболизма глюкозы на мозг и сосудистая дисфункция приводят к появлению церебральной недостаточности – проблем в высших (психических) функциях. Несмотря на доказанность вовлечения в патогенез ЦН таких общих механизмов, как оксидативный стресс, митохондриальная дисфункция, воспаление, особенности их реализации в нервной системе в условиях СД 1 типа требуют дальнейшего изучения.

Список литературы

- Ziegler A.G. The countdown to type 1 diabetes: when, how and why does the clock start? *Diabetologia*. 2023; 66(7): 1169–1178. DOI: 10.1007/s00125-023-05927-2
- Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Ebrahimi Qavam S., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open*. 2016; 6(4): e007917. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007917
- Li W., Huang E., Gao S. Type 1 diabetes-associated cognitive impairment and diabetic peripheral neuropathy in Chinese adults: results from a prospective cross-sectional study. Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *J. Alzheimers Dis*. 2017; 57: 29–36. DOI: 10.3233/JAD-161250
- Быков Ю.В., Батулин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2023; 43(1): 4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101
- Lyoo I.K., Yoon S., Renshaw P.F., Hwang J., Bae S., Musen G., Kim J.E., Bolo N., Jeong H.S., Simonson D.C., Lee S.H., Weinger K., Jung J.J., Ryan C.M., Choi Y., Jacobson A.M. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One*. 2013; 8(8): e71304. DOI: 10.1371/journal.pone.0071304
- Oakley N.J., Kneale D., Mann M., Hilliar M., Dayan C., Gregory J.W., French R. Type 1 diabetes mellitus and educational attainment in childhood: a systematic review. *BMJ Open*. 2020; 10(1): e033215. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033215
- Shalimova A., Graff B., Gasecki D., Wolf J., Sabisz A., Szurowska E., Jodzio E., Narkiewicz. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2019; 104(6): 2239–2249. DOI: 10.1210/je.2018-01315
- Tonoli C., Heyman E., Roelands B., Pattyn N., Buyse L., Piacentini M.F., Berthoin S., Meeusen R. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J. Diabetes*. 2014; 6(6): 499–513. DOI: 10.1111/1753-0407.12193
- Bailes B.K. Diabetes mellitus and its chronic complications. *AORN J*. 2002; 76(2): 266–276. DOI: 10.1016/s0001-2092(06)61065-x
- Быков Ю.В., Батулин В.А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология и клинические проявления (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2022; 18(1): 46–49.
- Ahmad R., Chowdhury K., Kumar S., Irfan M., Reddy G.S., Akter F., Jahan D., Haque M. Diabetes Mellitus: A Path to Amnesia, Personality, and Behavior Change. *Biology (Basel)*. 2022; 11(3): 382. DOI: 10.3390/biology11030382
- Pignalosa F.C., Desiderio A., Mirra P., Nigro C., Perruolo G., Ulianic L., Formisano P., Beguinot F., Miele C., Napoli R., Fiory F. Diabetes and Cognitive Impairment: A Role for Glucotoxicity and Dopaminergic Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci*. 2021; 22(22): 12366. DOI: 10.3390/ijms222212366
- Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocr. Rev*. 2008; 29(4): 494–511. DOI: 10.1210/er.2007-0034
- Cameron F.J., Northam E.A., Ryan C.M. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc. Health*. 2019; 3(6): 427–436. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30055-0
- Luna R., Talanki Manjunatha R., Bollu B., Jhaveri S., Avanthika C., Reddy N., Saha T., Gandhi F. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus*. 2021; 13(10): e19142. DOI: 10.7759/cureus.19142
- Auer R.N. Hypoglycemic brain damage. *Forensic. Sci. Int*. 2004; 146(2–3): 105–110. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.08.001
- McNeilly A.D., Gallagher J.R., Dinkova-Kostova A.T., Hayes J.D., Sharkey J., Ashford M.L., McCrimmon R.J. Nrf2-mediated neuroprotection against recurrent hypoglycemia is insufficient to prevent cognitive impairment in a rodent model of type 1 diabetes. *Diabetes*. 2016; 65(10): 3151–3160. DOI: 10.2337/db15-1653
