

Предикторы развития энцефалопатии у пациентов с сахарным диабетом

Ю.Г. САМОЙЛОВА, М.В. НОВОСЕЛОВА*, А.К. КОСТЮНИНА, Э.Д. ПИРМАГОМЕДОВА, А.В. ЛАТЫПОВА

Predictors of the development of encephalopathy in the patients presenting with diabetes mellitus

YU.G. SAMOILOVA, M.V. NOVOSELOVA, A.K. KOSTYUNINA, E.D. PIRMAGOMEDOVA, A.V. LATYPOVA

ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск

Представлен обзор отечественных и зарубежных публикаций. Сахарный диабет (СД) в настоящее время является глобальной медико-социальной, психологической и экономической проблемой, что обусловлено высокой частотой его сосудистых осложнений, приводящих к ранней инвалидизации пациентов. Одним из тяжелых осложнений СД является энцефалопатия (ЭП), которая значительно снижает качество жизни. Маркеры и критерии диагностики ЭП недостаточно определены. В качестве ее предикторов рассматриваются нейроспецифические белки.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа, энцефалопатия, качество жизни, нейроспецифические белки.

The present review encompasses the data from the Russian-language and foreign publications. Diabetes mellitus (DM) is currently considered to be a global socio-medical, psychological, and economic problem due to the high frequency of vascular complications resulting in early invalidization of the patients. Encephalopathy (EP) is one of the most severe complications of DM leading to the substantial deterioration of the quality of life. Both the markers and the diagnostic criteria of EP remain to be determined. Certain neurospecific proteins are believed to be predictors of this pathology.

Key words: type 1 diabetes mellitus, encephalopathy, quality of life, neurospecific proteins.

Сахарный диабет (СД) в настоящее время является глобальной психологической, социальной и экономической проблемой. По данным IDF (2012), во всем мире СД страдают 371 млн человек. По прогнозам ВОЗ, за период 2005—2030 гг. число случаев смерти от диабета увеличится в 2 раза.

Анализ данных федерального регистра показал, что распространенность СД 1-го типа (СД1) за 10 лет у детей выросла на 35,7% (с 59,4 до 80,6% на 100 тыс. детского населения); у подростков — на 68,9% (с 108,5 до 183,5% на 100 тыс.), у взрослых — на 2,36% (с 224,5 до 229,8% на 100 тыс.) [1]. Основные тенденции в динамике эпидемиологических показателей СД1 у детей в РФ сопоставимы со средними показателями мирового среднегодового прироста заболеваемости (2,8%) [2].

Хотя СД1 составляет лишь 10% от всех больных СД, протекает он особенно тяжело и сопровождается развитием сосудистых осложнений. СД1 в детском и подростковом возрасте уже на ранних стадиях является фактором риска развития хронической цереброваскулярной патологии и проявляется как клиническими неврологическими синдромами, так и субклиническими нарушениями ЦНС, выявляющимися при нейропсихологическом, нейрофизиологическом и биохимическом исследованиях [3]. Медицинскую и социально-экономическую значимость этой про-

блемы трудно переоценить, учитывая распространенность СД и частоту поражений нервной системы, что приводит к колоссальным материальным затратам на лечение и социальное обеспечение таких пациентов. Частота поражений нервной системы при СД коррелирует с длительностью заболевания, его тяжестью и возрастом больных [4]. Значимая роль отводится ранней идентификации энцефалопатии (ЭП), с учетом прогрессирующего характера поражения мозговых структур. Даже легкие или умеренные нарушения двигательной, эмоционально-волевой и когнитивной сферы приводят к социальной и бытовой дезадаптации, что снижает комплаентность больных в отношении врачебных рекомендаций. Качество жизни (КЖ) больных СД и их семей является более низким, чем в общей популяции [5—7]. Параметры КЖ могут стать определяющими факторами в способности индивида управлять своим заболеванием и обеспечивать самоконтроль.

