

Научная статья

УДК 616-091.0

doi: 10.19163/1994-9480-2022-19-3-3-8

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

*Алексей Владимирович Смирнов¹, Айслу Ильнуровна Бисинбекова^{2✉},
Татьяна Игоревна Файбисович³*

^{1,2}Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоград, Россия

^{1,2}Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия

³Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия

¹alexeysmirnov.volggu@gmail.com

²aandmo8@mail.ru ✉

³Tanches98@mail.ru

Аннотация. На фоне старения населения и подъема заболеваемости сахарным диабетом наблюдается рост осложнений, в том числе связанных с центральной нервной системой. Сахарный диабет является социально-значимой нозологией, так как терапия отдаленных осложнений сахарного диабета малоэффективна, в большей степени связана с недостаточностью изучения механизмов мультифакторного патогенеза. Целью данного обзора является обобщение современных литературных данных о морфофункциональных изменениях головного мозга при сахарном диабете.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные нарушения, структурные изменения головного мозга

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РФФ № 21-15-00192.

Original article

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF THE BRAIN IN DIABETES MELLITUS

Alexey V. Smirnov¹, Aisylu I. Bisinbekova^{2✉}, Tatiana I. Faibisovich³

^{1,2} Volgograd State Medical University, Volgograd, Russia

^{1,2} Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia

³ I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia

¹alexeysmirnov.volggu@gmail.com

²aandmo8@mail.ru ✉

³Tanches98@mail.ru

Abstract. Against the background of the aging population and the rise in the incidence of diabetes mellitus, there is an increase in complications, including those related to the central nervous system. Today, diabetes mellitus remains a socially significant nosology, since the therapy of long-term complications of diabetes mellitus is ineffective due to insufficient study of the mechanisms of multifactorial pathogenesis. The purpose of this literature review is to summarize modern scientific data on morphofunctional changes in the brain in diabetes mellitus.

Keywords: diabetes mellitus, cognitive disorders, structural changes of the brain

Funding. The work was carried out with the financial support of the grant of the RNF No. 21-15-00192.

В Российской Федерации, по данным федерального регистра больных сахарным диабетом (СД), на конец 2020 г. приходится 4,58 млн человек, что

соответствует 3,1 % населения страны. Масштабный скрининг выявляет вдвое большее число лиц с сахарным диабетом (около 6 %) [1].

© Смирнов А.В., Бисинбекова А.И., Файбисович Т.И., 2022

Сахарный диабет сопряжен с метаболическими и морфофункциональными изменениями головного мозга и развитием диабетической энцефалопатии, которая характеризуется когнитивными, сенсорно-моторными и психоэмоциональными нарушениями. Наиболее болезненно пациентами и их родственниками воспринимаются дементные нарушения. Когнитивные нарушения классифицируются по тяжести расстройств на легкие, умеренные и тяжелые [2].

При легких когнитивных нарушениях в большей степени страдают скорость обработки информации, снижение концентрации внимания, способность быстро переключаться с одного вида деятельности на другой, оперативная память. Умеренные когнитивные нарушения характеризуются нарушением памяти, дезориентацией в незнакомой местности, нарушением выполнения счетных операций, ухудшением трудовых компетенций. При умеренной когнитивной дисфункции больные сами обращаются к врачу с жалобами на нарушение памяти, трудности обучения. Деменция считается проявлением тяжелых когнитивных расстройств, характеризуется полной социальной и бытовой дезадаптацией. У больных с диабетической энцефалопатией увеличивается риск возникновения осложнений сахарного диабета, в том числе и жизнеугрожающих, из-за снижения способности к адекватному приему рекомендуемых препаратов и контролю гликемии [3].

Диабетическая энцефалопатия имеет мультифакторный патогенез. В патогенезе нейродегенеративных поражений при сахарном диабете ключевую роль играют следующие механизмы и молекулярные пути: инсулинорезистентность, микро- и макроангиопатии, окислительный стресс, пути гексозамина и полиола, влияние конечных продуктов гликирования (AGE, RAGE), протеинкиназы C, путь полиаденозинфосфата рибозо-полимеразы (PARP), путь митоген-активированной протеинкиназы (MAPK), ядерного фактора-kB (NF-kB), циклооксигеназы фактора некроза опухоли- α (TNF- α) и многие другие причины, лежащие в основе снижения аутофагии, ускоренного апоптоза и гибели нейронов [4].

