

doi: 10.25005/2074-0581-2023-25-3-370-379

## ЛАБОРАТОРНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ПОВРЕЖДЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Ю.В. БЫКОВ<sup>1,2</sup>, А.А. МУРАВЬЁВА<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет, Ставрополь, Российская Федерация

<sup>2</sup> Детская городская клиническая больница им. Г.К. Филиппского, Ставрополь, Российская Федерация

Проведён обзор литературных данных по основным лабораторным биомаркерам повреждения мозга при сахарном диабете (СД) I и II типов. Рассмотрены нейроспецифические белки: белок S-100, нейроспецифическая энлаза, глиальный фибриллярный кислый белок, основной белок миелина и нейротрофический фактор головного мозга (ГМ), как специфические маркеры церебральной дисфункции при СД. Сделан акцент на провоспалительных цитокинах (IL-1, IL-6, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , С-реактивный белок), как на лабораторных биомаркерах, повышение которых характеризует повреждение мозговой ткани при СД I и II типов. Высокие концентрации адипокинов – воспалительных медиаторов жировой ткани – являются достоверным лабораторным признаком повреждения ГМ при данной эндокринопатии. Конечные продукты гликирования, как патогенные метаболиты оксидативного стресса (ОС), обнаруживаемые в высоких концентрациях в крови при диабете, могут служить индикаторами когнитивного дефицита на фоне СД за счёт обнаружения их высоких концентраций в крови. Повышение аутоантител к некоторым мозговым нейрорецепторам (дофамин, глутамат) могут являться специфическими лабораторными биомаркерами повреждения ГМ при СД I типа. Необходим дальнейший поиск и разработка новых лабораторных биомаркеров мозговой дисфункции с целью улучшения диагностики церебральной недостаточности при данном заболевании.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, биомаркеры, повреждение головного мозга, нейроспецифические белки, адипокины.

**Для цитирования:** Быков ЮВ, Муравьёва АА. Лабораторные биомаркеры повреждения головного мозга при сахарном диабете. *Вестник Авиценны*. 2023;25(3):370-9. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-3-370-379>

## LABORATORY BIOMARKERS FOR BRAIN DAMAGE IN DIABETES MELLITUS

YU.V. BYKOV<sup>1,2</sup>, A.A. MURAVYOVA<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

<sup>2</sup> Children's City Clinical Hospital named after G.K. Philippskiy, Stavropol, Russian Federation

This review outlines the literature data on the main laboratory biomarkers of brain damage in diabetes mellitus (DM) type I and II. Neurospecific proteins: S-100 protein, neurospecific enolase, glial fibrillar acidic protein, myelin basic protein, and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) are considered specific markers of cerebral dysfunction in DM. Emphasis is placed on pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-6, tumor necrosis factor- $\alpha$ , C-reactive protein), as blood biomarkers, the increase of which indicates brain damage in DM type I and II. High concentrations of adipokines, inflammatory mediators of adipose tissue, are a reliable laboratory sign of brain damage in this endocrinopathy. Advanced glycation end products (AGEs), as pathogenic metabolites of oxidative stress (OS), detected in blood in high concentration, can act as indicators of cognitive deficit in DM. Increased concentration of autoantibodies to some neuroreceptors (dopamine, glutamate) may serve as specific laboratory biomarkers of brain damage in DM type I. Further searches of new laboratory biomarkers of brain dysfunction are needed in order to improve the diagnosis of cerebral insufficiency in DM.

**Keywords:** Diabetes mellitus, biomarkers, brain damage, neurospecific proteins, adipokines.

**For citation:** Bykov YuV, Muravyova AA. Laboratornye biomarkery povrezhdeniya golovnogo mozga pri sakharnom diabete [Laboratory biomarkers for brain damage in diabetes mellitus]. *Vestnik Avitsenny [Avicenna Bulletin]*. 2023;25(3):370-9. <https://doi.org/10.25005/2074-0581-2023-25-3-370-379>

### ВВЕДЕНИЕ

СД является одним из самых распространённых хронических заболеваний [1, 2]. Данные «Международной федерации диабета» показывают, что распространённость СД и нарушенной толерантности к глюкозе может достичь 8,0% и 10,1% к 2035 году, приняв масштаб настоящей эпидемии [1]. Согласно современным представлениям, СД является хроническим заболеванием, для ко-

### INTRODUCTION

DM is one of the most common chronic diseases [1, 2]. Data from the International Diabetes Federation show that the prevalence of DM and impaired glucose tolerance could reach 8.0% and 10.1% respectively by 2035, gaining epidemic proportions [1]. According to modern concepts, DM is a chronic disease characterized by an increase in glucose levels and insufficient produc-

того характерно повышение уровня глюкозы и недостаточность выработки или действия инсулина [3]. Одними из распространённых форм данного заболевания являются СД II типа, на который приходится около 90% всех случаев, и СД I типа, который диагностируется только в 10% и в основном характерен для детского и подросткового возрастов [3].

По ходу течения СД I и II типов достаточно часто развиваются различные диабетические осложнения, в том числе и дисфункция центральной нервной системы (ЦНС), в первую очередь, за счёт поражения ГМ [2, 3]. СД достаточно давно известен как важный триггер снижения когнитивных функций и развития деменции (то есть, по сути, как непосредственный фактор повреждения ГМ) [4]. По сравнению со здоровыми взрослыми добровольцами, у пациентов с данной эндокринопатией риск развития болезни Альцгеймера повышен на 39%, а риск развития иных форм деменции – на 47% [5]. В литературе многократно сообщалось об изменении уровня церебральных метаболитов и повреждении мозговых структур у пациентов с СД [6]. Однако когнитивные нарушения, вызванные СД, часто недооценивают и не диагностируют, что приводит к тому, что огромное количество пациентов с данным заболеванием страдает от когнитивной дисфункции и имеет резкое снижение качества жизни [1]. Таким образом, диагностика дисфункции ГМ, связанной с СД, и изучение перспективных лабораторных биомаркёров повреждения ГМ, особенно на ранней стадии данного заболевания, являются актуальным направлением современной эндокринологии [1].

#### Лабораторные маркёры повреждения ГМ

Биомаркёр определяется как «характеристика (биологический признак), которая объективно измеряется и оценивается как индикатор нормальных биологических процессов, а также патофизиологических процессов или фармакологических реакций на терапевтическое вмешательство» [7]. Исследования лабораторных биомаркёров для диагностики различных поражений ГМ при различной церебральной патологии ведутся уже более 25 лет, но, к сожалению, в настоящее время идеальный биомаркёр в качестве специфического маркёра поражения мозгового вещества, так и не найден [8]. Кроме этого, рассматриваемые нами специфические маркёры могут указывать на повреждение других органов и систем. Например, высокие концентрации адипокинов, могут указывать на функциональную недостаточность не только в ГМ, но и в печени, поджелудочной железе и мышечной ткани [9]. А маркёры ОС и воспаления сегодня используются при диагностике многих патологических состояний, помимо дисфункции ЦНС [10].

