

DOI: 10.56871/RBR.2024.68.38.007  
УДК 616-092.18

## НАРУШЕНИЕ ВЫРАБОТКИ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

© Юрий Витальевич Быков<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Ставропольский государственный медицинский университет. 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310

<sup>2</sup> Ставропольская городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского. 355002, г. Ставрополь, ул. Пономарева, 5

**Контактная информация:** Юрий Витальевич Быков — к.м.н., ассистент кафедры анестезиологии и реаниматологии с курсом ДПО.  
E-mail: yubykov@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9376-7854> SPIN: 8201-6023

**Для цитирования:** Быков Ю.В. Нарушение выработки нейромедиаторов в патофизиологии диабетической энцефалопатии (обзор литературы) // Российские биомедицинские исследования. 2024. Т. 9. № 2. С. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.38.007>

Поступила: 07.02.2024

Одобрена: 26.03.2024

Принята к печати: 20.05.2024

**Резюме.** В обзоре обобщены данные о нарушениях выработки нейромедиаторов в патофизиологии диабетической энцефалопатии (ДЭ). Рассмотрены основные нейромедиаторы, которые могут быть задействованы в патогенезе ДЭ: гамма-оксимасляная кислота, глутамат, дофамин, ацетилхолин, серотонин. Представлены основные патофизиологические механизмы, которые могут быть задействованы в формировании и прогрессировании ДЭ по ходу течения сахарного диабета (СД) при нарушении в выработке основных нейромедиаторов. Обоснована гиперреактивность ГАМК-эргической, глутаматергической (далее — глутамат) и дофаминергической систем, а также гипоактивность холинергической и серотонинергической систем в патофизиологии ДЭ. Приведены данные доклинических и клинических исследований, доказывающие нарушение выработки нейромедиаторов при СД 1-го и 2-го типов, которые могут служить ранними маркерами в диагностике ДЭ.

**Ключевые слова:** диабетическая энцефалопатия, гамма-оксимасляная кислота, глутамат, дофамин, ацетилхолин, серотонин

## DISRUPTED SYNTHESIS OF NEUROTRANSMITTERS IN THE PATHOPHYSIOLOGY OF DIABETIC ENCEPHALOPATHY (LITERATURE REVIEW)

© Yuri V. Bykov<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Stavropol State Medical University. 310 Mira str., Stavropol 355017 Russian Federation

<sup>2</sup> City Clinical Children's Hospital named after G.K. Filippsky. 5 Ponomareva str., Stavropol 355002 Russian Federation

**Contact information:** Yuri V. Bykov — Candidate of Medical Sciences, Assistant of professor of the Department of Department of Anesthesiology and Intensive care with a course of additional professorial education. E-mail: yubykov@gmail.com ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9376-7854> SPIN: 8201-6023

**For citation:** Bykov YuV. Disrupted synthesis of neurotransmitters in the pathophysiology of diabetic encephalopathy (literature review). Russian Biomedical Research. 2024;9(2):57–63. DOI: <https://doi.org/10.56871/RBR.2024.68.38.007>

Received: 07.02.2024

Revised: 26.03.2024

Accepted: 20.05.2024

**Abstract.** This review provides a summary of data on the role of neurotransmitter synthesis abnormalities in the pathophysiology of diabetic encephalopathy (DE). It covers the key neurotransmitters that could be involved in the pathogenesis of DE: gamma-aminobutyric acid, glutamate, dopamine, acetylcholine and serotonin. The article describes the main pathophysiological mechanisms that may play a role in the development and progression of DE in the course of diabetes mellitus in a patient with disrupted release of key neurotransmitters. It provides data confirming the

hyperreactivity of the GABAergic, glutamatergic and dopaminergic systems, along with the hypoactivity of the cholinergic and serotonergic systems, as part of the pathophysiology of DE. Also provided are results of preclinical and clinical studies confirming that patients with type 1 and 2 DM have abnormalities in the synthesis of neurotransmitters, which could serve as early diagnostic markers of DE.