В настоящее время болезнь Альцгеймера (БА) принято считать СД 3-го типа. Лица, имеющие в анамнезе СД, более склонны к развитию БА. Причиной этого является общность патогенеза сахарного диабета и БА: инсулинорезистентность, окислительный и нитрозативный стресс, митохондриальная дисфункция, нейровоспаление, ангиопатии, нейро- и энцефалопатии, накопление продуктов конечного гликирования и других патологических белков. Все эти процессы сопряжены в разной степени с повышением уровня бета-амилоида, тау-белка и синуклеина, что приводит к образованию амилоидных бляшек и клубков, которые

ведут к гибели нейронов и развитию нейродегенеративных заболеваний [5].

Морфофункциональные изменения головного мозга при сахарном диабете

При сахарном диабете с увеличением возраста и длительности СД растет риск развития нейродегенеративных заболеваний, психоэмоциональных, сенсорно-моторных и когнитивных нарушений [6].

При СД 1-го типа чаще, а при СД 2-го типа реже имеют место гипогликемические реакции в ответ на введение инсулина и, очень редко, на другие антидиабетические средства. Гипогликемические реакции вызывают более глубокие функциональные (когнитивные) и морфологические изменения в головном мозге, особенно в гиппокампе, то есть в структурах наиболее чувствительных к дефициту глюкозы и кислорода. Данное предположение подтверждается влиянием колебания глюкозы на состояние нейронов гиппокампа [6, 7].

В формировании когнитивной дисфункции СД является независимым фактором риска. Однако дополнительные факторы риска, ангиопатии, гипергликемия, нарушение липидного обмена, окислительный и нитрозативный стресс приводят к эндотелиальной дисфункции, дислипидемии и атеросклерозу, нарушению микроциркуляции, артериальной гипертензии, нарушению кровоснабжения миокарда и головного мозга, что увеличивает вероятность формирования когнитивной дисфункции при сахарном диабете [8].

Вместе с тем с сахарным диабетом с высокой частотой диагностируются тревожно-депрессивные проявления. В основе чего лежат нарушения метаболического обмена в лимбической системе, что может быть сопряжено с депрессивными проявлениями [9].

Структурные изменения головного мозга при сахарном диабете во многом являются следствием микро- и макроангиопатий, обусловленных эндотелиальной дисфункцией, связанной с глико- и липотоксичностью, активацией факторов воспаления: транскрипционного фактора Nf-kb, стимулирующего выработку провоспалительных цитокинов. Изменения сосудов головного мозга отмечаются практически у всех больных СД 2-го типа [10].

В мета-анализе на основании 42 исследований, опубликованных на сайтах PubMed, PsycINFO и Cochrane Library, были выявлены различия в объеме головного мозга между людьми, страдающими СД 2-го типа и контрольной группой ($n = 31\ 630$; средний возраст 71,0 лет; 44,4 % мужчин, 26 942 контроль, 4 688 диабет). В 15 из 42 исследованиях сообщалось об общем уменьшении объема головного мозга у лиц

с СД 2-го типа, в 22 исследованиях зафиксировано уменьшение объемов серого вещества, в 24 исследованиях – белого вещества. В 14 исследованиях было показано, что у больных с СД 2-го типа определяется уменьшение объема следующих структур: гиппокампа, таламуса, скорлупы, бледного шара и миндаины. Также в ряде исследований сообщалось об уменьшении объема коры головного мозга в височной и лобных областях, уменьшении объема ликвора. В данном мета-анализе также было показано влияние дополнительных факторов (возраст, пол, продолжительность заболевания, лечение данной нозологии) на структурные изменения головного мозга. Обнаружено, что объем головного мозга у людей старше 60 лет уменьшается на 4,4 % в сравнении с контрольной группой [11].

Известно, что объем головного мозга человека при нормальном старении, начиная с возраста 40 лет, уменьшается на 0,5 % каждый год, а после 70 лет отмечается нарастание атрофических изменений головного мозга. Однако у больных с СД 2-го типа эти изменения прогрессируют быстрее. Кроме того, стоит отметить, что наиболее значимые изменения были обнаружены в объеме гиппокампа [12].

Заболеваемость инсультом у больных сахарным диабетом выше, чем среди общей популяции в среднем в 5–7 раз. У больных с инсультом на фоне сахарного диабета выявлены очаговые и диффузные поражения головного мозга. Аутопсия головного мозга у таких больных характеризовалась сужением просвета сосудов за счет склерозирования интимы, уменьшением глии, дистрофией цитоплазмы, накоплением липофусцина. Были обнаружены тучные астроциты, выявлена нейронофагия, апоптоз. Также в ткани мозга у больных с инсультом на фоне СД выявлены резидентные макрофаги и макрофаги моноцитарного ряда, расположенные периваскулярно, что говорит о воспалении сосудов [10].