Наибольшее влияние на КЖ при СД1 в детском и подростковом возрасте оказывают психоэмоциональные особенности больных, режимы инсулинотерапии, типы отношения к болезни [8]. Негативное влияние СД1 отмечено в отношении таких аспектов КЖ, как свобода питания, трудовая деятельность, физические возможности и беспокойство о будущем. Среди факторов, опосредующих влияние СД,

выделяют компенсацию углеводного обмена, осложнения, поведение пациента, связанное с заболеванием, частоту самоконтроля гликемии, а также гендерный фактор [9].

ЭП «в чистом виде» встречается лишь у больных СД1 (в 80,7% случаев), поскольку ее развитие обусловлено преимущественно неэффективным метаболическим контролем [10, 11]. Термин «диабетическая энцефалопатия» (ДЭ) предложен R. DeJong в 1950 г. Под ДЭ понимают стойкую церебральную патологию, возникающую под воздействием обменных и сосудистых нарушений, которая клинически проявляется неврозоподобными и психоподобными дефектами, органической неврологической и вегетативной симптоматикой. ДЭ включает характерные биохимические, электрофизиологические и морфологические изменения, которые могут привести к когнитивному дефициту и значительно снижают КЖ как самого больного, так и его близких [12]. По классификации Е.В. Шмидта (1985), ЭП представляет собой прогрессирующее диффузное мелкоочаговое поражение головного мозга, проявляющееся сочетанием симптомов очагового поражения и астенических симптомов. Клинический полиморфизм ДЭ дает основание предполагать существование как минимум нескольких патофизиологических механизмов ее формирования. Патогенез ДЭ связывают с двумя основными компонентами — метаболическим и сосудистым. Развитие микроангиопатии опосредовано накоплением в сосудистой стенке ЛПНП, активизацией процессов ПОЛ, увеличением образования свободных радикалов, подавлением синтеза простаглицина, обладающего антиагрегантным и сосудорасширяющим действием [12, 13]. Прогрессирование микроангиопатии приводит к снижению эндоневрального кровотока с развитием гипоксии, способствующей переключению энергетического метаболизма нервной ткани на малоэффективный анаэробный гликолиз, в процессе которого из одной молекулы глюкозы образуется лишь две молекулы АТФ, тогда как в реакции аэробного гликолиза — 38 молекул. В результате в нейронах снижается концентрация фосфокреатинина, возрастает содержание лактата, что приводит к развитию кислородного и энергетического голодания нервной ткани. Снижение эндоневральной микроциркуляции и усугубление нарушений функции нервных волокон способствует уменьшению синтеза и увеличению разрушения оксида азота (NO), обладающего вазодилатирующим действием, что может стать одной из причин развития артериального спазма, являющегося важным патогенетическим механизмом развития артериальной гипертензии при СД. Помимо патогенетической значимости нарушений эндоневрального кровотока, важную роль играют и метаболические расстройства. Установлено, что снижение скорости прове-

дения импульса по миелиновым волокнам обусловлено патологически высокой внутриаксональной концентрацией ионов Na^+ , в развитии которой основная роль принадлежит снижению активности тканевой Na^+/K^+ -АТФазы, что вызывает вторичные сосудистые нарушения, расстройства нейротрофики, нейротоксикоз и, как следствие, структурное изменение нейронов, а также нарушение скорости проведения возбуждения по нерву [12]. СД вносит большой вклад в потерю белого вещества головного мозга [13, 14].

Не вызывает сомнений взаимосвязь остро или хронически развивающихся изменений ЦНС с гипер- или гипогликемией. М.Р. Чуйко и соавт. [16] показали, что клинические проявления ЭП особенно характерны для пациентов с частыми гипогликемическими состояниями, дебютируя в возрасте 26—35 лет. I. Brands [10] в своей книге «Diabetes and the brain» описал одну из патогенетических причин когнитивных расстройств при СД, которой является гипергликемия.