**Keywords:** diabetic encephalopathy, gamma-aminobutyric acid, glutamate, dopamine, acetylcholine, serotonin

## ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) является хроническим эндокринным заболеванием, для которого характерно повышение уровня глюкозы и недостаточность выработки или действия инсулина [1]. Данная эндокринопатия связана с возникновением хорошо описанных и изученных макро- и микрососудистых осложнений, включая диабетическую ретинопатию, нефропатию, кардиомиопатию и периферическую невропатию [14]. Современные научные данные свидетельствуют о том, что СД также может оказывать негативное воздействие и на центральную нервную систему (ЦНС), вызывая ряд нейрорхимических, нейрофизиологических и структурных нарушений, которые в совокупности способствуют формированию специфического осложнения и клинического симптомокомплекса — диабетической энцефалопатии (ДЭ) [2, 3, 12, 41]. В связи с этим на данный момент изучение аспектов ДЭ является актуальным направлением современной эндокринологии [1, 46]. Хорошо известно, что клинически ДЭ на практике может проявляться когнитивной дисфункцией, мнестическими расстройствами, снижением обучаемости и скорости обработки информации [1, 41, 46]. Однако патогенез данного осложнения при СД остается до конца не изученным [46]. В настоящее время в качестве возможных триггеров развития ДЭ рассматриваются: снижение секреции или действия инсулина, нарушение регуляции гомеостаза глюкозы, повышение уровня глюкокортикоидов, развитие нейровоспаления, нарушение нейротрансмиссии, окислительный стресс (ОС) и митохондриальная дисфункция [29, 41].

Вместе с тем в настоящее время существует озабоченность в отношении того, что профилактические мероприятия и методы лечения ДЭ должны быть начаты как можно раньше, чтобы быть максимально эффективными [46]. До сих пор большинство когнитивных расстройств при СД клинически диагностировались путем проведения физикальных и неврологических обследований с помощью стандартных нейропсихологических и когнитивных тестов [4]. Однако известно, что ДЭ по ходу течения СД прогрессирует достаточно медленно, в течение нескольких лет, до появления первых явных клинических симптомов [35]. Таким образом, ранняя диагностика ДЭ остается серьезной проблемой в течение длительного периода прогрессирования данного осложнения [46].

Имеющиеся данные говорят о том, что именно нарушения в нейромедиаторной системе могут быть наиболее рано вовлечены в патофизиологию когнитивной дисфункции при СД, и сразу несколько нейромедиаторных систем могут быть

использованы в качестве ранних диагностических маркеров ДЭ [23, 32]. Считается, что нарушения нейротрансмиссии на фоне СД происходят гораздо раньше, чем структурные и функциональные изменения в головном мозге при ДЭ на фоне СД [34]. Однако до сих пор существует недостаточно информации о нарушениях нейромедиаторов и их патофизиологической роли при прогрессировании ДЭ [46]. В связи с этим целью данного обзора было осветить возможные механизмы нарушения выработки основных нейромедиаторов в патофизиологии ДЭ и описать их возможное применение в качестве ранних маркеров ДЭ. В связи с ограниченностью объема данного обзора рассмотрены только ключевые нейромедиаторы, которые могут играть роль в патофизиологии ДЭ: гамма-оксимасляная кислота (ГАМК); глутамат (ГТ), дофамин (ДА), ацетилхолин (АХ) и серотонин (СТ).

## ГАМК

ГАМК-эргическая система является основным ингибирующим нейромедиатором в головном мозге [40]. Многие исследования подтверждают концепцию ингибирования когнитивной функции за счет активации ГАМК-эргической системы [40]. Приводятся данные, что физиологическая функция ГАМК-эргической системы нарушена при СД, а дисфункция этой системы может быть задействована в патофизиологии ДЭ [33, 45]. Дисфункция ГАМК-эргической системы играет важную роль в диабетической когнитивной недостаточности и повреждении ЦНС, нарушении энергетического гомеостаза головного мозга и усилении ОС [45]. Показано, что дисбаланс между возбуждением и торможением из-за дисфункции ГАМК-эргических нейронов резко усиливает глюкозотоксичность в головном мозге [41]. Доклинические исследования показали, что уровни ГАМК были значительно повышены в гиппокампе крыс с СД 2-го типа [16]. Повышение уровня ГАМК было зафиксировано в плазме крови у пациентов с СД 2-го типа, что коррелировало с уровнем гипергликемии и когнитивными нарушениями [25]. В другой работе было показано, что пациенты с СД 2-го типа имели выраженную резистентность к инсулину и когнитивную дисфункцию, а также повышенную концентрацию ГАМК в медиальной префронтальной коре головного мозга [37]. Ван Бассель и соавт. показали, что пациенты с СД 2-го типа демонстрируют более высокие концентрации ГАМК в затылочной доле головного мозга, что было связано с более низкими когнитивными способностями [39]. Не случайно, что препараты, которые модулируют ГАМК-эргическую систему, положительно влияют на память и когнитивные

способности [9]. Например, антагонисты ГАМК и некоторые стероиды, ингибирующие ГАМК, такие как прегненолон-сульфат, демонстрируют значительное улучшение в обучении и памяти [1]. Таким образом, можно заключить, что для ДЭ характерна гиперактивация ГАМК-эргической системы, а высокие показатели ГАМК могут служить ранними биомаркерами формирования этого осложнения при СД.