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Archiv*. 2020; 472: 1299–1343. DOI: 10.2337/dci10-2164
- Filip P., Canna A., Moheet A., Bednarik P., Grohn H., Li X., Kumar A.F., Olawsky E., Eberly L.E., Seaquist E.R., Mangia S. Structural Alterations in Deep Brain Structures in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020; 69(11): 2458–2466. DOI: 10.2337/db19-1100
- Sergi D., Renaud J., Simola N., Martinoli M.G. Diabetes, a Contemporary Risk for Parkinson's Disease: Epidemiological and Cellular Evidences. *Front. Aging Neurosci*. 2019; 11: 302. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00302
- Toth C., Schmidt A.M., Tuor U.I., Francis G., Foniok T., Brussee V., Kaur J., Yan S.F., Martinez J.A., Barber P.A., Buchan A., Zochodne D.W. Diabetes, leukoencephalopathy and rage. *Neurobiol. Dis*. 2006; 23(2): 445–461. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.03.015
- Price T.O., Eranki V., Banks W.A., Ercal N., Shah G.N. Topiramate treatment protects blood-brain barrier pericytes from hyperglycemia-induced oxidative damage in diabetic mice. *Endocrinology*. 2012; 153(1): 362–372. DOI: 10.1210/en.2011-1638
- Abate M., Festa A., Falco M., Lombardi A., Luce A., Grimaldi A., Zappavigna S., Sperlongano P., Irace C., Caraglia M., Misso G. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. *Semin. Cell Dev. Biol*. 2020; 98: 139–153. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.022
- Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother*. 2018; 108: 656–662. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.058
- Jelinek M., Jurajda M., Duris K. Oxidative Stress in the Brain: Basic Concepts and Treatment Strategies in Stroke. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(12): 1886. DOI: 10.3390/antiox10121886
- Mohamed N.H., Elsayad H., Elsherbini Y.M., Abdraboh M.E. Neuroprotective effect of peanut against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2022; 559: 542–559. DOI: 10.1080/2314808X.2022.2106693
- Soares E., Nunes S., Pereira F. Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Biol. Med*. 2012; 23. DOI: 10.2147/IJICMR.S29322
- Luo J.S., Ning J.Q., Chen Z.Y., Li W.J., Zhou R.L., Yan R.Y., Chen M.J., Ding L.L. The Role of Mitochondrial Quality Control in Cognitive Dysfunction in Diabetes. *Neurochem. Res*. 2022; 47(8): 2158–2172. DOI: 10.1007/s11064-022-03631-y
- Potenza M.A., Sgarra L., Desantis V., Nacci C., Montagnani M. Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8): 1257. DOI: 10.3390/antiox10081257
- Carvalho C., Cardoso S. Diabetes-Alzheimer's disease link: targeting mitochondrial dysfunction and redox imbalance. *Antioxid. Redox Signal*. 2021; 34(8): 631–649. DOI: 10.1089/ars.2020.8056
- Sripetchwandee J., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia. *Front. Endocrinol*. 2018; 9: 496. DOI: 10.3389/fendo.2018.00496

32. Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y., Russell J.W. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016; 16: 87. DOI: 10.1007/s11892-016-0775-x.
33. Piatkowska-Chmiel I., Herbet M., Gawronska-Grzywacz M., Ostrowska-Lesko M., Dudka J. The Role of Molecular and Inflammatory Indicators in the Assessment of Cognitive Dysfunction in a Mouse Model of Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(8): 3878. DOI: 10.3390/ijms22083878
34. Gaspar J.M., Babbista F.I., Macedo M.P., Ambrósio A.F. Inside the diabetic brain: Role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem. Neurosci.* 2016; 7: 131–142. DOI: 10.1021/acchemneuro.5b00240
35. Puig K.L., Floden A.M., Adhikari R., Golovko M.Y., Combs C.K. Amyloid precursor protein and proinflammatory changes are regulated in brain and adipose tissue in a murine model of high fat diet-induced obesity. *PLoS ONE.* 2012; 7: e30378. DOI: 10.1371/journal.pone.0030378