Согласно всем идеальным параметрам, лабораторный биомаркёр повреждения мозговой ткани обязательно должен иметь следующие характеристики: высокую чувствительность и высокую специфичность в отношении повреждения структур ГМ; данный биомаркёр должен высвобождаться исключительно в случаях необратимых повреждений церебральных нейронов и обнаруживаться в крови или цереброспинальной жидкости в течение короткого периода времени, следующего за повреждением, а также коррелировать с тяжестью повреждения ГМ и др. [8]. Существует уже более 30 разнообразных специфических лабораторных биомаркёров, которые могут характеризовать повреждение ГМ, многие из которых могут быть применены для оценки мозговой дисфункции при СД I и II типов [7]. Вместе с тем, следует подчеркнуть неспецифичность исследуемых биомаркёров, в связи с тем, что они характерны для повреждения ГМ различного генеза (нейродегенеративные заболевания, черепно-мозговая травма, энцефалиты), а не только для СД [11]. Однако, с учётом ограниченного

tion or action of insulin [3]. One of the most common forms of this disease is DM type II, which accounts for about 90% of all cases, and DM type I, which is diagnosed in only 10% and is mainly common in childhood and adolescence [3].

DM type I and II cause various complications, including dysfunction of the central nervous system (CNS), primarily due to brain damage [2, 3]. DM has long been known as an important trigger for cognitive deficits, the development of dementia, and an immediate factor of brain lesions [4]. Compared with healthy adult volunteers, patients with this endocrinopathy have a 39% increased risk of Alzheimer's disease, and a 47% increased risk of developing other forms of dementia [5]. Changes in the level of cerebral metabolites and lesions of the brain structures in patients with DM have been repeatedly reported in the literature [6]. However, cognitive impairment caused by DM is often underestimated and underdiagnosed, which leads to cognitive dysfunction and a sharp decrease in quality of life in a huge number of patients with this disease [1]. Thus, the diagnosis of brain dysfunction associated with DM and the study of promising laboratory biomarkers of brain damage, especially at an early stage of this disease, are important areas of modern endocrinology [1].

#### Blood markers of brain damage

A biomarker is defined as “a characteristic (biological trait) that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological or pathophysiological processes, as well as pharmacological responses to a therapeutic intervention” [7]. Searches for laboratory biomarkers for diagnosing various brain lesions in cerebral pathologies have been carried out for more than 25 years, but, unfortunately, at present, an ideal biomarker as a specific indicator of brain damage has not been identified [8]. In addition, the specific markers under consideration may indicate damage to other organs and systems. For example, high concentrations of adipokines may indicate a functional deficiency not only in the brain, but also in the liver, pancreas, and muscle tissue [9]. Markers of OS and inflammation are now used in the diagnosis of many pathological conditions, in addition to CNS dysfunction [10].

An ideal laboratory biomarker of brain damage must necessarily possess the following features: high sensitivity and specificity pertaining to damage to brain structures; release only in cases of irreversible damage to brain neurons, detection in blood or cerebrospinal fluid for a short period of time after the lesion, and correlation with the severity of brain damage. [8]. So far more than 30 different specific laboratory biomarkers have been identified that can characterize brain damage, many of which can be used to assess brain dysfunction in DM type I and II [7]. At the same time, these markers are associated not only with DM, but with brain lesions of different origins, such as neurodegenerative diseases, brain injury, and encephalitis, which makes them non-specific [11]. However, given the limited scope of this literature review, we consider only the most promising and significant evidence-based laboratory biomarkers of brain damage in DM.

#### Morphological changes and mechanism of brain damage in DM

Studies of DM type I in children revealed a close relationship between chronic hyperglycemia and brain disorders [12]. Chronic hyperglycemia causes increased penetration of glucose into the brain and an increase in intra- and extracellular glucose concentrations in the midbrain and corpus striatum, which leads

объёма данного литературного обзора, мы рассмотрим только самые перспективные и основные из лабораторных биомаркёров, которые имеют существенную доказательную базу в рамках повреждения ГМ при СД.

#### **Морфологические изменения и механизм повреждения мозга при СД**

Исследования в детском возрасте при СД I типа обнаружили тесную взаимосвязь между хронической гипергликемией и нарушениями структуры ГМ [12]. Хроническая гипергликемия вызывает повышенное проникновение глюкозы в ГМ и увеличение внутри- и внеклеточной концентрации глюкозы в среднем мозге и полосатом теле, что приводит к нейрональной глюкозотоксичности через процессы митохондриальной дисфункции и ОС (то есть происходит первичное повреждение нейронов и глиальных клеток на фоне хронической гипергликемии) [13]. Приводятся данные о структурных изменениях в белом и сером веществе ГМ (особенно в лобных долях) по данным магнитно-резонансной томографии у детей и подростков при СД I типа [14].

При СД II типа генез морфологических изменений ГМ другой и, в первую очередь, связан с вторичным повреждением, которое обусловлено микроангиопатией [15]. Структурные изменения в ГМ при СД II типа, в основном, представлены уменьшением объёма белого вещества больших полушарий [16]. СД II типа, который чаще встречается у лиц старшей возрастной группы, как правило, сочетается с артериальной гипертензией, которая и приводит к поражению белого вещества, что и лежит в основе развивающегося когнитивного дефицита [17].

#### **Нейроспецифические белки**

##### *Белок S-100B*

К настоящему времени выделено более 20 различных мономеров белка S-100 [18]. Основные формы белка S-100 являются димерами, состоящими из субъединиц «А» (S-100A) и «В» (S-100B) [18]. Именно белок S-100B продуцируется преимущественно астроцитами ГМ и является маркёром активации астроглии, опосредующим свои эффекты взаимодействием с рецепторами конечных продуктов гликозилирования и характерен для повреждения ГМ [18]. Повышение уровня белка S-100B в крови у пациентов с СД рассматривается как результат развития реактивного глиоза и повреждения мозговой ткани на фоне повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, вызванных хронической гипергликемией и церебральной гипоксией [19]. При повышении белка S-100B происходит иммунологический ответ в виде изменения уровней специфических аутоантител (ААТ) к нему (как правило, их повышение) [20]. Так, в экспериментах на животных показано повышение уровня ААТ к белку S-100B при СД II типа [21]. В других работах показано увеличение ААТ к белку S-100B у детей именно с тяжёлым течением СД I типа на фоне диабетического кетоацидоза и отёка ГМ, что подтверждают данные о том, что повышенное содержание ААТ к белку S-100B является критерием повреждения мозговой ткани [20]. Другими авторами продемонстрировано, что повышение белка S-100B является критерием именно хронического СД I типа, на фоне диабетического кетоацидоза, который вызывает поражение ГМ и гибель нейронов [22]. Показано, что раннее определение и контроль уровня S-100B позволяют выявить и подтвердить наличие повреждений мозга на ранней стадии заболевания, когда ещё возможно успешное лечение церебральной недостаточности на фоне СД [23].

to glucose neurotoxicity through mitochondrial dysfunction and OS. Thus, primary damage to neurons and glial cells develops on the background of chronic hyperglycemia [13]. According to RMI data, children and adolescents with DM type I exhibit structural changes in the white and gray matter of the brain, especially in the frontal lobes [14].

In DM type II the mechanism of cerebral lesions is a secondary damage caused by microangiopathy [15]. Structural changes in the brain in DM type II mainly include a reduced volume of the white matter of the large hemispheres [16]. DM type II, which is more common in elderly people, is usually combined with arterial hypertension, which causes damage to the white matter, underlying the developing cognitive deficit [17].