Известно, что у животных с диабетом когнитивные нарушения в виде нарушения памяти и пространственного обучения связаны с изменениями в гиппокампе. Метаболические изменения, связанные с СД, приводят к апоптозу нейронов чаще в поле СА1 и СА3 гиппокампа, дисбалансу процесса нейрогенеза в гиппокампе и, как следствие, к нарушению формирования памяти и снижению способности к обучению. Это доказано экспериментально на крысах, у которых диабет был вызван введением СТЗ. Нарушение нейрогенеза при СД является ключевым фактором в развитии когнитивных нарушений [13, 14].

При нейровизуализации головного мозга детей больных СД 1-го типа не было выявлено признаков атрофии, однако было обнаружено уменьшение плотности серого вещества в лобной, задней и височной

коре и подкорковом сером веществе. У взрослых больных, страдающих СД 1-го, типа была выявлена атрофия белого вещества в задних отделах мозга [14].

Мягкие мозговые оболочки характеризуются отеком, венозным полнокровием. Диабетическая энцефалопатия характеризуется диффузным расширением просвета сосудов микроциркуляторного русла на фоне предварительного их сужения и разрастанием капиллярной сети в корковом веществе больших полушарий головного мозга, что приводит к капиллярному застою. Следовательно, капиллярный застой и стаз крови приводят к увеличению площади околососудистого капиллярного пространства (пространство Вирхова – Робина) [15].

Утолщение и расслоение мембраны капилляров с накоплением ШИК-позитивных веществ, очаговое разрастание эндотелиоцитов являются ранними морфологическими проявлениями диабетического повреждения стенок капилляров. К поздним проявлениям повреждения капиллярных мембран головного мозга человека относится нарушение транскапиллярного транспорта за счет их фиброза и гиалиноза, разрастание микроглии с макрофагальной реакцией и околососудистое нарушение структуры нейрипия. В ходе нарушения транскапиллярного транспорта происходит сближение капилляров и образование узелков, напоминающих ангиоматоз [16].

У умерших больных с диабетической энцефалопатией обнаруживали диапедезные кровоизлияния, гиалиноз сосудов, выраженные фибриноидные изменения, повреждение эндотелия сосудов коры головного мозга в виде диффузной альтерации [11].

Также микроскопически определяются изменения структуры коры головного мозга в виде выпадения пирамидных и ганглионарных нейронов преимущественно в 1–4-м слоях. В оставшихся нейронах также наблюдаются признаки повреждений – это набухание нейронов, гиперхроматоз, кариолизис, вакуолизация цитоплазмы, растворение отростков и нейрофагия; наличие немногочисленных нейронов, напоминающих нейроны Альцгеймеровского типа; сморщивание ядер нейронов с атрофией цитоплазмы; наличие гематоксилиновых шаров, телец Лафора [17].

При исследовании 120 больных сахарным диабетом, 60 из которых имели когнитивные нарушения, было выявлено уменьшение объемов головного мозга в корковых областях, а именно в затылочной, лобной и парагиппокампальной областях; уменьшение размеров гиппокампа. У больных с СД 2-го типа, в отличие от больных с СД 1-го типа, отмечалось не только правостороннее уменьшение объемов белого вещества и гиппокампа, но и уменьшение серого вещества [18].

При моделировании СД 1-го типа у крыс наблюдали нейродегенеративные изменения в области моторной коры большого мозга, а именно гиперхроматоз с изменением формы нейрона и хроматолит с разрушением ядра. Также выявлено уменьшение площади нейрона моторной области коры большого мозга и площади ядра [17].

При моделировании сахарного диабета у взрослых крыс в течение 8 недель были выявлены структурные изменения коры головного мозга, гипоталамуса и мозжечка, которые характеризовались дистрофическими изменениями, атипичностью олигодендроцитов, вакуолизацией нейронов, локальной дезорганизацией миелиновых оболочек, разрывом нейрофиламентов. Клеточные вакуоли в большей части выявлялись в ганглионарном и молекулярном слоях мозжечка. В других исследованиях у мышей с СД отмечалось повышение плотности миелина. Подобные изменения были классифицированы от I до III степеням согласно степени увеличения плотности миелина от наименьшего к наибольшему. Наиболее значимое изменение миелина выявлено в коре головного мозга, мозжечке и гипоталамусе. Также у мышей наблюдалось повреждение олигодендроцитов в виде очагового набухания цитоплазмы и органелл, изменения миелинизации аксонов. В таких случаях аксоны были фрагментированные, а синаптические бутоны набухшие [19].

