

^{1,2}Быков Ю.В.**АНТИОКСИДАНТЫ В ПРОФИЛАКТИКЕ НАРУШЕНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**

¹*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования Ставропольский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, 355017, г. Ставрополь, ул. Мира, 310;*

²*Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Городская детская клиническая больница им. Г.К. Филиппского», 355002, г. Российская Федерация, Ставрополь, ул. Пономарева, 5*

Сахарный диабет (СД) одно из распространенных метаболических заболеваний с большим количеством осложнений. Нарушения нервной системы (НС) рассматривается как ведущее осложнение СД, точная патофизиология которого до конца не выяснена. К дисфункции НС на фоне СД в первую очередь относят диабетическую энцефалопатию (ДЭ) и периферическую полинейропатию (ПП). Оксидативный стресс (ОС) считается одной из ведущих гипотез, приводящих к нарушениям НС при СД. Помимо этого, ОС обсуждается как одно из патофизиологических звеньев в развитии СД 1 и 2 типов. ОС оказывает негативное воздействие на головной мозг при СД, вызывая митохондриальную дисфункцию, нейровоспаление с параллельным снижением антиоксидантной системы. Обсуждается важная роль ОС при возникновении ПП. Антиоксиданты (АО) имеют прямые показания для коррекции нарушений НС при СД. В доклинических исследованиях показана профилактическая роль различных АО при ДЭ и ПП. Необходимы дальнейшие клинические исследования для обоснования назначения АО в профилактике нарушений НС при СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, нервная система, оксидативный стресс, антиоксиданты

^{1,2}Bykov Yu.V.**ANTIOXIDANTS IN THE PREVENTION OF NERVOUS SYSTEM DISORDERS
IN DIABETES MELLITUS**

¹*Stavropol State Medical University, 310 Mira str., Stavropol, Russia, 355017;*

²*City Children's Clinical Hospital named after G.K. Filippovsky, 5 Ponomareva str., Stavropol, Russia, 355002*

Diabetes mellitus (DM) is one of the most common metabolic diseases with a large number of complications. Disorders of the nervous system (NS) are the main complication of DM, the pathophysiology of which is not fully understood. The dysfunction of the central nervous system against the background of DM primarily includes diabetic encephalopathy (DE) and peripheral polyneuropathy (PP). Oxidative stress (OS) is considered one of the leading hypotheses leading to NS disorders in DM. In addition, OS is discussed as one of the pathophysiological links in the development of type 1 and type 2 DM. OS causes mitochondrial dysfunction, neuroinflammation, with a parallel decrease of the antioxidant system, having a negative effect on the brain. The important role of the OS in the occurrence of PP is discussed. Antioxidants (AO) have direct indications for the correction of central nervous system disorders in DM. Preclinical studies have shown the preventive role of various AO in DE and PP. Further clinical studies are needed to substantiate the appointment of AO in the prevention of NS disorders in DM.

Keywords: diabetes mellitus, nervous system, oxidative stress, antioxidants

Сахарный диабет (СД) – при отсутствии указания его типа и/или механизма развития, является группой метаболических заболеваний, характеризующихся гипергликемией, возникающей в результате недостаточной секреции инсулина, действия инсулина или и того, и другого, вместе взятых [1-3]. Данная группа метаболических заболеваний поражает сотни миллионов людей во всем мире [2]. Увеличение распространенности СД и рост количества его осложнений негативно влияют на качество жизни

пациентов и показатели летальности [4]. К основным осложнениям этой эндокринопатии относятся сердечно-сосудистые заболевания, диабетическая нефропатия, ретинопатия и поражения нервной системы (НС) [4-6]. Была выявлена особенно высокая взаимосвязь между СД, деменцией, нейрональными нарушениями и когнитивным дефицитом, особенно у пожилых пациентов [7, 8]. Сообщалось, что пациенты с СД 2 типа подвержены повышенному риску развития болезни Альцгеймера и СД рассматривается как важный фактор риска ишемического инсульта [9, 10]. Поражение НС на фоне СД 1 типа у детей и подростков также является достаточно распространенным, но плохо изученным осложнением [11].

В последние годы были достигнуты большие успехи в области профилактики и лечения осложнений при СД 1 и 2 типов, однако профилактика поражения НС в большинстве случаев остается нерешенной проблемой [6, 12, 13, 14]. Помимо этого, максимально раннее выявление и профилактика факторов, предрасполагающих к поражению НС, по-прежнему является актуальной задачей и требует дальнейших исследований в этой области [8].

Несмотря на доступность различных фармацевтических противодиабетических средств (которые в том числе обладают и профилактическими эффектами при осложнениях СД), многие из них проявляют побочные эффекты, которые варьируются от желудочно-кишечных нарушений до гипогликемии и застойной сердечной недостаточности [3, 15]. Эти факты подчеркивают необходимость альтернативных методов профилактики осложнений, в том числе и со стороны НС [15, 16]. Известно, что различные натуральные компоненты, в том числе антиоксиданты (АО), известны своим синергическим антиоксидантным, противодиабетическим и нейропротекторным действием, тем самым обеспечивая результаты с относительно меньшими побочными эффектами (или вообще без них), по сравнению с синтетическими препаратами, что позволяет предположить, что их следует рассматривать в качестве возможной альтернативы для профилактики поражения НС при СД [3, 17].

Целью данного обзора явилось освещение вопросов патофизиологических механизмов оксидативного стресса (ОС) при нарушениях НС и профилактической эффективности различных АО при СД 1 и 2 типов при данном осложнении.