36. Lin L.W., Tsai F.S., Yang W.T., Lai S.C., Shih C.C., Lee S.C., Wu C.R. Differential change in cortical and hippocampal monoamines, and behavioral patterns in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2018; 21(10): 1026–1034. DOI: 10.22038/IJBMS.2018.29810.7197
37. Pourhanifeh M.H., Hosseinzadeh A., Dehdashtian E., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020; 12: 30. DOI: 10.1186/s13098-020-00537-z
38. Conway M.E. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology.* 2020; 21(3): 257–274. DOI: 10.1007/s10522-020-09860-4
39. Huang X.T., Li C., Peng X.P., Guo J., Yue S.J., Liu W., Zhao F.Y., Han J.Z., Huang Y.H., Li Y., Cheng Q.M., Zhou Z.G., Chen C., Feng D.D., Luo Z.Q. An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in β -cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44120. DOI: 10.1038/srep44120
40. Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv. Pharmacol.* 2016; 76: 85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003
41. Pose-Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., JPérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5
42. Быков Ю.В., Батурин В.А., Волков Е.В. Уровень аутоантител к дофаминовым и NMDA рецепторам у детей в зависимости от степени тяжести диабетического кетоацидоза. *Забайкальский медицинский вестник.* 2022; 3: 18–26. DOI: 10.52485/19986173_2022_3_18
43. Olivares-Hernández A., Figuero-Pérez L., Cruz-Hernandez J.J. Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview of Health- and Pharmacological-Targeted Implications. *Biomolecules.* 2021; 11(2): 254. DOI: 10.3390/biom11020254
44. Eftekharpour E., Fernyhough P. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Associated with Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Antioxid. Redox Signal.* 2022; 37(7–9): 578–596. DOI: 10.1089/ars.2021.0152
45. Harada N., Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. *J. Diabetes Investig.* 2016; 7: 822–823. DOI: 10.1111/jdi.12517
46. Musiek E. S. Circadian Rhythms in AD pathogenesis: A Critical Appraisal. *Curr. Sleep Med. Rep.* 2017; 3(2): 85–92. DOI: 10.1007/s40675-017-0072-5
47. Lee J., Ma K., Moulik M., Yechoor V. Untimely oxidative stress in β -cells leads to diabetes - Role of circadian clock in β -cell function. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 119: 69–74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.022
48. Cardinali D.P. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Frontiers in endocrinology.* 2019; 10: 480. DOI: 3389/fendo.2019.00480
49. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Toeller M., Ferriss B., Reboldi P., Michel G., Manes C., Fuller J.H. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Type 1 Diabetic Patients in Europe: The EURO-DIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care.* 2004; 27: 530–537. DOI: 10.2337/diacare.27.2.530
50. Airaksinen K.E. Silent Coronary Artery Disease in Diabetes—A Feature of Autonomic Neuropathy or Accelerated Atherosclerosis? *Diabetologia.* 2001; 44: 259–266. DOI: 10.1007/s001250051609.
51. Colom C, Rull A, Sanchez-Quesada JL, Pérez A. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology and Management of Cardiovascular Risk. *J. Clin. Med.* 2021; 10(8): 1798. DOI: 10.3390/jcm10081798
52. Munshi M.N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care.* 2017; 40(4): 461–467. DOI: 10.2337/dc16-1229
53. Glaser N., Anderson S., Leong W., Tancredi D., O'Donnell M. Cognitive dysfunction associated with diabetic ketoacidosis in rats. *Neurosci Lett.* 2012; 510(2): 110–114. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.014
54. McCall AL. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes.* 1992; 41(5): 557–570. DOI: 10.2337/diab.41.5.557

References

- Ziegler A.G. The countdown to type 1 diabetes: when, how and why does the clock start? *Diabetologia.* 2023; 66(7): 1169–1178. DOI: 10.1007/s00125-023-05927-2