На моделях животных с индуцированным СД1 показано, что дефицит инсулина играет важную роль в апоптозе нейронов, а также в развитии дегенеративных явлений в белом веществе головного мозга [17]. Базисными механизмами, лежащими в основе осложнений СД, являются активизация полиолового и гексозаминового путей метаболизма глюкозы, образование конечных продуктов избыточного гликирования белков, повышение содержания различных изоформ протеинкиназы С. Большинство известных метаболических и сосудистых механизмов развития экстра- и интрацеллюлярной патологии при поздних осложнениях СД обеспечивают гиперпродукцию супероксида в митохондриях. Таким образом, основной причиной формирования поздних осложнений, в том числе и ЭП, является оксидантный стресс — нарушение равновесия между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантных ферментов, которое при СД снижено.

Для диагностики ЭП чаще используются психологические опросники, которые не исключают субъективизм в оценке результатов. Поэтому ведется поиск диагностических биомаркеров повреждения головного мозга [10, 17, 31, 32]. В настоящее время такими биомаркерами считают нейроспецифические белки (НСБ), которые изменяются количественно при различных заболеваниях [18]. Среди них наиболее изученными являются: нейроспецифическая енолаза (НСЕ) — маркер нейронов, глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), белок S100 (изоформы — S100A1 и S100B) — маркеры гибели астроцитов и основной белок миелина (MBP) — маркер повреждения олигодендроцитов. Повышение НСБ в крови указывает на повреждение нервной ткани и позволяет дать прижизненную

характеристику состояния ЦНС и оценить динамику нейродегенеративного процесса [19].

В работах В. Danna и соавт. [20] имеются сведения о роли белков S100A1 и S100B в развитии ЭП при СД. В последние годы определение этих белков все более активно используется для диагностики повреждения мозговой ткани при нарушениях мозгового кровообращения. Повышение концентрации S100A1 и S100B коррелирует с объемом поражения мозга. Белок S100B продуцируется преимущественно астроцитами мозга и является маркером активации астроглии, опосредуя свои эффекты взаимодействием с рецепторами конечных продуктов гликозилирования. Показано, что S100B проявляет нейротрофическую активность при физиологической концентрации и нейротоксическую — при высокой концентрации. Белок S100B рассматривается как один из узловых молекулярных компонентов сложных внутриклеточных систем, обеспечивающих функциональный гомеостаз клеток мозга путем сопряжения и интеграции разноплановых метаболических процессов [21].

Таким образом, изоформы белка S100 представляют собой наиболее универсальные из известных макромолекул, участвующих в регуляции практически всех основных мембранных, цитоплазматических и ядерных метаболических процессов, связанных с обеспечением механизмов восприятия и интеграции поступающей в нервную систему информации [21, 22], в ответе генов раннего реагирования, в реализации генетических программ апоптоза и антиапоптозной защиты [23]. У трансгенных мышей с гиперпродукцией S100B выявлены дефекты функции гиппокампа и нарушение кратковременной памяти, частичное снижение способности решать пространственные задачи [24—27]; кроме того, у них нарушена адаптация к новой обстановке, но при этом усиливается редукция тревоги (по данным ряда поведенческих тестов) [27—29, 31]. М. Rothermundt и соавт. [29] показали, что уровень S100B повышен у больных с легкой/умеренной депрессией, его содержание в сыворотке увеличивалось и у пациентов с меланхолическим подтипом депрессии в отличие от немеланхолического [31]. Повышение уровня S100B в крови у больных СД можно рассматривать как результат развития реактивного глиоза и повышенной проницаемости гематоэнцефалического барьера, вызванных гипергликемией и церебральной гипоксией. Таким образом, повышение уровня S100B связано преимущественно с дисциркуляторными нарушениями, что с высокой степенью вероятности подтверждает преимущественную активацию реактивного глиоза при СД. Следовательно, тяжесть поражения ЦНС при данном заболевании в определенной мере обусловлена особенностями реакции структур мозга на гипоксию и метаболический стресс, делая определенные участки ЦНС

(прежде всего мезэнцефальные) наиболее уязвимыми при прочих равных условиях, особенно при кетоацидозе, что подтверждают Е. McIntyre и соавт. [30], которые рекомендуют использовать S100 в качестве биомаркера повреждения головного мозга.