В головном мозге взрослых диабетических крыс обнаружена гипергидратация астроцитов различной степени. В поздних этапах СД наблюдалась гибель астроцитов. У этих же крыс с СД, в отличие от контрольных животных, в ткани неокортекса местами обнаруживались признаки перераспределения кровотока: отдельные капилляры со спавшимся, расширенным или редуцированным просветом и новообразованные капилляры малого диаметра. Изменения олигодендроцитов были менее выраженными и связанными с небольшим увеличением оптической плотности цитоплазматического матрикса, редко – с выраженной конденсацией цитоплазмы, деструкцией митохондрий, вакуольным превращением канальцев эндоплазматического ретикулаума, элементов комплекса Гольджи, перинуклеарной цистерны, с общей пикнотизацией клетки и ее ядра. В прилегающих зонах ткани при этом обнаруживались локусы дегенерации миелиновых оболочек аксонов. На поздних этапах течения СД появлялись редкие гибнущие нейроны. В значительной части нейронов, не имевших проявлений патологии, накапливалось повышенное количество гранул липофуцина [20].

У диабетических мышей было зафиксировано ухудшение пространственной памяти, склонность к депрессии. При исследовании головного мозга этих

мышей была обнаружена атрофия гиппокампа, расширение желудочков, размягчение белого вещества. Также у них было отмечено повышение полиубиквитин-связывающего белка р62 в гиппокампе и полосатом теле и экспрессия белка BECLINE 1 [21].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изменения, возникающие в головном мозге при СД, проявляются в виде нарушения структурных элементов, когнитивных и психоэмоциональных функций. Ангиопатия головного мозга выявлена у всех больных, страдающих СД. Отмечено склерозирование сосудов головного мозга, капиллярный застой и стаз крови в корковом веществе больших полушарий, фиброз и гиалиноз капилляров. Наиболее часто зарегистрированы такие изменения, как склероз височных долей головного мозга, снижение объема белого вещества в коре головного мозга, преимущественно в височных и лобных долях, а также уменьшение объема серого вещества в гиппокампе, таламусе, островковой коре. В большинстве случаев СД приводит к легким и умеренным когнитивным нарушениям в виде снижения внимания, памяти, обработки информации, а также к снижению психомоторной эффективности. Тяжелые когнитивные нарушения при СД являются проявлением деменции, связанной с болезнью Альцгеймера или сосудистой патологией головного мозга. Длительность заболевания, возраст, тяжесть заболевания, контроль гликемии, эпизоды гипогликемии, наличие сопутствующей патологии оказывают отрицательное влияние на процессы нейродегенерации и когнитивные функции у больных СД.

У животных с экспериментальным СД были выявлены выраженные морфофункциональные изменения в синаптическом аппарате, повреждение нейронов и уменьшение их общего объема при повышении проницаемости капилляров головного мозга.

Ранними обратимыми структурными изменениями нейронов считается набухание нейронов (гидропическая дистрофия нервных клеток), локальный гиперхроматоз. Необратимые структурные повреждения нейронов проявляются гибелью клеток, в т.ч. путем апоптоза, образованием клеток-теней, формированием вакуолей в цитоплазме, лизисом аксонов с нейрофагией. Также характерно сочетание острых повреждений нейронов с хроническими повреждениями ишемического характера. Вышеописанные изменения сочетаются с атрофией коры, гиппокампа и сосудистыми изменениями.

Таким образом, функциональные и структурные изменения головного мозга при СД сопровождаются широким спектром морфофункциональных нарушений. В настоящее время остается актуальным изучение процессов повреждения и регенерации в различных