## ГЛЮТАМАТ

ГТ — это аминокислота, которая является одним из наиболее важных возбуждающих нейромедиаторов в головном мозге [19]. Именно низкая концентрация ГТ в нейронах необходима для оптимальной и физиологической работы нейронов [10]. Хотя ГТ и является важным нейромедиатором, его патологическое накопление приводит к тому, что эта аминокислота становится мощным нейротоксином [8]. В основном это происходит из-за активации глутаматергических рецепторов, что приводит к увеличению поступления кальция в нейроны и формированию процессов эксайтотоксичности [8, 27, 38]. В свою очередь, эксайтотоксичность приводит к дегенерации и гибели нейронов головного мозга [21, 30].

Эксайтотоксический каскад при ДЭ начинается с выраженного нарушения окислительного метаболизма, что приводит к ишемии и деполяризации нейронов головного мозга [6]. Данный процесс отключает насосы обратного захвата нейромедиаторов, в том числе и ГТ, в результате чего в головном мозге активизируются процессы анаэробного метаболизма [6]. Как результат, ГТ начинает работать экстрасинаптически, стимулируя открытие каналов глутаматергических рецепторов, что приводит к избыточному поступлению в нейроны головного мозга натрия и кальция [6]. На фоне высокой концентрации кальция в нейронах происходит стресс эндоплазматического ретикулума, митохондриальная дисфункция и активация ОС, которые рассматриваются как ведущие патофизиологические механизмы формирования ДЭ на фоне эксайтотоксичности и избытка ГТ [31].

Кроме этого, было показано, что эксайтотоксическая продукция активных форм кислорода повышает активность протеинкиназы С, что может способствовать гибели нейронов на фоне ДЭ [31]. Если говорить о клинических исследованиях, то уровни ГТ в головном мозге были выше у пациентов с СД 1-го типа по сравнению с контролем, что предполагает потенциальную роль ГТ как раннего маркера церебральных осложнений, вызванных гипергликемией при СД 1-го типа [43]. Следовательно, при ДЭ будет иметь место активация глутаматергической системы, а повышенные уровни ГТ могут являться маркерами когнитивных нарушений.

## ДОФАМИН

ДА является важным нейромедиатором в ЦНС, который выполняет ряд важных физиологических функций, в первую очередь связанных с церебральной активностью (обработка

эмоций, формирование познания, двигательная активность и когнитивные способности) [36]. Изменения в дофаминергической передаче сигналов участвуют в развитии нейродегенеративных заболеваний и энцефалопатии различного генеза [5, 22]. Повышение уровня ДА — основной фактор развития диабетических осложнений при СД 2-го типа, а одним из самых опасных осложнений при СД является поражение ЦНС, где вовлеченность нарушения дофаминергической системы уже не вызывает сомнений [26]. Резистентность к инсулину в головном мозге может приводить к изменениям функции митохондрий, повышению уровня моноаминоксидазы и увеличению клиренса ДА [18]. Таким образом, ДА может представлять собой потенциальный биомаркер церебральной недостаточности при СД на фоне гиперактивации дофаминергической системы [13].

## АЦЕТИЛХОЛИН

Холинергическая система является важной модулирующей нейромедиаторной системой, которая участвует в когнитивных процессах, а сам АХ играет ведущую роль в обучении и памяти [15, 28]. Показано, что синтез и высвобождение АХ были значительно снижены на фоне декомпенсации СД [42]. Снижение уровня никотиновых ацетилхолиновых рецепторов и повышенный апоптоз в гиппокампе головного мозга был обнаружен у пациентов с СД 2-го типа [44]. Сообщалось также, что дисфункция холинергической системы напрямую связана с изменением активности важнейших ферментов головного мозга, таких как ацетилхолинэстераза (АХЭ), что может быть одной из причин когнитивного дефицита у животных с ДЭ [20, 24]. Примечательно, что та же тенденция наблюдалась и в сыворотке крови у животных с ДЭ, следовательно, сывороточная АХЭ может быть использована в качестве важного биомаркера для выявления ДЭ на начальных стадиях СД [46].

## СЕРОТОНИН

В последние годы уровни СТ считаются мощными биомаркерами СД, в том числе и при ДЭ [17]. Показано, что уровень СТ в крови был ниже у пациентов с СД по сравнению с контролем [17]. Доклинические исследования продемонстрировали, что интраназальное введение СТ снижает массу тела у крыс с СД и улучшает толерантность к глюкозе и метаболизм липидов [11]. Кроме того, СТ восстанавливает гормональную модуляцию активности аденилатциклазы в гипоталамусе и нормализует активацию аденилатциклазы, что может улучшать церебральную активность [7]. Повышение содержания СТ в головном мозге можно считать эффективным методом лечения сахарного диабета 2-го типа и его осложнений [11].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Патофизиологические аспекты ДЭ еще далеки от полной ясности, и нарушение выработки нейромедиаторов может

рассматриваться в качестве одной из возможных гипотез формирования данного осложнения на фоне СД. При ДЭ будет иметь место гиперактивация ГАМК-эргической, глутаматергической и дофаминергической систем, в то время как холинергическая и серотонинергическая системы будут находиться в гипоактивном состоянии. Следовательно, аномально высокие показатели таких нейромедиаторов как ГАМК, ГТ и ДА, а также низкие концентрации других нейромедиаторов — АХ и СТ, могут являться ранними маркерами формирования ДЭ, еще на доклинической стадии СД. Именно поэтому максимально ранняя диагностика ДЭ при помощи тестирования определенных нейромедиаторов позволит улучшить терапевтические подходы при лечении этого осложнения и повысить качество жизни пациентов с СД.

### ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Автор** прочитал и одобрил финальную версию перед публикацией.

**Источник финансирования.** Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### ADDITIONAL INFORMATION

**The author** read and approved the final version before publication.

**Funding source.** This study was not supported by any external sources of funding.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические механизмы. Современные проблемы науки и образования. 2022;6(2):39. DOI: 10.17513/spno.32314.
2. Быков Ю.В., Батурин В.А. Диабетическая энцефалопатия при сахарном диабете в детском возрасте: патофизиология и клинические проявления (обзор). Саратовский научно-медицинский журнал. 2022;18(1):46–49.
3. Быков Ю.В., Батурин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. Сибирский научный медицинский журнал. 2023;43(1):4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101.
4. Antila K., Lotjonen J., Thurffjell L., Laine J., Massimini M., Rueckert D. The PredictAD project: development of novel biomarkers and analysis software for early diagnosis of the Alzheimer's disease. *Interface Focus*. 2013;3(2):20120072. DOI: 10.1098/rsfs.2012.0072.
5. Bharadwaj P., Wijesekara N., Liyanapathirana M, Newsholme P, Ittner L., Fraser P., Verdile G. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- $\beta$ , Amylin, and Tau Proteins. *J Alzheimer's Dis*. 2017;59:421–432. DOI: 10.3233/JAD-161192.
6. Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol*. 2016;76:85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
7. Cai Y., Li X., Zhou H., Zhou J. The serotonergic system dysfunction in diabetes mellitus. *Front Cell Neurosci*. 2022;16:899069. DOI: 10.3389/fncel.2022.899069.
8. Conway M.E. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology*. 2020;21(3):257–274. DOI: 10.1007/s10522-020-09860-4.
9. Cruz-Morales S.E., Quirarte GL, Diaz del Guante MA, Prado-Alcala R.A. Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance. *Life Sci*. 1993;53(16):1325–1330.
10. Davalli A.M., Perego C., Folli F.B. The potential role of glutamate in the current diabetes epidemic. *Acta Diabetol*. 2012;49(3):167–83. DOI: 10.1007/s00592-011-0364-z.
11. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol*. 2015;2015:245459. DOI: 10.1155/2015/245459.
12. Dong M., Ren M., Li C., Zhang X., Yang C., Zhao L., Gao H. Analysis of Metabolic Alterations Related to Pathogenic Process of Diabetic Encephalopathy Rats. *Front Cell Neurosci*. 2019; 12: 527. DOI: 10.3389/fncel.2018.00527.
13. Gasecka A., Siwik D., Gajewska M., Jaguszewski M.J., Mazurek T., Filipiak K.J., Postula M., Eyileten G. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. *J Clin Med*. 2020;9(9):2807. DOI: 10.3390/jcm9092807.
14. Han X., Min M., Wang J., Bao Z., Fan H., Li X., Adelusi T.I., Zhou X., Yin X. Quantitative profiling of neurotransmitter abnormalities in brain, cerebrospinal fluid, and serum of experimental diabetic encephalopathy male rat. *J Neurosci Res*. 2018;96(1):138–150. DOI: 10.1002/jnr.24098.
15. Hasselmo M.E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 2006;16(6):710–5. DOI: 10.1016/j.conb.2006.09.002.
16. Jangra A., Datusalia A.K., Khandwe S., Sharma S.S. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress-PARP pathway. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;114–115:43–51. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.10.021.
17. Khoshnevisan K., Chehreghosha M., Sajjadi-Jazi S.M., Meftah A.M. Tryptophan and serotonin levels as potent biomarkers in diabetes mellitus complications: a new approach of diagnostic role. *J Diabetes Metab Disord*. 2022;21(2):1923–1934. DOI: 10.1007/s40200-022-01096-y
18. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(11):3463–8. DOI: 10.1073/pnas.1500877112.
19. Kruse A.O., Bustillo J.R. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry*. 2022;12(1):500. DOI: 10.1038/s41398-022-02253-w.
20. Kumar A., Chaudhary T. and Mishra J. Minocycline modulates neuroprotective effect of hesperidin against quinolinic acid induced