О.З. Пузикова и соавт. [32] нашли, что высокое содержание белка S100B в сыворотке детей и подростков с СД находится в прямой зависимости от степени выраженности церебральных нарушений и уровня десатурации в период ночного сна, а также от времени проведения слухового импульса в срединных структурах мозга. Между уровнем этого белка и скоростью кровотока в передней и задней мозговых артериях обнаружена обратная зависимость, что свидетельствует о связи усиленного реактивного астроцитоза при СД с гипоксическими, дисциркуляторными процессами и ухудшением нейрофизиологических параметров в ЦНС. М. Strachan и соавт. [33] показали, что концентрация HSE и S100 может играть прогностическую роль в развитии неврологического дефицита. Так, у 2 из 3 пациентов, которые умерли вследствие эпизодов гипогликемии, концентрации этих маркеров были значительно повышены. М. Novsepyan и соавт. [34] нашли, что сывороточные уровни S100B и HSE при СД1 не имели существенных различий, однако было отмечено значительное увеличение антител к HSE.

Ключевым патогенетическим механизмом ЭП некоторые авторы считают развитие дисрегуляции серотонинергической, норадренергической систем, а также системы эндогенных опиоидных пептидов мозга. Томскими учеными [35] получены результаты, свидетельствующие о повышении уровня HSE в 1,64 раза и уменьшении серотонина в 1,66 раза в крови у пациентов с СД1 по сравнению с контролем. Выявленность нарушений зависела от степени компенсации углеводного обмена. Авторы [35] предположили, что хроническая гипергликемия при СД1 способствует формированию условий для повреждения не только клеток эндотелия сосудов, но и цитомембран клеток мозга, что сопровождается появлением в крови некоторых специфических для мозга пептидов, в частности HSE. Повышенный уровень HSE в крови являлся доказательством повреждения нейрональных мембран, свидетельствуя о дисфункции мозговых структур, усугубляющейся с увеличением длительности СД1.

К.А. Павлов [36] опубликовал сведения о белке промежуточных филаментов астроцитов (GFAP), который высоко специфичен для мозга и высвобождается только в случае некротической смерти клеток и цитолиза. Практически любой патологический процесс в ЦНС приводит к выраженной активации астроглиального компонента нервной ткани. Наиболее ярким проявлением реактивного астроглиоза на молекулярно-биологическом уровне является резкое увеличение экспрессии GFAP в активиро-

ванных астроцитах. Дальнейшее развитие патологического процесса приводит к гибели реактивных астроцитов, вследствие чего нарушается резистентность клеточной мембраны, и GFAP оказывается в межклеточной жидкости, откуда элиминируется в кровотоки и ликвор пациента. Появление GFAP в биологических жидкостях организма возможно лишь при нарушении резистентности гематоэнцефалического барьера и несостоятельности эндотелия сосудов [37, 38]. Уровень GFAP в биологических жидкостях напрямую зависит от количества погибших или поврежденных астроцитов, что, в свою очередь, отражает степень выраженности нейродегенераторного процесса [39]. E. Coleman и соавт. [40] показали, что при стрептозоциновом диабете у крыс возрастает уровень GFAP в гипокампе, мозжечке и белом веществе. С другой стороны, индуцированный СД *in vivo* ингибировал активность астроцитов и, тем самым, уменьшал уровень GFAP [41]. Колебания уровня данного белка зависят от длительности патологического процесса [42]. Дан-

ные о содержании GFAP в различных областях головного мозга в эксперименте неоднозначны [43, 44]. Таким образом, роль GFAP в качестве маркера остается недостаточно изученной.

В настоящее время активно изучается такой маркер повреждения головного мозга как МВР. В.П. Чехонин и соавт. [45] нашли высокий уровень МВР у детей с ЭП. В исследовании итальянских ученых впервые сообщается, что содержание двух изоформ МВР (18,5 и 21,5 кДа) уменьшается в спинном мозге у крыс со стрептозоциновым диабетом [46]. При СД1 наблюдалось повышение уровня аутоантител к МВР класса IgG и IgM, которое зависело от длительности заболевания [47].