#### **Neurospecific proteins**

##### *S-100B protein*

Currently, more than 20 different monomers of the S-100 protein have been isolated [18]. The main forms of the S-100 protein are dimers consisting of subunits "A" (S-100A) and "B" (S-100B) [18]. It is the S-100B protein that is produced mainly by cerebral astrocytes and is considered a marker of astroglia activation, mediating its effects by interaction with glycosylation end-product receptors, and indicating brain damage [18]. An increase in the blood level of the S-100B protein in patients with DM is considered a result of reactive gliosis and brain damage on the background of increased permeability of the blood-brain barrier (BBB) caused by chronic hyperglycemia and cerebral hypoxia [19]. With an increase in the S-100B protein, an immunological response is manifested by the change (commonly, an increase) in the levels of specific autoantibodies (AAT) to it [20]. Thus, in experimental animals with DM type II, an increase in the level of AAT to the S-100B was discovered [21]. Other studies have shown an increase in AAT to the S-100B protein in children, particularly with severe DM type I on the background of diabetic ketoacidosis and cerebral edema, which confirms the association of increased level of AAT to the S-100B protein and brain damage [20]. Other authors have demonstrated that an increase in the S-100B protein is a criterion for chronic DM type I on the background of diabetic ketoacidosis, which causes brain damage and neuronal death [22]. It has been shown that early detection and control of S-100B levels make it possible to diagnose brain damage at an early stage of the disease when successful treatment of DM-associated cerebral insufficiency is still possible [23].

##### *Neuron-specific enolase (NSE)*

NSE is a specific glycolytic enzyme found in neurons and neuroendocrine cells, and its physiological role is to regulate the growth and development of nerve cells [24]. It has been shown that the levels of NSE in blood serum and cerebrospinal fluid positively correlate with neuronal damage, which can reliably indicate the degree of brain damage [24, 25]. A randomized clinical trial (RCT) showed that NSE is elevated in diabetic ketoacidosis in children with DM type I and correlates with the severity of hyperglycemia and cognitive impairment [26].

On the other hand, there is evidence that elevated levels of NSE may also indicate early brain damage in elderly patients with arterial hypertension and without DM [27]. Given that arterial hypertension is the main cause of cognitive impairment, the diagnostic value of this marker is of little importance, especially in a cohort of elderly patients with DM type II.

#### *Нейронспецифическая энолаза (НСЭ)*

НСЭ – это специфический гликолитический фермент, который находится в нейронах и нейроэндокринных клетках, и его физиологическая роль заключается в регуляции роста и развития нервных клеток [24]. Показано, что уровни НСЭ в сыворотке крови и цереброспинальной жидкости положительно коррелируют с поражением нейронов, что может достоверно свидетельствовать о степени поражения ГМ [24, 25]. В данном рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) показано, что НСЭ повышена при диабетическом кетоацидозе у детей с СД I типа и коррелирует с тяжестью гипергликемии и когнитивных нарушений [26].

С другой стороны, приводятся данные, что повышенные уровни НСЭ могут также указывать на раннее повреждение ГМ у пожилых пациентов с артериальной гипертензией и без СД [27]. С учётом того, что артериальная гипертензия является основной причиной когнитивных нарушений, диагностическая ценность данного маркёра имеет небольшое значение, особенно в когорте возрастных пациентов с СД II типа.

#### *Глиальный фибриллярный кислый белок (ГФКБ)*

ГФКБ является основной промежуточным филаментом в зрелых астроцитах и прототипом антигена в дифференцирующей нервной ткани [28]. Показано, что СД изменяет выработку ГФКБ, который является маркёром реактивного астроцитоза [29]. Кроме того, у пациентов либо с СД I типа, либо с СД II типа достаточно активно экспрессируются ААТ к ГФКБ, которые сохраняются в течение многих лет, что является маркёром хронического повреждения ГМ [28, 30]. Однако с учётом наличия у возрастных пациентов с СД II типа сопутствующей артериальной гипертензии и нейродегенеративных заболеваний, которые являются существенными триггерами возникновения когнитивных нарушений, роль ГФКБ в диагностике церебральной дисфункции у данного контингента пациентов может быть только дополнительной.

#### *Основной белок миелина (ОБМ)*

ОБМ – это специфичный для олигодендроцитов белок, который необходим для морфогенеза олигодендроцитов на поздних стадиях дифференцировки клеток [31]. В экспериментальных моделях с СД на животных показано повышение ОБМ и снижение его концентрации через 3 месяца после лечения [32]. Считается, что повышенные уровни ОБМ у животных с СД могут быть связаны с потерей компенсаторных реакций в олигодендроцитах, что говорит о повреждении ГМ [33]. В другом РКИ была выявлена положительная корреляционная связь между высокими значениями ОБМ с уровнем HbA1c, и гликемии натощак ( $p < 0,05$ ) и когнитивным дефицитом у пациентов СД I типа в детском возрасте, что указывает на вовлечённость данного биомаркёра в процессы повреждения ГМ [34].

#### *Нейротрофический фактор головного мозга (НФГМ)*

НФГМ является важным членом семейства нейротрофиновых факторов роста для поддержания функций обучения и памяти, регулируя выживаемость нервных клеток, синаптическую пластичность и их пролиферацию [1, 35]. НФГМ, как один из важнейших нейротрофических факторов, в основном, экспрессируется в тканях ГМ, при этом он также может быть обнаружен в крови, что делает его важным лабораторным биомаркёром для диагностики повреждения мозговой ткани [1]. Показано, что уровни НФГМ в кро-

#### *Glial fibrillar acidic protein (GFAP)*

GFAP is the main intermediate filament in mature astrocytes and an antigen prototype in the differentiating nervous tissue [28]. It has been shown that DM changes the production of GFAP, which is a marker of reactive astrocytosis [29]. In addition, anti-GFAP AATs are actively expressed in patients with DM type I or II, persisting for many years and indicating chronic brain damage [28, 30]. However, taking into account concomitant arterial hypertension and neurodegenerative diseases in elderly patients with DM type II, which are significant triggers of cognitive impairment, the role of GFAP in the diagnosis of cerebral dysfunction in this group of patients can only be supplementary.

#### *Myelin basic protein (MBP)*

MBP is an oligodendrocyte-specific protein that is required for oligodendrocyte morphogenesis at late stages of cell differentiation [31]. Animal models of DM have shown an increase in MBP and a decrease in its concentration 3 months after treatment [32]. It is believed that increased levels of MBP in animals with DM may be associated with the loss of compensatory reactions in oligodendrocytes, which indicates brain damage [33]. In another RCT, a positive correlation was found between high values of MBP with the level of HbA1c, fasting glycemia ( $p < 0.05$ ), and cognitive deficit in children with DM type I, which demonstrates the involvement of this biomarker in brain damage [34].

#### *Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)*

BDNF is an important member of the family of neurotrophic growth factors for maintaining learning ability and memory by regulating the survival of nerve cells, synaptic plasticity, and proliferation [1, 35]. BDNF, as one of the most important neurotrophic factors, is mainly expressed in the brain, while it can also be detected in the blood, which makes it an important laboratory biomarker for diagnosing brain damage [1]. It was shown that the levels of BDNF in the blood of patients with DM type I were significantly lower than in healthy volunteers [36]. A significant decrease in the level of BDNF in the blood serum was associated with impaired cognitive function and positively correlated with a memory and attention deficit in patients with DM type II ( $p < 0.001$ ) [37]. On the other hand, it was found that serum levels of BDNF were significantly reduced in patients with DM type II with concomitant dementia and Alzheimer's disease, which indicates a supplementary role of this biomarker in the diagnosis of DM-associated brain damage with concomitant neurodegenerative diseases which also cause a cerebral lesion [38].