отделах головного мозга, в частности в гиппокампе, мозжечке, коре, гипоталамусе с учетом процессов нейровоспаления, реакции со стороны глиальных клеток и сосудов микроциркуляторного русла. Особое внимание следует обратить на изучение механизмов нейропротекции, в том числе ГАМК-зависимых и аутофагии, влияние этих механизмов на выживание нейронов и состояние нейрогенеза.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова [и др.] // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 204–221.
2. Соловьева А.П., Горячев Д.В., Архипов В.В. Критерии оценки когнитивных нарушений в клинических исследованиях // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. 2018. Т. 4, № 8. С. 218–230.
3. Левин О.С. Когнитивные нарушения при сахарном диабете и метаболическом синдроме // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 4. С. 18–21.
4. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics / R. Luna, M.R. Talanki, B. Bollu [et al.] // Cureus. 2021. Vol. 13, no. 10. P. 65–68.
5. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M., Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signalling and Therapeutic Implications // Int J Mol Sci. 2018. Vol. 19 (11). P. 3306. doi: 10.3390/ijms19113306.
6. Починка И.Г. Хроническая сердечная недостаточность у больных сахарным диабетом 2-го типа: выявление и коррекция отягощающих диабет-ассоциированных факторов // Медицинский альманах. 2017. № 6. С. 103–107.
7. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia / N. Mauras, P. Mazaika, B. Buckingham [et al.] // Diabetes. 2015. Vol. 64, no. 5. P. 1770–1779. doi: 10.2337/db14-1445.
8. Левин О.С. Современная терапия в психиатрии и неврологии когнитивных нарушений при сахарном диабете и метаболическом синдроме // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2015. № 4. С. 18–20.
9. Навменова Я.Л., Мохорт Т.В. Взаимосвязь депрессии и сахарного диабета // Лечебное дело. 2014. № 5. С. 52–54.
10. Гудкова В.В., Усанова Е.В., Стаховская Л.В. Сахарный диабет и инсульт: от патофизиологических механизмов повреждения к обоснованному лечению // Лечебное дело. 2013. № 4. С. 83–88.
11. Zhang T., Shaw M., Cherbuin N. Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Brain Atrophy: A Meta-Analysis // Diabetes Metab. 2022. Mar 8. doi: 10.4093/dmj.2021.0189.
12. Pugazhenth S., Qin L., Reddy H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease // Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis. 2017. Vol. 5. P. 1863.
13. Смирнов А.В., Шмидт М.В., Панышин Н.Г., Кузнецова В.А. Морфологические изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании диабетической энцефалопатии //

Волгоградский научно-медицинский журнал. 2016. № 2. С. 37–39.

14. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus / A. Shalimova, B. Graff, D. Gasecki [et al.] // J Clin Endocrinol Metab. 2019. Vol. 104, no. 6. P. 2239–2249.

15. Матвеева М.В., Самойлова Ю.Г., Жукова Н.Г. Нейровизуализационные методики оценки головного мозга при сахарном диабете // Медицинское обозрение. 2019. № 7. С. 8–10.

16. Михайличенко Т.Е. Морфологические изменения головного мозга при диабетической энцефалопатии // Международный эндокринологический журнал. 2017. Т. 13, № 7. С. 506–517.

17. Темирова Е.А., Демидчук А.С., Чайковский Ю.Б. Морфологические изменения коры головного мозга у крыс с экспериментальным сахарным диабетом при использовании антиоксидантных лекарственных средств // Рецепт. 2018. Т. 21, № 6. С. 9–14.

18. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure // Ann N Y Acad Sci. 2015. Vol. 20. P. 60–71. doi: 10.1111/nyas.12807.

19. DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction / J.J.V. McMurray, S.D. Solomon, S.E. Inzucchi [et al.] // N Engl J Med. 2019. Vol. 381, no. 21. P. 1995–2008.

20. Dynamic Changes in Brain Glucose Metabolism and Neuronal Structure in Rats with Heart Failure / T. Yang, Z. Lu, L. Wang [et al.] // Neuroscience. 2020. Vol. 20. P. 34–44.

21. Noor A., Zahid S. Alterations in adult hippocampal neurogenesis, aberrant protein s-nitrosylation, and associated spatial memory loss in streptozotocin-induced diabetes mellitus type 2 mice // Iran J Basic Med Sci. 2017. Vol. 20, no. 10. P. 1159–1165.

REFERENCES

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the data of the register of diabetes mellitus on 01.01.2021. *Sakharnyy diabet = Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204–221. (In Russ.).
2. Solovyova A.P., Goryachev D.V., Arkhipov V.V. Criteria for assessing cognitive impairment in clinical trials. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya = Bulletin of the Scientific Center for the Examination of Medical Products*. 2018;4(8):218–230. (In Russ.).
3. Levin O.S. Cognitive disorders in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii = Modern therapy in psychiatry and neurology*. 2015;4:18–21. (In Russ.).
4. Luna R., Talanki M.R., Bollu B. et al. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus*. 2021; 13(10):65–68.
5. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M., Frittitta L. Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease: Role of Insulin Signaling and Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3306. doi: 10.3390/ijms19113306.
6. Fix I.G. Chronic heart failure in patients with diabetes mellitus Type 2: identification and correction of aggravating diabetes-associated factors. *Meditsinskiy al'manakh = Medical almanac*. 2017;6:103–107. (In Russ.).