Таким образом, несмотря на разнообразие маркеров повреждения головного мозга, их роль в развитии и прогрессировании ЭП при СД не установлена. Необходимы дальнейшие исследования с целью создания алгоритма диагностики этого состояния [48—50].

ЛИТЕРАТУРА

1. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации. Сахарный диабет 2011; 1: 15—18.
2. Ширяева Т.Ю., Андрианова Е.А., Сунцов Ю.И. Динамика заболеваемости и распространенности сахарного диабета 1-го типа у детей в Российской Федерации в 2001—2007 гг. Сахарный диабет 2006; 3: 6—11.
3. Балаболкин М.И. Диабетология. М: Медицина 2000.
4. Самойлова Ю.Г., Семке В.Я., Белокрылова М.Ф., Олейник О.А., Энгерт А.В. Влияние психологических факторов на достижение компенсации сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрастах. Сиб вестн психиат и наркол 2010; 1: 35—40.
5. Чугунова Л.А., Семенова И.В., Шестакова М.В. Ранняя диагностика хронической ишемии мозга с применением современных иммуновоспалительных маркеров и инструментальных методов у больных с сахарным диабетом: пособие для врачей. М 2007.
6. Старостина Е.Г. Биомедицинские и психосоциальные аспекты сахарного диабета и ожирения: взаимодействие врача и пациента и пути его оптимизации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2003.
7. Jacobsonde A.M., Groot M., Samson J.A. The evaluation of two measures of quality of life in patients with type I and type II diabetes. Diabetes Care 1994; 17: Issue 4: 267—274.
8. Самойлова Ю.Г., Олейник О.А. Интегральные показатели качества жизни детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа. Педиатрия 2010; 89: 5: 57—63.
9. Шишкина Т.М. Аутоантитела к основному белку миелину у детей с диабетической нейропатией. Сиб мед журн 2005; 50—52.
10. Brands J. Diabetes and the brain: Cognitive performance in type 1 and type 2 diabetes mellitus. New York: Gildeprint Drukkerijen B.V. 2007.
11. Маркин С.П. Проявления сахарного диабета. Consilium Medicum (Неврология/ревматология) 2011; 1: 60—63 (приложение).
12. Trudeau F, Gagnon C., Massicotte G. Hippocampal synaptic plasticity and glutamate receptor regulation: influences of diabetes mellitus. Eur J Pharmacol 2004; 490: 177—186.
13. Lechuga-Sancho A.M., Arroba A.I., Frago L.M., García-Cáceres C., de Céliz A.D., Argente J., Chowen J.A. Reduction in the number of astrocytes and their projections is associated with increased synaptic protein density in the hypothalamus of poorly controlled diabetic rats. Endocrinology 2006; 147: 11: 5314—5324.
14. Palo J., Reske-Nielsen E., Riekkinen P. Enzyme and protein studies of demyelination in diabetes. J Neurol Sci 1977; 33: 1—2: 171—178.
15. Сенаторова А.С., Карпенцев Ю.И., Кравчун Н.А., Казаков А.В., Рига Е.А., Макеева Н.И., Чайченко Т.В. Сахарный диабет: от ребенка до взрослого: монография. Харьков: ХНМУ 2009.
16. Чуйко М.Р., Бодыхов М.К., Скворцова В.И. Характеристика и особенности течения энцефалопатии при инсулинзависимом сахарном диабете. Журн неврол и психиатр 2010; 5: 4—8.
17. Biessels G.J., Luchsinger J.A. Pathobiology of Diabetic Encephalopathy in Animal Models. Diabetes and the Brain Contemporary Diabetes. New York: Springer LLC, 2010; 409—431.
18. Гришанова Т.Г., Будаев А.В., Григорьев Е.В. Повреждение головного мозга при тяжелой травме: значимость клинических шкал и нейрональных маркеров. Медицина неотложных состояний 2011; 32—33.
19. Нечунаева Е.В. Иммуно-биохимические показатели в ранней диагностике хронической ишемии головного мозга: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Екатеринбург 2010.
20. Zimmer D.B., Weber D.J. The Calcium-Dependent Interaction of S100B with Its Protein Targets. Cardiovasc Psychiat Neurol 2010; 2010: 1—18.