#### **Inflammatory biomarkers**

Inflammatory response on the background of insulin deficiency (DM type I) or insulin resistance (DM type II) is enhanced by the expression of several pro-inflammatory cytokines, such as interleukins IL-1, IL-6 and tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) [39]. Activation and secretion of numerous pro-inflammatory mediators can contribute to changes in the synthesis of many neurotransmitters, such as serotonin, and dopamine, as well as to an increase in the BBB permeability, and a decrease in cerebral blood flow, which leads to damage to neurons and their premature death [40]. An association between inflammation and accelerated cognitive decline in patients with DM type I and II has been repeatedly reported [35]. Certain RCTs have confirmed an

ви пациентов с СД I типа были значительно ниже, чем у здоровых добровольцев [36]. Значительное снижение уровня НФГМ в сыворотке крови было связано с нарушением когнитивной функции и положительно коррелировало со снижением памяти и внимания у пациентов с СД II типа ( $p < 0,001$ ) [37]. С другой стороны, было обнаружено, что уровни НФГМ в сыворотке крови были достоверно снижены у пациентов с СД II типа с сопутствующей деменцией и болезнью Альцгеймера, что указывает на второстепенную роль данного биомаркера в диагностике повреждения ГМ, в связи с тем, что сопутствующие нейродегенеративные заболевания, сами по себе могут вызывать повреждения мозговой ткани [38].

### Воспалительные биомаркеры

Воспалительная реакция на фоне дефицита (СД I типа) или резистентности к инсулину (СД II типа) усиливается за счёт экспрессии нескольких провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкины IL-1, IL-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) [39]. Активация и секреция многочисленных провоспалительных медиаторов могут способствовать изменениям в синтезе многих нейротрансмиттеров, таких как серотонин, дофамин, а также повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, снижению мозгового кровотока, что приводит к повреждению нейронов и их преждевременной гибели [40]. Многократно сообщалось о связи между воспалением и ускоренным снижением когнитивной функции у пациентов с СД I и II типов [35]. Определённые РКИ, подтвердили связь между повышением провоспалительных биомаркеров и повреждением ГМ у пациентов с СД. Например, Marioni RE et al (2010) показали, что такие биомаркеры воспаления, как IL-6 и ФНО- $\alpha$  коррелировали со снижением когнитивной функции у пациентов с СД II типа [41]. Gorska-Ciebiada M et al (2015) также зафиксировали более высокие уровни маркеров воспаления (IL-6 и ФНО- $\alpha$ ) у пациентов с СД II типа на фоне снижения функции памяти и внимания [42]. С-реактивный белок считается надёжным лабораторным биомаркером воспаления и повреждения ГМ, особенно на ранних стадиях СД, когда когнитивная дисфункция выражена недостаточно сильно, что может быть особенно важным в ранней диагностике церебральных нарушений на фоне данного заболевания [43].

### Адипокины

Адипокины представляют собой медиаторы, высвобождаемые из жировой ткани, которые включают лептин, ФНО- $\alpha$ , IL-6, адипонектин, адипсин и фактор роста эндотелия сосудов [35]. Адипокины участвуют в патогенезе повреждения ГМ, способствуя ангиогенезу, воспалению, пролиферации клеток и резистентности к инсулину [44, 45]. Показано, что повышенные уровни лептина в сыворотке крови были связаны с более низкими когнитивными способностями, особенно у пожилых пациентов с СД II типа [46]. Исследование Garcia-Casares N et al (2016) показало, что низкий уровень адипонектина связан с нарушением метаболизма глюкозы и уменьшением объёма серого вещества у пациентов с СД II типа ( $p < 0,001$ ). Также продемонстрирована положительная корреляционная связь между высоким уровнем лептина и низкими когнитивными способностями у 1057 пациентов с СД II типа ( $p < 0,02$ ) [47]. Таким образом, адипокины могут быть ценными лабораторными биомаркерами когнитивных нарушений, особенно за счёт определения уровней адипонектина и лептина [1].

### Биомаркеры ОС

ОС может играть ключевую роль в церебральных осложнениях СД из-за нарушения нейрональной передачи сигналов ин-

association between elevated pro-inflammatory biomarkers and brain damage in patients with DM. For example, Marioni RE et al (2010) showed that inflammatory biomarkers such as IL-6 and TNF- $\alpha$  correlated with cognitive decline in patients with DM type II [41]. Gorska-Ciebiada M et al (2015) also demonstrated higher levels of inflammatory markers (IL-6 and TNF- $\alpha$ ) in patients with DM type II on the background of compromised memory and attention [42]. CRP is considered to be a reliable laboratory biomarker of brain inflammation and damage, especially in the early stages of DM, when cognitive dysfunction is not sufficiently pronounced, which may be especially important in the early diagnosis of cerebral disorders in DM [43].

### Adipokines

Adipokines are mediators released from adipose tissue, which include leptin, TNF- $\alpha$ , IL-6, adiponectin, adipin, and vascular endothelial growth factor [35]. Adipokines are involved in the pathogenesis of brain damage by promoting angiogenesis, inflammation, cell proliferation, and insulin resistance [44, 45]. Elevated serum leptin levels have been shown to be associated with lower cognitive abilities, especially in elderly patients with DM type II [46]. A study by Garcia-Casares N et al (2016) showed that low levels of adiponectin are associated with impaired glucose metabolism and decreased gray matter volume in patients with DM type II ( $p < 0.001$ ). A positive correlation between high levels of leptin and low cognitive abilities in 1057 patients with DM type II was also demonstrated ( $p < 0.02$ ) [47]. Thus, adipokines can be valuable laboratory biomarkers of cognitive impairment, especially adiponectin and leptin [1].

### Biomarkers of OS

OS may play a key role in cerebral complications of DM due to impaired neuronal insulin signaling, activation of AGEs, and protein kinase C, which leads to aggravated brain inflammation and neurodegeneration [48]. AGEs may play a key role in the formation and accumulation of neurotoxic  $\beta$ -amyloid in the brain not only in patients with Alzheimer's disease but also in DM patients [49]. It has been shown that AGEs naturally accumulate with age, but their deposition is especially enhanced in hyperglycemia and OS, which is typical for patients with DM type II [50]. RCT involving 167 patients with DM type II, showed that serum levels of AGEs were elevated in patients with clinical cognitive dysfunction as a manifestation of brain damage [51].

### Biomarkers of brain neuroreceptors

Dysfunction of the main cerebral neuroreceptors can lead to cognitive deficits and be an important factor in brain damage [52]. An increase in the concentration of AAT to glutamatergic and dopamine neuroreceptors may indicate the activation of the glutamatergic and dopaminergic systems as manifestations of OS and excitotoxicity processes that may underlie brain damage [53]. Data are presented on the increase in AAT to glutamatergic and dopamine receptors in children with a chronic course of DM type I, which may be specific markers of brain damage in this group of patients on the background of OS and excitotoxicity processes [54].

### CONCLUSION

CNS dysfunction is an important clinical complication of DM type I and II, which is often underestimated in clinical practice,

сулина, активации конечных продуктов гликирования (КПГ), активации протеинкиназы С, что приводит к усилению воспаления ГМ и нейродегенерации [48]. КПГ могут играть ключевую роль в образовании и накоплении нейротоксического  $\beta$ -амилоида в ГМ не только у пациентов с болезнью Альцгеймера, но и у пациентов с СД [49]. Показано, что КПГ естественным образом накапливаются с возрастом, однако их отложение особенно усиливается при гипергликемии и ОС, и это характерно для пациентов с СД II типа [50]. РКИ, куда вошли 167 пациентов с СД II типа, показало, что уровни КПГ в сыворотке крови были повышены именно у пациентов, которые имели клиническую когнитивную дисфункцию, как проявления повреждение мозга [51].