- Huntington's disease like symptoms in rats: behavioral, biochemical, cellular and histological evidences. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;720(1-3):16–28. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.057.
21. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology.* 2010;460(2):525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1.
22. Lee S.E., Han K., Baek J.Y., Ko K.S., Lee K.U., Koh E.H. Taskforce Team for Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association Association Between Diabetic Retinopathy and Parkinson Disease: The Korean National Health Insurance Service Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3231–3238. DOI: 10.1210/jc.2017-02774.
23. Levenga J., Krishnamurthy P., Rajamohamedsait H., Wong H., Franke T.F., Cain P. Tau pathology induces loss of GABAergic interneurons leading to altered synaptic plasticity and behavioral impairments. *Acta Neuropathol. Commun.* 2013;1(1):34. DOI: 10.1186/2051-5960-1-34.
24. Liapi C., Kyriakaki A., Zarros A., Galanopoulou P., Al-Humadi H., Dontas, I. Choline-deprivation alters crucial brain enzyme activities in a rat model of diabetic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2010;25(3):269–276. DOI: 10.1007/s11011-010-9205-y.
25. Menge B.A., Schrader H., Ritter P.R., Ellrichmann M., Uhl W., Schmidt W. E. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Regul. Pept.* 2010;160(1-3):75–80. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.08.001.
26. Pagano G., Polychronis S., Wilson H., Giordano B., Ferrara N., Nicolini F., Politis M. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology.* 2018;90:e1654–e1662. DOI: 1212/WNL.0000000000005475.
27. Papouin T., Ladépêche L., Ruel J., Sacchi S., Labasque M., Hani M., Groc L., Pollegioni L., Mothet J.P., Oliet S. H. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell.* 2012;150,633–646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.02.
28. Perry E., Walker M., Grace J., Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends. Neurosci.* 1999;22(6):273–280.
29. Piątkowska-Chmiel I., Gawrońska-Grzywacz M., Popiołek Ł., Herbet M., Dudka J. The novel adamantane derivatives as potential mediators of inflammation and neural plasticity in diabetes mice with cognitive impairment. *Sci Rep.* 2022;12(1):6708. DOI: 10.1038/s41598-022-10187-y.
30. Pose-Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol.* 2016;76:85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
31. Pose-Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., JPérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017;8(1):2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5.
32. Prakash A., Kalra J., Mani V., Ramasamy K., Majeed A.B. Pharmacological approaches for Alzheimer's disease: neurotransmitter as drug targets. *Expert. Rev. Neurother.* 2015;15(1):53–71. DOI: 10.1586/14737175.2015.988709.
33. Ramamoorthi K., Lin Y. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders. *Trends Mol Med.* 2011;17(8):452–462. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.03.003.
34. Shihara T., Kato M., Ichihara T., Takahashi Y., Tanuma N., Miyata R. Acute encephalopathy with refractory status epilepticus: bilateral mesial temporal and claustral lesions, associated with a peripheral marker of oxidative DNA damage. *J. Neurol. Sci.* 2006;250(1-2):159–161. DOI: 10.1016/j.jns.2006.07.002.
35. Singhal K., Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis. *J Neurosci. Res.* 2015;93(2):296–308. DOI: 10.1002/jnr.23478.
36. Small D.M. Dopamine Adaptations as a Common Pathway for Neurocognitive Impairment in Diabetes and Obesity: A Neuropsychological Perspective. *Front Neurosci.* 2017;11:134. DOI: 10.3389/fnins.2017.00134.
37. Thielen J.W., Gancheva S., Hong D., Rohani Rankouhi S., Chen B., Apostolopoulou M., Anadol-Schmitz E., Roden M., Norris D.G., Tendolkar I. Higher GABA concentration in the medial prefrontal cortex of Type 2 diabetes patients is associated with episodic memory dysfunction. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(14):4287–4295. DOI: 10.1002/hbm.24702.
38. Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., Pérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017;8(1):2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5.
39. Van Bussel F.C., Backes W.H., Hofman P.A., Puts N.A., Edden R.A., van Boxtel M.P. Increased GABA concentrations in type 2 diabetes mellitus are related to lower cognitive functioning. *Medicine.* 2016;95:e4803 DOI: 10.1097/MD.0000000000004803.
40. Wan Y., Wang, Q., Prud'homme G.J. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2015;8:79–87. DOI: 10.2147/DMSO.S50642.
41. Wang C., Li J., Zhao S., Huang L. Diabetic encephalopathy causes the imbalance of neural activities between hippocampal glutamatergic neurons and GABAergic neurons in mice. *Brain Res.* 2020;1742:146863. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146863.
42. Welsh B., Wecker L. Effects of streptozotocin-induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem Res.* 1991;16(4):453–460.
43. Wiegers E.C., Rooijackers H.M., van Asten J.J.A., Tack C.J., Heerschap A., de Galan B.E., van der Graaf M. Elevated brain glutamate levels in type 1 diabetes: correlations with glycaemic control and age of disease onset but not with hypoglycaemia awareness status. *Diabetologia.* 2019;62(6):1065–1073. DOI: 10.1007/s00125-019-4862-9.
44. Xu Y., Cao K., Guo B., Xiang J., Dong Y.T., Qi X.L., Yu W.F., Xiao Y., Guan Z.Z. Lowered levels of nicotinic acetylcholine receptors and elevated apoptosis in the hippocampus of brains from patients with type 2 diabetes mellitus and db/db mice. *Aging (Albany NY).* 2020;12(14):14205–14218. DOI: 10.18632/aging.103435.

