

УДК 616.8-008:616.379-008.64

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМАХ
КОГНИТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Р.Г. Есин, И.Х. Хайруллин, О.Р. Есин,

ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия»

Есин Радий Германович – e-mail: radyesin@gmail.com

В обзоре изложены современные представления о механизмах повреждения головного мозга и развития когнитивных нарушений при сахарном диабете 1-го и 2-го типа. Рассматриваются сосудистые механизмы, нарушение инсулинового сигналинга, амилоидогенез, фосфорилирование тау-протеина, гипергликемия, гиперинсулинемия, ассоциация с воспалением.

Ключевые слова: сахарный диабет, когнитивные расстройства.

The article deals with the present-day ideas about the mechanisms of head brain damages and the development of cognitive disorders in case of I and II diabetes mellitus. There are described the vascular mechanisms, insulin signaling disorders, amyloidogenesis, phosphorylation of tau-protein, hyperglycemia, hyperinsulinemia, association with inflammation.

Key words: diabetes mellitus, cognitive disorders.

Связь между сахарным диабетом (СД) и нарушением когнитивных функций предположена еще в 1922 году [1]. В последнее время осложнения СД со стороны центральной нервной системы (ЦНС) изучаются все более пристально [2–6]. Клинически значимая когнитивная дисфункция приводит к нарушению трудовой и социальной адаптации и ухудшению качества жизни больных СД, особенно если она достигает стадии деменции. Когнитивные нарушения снижают способность больных СД к адекватному контролю гипергликемии и увеличивают риск развития типичных осложнений, приводящих к инвалидизации и угрожающих жизни [7]. У пожилых больных с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) наличие когнитивной дисфункции увеличивает риск смерти на 20% за 2 года [3]. В последние 20 лет завершён ряд исследований по выявлению связи между СД2 и когнитивными функциями [8–13]. Показан более низкий уровень показателей когнитивных тестов у пациентов с СД2, чем у пациентов без СД, одинаковых по возрасту, полу и образованию [14] и ускорение снижения когнитивных функций у пациентов с СД [15]. В первую очередь при СД страдают внимание, скорость обработки данных и память. Отмечено, что у лиц с преддиабетом и гиперинсулинемией, метаболическим синдромом с гипертензией, дислипидемией и ожирением когнитивные показатели хуже и снижаются более быстро [16]. Сам метаболический синдром даже без диабета предрасполагает к болезни Альцгеймера (БА) [17].

Оба типа СД и метаболический синдром связаны с повышенным риском микро- и макроваскулярных осложнений и цереброваскулярных событий с усугублением когнитивных функций [18]. Риск развития деменции выше у пациентов с сочетанием СД2 и артериальной гипертензией (АГ), чем с изолированными СД или АГ [19], а сочетание СД с высоким АД увеличивает риск развития сосудистой деменции в 6 раз [20]. Сосуществование цереброваскулярной патологии и СД2 усиливает корреляцию с умеренным когнитивным снижением и деменцией [21].

Гипертоническая церебральная васкулопатия может усугубить действие диабетической микроангиопатии, которая отрицательно действует на микроциркуляцию. Количество

лакунарных и бессимптомных инфарктов у пациентов с СД2 вдвое больше по сравнению с пациентами без СД [6]. Изучение связи компонентов метаболического синдрома и когнитивного снижения показало снижение когнитивных показателей у пациентов с гипертензией, ассоциацию гипертензии в среднем возрасте с усугублением когнитивной дисфункции и деменции в более позднем возрасте [22]. Гипертония – причина артерио- и атеросклеротических изменений сосудов головного мозга, которые могут привести к серьёзному нарушению церебральной перфузии за счёт уменьшения просвета артериол, гипоксии с развитием инфарктов или диффузных изменений белого вещества мозга (лейкоареоз).

Исследования, показывающие повышение частоты деменции при СД2, не дают ответа на вопрос, какой из механизмов может играть в этом ключевую роль: гипергликемия, гиперинсулинемия, нарушение сигнальной функции инсулина или ассоциация с воспалением.