#### **Биомаркёры мозговых нейрорецепторов**

Дисфункция основных нейрорецепторов ГМ может привести к когнитивному дефициту и являться важным фактором поражения ГМ [52]. Повышение концентрации ААТ к глутаматергическим и дофаминовым нейрорецепторам может свидетельствовать об активации глутаматергической и дофаминергической систем, как проявления ОС и процессов эксайтоксичности, которые могут лежать в основе поражения ГМ [53]. Приводятся данные о повышении ААТ к глутаматергическим и дофаминовым рецепторам у детей с СД I типа на фоне хронического течения, которые могут являться специфическими маркёрами повреждения ГМ у данного контингента пациентов на фоне процессов ОС и эксайтоксичности [54].

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Дисфункция ЦНС является важным клиническим осложнением СД I и II типов, которая на практике часто недооценивается, за счёт чего поражения ГМ остаются слабо диагностируемым клиническим проявлением данной эндокринопатии. Существует большое количество различных лабораторных специфических биомаркёров поражения ГМ при СД, однако идеального биомаркёра до сих пор так и не найдено. Однако, существующий арсенал лабораторных биомаркёров с высокой степенью доказательности может диагностировать поражения ГМ при СД I и II типов, которые на практике проявляются когнитивным дефицитом и формированием дементных состояний. С учётом того факта, что у возрастных пациентов с СД II типа заболевание часто протекает на фоне сопутствующей патологии (гипертоническая болезнь, нейродегенеративные заболевания), которые сами по себе являются мощными триггерами повреждения ГМ и формирования когнитивной дисфункции, роль некоторых биомаркёров (например, нейроспецифических белков), может быть только дополнительной, но не определяющей.

Максимально раннее определение специфических биомаркёров повреждения ГМ по ходу течения данного заболевания позволит улучшить диагностику церебральных нарушений и рассмотреть вопросы о подключении церебропротекторной терапии с целью уменьшения клинических проявлений дисфункции ЦНС и улучшения качества жизни пациентов.

due to which brain lesions remain a poorly diagnosed clinical manifestation of this endocrinopathy. There are many laboratory biomarkers of brain damage in DM, but the ideal biomarker has not yet been found. However, the existing arsenal of laboratory biomarkers with a high degree of evidence can diagnose brain lesions in DM type I and II, which are manifested by cognitive deficits and dementia. Elderly patients with DM type II often have comorbidities (hypertension, neurodegenerative diseases), which are powerful triggers for brain damage and cognitive dysfunction, therefore the role of some biomarkers (for example, neurospecific proteins), can only be accessory, but not decisive.

The earliest possible detection of specific biomarkers of brain damage in DM will improve the diagnosis of cerebral disorders and consider the use of cerebral protection therapy in order to reduce the clinical manifestations of CNS dysfunction and improve the quality of life of patients.

## ЛИТЕРАТУРА

- Zhao X, Han Q, Lv Y, Sun L, Gang X, Wang G. Biomarkers for cognitive decline in patients with diabetes mellitus: Evidence from clinical studies. *Oncotarget*. 2018;9(7):7710-26. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23284>
- Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-derived neurotrophic factor and diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):841. <https://doi.org/10.3390/ijms21030841>
- Быков ЮВ. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;6-2:39. <https://doi.org/10.17513/spno.32314>
- Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: A systematic review. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3:75-89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70148-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70148-2)
- Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurology*. 2015;72:1013-20. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0613>
- Moran C, Beare R, Phan TG, Bruce DG, Callisaya ML, Srikanth V. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015;85:1123-30. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001982>
- Biessels GJ, Nobili F, Teunissen CE, Simó R, Scheltens P. Understanding multifactorial brain changes in type 2 diabetes: A biomarker perspective. *Lancet Neurol*. 2020;19(8):699-710. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30139-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30139-3)
- Маркелова ЕВ, Зенина АА, Кадыров РВ. Нейропептиды как маркеры повреждения головного мозга. *Современные проблемы науки и образования*. 2018;5:206.
- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461-70. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
- Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and novel markers for measuring inflammation and oxidative stress ex vivo in research and clinical practice – which to use regarding disease outcomes? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):414. <https://doi.org/10.3390/antiox10030414>
- Arnason S, Molewijk K, Henningson AJ, Tjernberg I, Skogman BH. Brain damage markers neuron-specific enolase (NSE) and S100B in serum in children with Lyme neuroborreliosis-detection and evaluation as prognostic biomarkers for clinical outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(7):1051-7. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04460-1>
- Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016;71(7):563-76. <https://doi.org/10.1037/a0040455>
- Sergi D, Renaud J, Simola N, Martinoli MG. Diabetes, a contemporary risk for Parkinson's disease: Epidemiological and cellular evidences. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:302. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00302>
- Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Kuppermann N, Marciniak JP, Barnes PD, Neely EK, et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:895-9.
- Poittevin M, Bonnin P, Pimpie C, Rivière L, Sebré C, Dohan A, et al. Diabetic microangiopathy: Impact of impaired cerebral vasoreactivity and delayed angiogenesis after permanent middle cerebral artery occlusion on stroke damage and cerebral repair in mice. *Diabetes*. 2015;64(3):999-1010. <https://doi.org/10.2337/db14-0759>
- Wang DQ, Wang L, Wei MM, Xia XS, Tian XL, Cui XH, et al. Relationship between type 2 diabetes and white matter hyperintensity: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:595962. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.595962>
- Newby D, Garfield V. Understanding the inter-relationships of type 2 diabetes and hypertension with brain and cognitive health: A UK Biobank study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):938-47. <https://doi.org/10.1111/dom.14658>
- Скрипченко НВ, Широкова АС. Нейроспецифическая энзолаза и белок S100 – биомаркеры повреждения головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2016;4:16-25.
- Самойлова ЮГ, Новосёлова МВ, Костюнина АК, Жукова НГ, Тонких ОС. Предикторы развития энцефалопатии у пациентов с сахарным диабетом. *Проблемы эндокринологии*. 2013;5:67-71. <https://doi.org/10.14341/probl201359567-71>
- Быков ЮВ, Углова ТА. Аутоантитела к белку S-100В как предиктор тяжести течения сахарного диабета 1 типа у детей. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;1:31-3. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17009>