45. Zhou H., Rao Z., Zhang Z., Zhou J. Function of the GABAergic System in Diabetic Encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(2):605–619. DOI: 10.1007/s10571-022-01214-7.
46. Zhou X., Zhu Q., Han X., Chen R., Liu Y., Fan H., Yin X. Quantitative-profiling of neurotransmitter abnormalities in the disease progression of experimental diabetic encephalopathy rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(11):1007–13. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0118.

## REFERENCES

1. Bykov Yu.V. Oksidativnyj stress i diabeticheskaya encefalopatiya: patofiziologicheskie mekhanizmy. [Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological mechanisms]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya.* 2022;6(2):39. DOI: 10.17513/spno.32314. (in Russian)
2. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Diabeticheskaya encefalopatiya pri saharom diabete v detskom vozraste: patofiziologiya i klinicheskie proyavleniya (obzor). [Diabetic encephalopathy in childhood diabetes mellitus: pathophysiology and clinical manifestations (review)]. *Saratovskij nauchno-medicinskij zhurnal.* 2022;18(1):46–49. (in Russian)
3. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Kognitivnye narusheniya pri saharom diabete 1 tipa. [Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus]. *Sibirskij nauchnyj medicinskij zhurnal.* 2023;43(1):4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101. (in Russian)
4. Antila K., Lotjonen J., Thurfjell L., Laine J., Massimini M., Rueckert D. The PredictAD project: development of novel biomarkers and analysis software for early diagnosis of the Alzheimer's disease. *Interface Focus.* 2013;3(2):20120072. DOI: 10.1098/rsfs.2012.0072.
5. Bharadwaj P., Wijesekara N., Liyanapathirana M., Newsholme P., Ittner L., Fraser P., Verdile G. The Link between Type 2 Diabetes and Neurodegeneration: Roles for Amyloid- $\beta$ , Amylin, and Tau Proteins. *J Alzheimer's Dis.* 2017;59:421–432. DOI: 10.3233/JAD-161192.
6. Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol.* 2016;76:85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
7. Cai Y., Li X., Zhou H., Zhou J. The serotonergic system dysfunction in diabetes mellitus. *Front Cell Neurosci.* 2022;16:899069. DOI: 10.3389/fncel.2022.899069.
8. Conway M.E. Alzheimer's disease: targeting the glutamatergic system. *Biogerontology.* 2020;21(3):257–274. DOI: 10.1007/s10522-020-09860-4.
9. Cruz-Morales S.E., Quirarte GL, Diaz del Guante MA, Prado-Alcala R.A. Effects of GABA antagonists on inhibitory avoidance. *Life Sci.* 1993;53(16):1325–1330.
10. Davalli A.M., Perego C., Folli F.B. The potential role of glutamate in the current diabetes epidemic. *Acta Diabetol.* 2012;49(3):167–83. DOI: 10.1007/s00592-011-0364-z.
11. Derkach K.V., Bondareva V.M., Chistyakova O.V., Berstein L.M., Shpakov A.O. The effect of long-term intranasal serotonin treatment on metabolic parameters and hormonal signaling in rats with high-fat diet/low-dose streptozotocin-induced type 2 diabetes. *Int. J. Endocrinol.* 2015;2015:245459. DOI: 10.1155/2015/245459.