- Pourabbasi A., Tehrani-Doost M., Ebrahimi Qavam S., Larijani B. Evaluation of the correlation between type 1 diabetes and cognitive function in children and adolescents, and comparison of this correlation with structural changes in the central nervous system: a study protocol. *BMJ Open.* 2016; 6(4): e007917. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-007917
- Li W., Huang E., Gao S. Type 1 diabetes-associated cognitive impairment and diabetic peripheral neuropathy in Chinese adults: results from a prospective cross-sectional study. Type 1 diabetes mellitus and cognitive impairments: a systematic review. *J. Alzheimers Dis.* 2017; 57: 29–36. DOI: 10.3233/JAD-161250
- Bykov Yu.V., Baturin V.A. [Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus]. *Sibirskii nauchnyi meditsinskii zhurnal [Siberian Scientific Medical Journal].* 2023; 43(1): 4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101 (in Russian)
- Lyo I.K., Yoon S., Renshaw P.F., Hwang J., Bae S., Musen G., Kim J.E., Bolo N., Jeong H.S., Simonson D.C., Lee S.H., Weinger K., Jung J.J., Ryan C.M., Choi Y., Jacobson A.M. Network-level structural abnormalities of cerebral cortex in type 1 diabetes mellitus. *PLoS One.* 2013; 8(8): e71304. DOI: 10.1371/journal.pone.0071304
- Oakley N.J., Kneale D., Mann M., Hilliar M., Dayan C., Gregory J.W., French R. Type 1 diabetes mellitus and educational attainment in childhood: a systematic review. *BMJ Open.* 2020; 10(1): e033215. DOI: 10.1136/bmjopen-2019-033215
- Shalimova A., Graff B., Gąsecki D., Wolf J., Sabisz A., Szurowska E., Jodzio E., Narkiewicz. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019; 104(6): 2239–2249. DOI: 10.1210/je.2018-01315
- Tonoli C., Heyman E., Roelands B., Pattyn N., Buyse L., Piacentini M.F., Berthoin S., Meeusen R. Type 1 diabetes-associated cognitive decline: a meta-analysis and update of the current literature. *J. Diabetes.* 2014; 6(6): 499–513. DOI: 10.1111/1753-0407.12193
- Bailes B.K. Diabetes mellitus and its chronic complications. *AORN J.* 2002; 76(2): 266–276. DOI: 10.1016/s0001-2092(06)61065-x
- Bykov Yu.V., Baturin V.A. [Diabetic encephalopathy in diabetes mellitus in childhood: pathophysiology and clinical manifestations (review)]. *Saratovskii nauchno-meditsinskii zhurnal [Saratov Journal of Medical Scientific Research].* 2022; 18(1): 46–49. (in Russian)
- Ahmad R., Chowdhury K., Kumar S., Irfan M., Reddy G.S., Akter F., Jahan D., Haque M. Diabetes Mellitus: A Path to Amnesia, Personality, and Behavior Change. *Biology (Basel).* 2022; 11(3): 382. DOI: 10.3390/biology11030382
- Pignatola F.C., Desiderio A., Mirra P., Nigro C., Perruolo G., Ulianic L., Formisano P., Beguinot F., Miele C., Napoli R., Fiory F. Diabetes and Cognitive Impairment: A Role for Glucotoxicity and Dopaminergic Dysfunction. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(22): 12366. DOI: 10.3390/ijms222212366
- Kodl C.T., Seaquist E.R. Cognitive Dysfunction and Diabetes Mellitus. *Endocr. Rev.* 2008; 29(4): 494–511. DOI: 10.1210/er.2007-0034
- Cameron F.J., Northam E.A., Ryan C.M. The effect of type 1 diabetes on the developing brain. *Lancet Child Adolesc. Health.* 2019; 3(6): 427–436. DOI: 10.1016/S2352-4642(19)30055-0
- Luna R., Talanki Manjunatha R., Bollu B., Jhaveri S., Avanthika C., Reddy N., Saha T., Gandhi F. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus.* 2021; 13(10): e19142. DOI: 10.7759/cureus.19142
- Auer R.N. Hypoglycemic brain damage. *Forensic. Sci. Int.* 2004; 146(2–3): 105–110. DOI: 10.1016/j.forsciint.2004.08.001
- McNeilly A.D., Gallagher J.R., Dinkova-Kostova A.T., Hayes J.D., Sharkey J., Ashford M.L., McCrimmon R.J. Nrf2-mediated neuroprotection against recurrent hypoglycemia is insufficient to prevent cognitive impairment in a rodent model of type 1 diabetes. *Diabetes.* 2016; 65(10): 3151–3160. DOI: 10.2337/db15-1653
- Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflügers Archiv.* 2020; 472: 1299–1343. DOI: 10.2337/dc10-2164

19. Filip P., Canna A., Moheet A., Bednarik P., Grohn H., Li X., Kumar A.F., Olawsky E., Eberly L.E., Seaquist E.R., Mangia S. Structural Alterations in Deep Brain Structures in Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2020; 69(11): 2458–2466. DOI: 10.2337/db19-1100