При СД1 ранние исследования связывали когнитивные нарушения с повторяющимися эпизодами гипогликемии. Однако, последние исследования не подтвердили такую связь [23]. Последние клинические и экспериментальные данные позволяют сделать вывод о том, что основную роль в развитии энцефалопатии при СД1 играет дефицит инсулина и С-пептида [24, 25].

Ожирение в среднем возрасте ассоциируется с плохими когнитивными показателями в позднем возрасте. Нарушение лептинового гомеостаза повышает количество внеклеточного β -амилоида и фосфо-тау (модели животных). Применение лептина улучшает когнитивные показатели, уменьшает количество внеклеточного β -амилоида и фосфорилированного тау-протеина [26]. При БА уменьшение уровня циркулирующего лептина имеет обратную корреляцию с когнитивным дефицитом. Гиперлипидемия ассоциирована с повышением риска когнитивного дефицита [27].

У пациентов с СД2 по сравнению с лицами без СД обнаруживается уменьшение объема гиппокампа и миндалины мозжечка и втрое больший риск развития теменной атрофии. Показана связь между поражением белого вещества,

атрофии мозга и когнитивными функциями и получены доказательства того, что этот прогрессирующий дефицит структур мозга может развиваться также у пациентов с преддиабетом [6].

Связь между СД2, деменцией и БА многофакторна. Возраст сам по себе – важный фактор, повышающий уязвимость головного мозга к другим поражениям, гипергликемия обладает самостоятельным патогенетическим воздействием, а инсулинорезистентность приводит к снижению инсулинового сигналинга и гиперинсулинемии с последующим влиянием на факторы роста нервов, воспаление, обработку тау-протеина и амилоида [28]. Гипергликемия снижает мозговой кровоток за счет ухудшения вазодилатации вследствие снижения экспрессии NO-синтазы при гипергликемии, а также снижения протеинкиназы С и повышение активности NADPH-оксидазы [29]. Подобные нарушения вазореактивности в сочетании с изменениями микроциркуляции вызывают нарушения церебральной гемодинамики.

С увеличением возраста, снижается уровень мозгового инсулина и уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР), развивается десенситизация соответствующих рецепторов с последующим снижением сигнальной активности. Такие возраст-ассоциированные изменения характерны для БА и сопровождаются повышением уровня циркулирующего инсулина [30].

В головном мозге инсулин и инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1) опосредуют утилизацию глюкозы, метаболизм энергии, генетическую регуляцию нейротрофических факторов и их рецепторов, экспрессию холинергического гена, экспрессию и фосфорилирование тау-протеина, регуляцию образования β -амилоида, они имеют противовоспалительный и антиапоптотический эффект.

Снижение инсулинового сигналинга подавляет гены раннего реагирования *c-fos* и *c-jun* с последующей экспрессией ИФР 1 и 2, фактора роста нерва и экспрессии нейротрофина-3 и их рецепторов [31, 32]. Инсулин тесно связан с синтезом нейротрансмиттеров, включающих ацетилхолин и глутамат, а ИФР оказывает протективное действие на холинергические нейроны. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида показали эффект в снижении уровня глюкозы и повышении активности инсулина [33]. Поэтому снижение активности инсулина, вероятно, играет важную роль в повышении случаев БА при СД2.

Морфологические признаки БА – это отложение β -амилоида и наличие гиперфосфорилированных изоформ тау-протеина (фосфо-тау) в нейрофибриллярных клубочках. Отложение β -амилоида ассоциировано со снижением инсулинового сигналинга, хотя другие механизмы также могут этому способствовать. Воспаление с активацией микроглии способствует накоплению β -амилоида и повышению расщепления белка-предшественника амилоида (БПА) с оксидантным стрессом [34].

Прямой эффект инсулина на отложение β -амилоида двойной. Было показано, что инсулин повышает вывод β -амилоида из нейрона. Кроме того, фермент, разрушающий инсулин, разрушает как инсулин, так и β -амилоид [35]. Поэтому при повышении уровня инсулина резистентность к инсулину повышает количество внутриклеточного β -амилоида и поддерживает внеклеточное накопление β -амилоида. Чистый эффект инсулинорезистентности и

гиперинсулинемии – повышение уровня внутриклеточного и внеклеточного β -амилоида.