12. Dong M., Ren M., Li C., Zhang X., Yang C., Zhao L., Gao H. Analysis of Metabolic Alterations Related to Pathogenic Process of Diabetic Encephalopathy Rats. *Front Cell Neurosci.* 2019; 12: 527. DOI: 10.3389/fncel.2018.00527.
13. Gasecka A., Siwik D., Gajewska M., Jaguszewski M.J., Mazurek T., Filipiak K.J., Postula M., Eyileten G. Early Biomarkers of Neurodegenerative and Neurovascular Disorders in Diabetes. *J Clin Med.* 2020;9(9):2807. DOI: 10.3390/jcm9092807.
14. Han X., Min M., Wang J., Bao Z., Fan H., Li X., Adelusi T.I., Zhou X., Yin X. Quantitative profiling of neurotransmitter abnormalities in brain, cerebrospinal fluid, and serum of experimental diabetic encephalopathy male rat. *J Neurosci Res.* 2018;96(1):138–150. DOI: 10.1002/jnr.24098.
15. Hasselmo M.E. The role of acetylcholine in learning and memory. *Curr Opin Neurobiol.* 2006;16(6):710–5. DOI: 10.1016/j.conb.2006.09.002.
16. Jangra A., Datusalia A.K., Khandwe S., Sharma S.S. Amelioration of diabetes-induced neurobehavioral and neurochemical changes by melatonin and nicotinamide: implication of oxidative stress-PARP pathway. *Pharmacol Biochem Behav.* 2013;114–115:43–51. DOI: 10.1016/j.pbb.2013.10.021.
17. Khoshnevisan K., Chehreghosha M., Sajjadi-Jazi S.M., Meftah A.M. Tryptophan and serotonin levels as potent biomarkers in diabetes mellitus complications: a new approach of diagnostic role. *J Diabetes Metab Disord.* 2022;21(2):1923–1934. DOI: 10.1007/s40200-022-01096-y
18. Kleinridders A., Cai W., Cappellucci L., Ghazarian A., Collins W.R., Vienberg S.G., Pothos E.N., Kahn C.R. Insulin resistance in brain alters dopamine turnover and causes behavioral disorders. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(11):3463–8. DOI: 10.1073/pnas.1500877112.
19. Kruse A.O., Bustillo J.R. Glutamatergic dysfunction in Schizophrenia. *Transl Psychiatry.* 2022;12(1):500. DOI: 10.1038/s41398-022-02253-w.
20. Kumar A., Chaudhary T. and Mishra J. Minocycline modulates neuroprotective effect of hesperidin against quinolinic acid induced Huntington's disease like symptoms in rats: behavioral, biochemical, cellular and histological evidences. *Eur. J. Pharmacol.* 2013;720(1-3):16–28. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.10.057.
21. Lau A., Tymianski M. Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration. *Pflügers Archiv – European Journal of Physiology.* 2010;460(2):525–542. DOI: 10.1007/s00424-010-0809-1.
22. Lee S.E., Han K., Baek J.Y., Ko K.S., Lee K.U., Koh E.H. Task-force Team for Diabetes Fact Sheet of the Korean Diabetes Association Association Between Diabetic Retinopathy and Parkinson Disease: The Korean National Health Insurance Service Database. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103:3231–3238. DOI: 10.1210/je.2017-02774.
23. Levenga J., Krishnamurthy P., Rajamohamedsait H., Wong H., Franke T.F., Cain P. Tau pathology induces loss of GABAergic interneurons leading to altered synaptic plasticity and behavioral impairments. *Acta. Neuropathol. Commun.* 2013;1(1):34. DOI: 10.1186/2051-5960-1-34.
24. Liapi C., Kyriakaki A., Zarros A., Galanopoulou P., Al-Humadi H., Dontas, I. Choline-deprivation alters crucial brain enzyme activi-