Поражение НС как ведущее осложнение сахарного диабета. Осложнения СД со стороны НС включают диабетическую энцефалопатию (ДЭ) нейродегенеративные и невровазкулярные заболевания, периферическую полинейропатию (ПП), диабетические мононейропатии (ДМН) и диабетическую автономную нейропатию (ДАН) [18, 19]. Кроме этого, почти все пациенты СД имеют множественные сосудистые, метаболические и другие сопутствующие заболевания, которые на фоне неудовлетворительного контроля глюкозы ускоряют дисфункцию со стороны НС [18].

ДЭ – одно из ведущих поражений при СД 1 и 2 типов, которая характеризуется в первую очередь, нарушением когнитивных функций [6, 20, 21, 22, 23]. Распространенность когнитивной дисфункции на фоне ДЭ постоянно растет, что серьезно снижает качество жизни пациентов СД [6, 20, 22]. Исследования показывают, что возникновение ДЭ связано с последующим развитием тревожных и депрессивных нарушений по ходу течения СД [15]. Помимо когнитивной дисфункции, клинически ДЭ характеризуется снижением психо-моторных реакций, а также нарушениями в обучении и памяти [24]. ДЭ может диагностироваться не только при СД 2 типа, но и при СД 1 типа, уже в подростковом возрасте [11, 21].

Примерно у 25-50% пациентов с СД диагностируется ПП [8, 12]. ПП обусловлена дегенерацией аксонов и сегментарной демиелинизацией [12]. Клинически она проявляется аллодинией, покалыванием, жжением, в основном в дистальных отделах конечностей по схеме, известной как симптом «перчаток и носков» [12, 15]. ДМН в первую очередь включают краниальные нейропатии, при которых чаще всего поражается глазодвигательный нерв, из-за окклюзии микрососудов [25]. Диабетические радикулопатии возникают в области грудной клетки и живота, имитируя внутрибрюшную или внутригрудную патологию [25]. ДАН – серьезное и частое осложнение, выявляемое у пациентов с СД 1 типа [26]. ДАН часто поражает всю вегетативную НС, а дисфункция может наблюдаться в основных системах, включая сердечно-сосудистую, желудочно-кишечную и мочеполовую [26].

Сообщалось о нейроанатомических изменениях в головном мозге при СД 1 и 2 типов; повреждении гиппокампа, снижении плотности серого вещества и атрофии структуры головного мозга [1].

Исследования показали, что пациенты с СД имеют меньшие объемы головного мозга и поражения белого вещества, которые были связаны с дисфункцией сосудисто-нервных единиц и изменениями гематоэнцефалического барьера [19]. В этом контексте именно СД 2 типа может вызывать потерю гомеостаза церебрального микроокружения, что приводит к повреждению сосудов и нарушению функции астроцитов [19].

Общие данные об оксидативном стрессе и антиоксидантах. Теория ОС известна уже более 50 лет, однако только в последние два десятилетия была открыта его роль в развитии многих хронических заболеваний, в том числе при СД и широко изучены полезные эффекты АО [27]. Свободные радикалы (СР), которые задействованы в патофизиологии ОС, в пределах физиологической нормы играют важную роль во многих биологических процессах [27]. Некоторые из них, например, необходимы для внутриклеточного разрушения бактерий фагоцитами, особенно гранулоцитами и макрофагами [27]. СР также участвуют во многих клеточных сигнальных процессах, известных как «окислительно-восстановительная передача сигналов» [10, 27].

ОС определяется как дисбаланс в клеточных реакциях восстановления и окисления, приводящий к увеличению АФК или активных форм азота и снижением активности системы антиоксидантной защиты [11, 14, 18, 28, 29]. При патологических состояниях АФК подавляют антиоксидантные системы, что приводит к дисбалансу, который вызывает ОС и необратимые изменения в клетках, включая белки, углеводы и липиды, в дополнение к способности нарушать нормальные клеточные сигнальные механизмы [27, 29]. Известно, что АФК в высоких концентрациях могут взаимодействовать с клеточной ДНК ядра и митохондрий, белками и липидами по различным механизмам и вызывать нарушение их гомеостаза, что приводит к снижению функции антиоксидантной системы [30].

Для защиты клеток и систем от СР существует сложная антиоксидантная система [28]. АО взаимодействуют со СР и нейтрализуют их эффекты, которые включают мутацию генов, окислительное повреждение хромосом и белков, перекисное окисление липидов (ПОЛ) клеточных мембран и дисфункциональный рост клеток [28, 31].

Все клетки содержат антиоксидантные системы, которые специфически обезвреживают супероксид или перекись водорода (основные СР) и способствуют защите от АФК [28]. Многие антиоксидантные ответы контролируются Nrf2, эволюционно консервативным фактором транскрипции, который секвестрируется в нормальных условиях, но резко активируется во время окислительной атаки [28].

Существуют ферментативные и неферментативные АО, представляющие собой вещества, которые предотвращают образование СР, а также нейтрализуют или восстанавливают вызванные ими повреждения [27]. К эндогенным неферментативным АО относят: глутатион (ГТ), а-липоевую кислоту, мелатонин, коэнзим Q10, супероксиддисмутазу (СОД), каталазу (КАТ), глутатионпероксидазу (ГП) и др [27, 31]. Экзогенные неферментативные АО в основном представлены витаминами С и Е, каротиноидами, полифенолами и флавоноидами [28]. Ферментативные АО функционируют путем многоступенчатого преобразования окисленных продуктов метаболизма в перекись водорода, а затем в H_2O_2 с использованием кофакторов, таких как железо, цинк, медь и марганец [28].

По другой классификации, существуют три основные категории АО (по степеням защиты). Первая линия защиты включает такие вещества, как СОД, КАТ, ГП и минералы: селен, медь и цинк [32]. Во вторую линию защиты входят: ГТ, витамины С и Е, альбумин, каротиноиды и флавоноиды [32]. Третья линия защиты включает сложную группу ферментов, которые восстанавливают поврежденную ДНК, белки, окисленные липиды и пероксиды: липазу, протеазу, ферменты репарации ДНК и трансферазы [32]. СОД, КАТ и ГТ являются важными антиоксидантными ферментами, и их уровни резко снижаются в головном мозге при ОС [33].