Есть клинические и экспериментальные данные, поддерживающие концепцию о том, что холестерин также может быть вовлечен в амилоидогенез. Процесс амилоидогенеза из БПА происходит в мембранном липидном рафте или так называемых кавеолах клеточной мембраны. Расположение кавеол такое же, как и рецепторов инсулина и ИФР-1. Аномалия производства β -амилоида из БПА и С-терминального фрагмента БПА происходит в кавеоле и опосредуется β - и γ -секретазами. Нормальный процессинг БПА – растворение БПА- α во внешних доменах кавеол. Предполагается, что высокий уровень холестерина повышает количество и размер кавеол и регулирует уровень кавеолина-1, с повышением экспрессии БПА, активации β - и γ -секретаз и, следовательно, образованием β -амилоида. Эксперименты *in vivo* показали, что диета с высоким содержанием холестерина повышает уровень β -амилоида и истощает ингибирование β -амилоида [36]. Следует помнить, что мозговой холестерин зависит не только от диеты или печеночного синтеза, но может, вероятно, формироваться путем синтеза *in situ* [37].

Тау-протеин играет главную роль в стабилизации микротрубочек, аксональном транспорте и росте нерва. Аномальное фосфорилирование тау-протеина происходит при многих нейродегенеративных заболеваниях и является главным компонентом парных спиральных нитей, образующих нейрофибриллярные клубочки при БА. Связь между аномальным метаболизмом БПА и абберантным фосфорилированием тау до конца не ясна. Активация некоторых каспаз может возникать вторично из-за снижения инсулинового сигналинга [38] и метаболизма амилоидогенного БПА [30], что производит протеолитическое расщепление тау-протеина. Однажды расщепившись, тау-протеин теряет ингибиторный домен на С-терминали, позволяя N-терминальным фрагментам фосфорилироваться и полимеризоваться [39]. Незащищенные эпитопы восприимчивы к фосфорилированию различными киназами, некоторые из которых являются результатом нарушенного инсулинового сигнального каскада [30]. Этот механизм, возможно, связан с метаболизмом амилоидогенного БПА, так же, как снижение инсулинового сигналинга – с аномальными депозитами фосфо-тау при БА.

Основываясь на клинических и экспериментальных данных, можно считать установленной связь между СД2 и БА. Инсулинорезистентность играет центральную роль с прямым (накопление β -амилоида и фосфо-тау) и косвенными эффектами (апоптоз и окислительные стрессоры). Кроме того, нарушение активности инсулина влияет на другие нейротрофические факторы, нейротрансмиттеры и структурные протеины нейроскелета, ведущие к нейрональной дегенерации. Другие аномалии, ассоциированные с СД2, такие как гиперлипидемия и ожирение, приводят к усугублению аномалий, возникающих из-за инсулинорезистентности (повышение амилоидогенного процессинга и активация факторов воспаления), окислительных стрессоров и стрессоров апоптоза, в последующем приводящие к нейрональной гибели. Хотя и остается много вопросов о связи между двумя заболеваниями, главные связи становятся все более понятны.

В последнее время появляется все больше доказательств неблагоприятных эффектов сахарного диабета 1-го типа на ЦНС и когнитивные функции. Изучение детей с СД1 показало нарушение внимания, скорости переработки данных, исполнительных функций, интеллекта и памяти [40,41]. Показано, что раннее начало СД ассоциировано с низким уровнем IQ, плохими нейрофизиологическими показателями [42] и большой уязвимостью мальчиков, чем девочек. В отличие от более ранних мнений, более поздние исследования не связывают когнитивный дефицит с повторными эпизодами гипогликемии из-за интенсивной инсулинотерапии [23, 43].

Исследование пациентов с началом СД до шести лет показало высокий уровень височного склероза, который может быть не связанным с предшествующими эпизодами гипогликемии [44]. МРТ пациентов с диабетом в возрасте 12 лет показала выраженное снижение белого вещества в парагиппокампе, височной и лобной областях, а также объем серого вещества в таламусе, гиппокампе и островковой коре [41]. Воксел-ориентированный морфометрический анализ пациентов с СД1 в возрасте 15–25 лет показал снижение плотности серого вещества в таламусе, верхней и средней лобных извилинах [45].