20. Sergi D., Renaud J., Simola N., Martinoli M.G. Diabetes, a Contemporary Risk for Parkinson's Disease: Epidemiological and Cellular Evidences. *Front. Aging Neurosci.* 2019; 11: 302. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00302
21. Toth C., Schmidt A.M., Tuor U.I., Francis G., Foniok T., Brussee V., Kaur J., Yan S.F., Martinez J.A., Barber P.A., Buchan A., Zochodne D.W. Diabetes, leukoencephalopathy and rage. *Neurobiol Dis. Neurobiol. Dis.* 2006; 23(2): 445–461. DOI: 10.1016/j.nbd.2006.03.015
22. Price T.O., Eranki V., Banks W.A., Ercal N., Shah G.N. Topiramate treatment protects blood-brain barrier pericytes from hyperglycemia-induced oxidative damage in diabetic mice. *Endocrinology*. 2012; 153(1): 362–372. DOI: 10.1210/en.2011-1638
23. Abate M., Festa A., Falco M., Lombardi A., Luce A., Grimaldi A., Zappavigna S., Sperlongano P., Irace C., Caraglia M., Misso G. Mitochondria as playmakers of apoptosis, autophagy and senescence. *Semin. Cell Dev. Biol.* 2020; 98: 139–153. DOI: 10.1016/j.semcdb.2019.05.022
24. Ighodaro O.M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. *Biomed. Pharmacother.* 2018; 108: 656–662. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.09.058
25. Jelinek M., Jurajda M., Duris K. Oxidative Stress in the Brain: Basic Concepts and Treatment Strategies in Stroke. *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(12): 1886. DOI: 10.3390/antiox10121886
26. Mohamed N.H., Elsayad H., Elsherbini Y.M., Abdrahob M.E. Neuroprotective effect of peanut against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetes*. 2022; 559: 542–559. DOI: 10.1080/2314808X.2022.2106693
27. Soares E., Nunes S., Pereira F. Diabetic encephalopathy: the role of oxidative stress and inflammation in type 2 diabetes. *Biol. Med.* 2012; 23. DOI: 10.2147/IJICMR.S29322
28. Luo J.S., Ning J.Q., Chen Z.Y., Li W.J., Zhou R.L., Yan R.Y., Chen M.J., Ding L.L. The Role of Mitochondrial Quality Control in Cognitive Dysfunction in Diabetes. *Neurochem. Res.* 2022; 47(8): 2158–2172. DOI: 10.1007/s11064-022-03631-y
29. Potenza M.A., Sgarra L., Desantis V., Nacci C., Montagnani M. Diabetes and Alzheimer's Disease: Might Mitochondrial Dysfunction Help Deciphering the Common Path? *Antioxidants (Basel)*. 2021; 10(8): 1257. DOI: 10.3390/antiox10081257
30. Carvalho C., Cardoso S. Diabetes-Alzheimer's disease link: targeting mitochondrial dysfunction and redox imbalance. *Antioxid. Redox Signal.* 2021; 34(8): 631–649. DOI: 10.1089/ars.2020.8056
31. Sripetchwandee J., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. Links between obesity-induced brain insulin resistance, brain mitochondrial dysfunction, and dementia. *Front. Endocrinol.* 2018; 9: 496. DOI: 10.3389/fendo.2018.00496
32. Zilliox L.A., Chadrasekaran K., Kwan J.Y., Russell J.W. Diabetes and cognitive impairment. *Curr. Diab. Rep.* 2016; 16: 87. DOI: 10.1007/s11892-016-0775-x
33. Piatkowska-Chmiel I., Herbet M., Gawronska-Grzywacz M., Ostrowska-Lesko M., Dudka J. The Role of Molecular and Inflammatory Indicators in the Assessment of Cognitive Dysfunction in a Mouse Model of Diabetes. *Int. J. Mol. Sci.* 2021; 22(8): 3878. DOI: 10.3390/ijms22083878
34. Gaspar J.M., Babbista F.I., Macedo M.P., Ambrósio A.F. Inside the diabetic brain: Role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem. Neurosci.* 2016; 7: 131–142. DOI: 10.1021/acscemneuro.5b00240
35. Puig K.L., Floden A.M., Adhikari R., Golovko M.Y., Combs C.K. Amyloid precursor protein and proinflammatory changes are regulated in brain and adipose tissue in a murine model of high fat diet-induced obesity. *PLoS ONE*. 2012; 7: e30378. DOI: 10.1371/journal.pone.0030378
36. Lin L.W., Tsai F.S., Yang W.T., Lai S.C., Shih C.C., Lee S.C., Wu C.R. Differential change in cortical and hippocampal monoamines, and behavioral patterns in streptozotocin-induced type 1 diabetic rats. *Iran J. Basic Med. Sci.* 2018; 21(10): 1026–1034. DOI: 10.22038/IJBMS.2018.29810.7197