Роль оксидативного стресса при сахарном диабете. ОС рассматривается как важная составляющая патогенеза СД 1 и 2 типов [11, 12]. Известно, что длительная гипергликемия приводит к активации СР, ОС и воспалению [13]. ОС, вызванный СД, характеризуется высокими уровнями малонового диальдегида (МДА), а также снижением активности антиоксидантных ферментов [13]. Глюкоза играет ключевую роль в регуляции ОС, гибели клеток и активации путей, механизмы которых связаны с нарушением гипоталамических цепей, что способствует дисфункции НС [18]. Хроническая гипергликемия

индуцирует образование ионов супероксида в эндотелиальных клетках на митохондриальном уровне [27]. При СД перенос электронов и окислительное фосфорилирование разобщаются, что приводит к образованию супероксидных анионов и неэффективному синтезу АТФ [27].

СД способствует ОС, вызывая аномально высокую скорость выработки АФК, которые вызывают дисфункцию или гибель клеток [3, 27]. Повышенный ОС при СД активирует многочисленные пути, такие как полиольный путь, поток гексозамина, увеличение конечных продуктов гликирования, что приводит к снижению антиоксидантной защиты [34, 35].

ОС был идентифицирован как важный пусковой механизм осложнений СД 1 и 2 типа [10, 12]. Известно, что СД провоцирует и усиливает ОС с накоплением продуктов свободнорадикального окисления за счет хронической гипергликемии и нарушения выработки инсулина, что приводит к прогрессии осложнений [4]. ОС также играет важную роль в развитии диабетических осложнений за счет запуска процессов аутоокисления глюкозы и нарушения выработки оксида азота [11]. В условиях гипергликемии сами нейроны увеличивают выработку АФК, что приводит к дисфункции НС [10].

Оксидативный стресс как ведущее патофизиологическое звено при поражении НС на фоне СД. Механизмы повреждения НС при СД 1 и 2 типов противоречивы и все еще находятся на стадии обсуждения [10, 11, 22, 23, 24]. Однако в последнее время все активнее дискутируется именно гипотеза ОС в дисфункции НС при СД [4, 22, 36]. Известно, что на головной мозг приходится 20% всей метаболической активности организма, и он потребляет больше кислорода, чем другие органы и ткани [31]. Именно поэтому головной мозг восприимчив к окислительному повреждению из-за высокой потребности в энергии, высокого потребления кислорода, высокого содержания липидов и низкого уровня поглотителей СР [10, 14, 20, 30]. Также это связано с физиологией нейронов, которые представляют собой неделящиеся постмитотические клетки, лишенные способности к репликации и не замещающиеся при повреждении, что приводит к выраженной митохондриальной дисфункции [30]. Именно поэтому ОС в головном мозге связан с повышенной выработкой митохондриями АФК [10].

Окислительное повреждение является механизмом ДЭ, вызванной СД, поскольку колебания уровня глюкозы в крови приводят к нарушению липидного обмена, что вызывает усиление регуляции факторов, вызывающих ОС, таких как МДА, а также снижение АО, включая: СОД, КАТ и ГТ [23, 34, 37, 38, 39]. Эти эффекты могут вызывать когнитивные нарушения через морфологические и функциональные повреждения (атрофия и дегенерация нейронов), особенно в области гиппокампа [34]. Таким образом, митохондриальная дисфункция и нейротоксичность глюкозы служат ведущими гипотезами при развитии ДЭ на фоне ОС при СД [22]. Кроме этого, хроническая гипергликемия может приводить к образованию АФК и вызывать нейровоспаление в головном мозге [1].

ОС нарушает мозговую ткань по мере прогрессирования СД, поражение мозговой ткани постепенно увеличивается, возникает некроз нервных клеток, а затем формируется ДЭ в результате хронического и необратимого поражения НС [23]. Сообщалось, что клетки Пуркинье и гранулярные клетки в коре головного мозга имеют грубые морфологические изменения у крыс с СД, не получавших лечения, из-за их уязвимости к ОС [3]. Эти молекулярные и структурные изменения связаны с дисфункцией двигательных нейронов и нарушением когнитивных функций [3].

Нейропатическая боль при ПП также возникает в результате ОС на периферических нервах, что приводит к повышенной возбудимости центральных нейронов и афферентных ноцицепторов, вызывающих спонтанные импульсы в аксонах и ганглиях дорсальных нервов [18]. Помимо этого, патологический механизм ПП связан с воспалением, вызванным хронической гипергликемией на фоне образования АФК [18]. При хронической гипергликемии провоспалительные цитокины, включая фактор некроза опухоли- α (TNF- α) и интерлейкин- 1β (IL- β), вызывают повреждение периферических нервных клеток [18]. Доказательства подтверждают образование продуктов усиленного конечного гликирования, митохондриальную дисфункцию и активацию ядерного фактора- κ B (NF- κ B), что приводит к ОС при развитии диабетической нейропатии [18].

Препараты, применяемые в диабетологии для лечения поражений НС. Фармакотерапия поражений НС при СД является актуальным направлением современной диабетологии в связи с тем, что в настоящее время существует большая потребность в поиске наиболее важных лекарств или

комбинаций препаратов для лечения данного осложнения [40].