Согласно эпидемиологическим данным, ранний возраст начала диабета имеет большое негативное воздействие на развивающийся мозг. Однофотонная эмиссионная томография показала снижение мозгового кровотока в лобных областях и в базальных ганглиях [46]. Хроническая гипергликемия ассоциирована со снижением показателей нейрофизиологических тестов [40] и структурными изменениями [47]. Структурные аномалии сопровождаются повышением сорбитола и снижением уровня таурина, что активирует полиоловый путь и снижает нейротрофическую поддержку [48]. Патоморфологическое исследование 2 пациентов с ранним началом диабета показало снижение экспрессии инсулина и экспрессии ИФР-1 в гиппокампе, мозжечке, мосту и базальных ганглиях, нейрональную потерю в гиппокампе и лобной коре [49].

Механизм, лежащий в основе диабетической энцефалопатии 1-го типа, является многофакторным и пока далек от полного понимания. Предполагается, что дефицит инсулина и его последствия как другие нейротрофические факторы, возможно, играют значительную роль, влияя на нейротрансмиссию и нейрональную интеграцию. Сопутствующий окислительный стресс и активация апоптоза, возможно, связаны с гипергликемией, но возможно, в большей степени, с нарушением инсулинового сигналинга, который предлагается корректировать С-пептидом и интраназальным введением инсулина. Все нарушения с течением времени приводят к нейрональной потере и дезинтеграции нейрональных сетей, являющихся основой когнитивной функции. Развитие когнитивной дисфункции при СД1 отличается от когнитивной дисфункции при СД2. СД1 клинически не связан с БА, хотя умеренные изменения альцгеймеровского типа могут быть и при СД1.

Главная задача профилактики повреждения головного мозга у больных СД 2-го типа – раннее выявление СД и его осложнений, поскольку в подавляющем большинстве исследований выявлена связь между когнитивными нарушениями и длительностью СД, а также когнитивными нарушениями и уровнем метаболического контроля [3].

Учитывая многофакторность энцефалопатии при СД (нарушения микроциркуляции, амилоидогенез, окислительный стресс, нейрональный апоптоз) весьма перспективными могли бы оказаться препараты, влияющие на эти звенья патогенеза. Одним из эффективных лекарственных средств может оказаться стандартизированный экстракт Гинкго билоба Egb 761®, показавший высокую эффективность в клинических и экспериментальных исследованиях как полимодальный нейропротектор [50, 51].