21. Белок S100 URL. <http://humbio.ru/humbio/ishemia/000d3ac2.htm> (дата обращения 06.01.2013)
22. Грудень М.А., Сторожева З.И., Шерстнев В.В. Регуляторные антитела к нейротрофическим факторам: клинико-экспериментальное исследование. В кн.: Нейроиммунопатология. М 1999; 19—20.
23. Scotto C., Deloulme J.C., Rousseau D., Chambaz E., Baudier J. Calcium and S100B regulation of p53-dependent cell growth arrest and apoptosis. *Mol Cell Biol* 1998; 18: Issue 7: 4272—4281.
24. Friend W.C., Clapoff S., Landry C., Becker L.E., O'Hanlon D., Allore R.J., Brown I.R., Marks A., Roder J., Dunn R.J. Cell-specific expression of high levels in human S100 β transgenic mouse brain is dependent of gene dosage. *J Neurosci* 1992; 12: 4337—4346.
25. Gerlai R., Wojtowicz J.M., Marks A., Roder J. Over expression of a calcium-binding protein, S100L, in astrocytes alters synaptic plasticity and impairs spatial learning in transgenic mice. *Learn Mem* 1995; 2: 26—39.
26. Whitaker-Azmitia P.M., Wingate M., Borella A., Gerlai R., Roder J., Azmitia E. Transgenic mice overexpressing the neurotrophic factor S-100 β show neuronal cytoskeletal and behavioral signs of altered aging processes: implications for Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Brain Res* 1997; 776: 378—381.
27. Winocur G., Roder J., Lobaugh N. Learning and memory in S100- β transgenic mice: an analysis of impaired and preserved function. *Neurobiol Learn Mem* 2001; 75: 230—243.
28. Grabe H.J., Ahrens N., Rose H.J., Kessler C., Freyberger H.J. Neurotrophic factor S100beta in major depression. *Neuropsychobiology* 2001; 44: 88—90.
29. Rothermundt M., Arolt V., Wiesmann M., Missler U., Peters M., Rudolf S., Kirchner H. S-100B is increased in melancholic but not in non-melancholic major depression. *J Affect Dis* 2001; 66: 89—93.
30. McIntyre E.A., Perros P. Serum S-100beta protein as a biochemical marker for cerebral oedema complicating severe diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2001; 18: 12: 1008R.
31. Roder G.J. Abnormal exploratory behavior in transgenic mice carrying multiple copies of the human gene for S100 β . *J Psychiatr Neurosci* 1995; 20: 105—112.
32. Пузикова О.З. Клинико-патогенетические аспекты формирования церебральных нарушений при сахарном диабете 1-го типа у детей и подростков. *Международный эндокринологический журнал* 2010; 8: 32.
33. Strachan M.W., Abraha H.D., Sherwood R.A., Lammie G.A., Deary I.J., Ewing F.M., Perros P., Frier B.M. Evaluation of serum markers of neuronal damage following severe hypoglycaemia in adults with insulin-treated diabetes mellitus. *Diabet Metabol Res Rev* 1999; 15: 1: 5—12.
34. Novsepyan M.R., Haas M.J., Boyajyan A.S., Guevorkyan A.A., Mamikonyan A.A., Myers S.E., Mooradian A.D. Astrocytic and neuronal biochemical markers in the sera of subjects with diabetes mellitus. *Neurosci Lett* 2004; 21: 369: 3: 224—227.
35. Самойлова Ю.Г., Семке В.Я., Белокрылова М.Ф., Олейник О.А., Эверт А.В. Влияние психологических факторов на достижение компенсации сахарного диабета 1-го типа в детском и подростковом возрастах. *Сиб вестн психиатр и наркол* 2010; 1: 35—40.