Метформин – производное бигуанида, которое широко используется для лечения СД 2 типа, также может уменьшить воспаление тканей и ОС [41]. Домингес с соавт. показали, что у пациентов с СД 2 типа и болезнью Альцгеймера, получавших противодиабетические препараты, включая метформин, частота когнитивных нарушений была ниже, чем у пациентов, не получавших лечения [42]. Тиазолидиндионы, такие как росиглитазон и пиоглитазон, являются мощными сенситизаторами инсулина при СД 2 типа [43]. Исследователи сообщили об улучшении когнитивных функций с помощью пиоглитазона у пациентов как с СД 2 типа, так и с болезнью Альцгеймера [44]. Агонисты GLP-1R, такие как эксенатид (синтетический эксендин-4) в настоящее время используются в клинической практике для лечения СД 2 типа и могут усиливать синаптическую передачу и противодействуют дефициту обучения [45].

Предпочтительным лечением ПП первой линии являются противосудорожные препараты, такие как прегабалин и габапентин, и антидепрессанты – амитриптилин, дулоксетин и венлафаксин [46]. Местные средства, такие как капсаицин и изосорбида динитрат, также полезны при лечении ПП и могут рассматриваться в качестве лечения второй или третьей линии [46].

Однако, несмотря на представленную эффективность некоторых фармакологических препаратов при поражении НС при СД, продолжается поиск новых лекарственных средств для терапии данного осложнения [40], одной из перспективных групп в данном контексте и являются АО.

Анализ доклинических исследований, указывающих на профилактическую эффективность антиоксидантов при нарушениях НС на фоне СД. Применение АО может оказывать профилактический эффект при повреждении сосудов головного мозга, нейровоспалении, нейродегенерации или когнитивной дисфункции [19]. АО оказывают позитивное влияние на головной мозг в условиях ОС за счет повышения уровней основных антиоксидантных ферментов: СОД, КАТ и ГТ и снижения уровня МДА [37]. АО обладают важными именно для СД свойствами, в первую очередь – антиоксидантными, нейропротекторными и антидиабетическими [19]. Большинство исследований в области профилактической эффективности при нарушениях НС при СД, проведено на экспериментальных моделях СД, которые мы рассмотрим более подробно.

Мелатонин показал профилактический антиоксидантный эффект за счет повышения уровня ГТ в головном мозге, активности СОД, КАТ и снижения уровня МДА при экспериментальном СД на животных [1]. Другой ярко выраженный АО – берберин обладает нейропротекторным и антиоксидантным профилактическим потенциалом и нормализует нейрохимические нарушения на фоне СД у крыс [34]. Манго, как АО, обладает мощными профилактическими нейропротекторными и антиоксидантными свойствами против ОС, вызванного СД (доклинические исследования) [3].

Ресвератрол, еще один известный АО, снижает экспрессию сосудистого эндотелиального фактора роста в гиппокампе у крыс с СД, что имеет профилактический эффект при развитии ДЭ [19]. Кверцетин, как АО, может усиливать активность глиоксалазного пути, ингибировать образование конечных продуктов гликирования и уменьшать ОС [19]. Хотя точные механизмы, участвующие в нейропротекторных профилактических эффектах кверцетина, полностью еще не изучены, доклиническое исследование показало, что нейропротекция может быть опосредована регуляцией фосфорилирования пути Nrf2/ARE/глиоксалаза-1 и уменьшении ОС [19]. Результаты на крысах с СД показывают, что известный АО – сезамин может быть многообещающим потенциальным профилактическим средством против ДЭ, благодаря его антигипергликемическим, антиоксидантным и антиапоптотическим свойствам [20]. АО гиперозид предотвращает вызванную СД когнитивную дисфункцию, нейровоспаление и ОС с помощью антиоксидантных, противовоспалительных и антиапоптотических механизмов у крыс [7]. *Zingiber officinale* (имбирь) показал профилактические эффекты в улучшении когнитивного дефицита за счет снижения ОС в экспериментальной модели СД [38]. Куркумин, как известный и мощный АО, снижает ПОЛ за счет нормализации уровней антиоксидантных ферментов, таких как СОД, КАТ и ГП [12]. Введение данного АО крысам с СД оказывало профилактический эффект при развитии нарушений памяти, по сравнению с контрольной группой.

Логанин обладает профилактическим эффектом относительно нейропатической боли на фоне ПП, ингибируя спровоцированное ОС воспаление в спинном мозге [47]. Снижение ОС за счет повышения

СОД и снижения МДА, было отмечено у крыс с СД, получавших таурин [48]. F. Piao с соавт показали, что таурин ингибирует ОС в клетках спинного мозга крыс с СД, эффект, который может включать регуляцию передачи сигналов Keap1-Nrf2, что проявляется профилактическим эффектом относительно развития ПП [48]. Введение АО биксина значительно ослабляло механическую аллодинию при ПП и улучшало двигательную активность у животных при экспериментальных моделях СД [15].

Заключение. Поражения НС при СД являются актуальным, но не достаточно изученным направлением современной эндокринологии. ОС может рассматриваться в качестве одного из патофизиологических механизмов при возникновении ДЭ, ПП, ДМН и ДАН. С учетом этого АО могут обсуждаться в качестве патогенетически обусловленного профилактического лечения нарушений НС при СД. Максимально ранняя диагностика ОС при СД позволит выявить антиоксидантные нарушения в дисфункции НС на начальных клинических этапах. Необходимы более глубокие изучения патофизиологических механизмов нарушения антиоксидантных механизмов в патогенезе поражения НС при СД для формирования более четких показаний назначения АО при данном осложнении. Нужны дальнейшие клинические исследования, основанные на принципах доказательной медицины, доказывающие профилактическую эффективность АО при нарушениях НС.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии потенциального конфликта интересов.

The author declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

Финансирование: исследование не имело спонсорской поддержки.

The authors state that there is no funding for the study.