## REFERENCES

- Zhao X, Han Q, Lv Y, Sun L, Gang X, Wang G. Biomarkers for cognitive decline in patients with diabetes mellitus: Evidence from clinical studies. *Oncotarget*. 2018;9(7):7710-26. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23284>
- Rozanska O, Uruska A, Zozulinska-Ziolkiewicz D. Brain-derived neurotrophic factor and diabetes. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):841. <https://doi.org/10.3390/ijms21030841>
- Bykov YuV. Oksidativnyy stress i diabeticheskaya entsefalopatiya: patofiziologicheskie mekhanizmy [Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological mechanisms]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2022;6-2:39. <https://doi.org/10.17513/spno.32314>
- Geijselaers SLC, Sep SJS, Stehouwer CDA, Biessels GJ. Glucose regulation, cognition, and brain MRI in type 2 diabetes: A systematic review. *Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2015;3:75-89. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70148-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70148-2)
- Willette AA, Bendlin BB, Starks EJ, Birdsill AC, Johnson SC, Christian BT, et al. Association of insulin resistance with cerebral glucose uptake in late middle-aged adults at risk for Alzheimer disease. *JAMA Neurology*. 2015;72:1013-20. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2015.0613>
- Moran C, Beare R, Phan TG, Bruce DG, Callisaya ML, Srikanth V. Type 2 diabetes mellitus and biomarkers of neurodegeneration. *Neurology*. 2015;85:1123-30. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001982>
- Biessels GJ, Nobili F, Teunissen CE, Simó R, Scheltens P. Understanding multifactorial brain changes in type 2 diabetes: A biomarker perspective. *Lancet Neurol*. 2020;19(8):699-710. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30139-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30139-3)
- Markelova EV, Zenina AA, Kadyrov RV. Neuropeptidy kak markery povrezhdeniya golovnogo mozga [Neuropeptides as markers of brain damage]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2018;5:206.
- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015;36(7):461-70. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2015.04.014>
- Menzel A, Samouda H, Dohet F, Loap S, Ellulu MS, Bohn T. Common and novel markers for measuring inflammation and oxidative stress ex vivo in research and clinical practice – which to use regarding disease outcomes? *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(3):414. <https://doi.org/10.3390/antiox10030414>
- Arnason S, Molewijk K, Henningson AJ, Tjernberg I, Skogman BH. Brain damage markers neuron-specific enolase (NSE) and S100B in serum in children with Lyme neuroborreliosis-detection and evaluation as prognostic biomarkers for clinical outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;41(7):1051-7. <https://doi.org/10.1007/s10096-022-04460-1>
- Ryan CM, van Duinkerken E, Rosano C. Neurocognitive consequences of diabetes. *Am Psychol*. 2016;71(7):563-76. <https://doi.org/10.1037/a0040455>
- Sergi D, Renaud J, Simola N, Martinoli MG. Diabetes, a contemporary risk for Parkinson's disease: Epidemiological and cellular evidences. *Front Aging Neurosci*. 2019;11:302. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00302>
- Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Kuppermann N, Marciniak JP, Barnes PD, Neely EK, et al. Cerebral proton magnetic resonance spectroscopy in children with diabetic ketoacidosis. *Am J Neuroradiol*. 2007;28:895-9.
- Poittevin M, Bonnin P, Pimpie C, Rivière L, Sebré C, Dohan A, et al. Diabetic microangiopathy: Impact of impaired cerebral vasoreactivity and delayed angiogenesis after permanent middle cerebral artery occlusion on stroke damage and cerebral repair in mice. *Diabetes*. 2015;64(3):999-1010. <https://doi.org/10.2337/db14-0759>
- Wang DQ, Wang L, Wei MM, Xia XS, Tian XL, Cui XH, et al. Relationship between type 2 diabetes and white matter hyperintensity: A systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020;11:595962. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.595962>
- Newby D, Garfield V. Understanding the inter-relationships of type 2 diabetes and hypertension with brain and cognitive health: A UK Biobank study. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(5):938-47. <https://doi.org/10.1111/dom.14658>
- Скрипченко НВ, Широкова АС. Нейроспецифическая энзолаза и белок S100 – биомаркеры повреждения головного мозга. Состояние вопроса и клиническое применение. *Нейрохирургия и неврология детского возраста*. 2016;4:16-25.
- Samoylova YuG, Novosyolova MV, Kostyunina AK, Zhukova NG, Tonkikh OS. Prediktory razvitiya entsefalopatii u patientsov s sakharnym diabetom [Predictors of encephalopathy development in patients with diabetes mellitus]. *Problemy endokrinologii*. 2013;5:67-71. <https://doi.org/10.14341/probl201359567-71>
- Bykov YuV, Uglova TA. Autoantitela k belku S-100V kak prediktor tyazhesti techeniya sakharnogo diabeta 1 tipa u detey [Autoantibodies to protein S100 B as a predictor of the severity of type 1 diabetes mellitus in children]. *Med-*

- itsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza. 2022;1:31-3. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17009>
21. Lotosh HG, Savel'eva EK, Selishcheva AA, Savel'ev SV. Autoantibodies to neuron-specific proteins S100, GFAP, MBP and NGF in the serum of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med.* 2013;155(1):48-51. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2077-5>
  22. McIntyre EA, Abraha HD, Perros P, Sherwood RA. Serum S-100beta protein is a potential biochemical marker for cerebral oedema complicating severe diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2000;17:807-9. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00370.x>
  23. Ярец ЮИ, Малков АБ. Нейроспецифические белки крови в диагностике доклинических форм диабетической дистальной полинейропатии. *Проблемы здоровья и экологии.* 2018;2:60-6.
  24. Hafner A, Glavan G, Obermajer N, Živin M, Schliebs R, Kos J. Neuroprotective role of  $\gamma$ -enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X. *Aging Cell.* 2013;12(4):604-14. <https://doi.org/10.1111/acer.12093>
  25. Yu ZW, Liu R, Li X, Wang Y, Fu YH, Li HY, et al. High serum neuron-specific enolase level is associated with mild cognitive impairment in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1359-65. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S249126>
  26. Hamed S, Metwally KA, Farghaly HS, Sherief T. Serum levels of neuron-specific enolase in children with diabetic ketoacidosis. *J Child Neurol.* 2017;32(5):475-81. <https://doi.org/10.1177/0883073816686718>
  27. Gonzalez-Quevedo A, González-García S, Hernández-Díaz Z, Concepción OF, Sotolongo LQ, Peña-Sánchez M, et al. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J Neurol Sci.* 2016;363:158-63. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.052>
  28. Pang Z, Kushiyaama A, Sun J, Kikuchi T, Yamazaki H, Iwamoto Y, et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a novel biomarker for the prediction of autoimmune diabetes. *FASEB J.* 2017;31(9):4053-63. <https://doi.org/10.1096/fj.201700110R>
  29. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: Effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol.* 2003;462(1-3):67-71. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01294-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01294-9)
  30. Ayala-Guerrero L, García-delaTorre P, Sánchez-García S, Guzmán-Ramos K. Serum levels of glial fibrillary acidic protein association with cognitive impairment and type 2 diabetes. *Arch Med Res.* 2022;53(5):501-7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.06.001>
  31. Galiano MR, Andrieux A, Deloulme JC, Bosc C, Schweitzer A, Job D, et al. Myelin basic protein functions as a microtubule stabilizing protein in differentiated oligodendrocytes. *J Neurosci Res.* 2006;84(3):534-41. <https://doi.org/10.1002/jnr.20960>
  32. Pesaresi M, Giatti S, Calabrese D, Maschi O, Caruso D, Melcangi RC. Dihydroprogesterone increases the gene expression of myelin basic protein in spinal cord of diabetic rats. *J Mol Neurosci.* 2010;42(2):135-9. <https://doi.org/10.1007/s12031-010-9344-y>
  33. Nam SM, Kwon HJ, Kim W, Kim JW, Hahn KR, Jung HY, et al. Changes of myelin basic protein in the hippocampus of an animal model of type 2 diabetes. *Lab Anim Res.* 2018;34(4):176-84. <https://doi.org/10.5625/lar.2018.34.4.176>
  34. Самойлова ЮГ, Новосёлова МВ, Жукова НГ, Тонких ОС. Анализ роли нейроспецифических белков в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2014;2:83-90. <https://doi.org/10.14341/DM2014283-90>
  35. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6144. <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>
  36. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, Fang H, Tian LB, Zhou DH, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology.* 2012;227:93-100. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2942-3>
  37. Murillo Ortiz B, Ramirez Emiliano J, Ramos-Rodriguez E, Martinez-Garza S, Macias-Cervantes H, Solorio-Meza S, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels and premature cognitive impairment/dementia in type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2016;7:615-20. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i20.615>
  38. Passaro A, Nora ED, Morieri ML, Soavi C, Sanz JM, Zurlo A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: Relationship with dementia and diabetes in the elderly population. *Journals Gerontol. Ser. A.* 2014;70:294-302. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu028>
  21. Lotosh HG, Savel'eva EK, Selishcheva AA, Savel'ev SV. Autoantibodies to neuron-specific proteins S100, GFAP, MBP and NGF in the serum of rats with streptozotocin-induced diabetes. *Bull Exp Biol Med.* 2013;155(1):48-51. <https://doi.org/10.1007/s10517-013-2077-5>
  22. McIntyre EA, Abraha HD, Perros P, Sherwood RA. Serum S-100beta protein is a potential biochemical marker for cerebral oedema complicating severe diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2000;17:807-9. <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2000.00370.x>
  23. Yarets Yul, Malkov AB. Neyrospetsificheskie belki krovi v diagnostike doklinicheskikh form diabeticheskoy distal'noy polineuropatii [Neurospecific blood proteins in the diagnosis of preclinical forms of diabetic distal polyneuropathy]. *Problemy zdorov'ya i ekologii.* 2018;2:60-6.
  24. Hafner A, Glavan G, Obermajer N, Živin M, Schliebs R, Kos J. Neuroprotective role of  $\gamma$ -enolase in microglia in a mouse model of Alzheimer's disease is regulated by cathepsin X. *Aging Cell.* 2013;12(4):604-14. <https://doi.org/10.1111/acer.12093>
  25. Yu ZW, Liu R, Li X, Wang Y, Fu YH, Li HY, et al. High serum neuron-specific enolase level is associated with mild cognitive impairment in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:1359-65. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S249126>
  26. Hamed S, Metwally KA, Farghaly HS, Sherief T. Serum levels of neuron-specific enolase in children with diabetic ketoacidosis. *J Child Neurol.* 2017;32(5):475-81. <https://doi.org/10.1177/0883073816686718>
  27. Gonzalez-Quevedo A, González-García S, Hernández-Díaz Z, Concepción OF, Sotolongo LQ, Peña-Sánchez M, et al. Serum neuron specific enolase could predict subclinical brain damage and the subsequent occurrence of brain related vascular events during follow up in essential hypertension. *J Neurol Sci.* 2016;363:158-63. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2016.02.052>
  28. Pang Z, Kushiyaama A, Sun J, Kikuchi T, Yamazaki H, Iwamoto Y, et al. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) is a novel biomarker for the prediction of autoimmune diabetes. *FASEB J.* 2017;31(9):4053-63. <https://doi.org/10.1096/fj.201700110R>
  29. Baydas G, Nedzvetskii VS, Tuzcu M, Yasar A, Kirichenko SV. Increase of glial fibrillary acidic protein and S-100B in hippocampus and cortex of diabetic rats: Effects of vitamin E. *Eur J Pharmacol.* 2003;462(1-3):67-71. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01294-9](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01294-9)
  30. Ayala-Guerrero L, García-delaTorre P, Sánchez-García S, Guzmán-Ramos K. Serum levels of glial fibrillary acidic protein association with cognitive impairment and type 2 diabetes. *Arch Med Res.* 2022;53(5):501-7. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.06.001>
  31. Galiano MR, Andrieux A, Deloulme JC, Bosc C, Schweitzer A, Job D, et al. Myelin basic protein functions as a microtubule stabilizing protein in differentiated oligodendrocytes. *J Neurosci Res.* 2006;84(3):534-41. <https://doi.org/10.1002/jnr.20960>
  32. Pesaresi M, Giatti S, Calabrese D, Maschi O, Caruso D, Melcangi RC. Dihydroprogesterone increases the gene expression of myelin basic protein in spinal cord of diabetic rats. *J Mol Neurosci.* 2010;42(2):135-9. <https://doi.org/10.1007/s12031-010-9344-y>
  33. Nam SM, Kwon HJ, Kim W, Kim JW, Hahn KR, Jung HY, et al. Changes of myelin basic protein in the hippocampus of an animal model of type 2 diabetes. *Lab Anim Res.* 2018;34(4):176-84. <https://doi.org/10.5625/lar.2018.34.4.176>
  34. Самойлова ЮГ, Новосёлова МВ, Жукова НГ, Тонких ОС. Анализ роли нейроспецифических белков в диагностике когнитивной дисфункции у пациентов с сахарным диабетом [Analysis of the role of neurospecific proteins in the diagnosis of cognitive dysfunction in patients with diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet.* 2014;2:83-90. <https://doi.org/10.14341/DM2014283-90>
  35. Ehtewish H, Arredouani A, El-Agnaf O. Diagnostic, Prognostic, and mechanistic biomarkers of diabetes mellitus-associated cognitive decline. *Int J Mol Sci.* 2022;23(11):6144. <https://doi.org/10.3390/ijms23116144>
  36. Zhen YF, Zhang J, Liu XY, Fang H, Tian LB, Zhou DH, et al. Low BDNF is associated with cognitive deficits in patients with type 2 diabetes. *Psychopharmacology.* 2012;227:93-100. <https://doi.org/10.1007/s00213-012-2942-3>
  37. Murillo Ortiz B, Ramirez Emiliano J, Ramos-Rodriguez E, Martinez-Garza S, Macias-Cervantes H, Solorio-Meza S, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels and premature cognitive impairment/dementia in type 2 diabetes. *World J Diabetes.* 2016;7:615-20. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i20.615>
  38. Passaro A, Nora ED, Morieri ML, Soavi C, Sanz JM, Zurlo A, et al. Brain-derived neurotrophic factor plasma levels: Relationship with dementia and diabetes in the elderly population. *Journals Gerontol. Ser. A.* 2014;70:294-302. <https://doi.org/10.1093/gerona/glu028>