ЛИТЕРАТУРА

1. Miles W.R., Root H.F. Psychologic tests applied in diabetic patients. Arch Intern Med. 1922. № 30. P. 767–777.
2. Сосина В.В., Захаров В.В., Яхно Н.Н. Недементные когнитивные нарушения у больных сахарным диабетом 2-го типа. Неврол. журнал. 2010. № 4. P. 25–30.
3. Строчков И.А., Захаров В.В., Строчков К.И. Диабетическая энцефалопатия. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2012. № 2. С. 30–39.
4. Товажнянская Е.Л., Безуглова И.О., Наврузов М.Б., Балковская Н.С. Умеренные когнитивные нарушения при сахарном диабете 2-го типа. Международный мед. журнал. 2012. № 1. С. 6–9.
5. Чуйко М.Р., Бодыхов М.К., Скворцова В.И. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. Журнал неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. 2010. № 5. С. 4–8.
6. Sima A.A.F. Encephalopathies: the emerging diabetic complications. Acta Diabetol. 2010. Dec. № 47 (4). P. 279–293.
7. Чурунов П.А., Семенова И.В. Сахарный диабет и когнитивные нарушения. Сахарн. диабет. 2008. № 1. P. 61–8.
8. Ott A., Stolk R.P., van Harskamp F. et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology. 1999. № 58. P. 1937–1941.
9. Arvanitakis Z., Wilson R.S., Bienias J.L. et al. Diabetes mellitus and risk of Alzheimer's disease and decline in cognitive function. Arch Neurol. 2004. № 61. P. 661–666.
10. Xu W.L., Qui C.X., Wahlin A. et al. Diabetes mellitus and risk of dementia in the Kungsholmen project: a 6 year follow-up. Neurology. 2004. № 63. P. 1181–1186.
11. Kumari M., Marmot M. Diabetes and cognitive function in a middle-aged cohort: findings from the Whitehall II study. Neurology. 2005. № 65. P. 1597–1603.
12. Worrall G., Moulton E., Briffett E. Effect of type II diabetes mellitus on cognitive function. J Fam Pract. 1993. № 36. P. 639–643.
13. Fontbonne A., Berr C., Ducimetie' re P., Alpe'rovitch A. Changes in cognitive abilities over a 4-year period are unfavorably affected in elderly diabetic subjects: results of the Epidemiology of Vascular Aging Study. Diabetes Care. 2001. № 24. P. 366–370.
14. van Harten B., Oosterman J., Muslimovic D. et al. Cognitive impairment of MRI correlates in the elderly patients with type 2 diabetes mellitus. Age Ageing. 2007. № 36. P. 164–170.
15. Hassing L.B., Grant M.D., Hofer S.M. et al. Type 2 diabetes mellitus contributes to cognitive decline in old age: a longitudinal population-based study. J Int Neuropsychol Soc. 2004. № 10. P. 599–607.
16. Komulainen P., Lakka T.A., Kivipelto M. et al. Metabolic syndrome and cognitive function: a population-based follow-up study in elderly women. Dement Geriatr Cogn Disord. 2007. № 23. P. 29–34.
17. Pinkston J.B., Alekseeva N., Gonzales Toledo E. Stroke and dementia. Neurol Res. 2009. № 31. P. 824–831.
18. Convit A., Wolf O.T., Tarshish C., de Leon M.J. Reduced glucose tolerance is associated with poor memory performance and hippocampal atrophy among normal elderly. Proc Natl Acad Sci USA. 2003. № 100. P. 2019–2022.
19. Hassing L.B., Hofer S.M., Nilsson S.E. et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. Age and Ageing. 2004. № 33. P. 355–61.
20. Posner H.B., Tang M.-X., Luchsinger J. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. Neurology. 2002. № 58. P. 1175–1181.
21. Peila R., Rodriguez B.L., Launer J.J. Honolulu-Asia Aging Study Type 2 diabetes, APOE gene, and the risk for dementia and related pathologies. Diabetes. 2002. № 51. P. 1256–1262.
22. Etgen T., Sauder D., Bichel H. et al. Cognitive decline: the relevance of diabetes, hyperlipidaemia and hypertension. Br J Diab Vasc Dis. 2010. № 10. P. 115–122.
23. The Diabetes Control Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions, Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. N Engl J Med. 2007. № 356. P. 1842–1852.
24. Sima A.A.F., Zhang W., Muzik O. et al. Sequential abnormalities in type 1 diabetic encephalopathy and the effects of C-peptide. Rev Diabet Stud. 2009. № 6. P. 211–222.
25. Brisman T., Hyllienmark L., Ekberg K., Johansson B.L. Loss of temporal lobe beta power in young adults with type 1 diabetes mellitus. Neuroreport. 2002. № 13. P. 2469–2473.