Список литературы:

1. Gurel-Gokmen B., Ipekci H., Oktay S. et al. Melatonin improves hyperglycemia induced damages in rat brain. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018. 34 (8). 3060. DOI: 10.1002/dmrr
2. Rehman K., Khan I.I., Akash M.S., Jabeen K., Haider K. Naringenin downregulates inflammation-mediated nitric oxide overproduction and potentiates endogenous antioxidant status during hyperglycemia. *J Food.* 2020. e13422. DOI: 10.1111/jfbc.13422
3. Cázares-Camacho R., Domínguez-Avila J.A., Astiazarán-García H., Montiel-Herrera M., González-Aguilar G.A. Neuroprotective effects of mango cv. 'Ataulfo' peel and pulp against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric.* 2021. 101 (2). 497-504. DOI: 10.1002/jsfa.10658
4. Быков Ю.В. Роль оксидативного стресса в развитии осложнений при сахарном диабете. *Медицинский Вестник Северного Кавказа*, 2022(а). 3. 322-327. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17080
5. Singh B., Kumar A., Singh H. et al. Zingerone produces antidiabetic effects and attenuates diabetic nephropathy by reducing oxidative stress and overexpression of NF- κ B, TNF- α , and COX-2 proteins in rats. *J Funct Foods.* 2020. 74. 104199.
6. Hu Y., Zhang Q., Wang J.C et al. Resveratrol improves diabetes-induced cognitive dysfunction in part through the miR-146a-5p/TXNIP axis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2023. 39 (4). 404-415. DOI: 10.1002/kjm2.12643
7. Chen X., Famurewa A.C., Tang J., Olatunde O.O., Olatunji O.J. Hyperoside attenuates neuroinflammation, cognitive impairment and oxidative stress via suppressing TNF- α /NF- κ B/caspase-3 signaling in type 2 diabetes rats. *Nutr Neurosci.* 2022. 25(8). 1774-1784. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1901047
8. Meyhöfer S., Schmid S.M. [Diabetes complications - diabetes and the nervous system]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020. 145(22). 1599-1605. DOI: 10.1055/a-1038-0102
9. Yin Q., Chen J., Ma S. et al. Pharmacological inhibition of galectin-3 ameliorates diabetes-associated cognitive impairment, oxidative stress and neuroinflammation in vivo and in vitro. *J Inflamm Res.* 2020. 13. 533–542. DOI: 10.2147/JIR.S273858
10. Silva-Rodrigues T., de-Souza-Ferreira E., Machado C.M. et al. Hyperglycemia in a type 1 Diabetes Mellitus model causes a shift in mitochondria coupled-glucose phosphorylation and redox metabolism in rat brain.

- Free Radic Biol Med. 2020. 160. 796-806. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.017
11. Быков Ю.В., Батулин В.А. Когнитивные нарушения при сахарном диабете 1 типа. Сибирский научный медицинский журнал. 2023. 43 (1). 4-12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101
 12. Pivari F., Mingione A., Brasacchio C., Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients*. 2019. 11 (8). 1837. DOI: 10.3390/nu11081837
 13. Rahmani G., Farajdokht F., Mohaddes G. et al. Garlic (*Allium sativum*) improves anxiety- and depressive-related behaviors and brain oxidative stress in diabetic rats. *Arch Physiol Biochem*. 2020. 126 (2). 95-100. DOI: 10.1080/13813455.2018.1494746
 14. Pereira M.M., de Moraes H., Santos Silva E.D. et al. The antioxidant gallic acid induces anxiolytic-, but not antidepressant-like effect, in streptozotocin-induced diabetes. *Metab Brain Dis*. 2018. 33(5). 1573-1584. DOI: 10.1007/s11011-018-0264-9
 15. Gasparin A.X., Rosa E.S., Alves Jesus C. H. et al. Bixin attenuates mechanical allodynia, anxious and depressive-like behaviors associated with experimental diabetes counteracting oxidative stress and glycated hemoglobin. *Brain Res*. 2021. 1767. 147557. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147557
 16. Okla M.K., Alamri S.A., Alatar A.A. et al. Antioxidant, Hypoglycemic, and Neurobehavioral Effects of a Leaf Extract of *Avicennia marina* on Autoimmune Diabetic Mice. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2019. 2019. 1263260. DOI: 10.1155/2019/1263260
 17. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med*. 2021. 171(2). 179-189. DOI: 10.1007/s10517-021-05191-7
 18. Luna R., Manjunatha R.T., Bollu B. et al. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus*. 2021. 13(10). 19142. DOI: 10.7759/cureus.19142
 19. Infante-Garcia C., Garcia-Alloza M. Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2019. 20(10). 2533. DOI: 10.3390/ijms20102533
 20. Farbood Y., Ghaderi S., Rashno M. et al. Sesamin: A promising protective agent against diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sci*. 2019. 230. 169-177. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.071
 21. Chen R., Shi J., Yin Q. et al. Morphological and pathological characteristics of brain in diabetic encephalopathy, *J. Alzheim. Dis*. 65 (2018) 15–28, DOI: 10.3233/JAD-180377.
 22. Быков Ю.В. Оксидативный стресс и диабетическая энцефалопатия: патофизиологические аспекты. Современные проблемы науки и образования. 2022. 6-2. DOI: 10.17513/spno.32314
 23. Guo Y., Zhang C., Wang C. et al. Thioredoxin-1 Is a Target to Attenuate Alzheimer-Like Pathology in Diabetic Encephalopathy by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress. *Front Physiol*. 2021. 12. 651105. DOI: 10.3389/fphys.2021.651105
 24. Kodumuri P.K., Thomas C., Jetty R., Pandey A.K. Fenugreek seed extract ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2019. 30(4). 1–11. DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0140
 25. Bell D.S.H. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. *Diabetes Ther*. 2022. 13(10). 1715-1722. DOI: 10.1007/s13300-022-01308-x
 26. Agochukwu-Mmonu N., Pop-Busui R., Wessells H., Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci*. 2020. 229. 102736. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102736
 27. Sharifi-Rad M., Kumar N.V., Zucca P. et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol*. 2020. 11. 694. DOI: 10.3389/fphys.2020.00694
 28. Janciauskiene S. The Beneficial Effects of Antioxidants in Health And Diseases. *Chronic Obstr Pulm Dis*. 2020. 7(3). 182-202. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152
 29. Быков Ю.В., Батулин В.А. Роль оксидативного стресса в патофизиологии сахарного диабета 1-го типа. Патогенез. 2022. 20(4). 35-39. DOI: 0000-0003-4705-3823
 30. Sidiropoulou G.A., Metaxas A., Kourti M. Natural antioxidants that act against Alzheimer's disease through modulation of the NRF2 pathway: a focus on their molecular mechanisms of action. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023. 14. 1217730. DOI: 10.3389/fendo.2023.1217730