37. Pourhanifeh M.H., Hosseinzadeh A., Dehdashtian E., Hemati K., Mehrzadi S. Melatonin: new insights on its therapeutic properties in diabetic complications. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2020; 12: 30. DOI: 10.1186/s13098-020-00537-z
38. Conway M.E. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology*. 2020; 21(3): 257–274. DOI: 10.1007/s10522-020-09860-4
39. Huang X.T., Li C., Peng X.P., Guo J., Yue S.J., Liu W., Zhao F.Y., Han J.Z., Huang Y.H., Li Y., Cheng Q.M., Zhou Z.G., Chen C., Feng D.D., Luo Z.Q. An excessive increase in glutamate contributes to glucose-toxicity in β -cells via activation of pancreatic NMDA receptors in rodent diabetes. *Sci. Rep.* 2017; 7: 44120. DOI: 10.1038/srep44120
40. Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv. Pharmacol.* 2016; 76: 85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003
41. Pose-Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., JPérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5
42. Bykov Yu.V., Baturin V.A., Volkov E.V. [The level of autoantibodies to dopamine and NMDA receptors in children depending on the severity of diabetic ketoacidosis]. *Zabaykal'skii meditsinskii vestnik [Transbaikalian Medical Bulletin]*. 2022; 3: 18–26. DOI: 10.52485/19986173_2022_3_18 (in Russian)
43. Olivares-Hernández A., Figuero-Pérez L., Cruz-Hernandez J.J. Dopamine Receptors and the Kidney: An Overview of Health- and Pharmacological-Targeted Implications. *Biomolecules*. 2021; 11(2): 254. DOI: 10.3390/biom11020254
44. Eftekharpour E., Fernyhough P. Oxidative Stress and Mitochondrial Dysfunction Associated with Peripheral Neuropathy in Type 1 Diabetes. *Antioxid. Redox Signal.* 2022; 37(7–9): 578–596. DOI: 10.1089/ars.2021.0152
45. Harada N., Inagaki N. Role of clock genes in insulin secretion. *J. Diabetes Investig.* 2016; 7: 822–823. DOI: 10.1111/jdi.12517
46. Musiek E. S. Circadian Rhythms in AD pathogenesis: A Critical Appraisal. *Curr. Sleep Med. Rep.* 2017; 3(2): 85–92. DOI: 10.1007/s40675-017-0072-5
47. Lee J., Ma K., Moulik M., Yechoor V. Untimely oxidative stress in β -cells leads to diabetes - Role of circadian clock in β -cell function. *Free Radic. Biol. Med.* 2018; 119: 69–74. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.02.022
48. Cardinali D.P. Melatonin: clinical perspectives in neurodegeneration. *Frontiers in endocrinology*. 2019; 10: 480. DOI: 3389/fendo.2019.00480
49. Soedamah-Muthu S.S., Chaturvedi N., Toeller M., Ferriss B., Reboldi P., Michel G., Manes C., Fuller J.H. Risk Factors for Coronary Heart Disease in Type 1 Diabetic Patients in Europe: The EURO-DIAB Prospective Complications Study. *Diabetes Care*. 2004; 27: 530–537. DOI: 10.2337/diacare.27.2.530
50. Airaksinen K.E. Silent Coronary Artery Disease in Diabetes—A Feature of Autonomic Neuropathy or Accelerated Atherosclerosis? *Diabetologia*. 2001; 44: 259–266. DOI: 10.1007/s001250051609
51. Colom C., Rull A., Sanchez-Quesada JL, Pérez A. Cardiovascular Disease in Type 1 Diabetes Mellitus: Epidemiology and Management of Cardiovascular Risk. *J. Clin. Med.* 2021; 10(8): 1798. DOI: 10.3390/jcm10081798
52. Munshi M.N. Cognitive dysfunction in older adults with diabetes: what a clinician needs to know. *Diabetes Care*. 2017; 40(4): 461–467. DOI: 10.2337/dc16-1229
53. Glaser N., Anderson S., Leong W., Tancredi D., O'Donnell M. Cognitive dysfunction associated with diabetic ketoacidosis in rats. *Neurosci Lett.* 2012; 510(2): 110–114. DOI: 10.1016/j.neulet.2012.01.014
54. McCall AL. The impact of diabetes on the CNS. *Diabetes*. 1992; 41(5): 557–570. DOI: 10.2337/diab.41.5.557

Сведения об авторе:

Быков Юрий Витальевич — кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии, реаниматологии и скорой медицинской помощи Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; <https://orcid.org/0000-0003-4705-3823>