36. Павлов К.А. Получение и иммунохимический анализ рекомбинантного глиофибрилярного кислого протеина: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. М 2009.
37. Blennow M., Hagberg H., Rosengren L. Glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid: a possible indicator of prognosis in full-term asphyxiated newborn infants? *Pediatr Res* 1995; 37: 260—264.
38. Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Е., Шепелева И.И., Бабич Г.Н. Моноклональные анти-GFAP антитела: полученные характеристика и иммуноферментный анализ. *БЭБМ* 2001; 8: 188—191.
39. Petzold A., Keir G., Green A.J.E., Giovannoni G., Thompson E.J. An ELISA for glial fibrillary acidic protein. *J Immunol Methods* 2004; 287: 169—177.
40. Coleman E., Judd R., Hoe L., Dennis J., Posner P. Effects of diabetes mellitus on astrocyte GFAP and glutamate transporters in the CNS. *Glia* 2004; 48: 2: 166—178.
41. Li Jing, Qingping He, Jian-Zhong Zhang, Andy Li P. Temporal Profile of Astrocytes and Changes of Oligodendrocyte-Based Myelin Following Middle Cerebral Artery Occlusion in Diabetic and Non-diabetic Rats. *Int J Biol Sci* 2013; 9: 2: 190—199.
42. Yang J., DeVisser A., Martinez J.A., Poliakov I., Rosales-Hernandez A., Ayer A., Garven A., Zaver S., Rincon N., Xu K., Tuor U.I., Schmidt A.M., Toth C. Differential impact of diabetes and hypertension in the brain: adverse effects in white matter. *Neurobiol Dis* 2011; 42: 3: 446—458.
43. Lechuga-Sancho A.M., Arroba A.I., Frago L.M., Pañeda C., García-Cáceres C., Delgado Rubín de Célix A., Argente J., Chowen J.A. Activation of the intrinsic cell death pathway, increased apoptosis and modulation of astrocytes in the cerebellum of diabetic rats. *J Neurocytol* 2005; 34: 1—2: 3—10.
44. Afsari Z.H., Renno W.M., Abd-El-Basset E. Alteration of glial fibrillary acidic proteins immunoreactivity in astrocytes of the spinal cord diabetic rats. *Anat Rec (Hoboken)*. 2008; 291: 4: 390—399.
45. Чехонин В.П., Гурина О.И., Дмитриева Т.Б., Семенова А.В., Савченко Е.А., Григорьев М.Э. Основной белок миелина, строение, свойства, функции, роль в диагностике демиелинизирующих заболеваний. *Биомед химия* 2000; 6: 549—563.
46. Lara S., Foland-Ross C., Thompson P.M., Sugar C.A., Madsen S.K., Shen J.K., Penfold C., Ahlf B.K., Rasser P.E., Fischer J., Yang Y., Townsend J., Bookheimer S.Y., Alshuler L.L. Investigation of Cortical Thickness Abnormalities in Lithium-Free Adults With Bipolar I Disorder Using Cortical Pattern Matching. *J Psychiatr* 2011; 168: 530—539.
47. Pesaresi M., Giatti S., Calabrese D., Maschi O., Caruso D., Melcangi R.C. Dihydroprogesterone increases the gene expression of myelin basic protein in spinal cord of diabetic rats. *J Mol Neurosci* 2010; 42: 2: 135—139.
48. Шишкова Ю.А., Мотовилин О.Г., Дивисенко С.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. Качество жизни больных сахарным диабетом 1-го типа молодого возраста. *Сахарный диабет* 2010; 4: 43—47.
49. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2-е изд. Под ред. И.И. Дедова, М.И. Шестаковой. М 2009.
50. Алимова И.Л., Козлова Л.В., Сухоруков В.С. Сердечно-сосудистые осложнения при сахарном диабете 1-го типа у детей и их коррекция. *Рос вестн перинатол и педиатр* 2004; 49: 4: 24—29.