26. Tezapsidis N., Johnston J.M., Smith M.A. et al. Leptin: a novel therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *J Alzheimer Dis.* 2009. № 16. P. 731-740.
27. Nourhashemi F., Deschamps V., Larrieu S. et al. PAQUID Study. Personnes Age'es Quid Body mass index and incidence of dementia: the PAQUID study. *Neurology.* 2003. № 60. P. 117-119.
28. de la Monte S.M., Wands J.R. Alzheimer's disease is type 3 diabetes-evidence reviewed. *J Diabet Sci Tech.* 2008. № 2. P. 1101-1113.
29. Inoguchi T., Li P., Umeda F. et al. High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein-kinase C-dependent activation of NAD(P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes.* 2000. № 49. P. 1939-1945.
30. Li Z.-G., Zhang W., Sima A.A.F. Alzheimer-like changes in rat models of spontaneous diabetes. *Diabetes.* 2007. № 56. P. 1817-1824.
31. Li Z.-G., Zhang W., Sima A.A.F. C-peptide enhances insulin-mediated cell growth and protection against high glucose induced apoptosis in SH-SY5Y cells. *Diabetes Metab Res Rev.* 2003. № 19. P. 375-385.
32. Hayden M.S., Shosh S. Signaling to NF-kappaB. *Genes Dev.* 2004. № 18. P. 2195-2224.
33. Brunton S. Beyond glycemic control: treating the entire type 2 diabetes disorder. *Postgrad Med.* 2009. № 121 (5). P. 68-81.
34. Chen G.J., Xu J., Lahousse S.A. et al. Transient hypoxia causes Alzheimer-type molecular and biochemical abnormalities in cortical neurons: potential strategies for neuroprotection. *J Alzheimers Dis.* 2003. № 5. P. 209-228.
35. Farris W., Mansourian S., Chang Y. Insulin-degrading enzyme regulates the levels of insulin, amyloid beta-protein, and the beta-amyloid precursor protein intracellular domain in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003. № 100. P. 4162-4167.
36. Refolo L.M., Malester B., LaFrancois J. Hypercholesterolemia accelerates the Alzheimer's amyloid pathology in a transgenic mouse model. *Neurobiol Dis.* 2000. № 7. P. 321-331.
37. Jurevics H., Morell P. Cholesterol for synthesis of myelin is made locally, not imported into brain. *J Neurochem.* 1995. № 64. P. 895-901.
38. Sima A.A.F., Kamiya H. Is C-peptide replacement the missing link for successful treatment of neurological complications in type 1 diabetes? *Curr Drug Targets.* 2008. № 9. P. 37-46.
39. Matsui T., Ramasamy K., Ingelsson M. et al. () Coordinated expression of caspase 8, 3 and 7 mRNA in temporal cortex of Alzheimer disease: relationship to formic acid extractable abeta42 levels. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2006. № 65. P. 508-516.
40. Northam E.A., Anderson P.J., Jacobs R. et al. Neuropsychological profiles of children with type 1 diabetes 6 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2001. № 24. P. 1541-1546.
41. Northam E.A., Rankins D., Lin A. et al. Central nervous system function in youth with type 1 diabetes 12 years after disease onset. *Diabetes Care.* 2009. № 32. P. 445-450.
42. Ryan C.M. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes.* 2006. № 7. P. 289-297.
43. Austin E.J., Deary I.J. Effects of repeated hypoglycemia on cognitive function: a psychometrically validated reanalysis of the diabetes control and complications trial data. *Diabetes Care.* 1999. № 22. P. 1273-1277.
44. Ho M.S., Weller N.J., Ives F.J. et al. Prevalence of structural central nervous system abnormalities in early-onset type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr.* 2008. № 153. P. 385-390.
45. Musen G., Lyoo I.K., Sparks C.R. Effects of type 1 diabetes on gray matter density as measured by voxel-based morphometry. *Diabetes.* 2006. № 55. P. 326-333.
46. Salem M.A., Matta L.F., Tantawy A.A. et al. Single photon emission tomography (SPECT) study of regional cerebral blood flow in normoalbuminuric children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2002. Sep. № 3 (3). P. 155-162.
47. Perantie D.C., Wu J., Koller J.M. et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2007. № 30. P. 2331-2337.
48. Malone J.I., Hanna S., Saporta S. et al. Hyperglycemia not hypoglycemia alters neuronal dendrites and impairs spatial memory. *Pediatr Diab.* 2008. № 9. P. 531-539.
49. Hoffman W.H., Artlett C.M., Zhang W. et al. Receptor for advanced glycation end products and neuronal deficit in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res.* 2008. № 1238. P. 154-162.
50. Камчатнов П.Р. Возможности применения экстракта гинкго билоба (мемоплант) в неврологической практике. *Журн. неврол. и психиатр. им. С.С.Корсакова* 2010; 110:5:51-56.
51. Камчатнов П.Р. Экстракт Гинкго билоба EGb 761® - современные возможности клинического применения. М.: Изд-во ГУП РТ «ИИЦ УДП РТ», 2012. - 36 с.