31. Qi X., Jha S.K., Jha N.K. et al. Antioxidants in brain tumors: current therapeutic significance and future prospects. *Mol Cancer*. 2022. 21(1). 204. DOI: 10.1186/s12943-022-01668-9
32. Clemente-Suárez V.J., Bustamante-Sanchez A., Mielgo-Ayuso J. Antioxidants and Sports Performance. *Nutrients*. 2023. 15(10). 2371. DOI: 10.3390/nu15102371
33. Hemmati A.A., Alboghobeish S., Ahangarpour A. Effects of cinnamic acid on memory deficits and brain oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2018. 22. 257–267. DOI: 10.4196/kjpp.2018.22.3.257
34. Adefegha S.A., Dada F.A., Oyeleye S.I., Oboh G. Effects of berberine on cholinesterases and monoamine oxidase activities, and antioxidant status in the brain of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2021. 33(4). 389-397. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0173
35. Seung T.W., Park S.K., Kang J.Y. et al. Ethyl acetate fraction from *Hibiscus sabdariffa* L. attenuates diabetes-associated cognitive impairment in mice. *Food Res Int*. 2018. 105. 589–598. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.11.063
36. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macauley-Rambach S.L. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol*. 2018. 14. 168-181. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.185
37. Pesce M., Tatangelo R., La Fratta I. et al. Aging-related oxidative stress: Positive effect of memory training. *Neuroscience*. 2018. 370. 246-255. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.09.046
38. Bari A., Shah S.M., Al-Joufi F.A. et al. Effects of *Artemisia macrocephala* Jacquem on Memory Deficits and Brain Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Molecules*. 2022. 27(8). 2399. DOI: 10.3390/molecules27082399
39. Marefati N., Abdi T., Beheshti F. et al. *Zingiber officinale* (Ginger) hydroalcoholic extract improved avoidance memory in rat model of streptozotocin-induced diabetes by regulating brain oxidative stress. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2021. 43(1). 15-26. DOI: 10.1515/hmbci-2021-0033
40. Pathak R., Sachan N., Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: A review. *Biomed Pharmacother*. 2022. 150. 113025. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113025
41. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *Clin Sci (Lond)*. 2012. 122. 253–70. DOI: 10.1042/CS20110386
42. Domínguez R.O., Marschoff E.R., González S.E. et al. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012. 98. 68–74. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.013
43. Patrone C., Eriksson O., Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014. 2(3). 256-62. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70125-6
44. Miller B.W., Willett K.C., Desilets A.R. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. *Ann Pharmacother*. 2011. 45. 1416–24. DOI: 10.1345/aph.1Q238
45. Salcedo I., Tweedie D., Li Y., Greig N.H. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. *Br J Pharmacol*. 2012. 166. 1586–99. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x
46. Rafiullah M., Siddiqui K. Pharmacological Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2022. 21(10). 884-900. DOI: 10.2174/1871527320666210303111939
47. Cheng Y.C., Chiu Y.M., Dai Z.K., Wu B.N. Loganin Ameliorates Painful Diabetic Neuropathy by Modulating Oxidative Stress, Inflammation and Insulin Sensitivity in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. *Cells*. 2021. 10(10). 2688. DOI: 10.3390/cells10102688
48. Piao F., Gao B., Yuan X. et al. Taurine Ameliorates Oxidative Stress in Spinal Cords of Diabetic Rats via Keap1-Nrf2 Signaling. *Adv Exp Med Biol*. 2022. 1370. 235-242. DOI: 10.1007/978-3-030-93337-1_23

References:

1. Gurel-Gokmen B., Ipekci H., Oktay S. et al. Melatonin improves hyperglycemia induced damages in rat

- brain. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018. 34(8). 3060. DOI: 10.1002/dmrr
2. Rehman K., Khan I.I., Akash M.S., Jabeen K., Haider K. Naringenin downregulates inflammation-mediated nitric oxide overproduction and potentiates endogenous antioxidant status during hyperglycemia. *J Food.* 2020. e13422. DOI: 10.1111/jfbc.13422
3. Cázares-Camacho R., Domínguez-Avila J.A., Astiazarán-García H., Montiel-Herrera M., González-Aguilar G.A. Neuroprotective effects of mango cv. 'Ataulfo' peel and pulp against oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Sci Food Agric.* 2021. 101(2). 497-504. DOI: 10.1002/jsfa.10658
4. Bykov Yu.V. The role of oxidative stress in the development of complications in diabetes mellitus. *Medical Bulletin of the North Caucasus*, 2022(a). 3. 322-327. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17080. in Russian.
5. Singh B., Kumar A., Singh H. et al. Zingerone produces antidiabetic effects and attenuates diabetic nephropathy by reducing oxidative stress and overexpression of NF- κ B, TNF- α , and COX-2 proteins in rats. *J Funct Foods.* 2020. 74. 104199.
6. Hu Y., Zhang Q., Wang J.C et al. Resveratrol improves diabetes-induced cognitive dysfunction in part through the miR-146a-5p/TXNIP axis. *Kaohsiung J Med Sci.* 2023. 39(4). 404-415. DOI: 10.1002/kjm2.12643
7. Chen X., Famurewa A.C., Tang J., Olatunde O.O., Olatunji O.J. Hyperoside attenuates neuroinflammation, cognitive impairment and oxidative stress via suppressing TNF- α /NF- κ B/caspase-3 signaling in type 2 diabetes rats. *Nutr Neurosci.* 2022. 25(8). 1774-1784. DOI: 10.1080/1028415X.2021.1901047
8. Meyhöfer S., Schmid S.M. [Diabetes complications - diabetes and the nervous system]. [Article in German]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2020. 145(22). 1599-1605. DOI: 10.1055/a-1038-0102
9. Yin Q., Chen J., Ma S. et al. Pharmacological inhibition of galectin-3 ameliorates diabetes-associated cognitive impairment, oxidative stress and neuroinflammation in vivo and in vitro. *J Inflamm Res.* 2020. 13. 533–542. DOI: 10.2147/JIR.S273858
10. Silva-Rodrigues T., de-Souza-Ferreira E., Machado C.M. et al. Hyperglycemia in a type 1 Diabetes Mellitus model causes a shift in mitochondria coupled-glucose phosphorylation and redox metabolism in rat brain. *Free Radic Biol Med.* 2020. 160. 796-806. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.09.017
11. Bykov Yu.V., Baturin V.A. Cognitive impairment in type 1 diabetes mellitus. *Siberian Scientific Medical Journal.* 2023. 43(1). 4–12. DOI: 10.18699/SSMJ20230101. in Russian.
12. Pivari F., Mingione A., Brasacchio C., Soldati L. Curcumin and Type 2 Diabetes Mellitus: Prevention and Treatment. *Nutrients.* 2019. 11(8). 1837. DOI: 10.3390/nu11081837
13. Rahmani G., Farajdokht F., Mohaddes G. et al. Garlic (*Allium sativum*) improves anxiety- and depressive-related behaviors and brain oxidative stress in diabetic rats. *Arch Physiol Biochem.* 2020. 126(2). 95-100. DOI: 10.1080/13813455.2018.1494746
14. Pereira M.M., de Moraes H., Santos Silva E.D. et al. The antioxidant gallic acid induces anxiolytic-, but not antidepressant-like effect, in streptozotocin-induced diabetes. *Metab Brain Dis.* 2018. 33(5). 1573-1584. DOI: 10.1007/s11011-018-0264-9
15. Gasparin A.X., Rosa E.S., Alves Jesus C. H. et al. Bixin attenuates mechanical allodynia, anxious and depressive-like behaviors associated with experimental diabetes counteracting oxidative stress and glycated hemoglobin. *Brain Res.* 2021. 1767. 147557. DOI: 10.1016/j.brainres.2021.147557
16. Okla M.K., Alamri S.A., Alatar A.A. et al. Antioxidant, Hypoglycemic, and Neurobehavioral Effects of a Leaf Extract of *Avicennia marina* on Autoimmune Diabetic Mice. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019. 2019. 1263260. DOI: 10.1155/2019/1263260
17. Darenskaya M.A., Kolesnikova L.I., Kolesnikov S.I. Oxidative Stress: Pathogenetic Role in Diabetes Mellitus and Its Complications and Therapeutic Approaches to Correction. *Bull Exp Biol Med.* 2021. 171(2). 179-189. DOI: 10.1007/s10517-021-05191-7
18. Luna R., Manjunatha R.T., Bollu B. et al. A Comprehensive Review of Neuronal Changes in Diabetics. *Cureus.* 2021. 13(10). 19142. DOI: 10.7759/cureus.19142
19. Infante-Garcia C., Garcia-Alloza M. Review of the Effect of Natural Compounds and Extracts on Neurodegeneration in Animal Models of Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci.* 2019. 20(10). 2533. DOI:

- 10.3390/ijms20102533
20. Farbood Y., Ghaderi S., Rashno M. et al. Sesamin: A promising protective agent against diabetes-associated cognitive decline in rats. *Life Sci.* 2019. 230. 169-177. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.05.071
 21. Chen R., Shi J., Yin Q. et al. Morphological and pathological characteristics of brain in diabetic encephalopathy. *J. Alzheim. Dis.* 65 (2018) 15–28, DOI: 10.3233/JAD-180377.
 22. Bykov Yu.V. Oxidative stress and diabetic encephalopathy: pathophysiological aspects. *Modern problems of science and education.* 2022. 6-2. DOI: 10.17513/spno.32314
 23. Guo Y., Zhang C., Wang C. et al. Thioredoxin-1 Is a Target to Attenuate Alzheimer-Like Pathology in Diabetic Encephalopathy by Alleviating Endoplasmic Reticulum Stress and Oxidative Stress. *Front Physiol.* 2021. 12. 651105. DOI: 10.3389/fphys.2021.651105
 24. Kodumuri P.K., Thomas C., Jetty R., Pandey A.K. Fenugreek seed extract ameliorates cognitive deficits in streptozotocin-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2019. 30(4). 1–11. DOI: 10.1515/jbcpp-2018-0140
 25. Bell D.S.H. Diabetic Mononeuropathies and Diabetic Amyotrophy. *Diabetes Ther.* 2022. 13(10). 1715-1722. doi: 10.1007/s13300-022-01308-x
 26. Agochukwu-Mmonu N., Pop-Busui R., Wessells H., Sarma AV. Autonomic neuropathy and urologic complications in diabetes. *Auton Neurosci.* 2020. 229. 102736. DOI: 10.1016/j.autneu.2020.102736
 27. Sharifi-Rad M., Kumar N.V., Zucca P. et al. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol.* 2020. 11. 694. DOI: 10.3389/fphys.2020.00694
 28. Janciauskiene S. The Beneficial Effects of Antioxidants in Health And Diseases. *Chronic Obstr Pulm Dis.* 2020. 7(3). 182-202. DOI: 10.15326/jcopdf.7.3.2019.0152
 29. Bykov Yu.V., Baturin V.A. The role of oxidative stress in the pathophysiology of type 1 diabetes mellitus. *Pathogenesis.* 2022. 20(4). 35-39. DOI: 0000-0003-4705-3823
 30. Sidiropoulou G.A., Metaxas A., Kourti M. Natural antioxidants that act against Alzheimer's disease through modulation of the NRF2 pathway: a focus on their molecular mechanisms of action. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023. 14. 1217730. DOI: 10.3389/fendo.2023.1217730
 31. Qi X., Jha S.K., Jha N.K. et al. Antioxidants in brain tumors: current therapeutic significance and future prospects. *Mol Cancer.* 2022. 21(1). 204. DOI: 10.1186/s12943-022-01668-9
 32. Clemente-Suárez V.J., Bustamante-Sanchez A., Mielgo-Ayuso J. Antioxidants and Sports Performance. *Nutrients.* 2023. 15(10). 2371. DOI: 10.3390/nu15102371
 33. Hemmati A.A., Alboghobeish S., Ahangarpour A. Effects of cinnamic acid on memory deficits and brain oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic mice. *Korean J. Physiol. Pharmacol.* 2018. 22. 257–267. DOI: 10.4196/kjpp.2018.22.3.257
 34. Adefegha S.A., Dada F.A., Oyeleye S.I., Oboh G. Effects of berberine on cholinesterases and monoamine oxidase activities, and antioxidant status in the brain of streptozotocin (STZ)-induced diabetic rats. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2021. 33(4). 389-397. DOI: 10.1515/jbcpp-2020-0173
 35. Seung T.W., Park S.K., Kang J.Y. et al. Ethyl acetate fraction from *Hibiscus sabdariffa* L. attenuates diabetes-associated cognitive impairment in mice. *Food Res Int.* 2018. 105. 589–598. DOI: 10.1016/j.foodres.2017.11.063
 36. Arnold S.E., Arvanitakis Z., Macauley-Rambach S.L. Brain insulin resistance in type 2 diabetes and Alzheimer disease: concepts and conundrums. *Nat Rev Neurol.* 2018. 14. 168–181. DOI: 10.1038/nrneurol.2017.185
 37. Pesce M., Tatangelo R., La Fratta I. et al. Aging-related oxidative stress: Positive effect of memory training. *Neuroscience.* 2018. 370. 246–255. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2017.09.046
 38. Bari A., Shah S.M., Al-Joufi F.A. et al. Effects of *Artemisia macrocephala* Jacquem on Memory Deficits and Brain Oxidative Stress in Streptozotocin-Induced Diabetic Mice. *Molecules.* 2022. 27(8). 2399. DOI: 10.3390/molecules27082399
 39. Marefati N., Abdi T., Beheshti F. et al. *Zingiber officinale* (Ginger) hydroalcoholic extract improved avoidance memory in rat model of streptozotocin-induced diabetes by regulating brain oxidative stress.

- Horm Mol Biol Clin Investig. 2021. 43(1). 15-26. DOI: 10.1515/hmbci-2021-0033
40. Pathak R., Sachan N., Chandra P. Mechanistic approach towards diabetic neuropathy screening techniques and future challenges: A review. Biomed Pharmacother. 2022. 150. 113025. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113025
41. Viollet B., Guigas B., Sanz Garcia N. et al. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. Clin Sci (Lond). 2012. 122. 253–70. DOI: 10.1042/CS20110386
42. Domínguez R.O., Marschoff E.R., González S.E. et al. Type 2 diabetes and/or its treatment leads to less cognitive impairment in Alzheimer's disease patients. Diabetes Res Clin Pract. 2012. 98. 68–74. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.05.013
43. Patrone C., Eriksson O., Lindholm D. Diabetes drugs and neurological disorders: new views and therapeutic possibilities. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014. 2(3). 256-62. DOI: 10.1016/S2213-8587(13)70125-6
44. Miller B.W., Willett K.C., Desilets A.R. Rosiglitazone and pioglitazone for the treatment of Alzheimer's disease. Ann Pharmacother. 2011. 45. 1416–24. DOI: 10.1345/aph.1Q238
45. Salcedo I., Tweedie D., Li Y., Greig N.H. Neuroprotective and neurotrophic actions of glucagon-like peptide-1: an emerging opportunity to treat neurodegenerative and cerebrovascular disorders. Br J Pharmacol. 2012. 166. 1586–99. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2012.01971.x
46. Rafiullah M., Siddiqui K. Pharmacological Treatment of Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. CNS Neurol Disord Drug Targets. 2022. 21(10). 884-900. DOI: 10.2174/1871527320666210303111939
47. Cheng Y.C., Chiu Y.M., Dai Z.K., Wu B.N. Loganin Ameliorates Painful Diabetic Neuropathy by Modulating Oxidative Stress, Inflammation and Insulin Sensitivity in Streptozotocin-Nicotinamide-Induced Diabetic Rats. Cells. 2021. 10(10). 2688. DOI: 10.3390/cells10102688
48. Piao F., Gao B., Yuan X. et al. Taurine Ameliorates Oxidative Stress in Spinal Cords of Diabetic Rats via Keap1-Nrf2 Signaling. Adv Exp Med Biol. 2022. 1370. 235-242. DOI: 10.1007/978-3-030-93337-1_23