39. 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>
40. Gaspar JM, Babbista FI, Macedo MP, Ambrósio AF. Inside the diabetic brain: Role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem Neurosci.* 2016;7:131-42. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00240>
41. Marioni RE, Strachan MW, Reynolds RM, Lowe GD, Mitchell RJ, Fowkes FGR, et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes.* 2010;59:710-3. <https://doi.org/10.2337/db09-1163>
42. Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, Ciebiada M, Loba J. Serum levels of inflammatory markers in depressed elderly patients with diabetes and mild cognitive impairment. *PLoS ONE.* 2015;10:e0120433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120433>
43. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J Pathol.* 2011;225:54-62. <https://doi.org/10.1002/path.2912>
44. Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: Adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:1982-99. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.002>
45. Davis C, Mudd J, Hawkins M. Neuroprotective effects of leptin in the context of obesity and metabolic disorders. *Neurobiol Dis.* 2014;72:61-71. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.04.012>
46. Labad J, Price JF, Strachan MW, Deary IJ, Seckl JR, Sattar N, et al. Serum leptin and cognitive function in people with type 2 diabetes. *Neurobiol Aging.* 2012;33:2938-41.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.026>
47. Garcia-Casares N, Garcia-Arnes JA, Rioja J, Ariza MJ, Gutierrez A, Alfaro F, et al. Alzheimer's like brain changes correlate with low adiponectin plasma levels in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2016;30:281-6. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.001>
48. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev.* 2002;23:599-622. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0039>
49. Yang Y, Hu SH, Zhang JH, Zhang MX. Alzheimer-like hyperphosphorylation of tau in brains of rats with obesity and type 2 diabetes. *Prog Biochem Biophys.* 2006;33:458-64.
50. Spauwen PJJ, Van Eupen MGA, Köhler S, Stehouwer CDA, Verhey FRJ, Van Der Kallen CJH, et al. Associations of advanced glycation end-products with cognitive functions in individuals with and without type 2 diabetes: The Maastricht Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:951-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2754>
51. Wang P, Huang R, Lu S, Xia W, Cai R, Sun H, Wang S. RAGE and AGEs in mild cognitive impairment of diabetic patients: A cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2016;11:e0145521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145521>
52. Robinson R, Krishnakumar A, Paulose CS. Enhanced dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the hippocampus of hypoglycaemic and diabetic rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2009;29(3):365-72. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9328-4>
53. Qaddumi WN, Jose PA. The role of the renal dopaminergic system and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Biomedicines.* 2021;9(2):139. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020139>
54. Быков ЮВ, Батурин ВА. Определение уровней аутоантител к нейрорецепторам у детей больных сахарным диабетом 1-го типа. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022;66(4):61-6. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.61-66>
39. 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>
40. Gaspar JM, Babbista FI, Macedo MP, Ambrósio AF. Inside the diabetic brain: Role of different players involved in cognitive decline. *ACS Chem Neurosci.* 2016;7:131-42. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00240>
41. Marioni RE, Strachan MW, Reynolds RM, Lowe GD, Mitchell RJ, Fowkes FGR, et al. Association between raised inflammatory markers and cognitive decline in elderly people with type 2 diabetes: The Edinburgh Type 2 Diabetes Study. *Diabetes.* 2010;59:710-3. <https://doi.org/10.2337/db09-1163>
42. Gorska-Ciebiada M, Saryusz-Wolska M, Borkowska A, Ciebiada M, Loba J. Serum levels of inflammatory markers in depressed elderly patients with diabetes and mild cognitive impairment. *PLoS ONE.* 2015;10:e0120433. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120433>
43. Liu Y, Liu F, Grundke-Iqbal I, Iqbal K, Gong CX. Deficient brain insulin signalling pathway in Alzheimer's disease and diabetes. *J Pathol.* 2011;225:54-62. <https://doi.org/10.1002/path.2912>
44. Arnoldussen IA, Kiliaan AJ, Gustafson DR. Obesity and dementia: Adipokines interact with the brain. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:1982-99. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.03.002>
45. Davis C, Mudd J, Hawkins M. Neuroprotective effects of leptin in the context of obesity and metabolic disorders. *Neurobiol Dis.* 2014;72:61-71. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2014.04.012>
46. Labad J, Price JF, Strachan MW, Deary IJ, Seckl JR, Sattar N, et al. Serum leptin and cognitive function in people with type 2 diabetes. *Neurobiol Aging.* 2012;33:2938-41.e2. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2012.02.026>
47. Garcia-Casares N, Garcia-Arnes JA, Rioja J, Ariza MJ, Gutierrez A, Alfaro F, et al. Alzheimer's like brain changes correlate with low adiponectin plasma levels in type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications.* 2016;30:281-6. <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2015.12.001>
48. Evans JL, Goldfine ID, Maddux BA, Grodsky GM. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: A unifying hypothesis of type 2 diabetes. *Endocrinol Rev.* 2002;23:599-622. <https://doi.org/10.1210/er.2001-0039>
49. Yang Y, Hu SH, Zhang JH, Zhang MX. Alzheimer-like hyperphosphorylation of tau in brains of rats with obesity and type 2 diabetes. *Prog Biochem Biophys.* 2006;33:458-64.
50. Spauwen PJJ, Van Eupen MGA, Köhler S, Stehouwer CDA, Verhey FRJ, Van Der Kallen CJH, et al. Associations of advanced glycation end-products with cognitive functions in individuals with and without type 2 diabetes: The Maastricht Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100:951-60. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-2754>
51. Wang P, Huang R, Lu S, Xia W, Cai R, Sun H, Wang S. RAGE and AGEs in mild cognitive impairment of diabetic patients: A cross-sectional study. *PLoS ONE.* 2016;11:e0145521. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145521>
52. Robinson R, Krishnakumar A, Paulose CS. Enhanced dopamine D1 and D2 receptor gene expression in the hippocampus of hypoglycaemic and diabetic rats. *Cell Mol Neurobiol.* 2009;29(3):365-72. <https://doi.org/10.1007/s10571-008-9328-4>
53. Qaddumi WN, Jose PA. The role of the renal dopaminergic system and oxidative stress in the pathogenesis of hypertension. *Biomedicines.* 2021;9(2):139. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9020139>
54. Bykov YuV, Baturin VA. Opredelenie urovney autoantitel k neyroreceptoram u detey bol'nykh sakharnym diabetom 1-go tipa [Determination of levels of autoantibodies to neuroreceptors in children with type 1 diabetes mellitus]. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya.* 2022;66(4):61-6. <https://doi.org/10.25557/0031-2991.2022.04.61-66>

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Быков Юрий Витальевич**, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет; врач анестезиолог-реаниматолог, Ставропольская детская городская клиническая больница им. Г.К. Филлипского  
ORCID ID: 0000-0003-4705-3823  
E-mail: yubikov@gmail.com

## AUTHOR INFORMATION

**Bykov Yuriy Vitalievich**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University; Anesthesiologist, Children's City Clinical Hospital named after G.K. Philippskiy

ORCID ID: 0000-0003-4705-3823  
E-mail: yubikov@gmail.com

**Муравьёва Алла Анатольевна**, кандидат медицинских наук, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет  
ORCID ID: 0000-0002-4460-870X  
E-mail: muravyeva81@mail.ru

**Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов.**

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов и медицинского оборудования авторы не получали

**Конфликт интересов:** отсутствует

✉ АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ:

**Быков Юрий Витальевич**

кандидат медицинских наук, ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО, Ставропольский государственный медицинский университет

355031, Российская Федерация, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

Тел.: +7 (962) 4430492

E-mail: yubikov@gmail.com

**Muravyova Alla Anatolievna**, Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University  
ORCID ID: 0000-0002-4460-870X  
E-mail: muravyeva81@mail.ru

**Information about support in the form of grants, equipment, medications**

The authors did not receive financial support from manufacturers of medicines and medical equipment

**Conflicts of interest:** The authors have no conflicts of interest

✉ ADDRESS FOR CORRESPONDENCE:

**Bykov Yuriy Vitalievich**

Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Anesthesiology and Intensive Care with a Course of Additional Professional Education, Stavropol State Medical University

355031, Russian Federation, Stavropol, Mira str., 310

Tel.: +7 (962) 4430492

E-mail: yubikov@gmail.com

**ВКЛАД АВТОРОВ**

Разработка концепции и дизайна исследования: БЮВ

Сбор материала: БЮВ, МАА

Анализ полученных данных: БЮВ, МАА

Подготовка текста: МАА

Редактирование: БЮВ

Общая ответственность: БЮВ

*Поступила* 18.04.23

*Принята в печать* 24.08.23

**AUTHOR CONTRIBUTIONS**

Conception and design: BYuV

Data collection: BYuV, MAA

Analysis and interpretation: BYuV, MAA

Writing the article: MAA

Critical revision of the article: BYuV

Overall responsibility: BYuV

*Submitted* 18.04.23

*Accepted* 24.08.23