7. Mauras N., Mazaika P., Buckingham B. et al. Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes*. 2015;64(5):1770–1779. doi: 10.2337/db14-1445.
8. Levin O.S. Modern therapy in psychiatry and neurology of cognitive disorders in diabetes mellitus and metabolic syndrome. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i nevrologii = Modern therapy in psychiatry and neurology*. 2015;4:18–20. (In Russ.).
9. Navmenova Ya.L., Mohort T.V. Relationship of depression and diabetes mellitus. *Lechebnoye delo = Medical business*. 2014;5:52–54. (In Russ.).
10. Gudkova V.V., Usanova E.V., Stakhovskaya L.V. Diabetes mellitus and stroke: from pathophysiological mechanisms of damage to reasonable treatment. *Lechebnoye delo = Medical business*. 2013;4:83–88. (In Russ.).
11. Zhang T., Shaw M., Cherbuin N. Association between Type 2 Diabetes Mellitus and Brain Atrophy: A Meta-Analysis. *Diabetes Metab*. 2022. Mar 8. doi: 10.4093/dmj.2021.0189.
12. Pugazhenth S., Qin L., Reddy H. Common neurodegenerative pathways in obesity, diabetes, and Alzheimer's disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2017;5:1863.
13. Smimov A.V., Schmidt M.V., Panshin N.G., Kuznetsova V.A. Morphological changes of the hippocampus in experimental modeling of diabetic encephalopathy. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal = Volgograd Scientific Medical Journal*. 2016;2:37–39. (In Russ.).
14. Shalimova A., Graff B., Gąsecki D. et al. Cognitive Dysfunction in Type 1 Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104(6):2239–2249.
15. Matveeva M.V., Samoylova Yu.G., Zhukova N.G. Neuroimaging techniques for assessing the brain in diabetes mellitus. *Meditsinskoye obozreniye = Medical review*. 2019;7: 8–10. (In Russ.).
16. Mikhailichenko T.E. Morphological changes of the brain in diabetic encephalopathy. *Mezhdunarodnyy endokrinologicheskyy zhurnal = International Endocrinological Journal*. 2017;13(7): 506–517. (In Russ.).
17. Temirova E.A., Demidchuk A.S., Tchaikovsky Yu.B. Morphological changes of the cerebral cortex in rats with experimental diabetes mellitus when using antioxidant drugs. *Retsept = Prescription*. 2018;21(6):9–14. (In Russ.).
18. Moheet A., Mangia S., Seaquist E.R. Impact of diabetes on cognitive function and brain structure. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;20:60–71. doi: 10.1111/Nyas.12807/
19. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al. Dapa-HF trial committees and investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced Ejection fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008.
20. Yang T., Lu Z., Wang L. et al. Dynamic Changes in Brain Glucose Metabolism and Neuronal Structure in Rats with Heart Failure. *Neuroscience*. 2020;20:34–44.
21. Noor A., Zahid S. Alterations in adult hippocampal neurogenesis, aberrant protein s-nitrosylation, and associated spatial memory loss in streptozotocin-induced diabetes mellitus type 2 mice. *Iran J Basic Med Sci*. 2017;20(10):1159–1165.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Информация об авторах

А.В. Смирнов – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, заведующий лабораторией патоморфологии, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия;

А.И. Бисинбекова – ординатор по специальности «Патологическая анатомия», младший научный сотрудник, Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский медицинский научный центр, Волгоград, Россия;

Т.И. Файбисович – врач общей практики, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Россия.

Статья поступила в редакцию 28.06.2022; одобрена после рецензирования 08.08.2022; принята к публикации 23.08.2022.

The authors declare no conflicts of interests.

Information about the authors

A.V. Smirnov – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Laboratory of Pathomorphology, Volgograd State Medical University, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia;

A.I. Bisinbekova – Resident in the specialty "Pathological Anatomy", Junior Researcher, Volgograd State Medical University, Volgograd Medical Research Center, Volgograd, Russia;

T.I. Faibisovich – General Practitioner, I.I. Mechnikov Northwestern State Medical University, Saint Petersburg, Russia.

The article was submitted 28.06.2022; approved after reviewing 08.08.2022; accepted for publication 23.08.2022.