- ties in a rat model of diabetic encephalopathy. *Metab Brain Dis.* 2010;25(3):269–276. DOI: 10.1007/s11011-010-9205-y.
25. Menge B.A., Schrader H., Ritter P.R., Ellrichmann M., Uhl W., Schmidt W. E. Selective amino acid deficiency in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Regul. Pept.* 2010;160(1-3):75–80. DOI: 10.1016/j.regpep.2009.08.001.
26. Pagano G., Polychronis S., Wilson H., Giordano B., Ferrara N., Nicolini F., Politis M. Diabetes mellitus and Parkinson disease. *Neurology.* 2018;90:e1654–e1662. DOI: 1212/WNL.0000000000005475.
27. Papouin T., Ladépêche L., Ruel J., Sacchi S., Labasque M., Hanini M., Groc L., Pollegioni L., Mothet J.P., Oliet S. H. Synaptic and extrasynaptic NMDA receptors are gated by different endogenous coagonists. *Cell.* 2012;150:633–646. DOI: 10.1016/j.cell.2012.06.02.
28. Perry E., Walker M., Grace J., Perry R. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends. Neurosci.* 1999;22(6):273–280.
29. Piątkowska-Chmiel I., Gawrońska-Grzywacz M., Popiołek Ł., Herbert M., Dudka J. The novel adamantane derivatives as potential mediators of inflammation and neural plasticity in diabetes mice with cognitive impairment. *Sci Rep.* 2022;12(1):6708. DOI: 10.1038/s41598-022-10187-y.
30. Pose-Burd I., Welling J., Kannan G., Johnston M.V. Excitotoxicity as a Common Mechanism for Fetal Neuronal Injury with Hypoxia and Intrauterine Inflammation. *Adv Pharmacol.* 2016;76:85–101. DOI: 10.1016/bs.apha.2016.02.003.
31. Pose-Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., JPérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017;8(1):2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5.
32. Prakash A., Kalra J., Mani V., Ramasamy K., Majeed A.B. Pharmacological approaches for Alzheimer's disease: neurotransmitter as drug targets. *Expert. Rev. Neurother.* 2015;15(1):53–71. DOI: 10.1586/14737175.2015.988709.
33. Ramamoorthi K., Lin Y. The contribution of GABAergic dysfunction to neurodevelopmental disorders. *Trends Mol Med.* 2011;17(8):452–462. DOI: 10.1016/j.molmed.2011.03.003.
34. Shihara T., Kato M., Ichiyama T., Takahashi Y., Tanuma N., Miyata R. Acute encephalopathy with refractory status epilepticus: bilateral mesial temporal and claustral lesions, associated with a peripheral marker of oxidative DNA damage. *J. Neurol. Sci.* 2006;250(1-2):159–161. DOI: 10.1016/j.jns.2006.07.002.
35. Singhal K., Sandhir R. L-type calcium channel blocker ameliorates diabetic encephalopathy by modulating dysregulated calcium homeostasis. *J Neurosci. Res.* 2015;93(2):296–308. DOI: 10.1002/jnr.23478.
36. Small D.M. Dopamine Adaptations as a Common Pathway for Neurocognitive Impairment in Diabetes and Obesity: A Neuropsychological Perspective. *Front Neurosci.* 2017;11:134. DOI: 10.3389/fnins.2017.00134.
37. Thielen J.W., Gancheva S., Hong D., Rohani Rankouhi S., Chen B., Apostolopoulou M., Anadol-Schmitz E., Roden M., Norris D.G., Tendolkar I. Higher GABA concentration in the medial prefrontal cortex of Type 2 diabetes patients is associated with episodic memory dysfunction. *Hum Brain Mapp.* 2019;40(14):4287–4295. DOI: 10.1002/hbm.24702.
38. Utrilla J., García-Guerra L., Del Puerto A., Martín A., Jurado-Arjona J., De León-Reyes N.S., Gamir-Morralla A., Sebastián-Serrano A., García-Gallo M., Kremer L., Fielitz J., Ireson C., Pérez-Álvarez J., Ferrer I. Excitotoxic inactivation of constitutive oxidative stress detoxification pathway in neurons can be rescued by PKD1. *Nat Commun.* 2017;8(1):2275. DOI: 10.1038/s41467-017-02322-5.
39. Van Bussel F.C., Backes W.H., Hofman P.A., Puts N.A., Edden R.A., van Bostel M.P. Increased GABA concentrations in type 2 diabetes mellitus are related to lower cognitive functioning. *Medicine.* 2016;95:e4803 DOI: 10.1097/MD.0000000000004803.
40. Wan Y., Wang, Q., Prud'homme G.J. GABAergic system in the endocrine pancreas: a new target for diabetes treatment. *Diabetes. Metab. Syndr. Obes.* 2015;8:79–87. DOI: 10.2147/DMSO.S50642.
41. Wang C., Li J., Zhao S., Huang L. Diabetic encephalopathy causes the imbalance of neural activities between hippocampal glutamatergic neurons and GABAergic neurons in mice. *Brain Res.* 2020;1742:146863. DOI: 10.1016/j.brainres.2020.146863.
42. Welsh B., Wecker L. Effects of streptozotocin-induced diabetes on acetylcholine metabolism in rat brain. *Neurochem Res.* 1991;16(4):453–460.
43. Wiegers E.C., Rooijackers H.M., van Asten J.J.A., Tack C.J., Heerschap A., de Galan B.E., van der Graaf M. Elevated brain glutamate levels in type 1 diabetes: correlations with glycaemic control and age of disease onset but not with hypoglycaemia awareness status. *Diabetologia.* 2019;62(6):1065–1073. DOI: 10.1007/s00125-019-4862-9.
44. Xu Y., Cao K., Guo B., Xiang J., Dong Y.T., Qi X.L., Yu W.F., Xiao Y., Guan Z.Z. Lowered levels of nicotinic acetylcholine receptors and elevated apoptosis in the hippocampus of brains from patients with type 2 diabetes mellitus and db/db mice. *Aging (Albany NY).* 2020;12(14):14205–14218. DOI: 10.18632/aging.103435.
45. Zhou H., Rao Z., Zhang Z., Zhou J. Function of the GABAergic System in Diabetic Encephalopathy. *Cell Mol Neurobiol.* 2023;43(2):605–619. DOI: 10.1007/s10571-022-01214-7.
46. Zhou X., Zhu Q., Han X., Chen R., Liu Y., Fan H., Yin X. Quantitative-profiling of neurotransmitter abnormalities in the disease progression of experimental diabetic encephalopathy rat. *Can J Physiol Pharmacol.* 2015;93(11):1007–13. DOI: 10.1139/cjpp-2015-0118.